论著

文章编号:1000-5404(2009)18-1806-03

复方甘草酸苷对重型肝炎的治疗作用及机制研究

刘潇聪[1],陈耀凯[1],李 晖[2],王宇明[1] ([1]第三军医大学西南医院全军感染病研究所,重庆 400038;[2]开封市第六人民医院,河南 开封 475000)

摘 要:目的 观察复方甘草酸苷对于重型肝炎的治疗作用并探讨其作用机制。**方法** 在综合支持疗法的基础上加用复方甘草酸苷注射液治疗重型肝炎患者30例,对照组仅采用相同的综合支持疗法,动态观察2组患者病死率、肝功能指标、血浆内毒素及多种炎性因子水平。**结果** 治疗第3周末,治疗组病死率为26.7%(8/30),对照组病死率为43.3%(13/30);治疗过程中治疗组患者血清ALT及AST水平显著低于对照组($P<0.01$);治疗第3周末,治疗组血清总胆红素水平及血浆凝血酶原时间均值显著低于对照组($P<0.05$);治疗后各时相点治疗组TNF-α水平均显著低于对照组($P<0.01$);治疗后第2、3周,治疗组患者血浆内毒素及IL-6水平显著低于对照组($P<0.01$)。**结论** 复方甘草酸苷用于治疗重型肝炎,可促进肝功能恢复,可能有助于降低病死率,其机制与降低患者血浆内毒素及细胞因子所致的继发性肝损伤有关。

关键词: 复方甘草酸苷;重型肝炎;内毒素
中图法分类号: R285.6;R512.6 **文献标识码:** A

Efficacy and mechanism of compound glycyrrhizin on serious hepatitis: report of 30 patients

LIU Xiao-cong[1], CHEN Yao-kai[1], LI Hui[2], WANG Yu-ming[1] ([1]Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]No. 6 People's Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475000, Henan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and mechanism of compound glycyrrhizin on patients with serious hepatitis. Methods Thirty patients who were hospitalized from August 2005 to June 2007 with diagnosed with serious hepatitis were enrolled into treatment group and treated by compound glycyrrhizin injection (80 to 100 ml per day, for 3 consecutive weeks) and common supporting medicines, while the other 30 patients in control group were treated only with same supporting medicines. Mortality, biochemical parameters, plasma levels of endotoxin and inflammatory factors in patients of both groups were observed during the treatment. Results By the end of three-week of treatment, 8 patients in the treatment group died with the mortality of 26.7% (8/30). Thirteen patients died in the control group and the mortality was 43.3% (13/30). Serum ALT and AST levels in treatment group were significantly lower than those of control group during the treatment. The average level of serum total bilirubin and plasma prothrombin time in treatment group was lower than those of control group by end of the third treatment week. The level of TNF-alpha in treatment group was lower than that of control group during treatment. The levels of plasma endotoxin and interleukin-6 in treatment group were significantly lower than those of the control group at the second and third treatment week. Conclusion Compound glycyrrhizin improves the biochemical parameters of patients with serious hepatitis, and probably, improves the survival of patients with severe hepatitis. The implying mechanism might be that compound glycyrrhizin declines plasma endotoxin levels and lessen cytokine-induced secondary hepatic injuries.

Key words: compound glycyrrhizin; serious hepatitis; endotoxin

重型肝炎病情严重且进展迅速,目前尚无特效救治方法,尽管人工肝治疗在重型肝炎早、中期有较好的支持作用[1],但病死率总体上仍处于高水平。肝细胞大块或亚大块坏死是重型肝炎的病理基础,而以肿瘤

作者简介:刘潇聪,男,四川省渠县人,硕士研究生,主要从事病毒性肝炎的基础与临床方面的研究。电话:(023)68754475
通信作者:陈耀凯,电话:(023)68754475,E-mail: yaokaichen@hotmail.com
收稿日期:2009-02-13;修回日期:2009-02-23

坏死因子-α(TNF-α)为核心的细胞因子网络在肝细胞坏死或凋亡的发生与发展过程中具有重要作用[2,3]。有研究显示,复方甘草酸苷能有效降低暴发性肝衰竭小鼠模型血浆 TNF-α、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、白细胞介素-6(IL-6)水平,从而对肝损伤产生保护作用[4]。为观察复方甘草酸苷对于重型肝炎的治疗作用,本研究在内科综合疗法的基础上加用复方甘草酸苷注射液治疗重型肝炎患者 30 例,观察其对重型肝炎患者病死率、肝功能指标、血浆内毒素及多种炎性因子水平的影响。

1　资料与方法

1.1　病例选择及治疗方法

选择本所 2005 年 8 月至 2007 年 6 月收治的重型肝炎患者 30 例作为研究对象(治疗组),明确诊断后即给予复方甘草酸苷注射液(日本米诺发源制药公司产品)静脉输注,80 ~ 100 ml/次,1 次/d,连续 3 周。选择同期住院的重型肝炎患者 30 例作为对照组,对照组不给予复方甘草酸苷治疗,其余治疗措施基本与治疗组相同。2 组均给予抗乙肝病毒药物、人血浆白蛋白、新鲜血浆、还原型谷胱甘肽、门冬氨酸钾镁、抗菌药物等内科综合治疗。60 例重型肝炎患者诊断均符合 2000 年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》[5],并具有以下临床特征:①明显的乏力及消化道症状;②血清总胆红素(TBIL)水平超过 10 倍正常值上限(171 μmol/L);③血浆凝血酶原活动度(PTA)小于 40%;④无肝硬化;⑤腹水量少或无腹水。排除标准:①大量腹水;②高血压;③合并上消化道出血、肝肾综合征或脑水肿;④血钾浓度低于 3 μmol/L;⑤血清白蛋白浓度低于 35 g/L。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者均知情同意。

1.2　临床资料

治疗组 60 例重型肝炎患者中,男性 54 例,女性 6 例,平均 41.7 岁(21 ~ 57 岁);致病原因包括乙型肝炎病毒感染(53 例)、甲型与乙型肝炎病毒混合感染(3 例)、戊型肝炎病毒感染(2 例)、药物性肝损害(2 例)。根据《病毒性肝炎防治方案》分期与分型判断标准,病情属于重型肝炎早期者 43 例,中期者 17 例;属于慢性重型肝炎者 50 例,亚急性重型肝炎者 6 例,急性重型肝炎者 4 例。治疗组与对照组相比,性别构成、平均年龄、发病原因及病情分期分型情况基本相同,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　观察指标及检测方法

每周监测以下指标:①病死率,死亡病例及病情恶化而自动出院者均计入病死率;②肝功能指标,包括血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、TBIL 及凝血酶原时间(PT)等;③血浆内毒素检测采用鲎试验(试剂为上海伊华临床科技公司产品),TNF-α 和 IL-6 检测采用 ELISA 法(试剂为上海森雄科技试验有限公司产品)。

1.4　统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　2 组病死率比较

治疗第 1 周末,因病例死亡或病情恶化并自动出院治疗组 2 例(6.7%),对照组 1 例(3.3%);治疗第 2 周末,因病例死亡或病情恶化而自动出院者治疗组 6 例(20.0%),对照组 10 例(33.3%);治疗第 3 周末,因病例死亡或病情恶化而自动出院者治疗组 8 例(26.7%),对照组 13 例(43.3%)。虽然 2 组各时相点病死率无统计学差异($P>0.05$),但治疗组病死率呈降低趋势。

2.2　2 组肝功能指标变化

治疗前 2 组患者血清 ALT、AST、TBIL 及 PT 无统计学差异($P>0.05$);治疗后各时相点治疗组血清 ALT 及 AST 水平显著低于对照组($P<0.01$);治疗后第 3 周,治疗组血清 TBIL 水平及血浆 PT 均值显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

表 1　各时相点 2 组患者肝功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μmol/L)	PT(s)
治疗组					
治疗前	30	486.1 ± 157.0	493.5 ± 274.2	409.3 ± 198.8	27.7 ± 12.1
治疗第 1 周末	28	237.7 ± 104.4[a]	201.0 ± 113.4[a]	458.2 ± 252.6	24.5 ± 9.9
治疗第 2 周末	24	179.4 ± 99.3[a]	188.6 ± 136.7[a]	393.1 ± 213.5	25.1 ± 10.7
治疗第 3 周末	22	157.0 ± 87.9[a]	196.3 ± 99.7[a]	276.4 ± 175.7[b]	18.7 ± 8.5[b]
对照组					
治疗前	30	469.9 ± 198.1	436.6 ± 177.2	432.5 ± 254.1	28.1 ± 14.0
治疗第 1 周末	29	401.5 ± 237.5	382.0 ± 222.1	417.8 ± 166.7	25.1 ± 13.4
治疗第 2 周末	20	331.2 ± 152.1	352.8 ± 261.0	422.7 ± 234.1	23.1 ± 9.5
治疗第 3 周末	17	237.5 ± 158.9	312.9 ± 187.2	345.0 ± 158.7	22.5 ± 15.5

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与对照组相同时相点比较

2.3　2 组患者血浆内毒素水平及细胞因子水平的变化

治疗前 2 组患者血浆内毒素及细胞因子水平无统计学差异($P>0.05$);治疗后第 2、3 周,治疗组患者血浆内毒素、IL-6 水平显著低于对照组($P<0.01$);治疗后各时相点治疗组 TNF-α 水平均显著低于对照组($P<0.01$,表 2)。

表 2　各时相点 2 组患者血浆内毒素水平及细胞因子水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	内毒素(pg/ml)	TNF-α(μg/L)	IL-6(ng/L)
治疗组				
治疗前	30	57.1 ± 15.5	237.5 ± 97.2	449.3 ± 99.1
治疗第 1 周末	28	43.7 ± 10.1	134.0 ± 63.7[a]	248.8 ± 122.5
治疗第 2 周末	24	31.2 ± 19.0[a]	138.6 ± 87.6[a]	96.6 ± 113.0[a]
治疗第 3 周末	22	32.0 ± 17.0[a]	123.9 ± 109.1[a]	94.2 ± 89.5[a]
对照组				
治疗前	30	59.2 ± 18.2	216.8 ± 178.0	437.6 ± 87.0
治疗第 1 周末	29	49.1 ± 23.3	232.1 ± 141.5	241.2 ± 186.7
治疗第 2 周末	20	53.9 ± 12.1	192.8 ± 111.5	222.1 ± 123.4
治疗第 3 周末	17	49.3 ± 15.9	196.7 ± 177.4	230.0 ± 181.1

a:$P<0.01$,与对照组相同时相点比较

3　讨论

重型肝炎患者肝脏 Kupffer 细胞正常屏障功能受

损,肠源性内毒素极易进入全身血液循环,加上血浆纤维连接蛋白水平显著降低,单核-巨噬细胞(包括Kupffer细胞)失去调理,因而极易形成肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia)。结果,内毒素激活单核-巨噬细胞,释放的大量TNF-α与肝细胞膜上的受体(mTNF-αR)相结合,最终造成肝细胞损伤。此外,在内毒素等因素的刺激下,活化的单核-巨噬细胞还释放白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、血栓素、血小板激活因子、白三烯、转化生长因子、内皮素、反应氧化中间物等炎性细胞因子,彼此构成一个独特的细胞因子和化学介质网络,共同参与肝细胞坏死的发生机制。目前认为内毒素及其所介导的炎性介质导致的继发性肝损伤(或二次肝损伤),是重型肝炎的主要病理生理基础[6]。

复方甘草酸苷是以β体甘草酸苷为主要成分并辅以甘氨酸、半胱氨酸制成的强力肝细胞膜保护剂,通过抑制花生四烯酸在起始阶段的代谢水平来保护肝细胞膜,抑制细胞色素C的释放,通过抑制磷脂酶A2的活性以及抑制补体经典途径的激活而具有抗炎作用,抑制肝细胞凋亡[7-9]。根据复方甘草酸苷的药理特性,本研究尝试在综合支持疗法的基础上加用该药用于早至中期重型肝炎患者的治疗,结果显示该疗法可促进ALT、AST、TBIL及PT等肝功能指标的恢复并有助于降低病死率,且治疗后患者血浆内毒素及细胞因子水平有明显下降。本研究结果提示复方甘草酸苷可从多个环节对重型肝炎患者产生治疗作用:①复方甘草酸苷具有明确的抗炎保肝作用,能促进肝细胞修复;②复方甘草酸苷能抑制TNF-α及IL-6等细胞因子的产生,从而减轻内毒素介导的继发性肝细胞损伤;③复方甘草酸苷能促进重型肝炎患者血浆内毒素的清除,这一作用可能是通过恢复肝细胞功能、间接增加肝脏对内毒素的代谢清除作用而实现的。我们认为,对于肝组织炎症明显、发病时间较短的早期重型肝炎患者及时应用复方甘草酸苷有助于阻断病情进展,可望取得良好疗效。值得指出的是,由于复方甘草酸苷具有钠水潴留等副作用,因此伴有大量腹水、高度水肿、高血压、严重低蛋白血症、严重低钾血症以及终末期肝硬化的晚期重型肝炎患者不宜采用此疗法。

参考文献:

[1] 向德栋, 王宇明, 毛 青, 等. 非生物人工肝治疗慢性重型肝炎的临床应用[J]. 第三军医大学学报, 2006,28(10):1119-1120.

[2] Thakur V, McMullen M R, Pritchard M T, *et al*. Regulation of macrophage activation in alcoholic liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(Suppl 1):S53-S56.

[3] Hatano E. Tumor necrosis factor signaling in hepatocyte apoptosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007,22(Suppl 1):S43-S44.

[4] 杨宝山, 马英骥, 陈立艳,等. 复方甘草酸苷对小鼠暴发性肝功能衰竭保护作用及机制研究[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(1):19-23.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001,19(1):56-62.

[6] 顾长海, 王宇明. 肝功能衰竭[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 570-579.

[7] Stickel F, Schuppan D. Herbal medicine in the treatment of liver diseases[J]. Dig Liver Dis, 2007,39(4):293-304.

[8] Yang B S, Ma Y J, Wang Y, *et al*. Protective effect and mechanism of stronger neo-minophagen C against fulminant hepatic failure[J]. World J Gastroenterol, 2007,13(3):462-466.

[9] Hidaka I, Hino K, Korenaga M, *et al*. Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, protects liver against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein[J]. Liver Int, 2007,27(6):845-853.

(编辑 王小寒)

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是:凡是可以使用阿拉伯数字,而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字:

1 公历世纪、年代、年、月、日和时刻 例如:公元前5世纪、20世纪90年代、1995年6月8日14时30分。

表示年份要写全称,1995年不能写成95年或95′年;1953-1958年不能写成1953-58年。年月日可以写成1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如:13时45分8秒可以写成13:45:08。

2 计数和计量(整数、小数、分数、百分数、均数)包括序数、编号 4位和4位以上的数字采用三位分节法,不用"千分撇",节与节之间留半个阿拉伯数字的空隙(如2,431改为2 431)。年份、部分代号、仪器型号等非计量数字不用分节,也不加千分撇。尾数"0"多,5位以上的数字,可以用"万""亿"表示,但不得以十、百、千、百万、十亿等汉字表示,例如3 579 000可写成357.9万但不能写成3百57万千或357万9千。

本刊编辑部