

# 异甘草酸镁治疗混合型药物性肝损伤的疗效

张雪玲<sup>1</sup>, 袁琳卉<sup>1</sup>, 李伟娜<sup>2</sup> (1. 青岛市市立医院 药学部, 山东 青岛 266011; 2. 青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266011)

**摘要:** 目的 回顾性分析异甘草酸镁治疗混合型药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的临床疗效。方法 采用同期非随机对照法分析2014年1月至2016年12月于青岛市市立医院住院的60例混合型DILI患者的临床资料。对照组患者 (28例) 采用常规的保肝、降酶、退黄治疗, 治疗组患者 (32例) 在对照组的基础上加用异甘草酸镁 (200 mg/d, 静脉滴注) 治疗, 疗程均为4周。观察两组患者治疗1周、2周及4周后临床症状及生物化学指标的变化, 分析异甘草酸镁对混合型DILI的疗效。结果 治疗后两组患者的临床症状、体征和肝生物化学指标较治疗前均有显著改善。第1周开始, 治疗组患者血清AST、ALT水平的下降差值显著大于对照组 ( $P < 0.05$ ), GGT下降差值于第2周显著大于对照组 ( $P < 0.05$ ), ALP下降差值于治疗第4周显著大于对照组 ( $t = 5.439, P < 0.001$ )。治疗组的总有效率 (93.75%) 显著高于对照组 (75.00%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.118, P = 0.042$ )。结论 异甘草酸镁可加快混合型DILI患者血清AST、ALT、GGT和ALP水平的恢复, 疗效较好。

**关键词:** 肝功能损伤, 药物性; 异甘草酸镁; 临床疗效

## Clinical efficacy of Magnesium Isoglycyrrhizin on mixed drug-induced liver injury

ZHANG Xue-ling<sup>1</sup>, YUAN Lin-hui<sup>1</sup>, LI Wei-na<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 2. Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate clinical efficacy of Magnesium Isoglycyrrhizin on mixed drug-induced liver injury (DILI), retrospectively. **Methods** A retrospective non-randomly case-control study was carried out to analyze the clinical data of 60 patients who were diagnosed as mixed DILI in Qingdao Municipal Hospital from January 2014 to December 2016. The patients were divided into two groups depending on therapeutic regimens. Patients in control group were given conventional treatment such as liver protection, enzyme degradation and jaundice and patients in treatment group were given Magnesium Isoglycyrrhizin (200 mg/d, intravenous drip) on the basis of control group. The course of treatment was 4 weeks. Improvements of clinical manifestations and liver biochemical markers were observed at 1 week, 2 weeks and 4 weeks, the clinical efficacy of Magnesium Isoglycyrrhizin was also analyzed. **Results** After treatment, clinical symptoms and liver biochemical markers improved significantly in both groups. The drop-out values of AST and ALT of patients in treatment group were significantly higher than those of control group at 1 week ( $P < 0.05$ ). The drop-out values of GGT were significantly higher than those of control group at 2 weeks ( $P < 0.05$ ) and the drop-out value of ALP were significantly higher than that of control group at 4 weeks ( $t = 5.439, P < 0.001$ ). The total effective rate in treatment group (93.75%) was significantly higher than that of control group (75.00%), with statistical significance ( $t = 5.439, P < 0.001$ ). **Conclusion** Magnesium Isoglycyrrhizin is effective in the treatment of mixed DILI through promoting AST, ALT, GGT and ALP.

**Key words:** Liver injury, drug-induced; Magnesium Isoglycyrrhizin; Clinical efficacy

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由于药物自身的因素及代谢的产物、自身机体对药物的耐受低下或药物的敏感度增高所引起的肝脏损伤, 也称为药物性肝炎<sup>[1]</sup>。在我国, DILI的发

病率呈逐年上升的趋势<sup>[2,3]</sup>。DILI可分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型3种类型, 病情较轻者通常在停药后转归良好, 但病情严重的患者可能会进一步进展为急性肝功能衰竭, 其死亡风险约为10%<sup>[4]</sup>。关于DILI的治疗, 目前除了停药外尚无特效的方法。我国食品药品监督管理局最近批准异甘草酸镁可用

于急性ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI的治疗,但是药物的确切疗效尚有待高级别的循证医学证据支持<sup>[5]</sup>。本研究通过同期研究,对异甘草酸镁美治疗混合型DILI的疗效进行回顾分析。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 连续收集2014年1月到2016年12月在青岛市市立医院住院的混合型DILI患者60例为研究对象,其中男32例,女28例,平均年龄为(46±16)岁。

**1.2 研究方法** 本研究采用回顾性同期非随机对照研究。治疗组患者(32例)在接受常规保肝、降酶、退黄药物的基础上加用异甘草酸镁治疗(200 mg/d,静脉滴注),疗程4周。对照组患者(28例)采用常规的保肝、降酶、退黄治疗,疗程4周。分析各组患者的一般临床资料、肝功能以及转归。

**1.3 入选标准** 根据2011年国际严重不良反应协会(International Severe Adverse Event Consortium, iSAEC)制定的DILI生物化学诊断标准:①ALT水平≥5倍正常值上限(upper limit of normal value, ULN);②无合并骨性疾病且ALP≥2×ULN;③ALT≥3×ULN且TBil≥2×ULN, ALP正常<sup>[6]</sup>。依据Danan方案将DILI分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型<sup>[7]</sup>。分型标准如下:①肝细胞损伤型:ALT≥3×ULN,且R≥5;②胆汁淤积型:ALP≥2×ULN,且R≤2;③混合型:ALT≥3×ULN, ALP≥2×ULN,且2<R<5。R=(ALT<sub>实测值</sub>/ALT<sub>ULN</sub>)/(ALP<sub>实测值</sub>/ALP<sub>ULN</sub>)<sup>[1]</sup>。入选患者年龄为18~65岁,性别不限,观察时间≥4周。

**1.4 排除标准** ①排除合并病毒性肝炎、巨细胞病毒感染、自身免疫性肝病、胆道阻塞及酒精性肝损伤的患者;②排除合并晚期肝硬化及肿瘤患者;③排

除已经明确其他原因导致的肝损伤患者。

**1.5 观察项目** ①临床症状:观察治疗前后患者症状与体征的变化,如疲乏、皮肤瘙痒、皮疹、消化道症状、尿黄等;②肝脏生物化学指标:ALT、AST、TBil、ALP、GGT。

**1.6 治疗判定** 有效:生物化学症状基本缓解或者消失,即ALT≤2×ULN, TBil≤5×ULN或下降至最高值的50%;无效:生物化学症状无明显缓解或TBil值无明显下降;显效:症状缓解, TBil、ALT水平介于有效、无效水平之间。

**1.7 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,非参数统计采用Wilcoxon秩和检验;两组率的比较采用 $\chi^2$ 检验以及Fisher精确概率法。多组均数采用单因素方差分析,非参数统计采用Kruskal-Wallis检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的基线特征** 治疗组和对照组患者的各项基线指标见表1,两组患者的年龄、性别、临床症状、体征及住院前的生物化学指标均无统计学差异。

**2.2 治疗前后生物化学指标的比较** 两组患者治疗后各项生物化学指标均显著好转,第1周开始,治疗组患者血清AST、ALT水平的下降差值显著大于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ),GGT下降差值于第2周起显著大于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ),ALP下降差值于治疗第4周显著大于对照组( $t=5.439, P < 0.001$ ),见表2。

**2.3 两组患者的疗效的比较** 治疗4周后,对照组总有效率为75%,治疗组总有效率为93.75%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.118, P=0.042$ ),见表3。

## 3 讨论

目前,DILI已成为临床常见的肝病,其发病率

表1 两组患者的基线特征

组别	性别 (男,例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	ALT ( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)	ALP ( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)	AST ( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)	GGT ( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)
治疗组( $n=32$ )	17	46±15	643.14±465.23	189.25±121.67	476.11±356.34	227.46±178.89
对照组( $n=28$ )	15	47±17	623.45±471.68	193.46±132.89	465.36±361.71	209.35±187.68
统计量值	$\chi^2=0.001$	$t=0.342$	$t=0.230$	$t=0.181$	$t=0.164$	$t=0.541$
$P$ 值	0.972	0.375	0.356	0.667	0.778	0.231

  

组别	TBil ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	临床症状及体征(例)				
		疲乏	皮肤瘙痒	皮疹	消化道症状	尿黄
治疗组( $n=32$ )	139.32±86.47	31	19	6	21	20
对照组( $n=28$ )	148.35±89.61	27	17	5	18	18
统计量值	$t=0.562$	$\chi^2=0.009$	$\chi^2=0.011$	$\chi^2=0.008$	$\chi^2=0.012$	$\chi^2=0.021$
$P$ 值	0.220	0.923	0.916	0.929	0.914	0.886

仅次于病毒性肝炎和脂肪性肝病（酒精性及非酒精性）<sup>[8]</sup>。DILI现已成为临床上的严重问题，不仅是药物审批失败以及药物退出市场的最常见原因，也是临床上不明原因肝损伤的重要原因之一，可引起目前已知几乎所有的急性、亚急性和慢性肝损伤类型<sup>[9]</sup>。据世界卫生组织统计，DILI已上升为全球肝病死亡原因的第5位，也是美国急性肝功能衰竭的首

要病因<sup>[9]</sup>。在我国，DILI的发病率呈逐年上升趋势，DILI患者占常见肝病患者的1%~5%，在急性肝炎患者中占10%<sup>[10]</sup>，约13%~30%的暴发性肝衰竭患者是由DILI引起的<sup>[11]</sup>。病情较轻的DILI患者通常在停药后会有良好的转归，但病情严重的患者一旦进展为急性肝功能衰竭，其病死率可达10%<sup>[12,13]</sup>。而目前关于DILI的治疗，临床上除了停药尚无特效的方法。

表2 两组患者治疗前后生物化学指标的对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT (U/L)			
	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周
治疗组 (n=32)	643.14 ± 465.23	207.36 ± 167.31	147.45 ± 141.21	57.21 ± 31.36
对照组 (n=28)	623.45 ± 471.68	267.00 ± 157.83	204.36 ± 147.81	103.42 ± 40.21
t值	0.230	1.682	1.743	7.019
P值	0.356	0.047	0.043	<0.001
组别	AST (U/L)			
	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周
治疗组 (n=32)	476.11 ± 356.34	163.56 ± 131.23	112.35 ± 67.41	67.21 ± 23.24
对照组 (n=28)	465.36 ± 361.71	206.34 ± 133.25	156.15 ± 72.14	89.25 ± 31.34
t值	0.164	1.772	3.436	4.376
P值	0.778	0.043	<0.001	<0.001
组别	ALP (U/L)			
	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周
治疗组 (n=32)	189.25 ± 121.67	127.43 ± 50.82	109.32 ± 47.31	67.21 ± 25.49
对照组 (n=28)	193.46 ± 132.89	136.52 ± 48.37	114.49 ± 48.00	101 ± 40.82
t值	0.181	1.004	0.594	5.439
P值	0.667	0.174	0.311	<0.001
组别	GGT (U/L)			
	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周
治疗组 (n=32)	227.46 ± 178.89	170.29 ± 128.52	137.25 ± 144.12	80.26 ± 60.12
对照组 (n=28)	209.35 ± 187.68	205.43 ± 104.89	189.96 ± 104.71	123.67 ± 78.87
t值	0.541	1.641	2.292	3.391
P值	0.231	0.056	0.015	<0.001
组别	TBil (μmol/L)			
	治疗前	治疗1周	治疗2周	治疗4周
治疗组 (n=32)	119.32 ± 86.47	104.36 ± 76.17	83.23 ± 49.36	36.21 ± 28.36
对照组 (n=28)	148.35 ± 89.61	105.36 ± 80.23	86.24 ± 50.31	34.49 ± 27.28
t值	0.562	0.170	0.331	0.339
P值	0.220	0.764	0.411	0.402

表3 两组患者的疗效比较

组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	死亡 (例)	总有效率 (%)
治疗组 (n=32)	22	8	1	1	93.75
对照组 (n=28)	11	10	7	0	75.00
$\chi^2$ 值	-	-	-	-	4.118
P值	-	-	-	-	0.042

注：“-”为无相关数据

本研究主要采用回顾性分析方法探讨异甘草酸镁治疗混合型DILI的临床疗效。

甘草酸作为甘草的有效成分之一,自1948年发现以来已进行了大量研究。目前认为,甘草酸有多重保护肝细胞的作用,主要包括抗氧化、抗炎、稳定细胞膜、抗肝脏毒物、调节免疫、抗肝纤维化、抗补体活性、抗变态反应、防止细胞凋亡、抑制 $\text{Ca}^{2+}$ 内流以及增加内源性类固醇产生等<sup>[14-20]</sup>,在临床上主要应用于保肝降酶治疗。

天然甘草中存在18H-甘草酸两种立体异构体,即18- $\alpha$ 甘草酸和18- $\beta$ 甘草酸。18- $\alpha$ 甘草酸在甘草中的含量较少,但其亲脂性较高,不良反应较少,抗炎作用及肝脏的靶向作用强<sup>[20]</sup>。异甘草酸镁是国内开发的18- $\alpha$ 甘草酸含量超过98%的一种药物,其抗氧化及保护肝细胞作用具有更好的效果,静脉注射后可通过血液循环而迅速在人体分布,其具有纯度高、起效快及作用持久的特点,与一般的甘草酸剂对比,安全性和疗效更佳,对各种类型的肝病均有较好的疗效<sup>[22,23]</sup>。

我国食品药品监督管理局最近批准异甘草酸镁可用于ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI的治疗,但是药物的确切疗效尚有待高级别的循证医学证据支持。因此,本研究以混合型DILI患者为研究对象,对照组采用常规的保肝、退黄、降酶治疗,治疗组在对照组的基础上加用异甘草酸镁进行治疗,观察治疗4周的临床疗效后发现,两组患者经治疗后肝脏生物化学指标较治疗前均有显著改善,但相比于对照组,治疗组患者血清AST、ALT、GGT、ALP水平改善更优,且治疗组的总有效率显著高于对照组。

综上,异甘草酸镁可以加快混合型DILI患者血清AST、ALT、GGT和ALP水平的恢复,对于混合型DILI的临床疗效佳。但本实验为回顾性研究,患者样本量较小,且是以本医院为中心的单一中心临床研究,该研究结果仍需进一步大样本、多中心、随机以及双盲的研究证实。

#### 参考文献

- [1] 于乐成,茅益民,陈成伟,等. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(11):1752-1769.
- [2] Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy [J]. Br J Clin Pharmacol,2016,82(1):238-248.
- [3] 赵海珍,其其格,乌云. 74例药物性肝损伤的临床分析[J/CD]. 中国

肝脏病杂志(电子版),2014,6(2):35-37.

- [4] Malnick S, Maor Y, Melzer E, et al. Severe hepatocytotoxicity linked to denosumab[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(1 Suppl):78-85.
- [5] 赵红,谢雯. 药物性肝损伤的治疗现状[J]. 中华肝脏病杂志,2016,11(24):804-806.
- [6] Pirmohamed M, Aithal GP, Behr E, et al. The phenotype and aridization project: improving pharmacogenetic studies of serious adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89:784-785.
- [7] Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, et al. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(1 Suppl):112-121.
- [8] Kotsampasakou E, Ecker GF. Predicting drug-induced cholestasis with the help of hepatic transporters-an in silico modeling approach[J]. J Chem Inf Model,2017,57(3):608-615.
- [9] 茅益民. 促进药物性肝损伤的转化研究[J]. 中华肝脏病杂志,2016,11(24):807-809.
- [10] Yang LX, Liu CY, Zhang LL, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced liver injury[J]. Chin Med J (Engl),2017,130(2):160-164.
- [11] Liu C, Fan H, Li Y, et al. Research advances on hepatotoxicity of herbal medicines in China[J]. Biomed Res Int,2016,2016:7150391.
- [12] Lu RJ, Zhang Y, Tang FL, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and related risk factors[J]. Exp Ther Med,2016,12(4):2606-2616.
- [13] 唐玉珍,陈竹,吴蓓,等. 169例急性药物性肝损伤的临床特征及易感因素分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(2):31-34.
- [14] Beskina OA, Abramov Alu, Gabdulkhakova AG, et al. Possible mechanisms of antioxidant activity of glycyrrhizic acid[J]. Biomed Khim,2006,52(1):60-68.
- [15] Wu YT, Shen C, Yin J, et al. Azathioprine hepatotoxicity and the protective effect of fiquodce and glycyahizic acid[J]. Phytother Res, 2006,20(8):640-645.
- [16] Rahrnan S, Sultana S. Chemopreventive activity of glycyrrhizin on lead acetate mediated hepatic oxidative stress and its hyperproliferative activity in Wistar rats[J]. Chem Biol Interact,2006,160(1):61-69.
- [17] Gumprecht E, Dahl R, Devereaux MW, et al. Licorice compounds glycyrrhizin and 18beta-glycyrrhetic acid are potent modulators of bile acid induced cytotoxicity in rat hepatocytes[J]. J Biol Chem,2005,280(11):10556-10563.
- [18] Abe M, Akbar, EHasebe, et al. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis[J]. J Gastroenterol, 2003,38(10):962-967.
- [19] 凌青霞,金宏慧,郑建铭,等. 甘草酸二铵脂质复合物肠溶胶囊与甘草酸二铵胶囊对照治疗慢性病毒性肝炎687例荟萃分析[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(6):411-415.
- [20] 张其胜,王吉耀,胡美玉. 甘草酸对肝纤维化Ito细胞I III型前胶原mRNA表达和胶原沉积的影响[J]. 中华肝脏病杂志,1999,7:164.
- [21] 田翠峰,温祺. 异甘草酸镁治疗重型肝炎的临床安全性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(4):104-106.
- [22] Yang J, Alvebratt C, Zhang P, et al. Enhanced release of poorly water-soluble drugs from synergy between mesoporous magnesium carbonate and polymers[J]. Int J Pharm,2017,525(1):183-190.
- [23] Jung EJ, Byun JM, Kim YN, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2017:1-29. doi:10.1080/14767058.2017.1317743. [Epub ahead of print]

收稿日期: 2017-04-08