

# Clinical Observation of Magnesium Isoglycyrrhizinate in Treatment of HBV-Related Liver Cirrhosis

Chengxi Cai\*, Beihua Yan, Xiufeng Shi#

Pharmacy Department of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Email: #shi\_yazi@sina.com

Received: Aug. 10<sup>th</sup>, 2016; accepted: Aug. 28<sup>th</sup>, 2016; published: Aug. 31<sup>st</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

**Objective:** To evaluate the therapeutic efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate (MIG) in treatment of HBV-related liver cirrhosis. **Methods:** Sixty-five HBV-related liver cirrhosis patients were assigned to two groups by using a random number table: MIG treatment group (n = 33), and control group treated with Diammonium Glycyrrhizinate (n = 32). In all cases, the treatment course was 14 days. Alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, abdominal circumference, used amount of albumin were evaluated in both groups before and after treatment. **Results:** 1) After treatment, the reducing of ALT, AST was significant different between groups ( $P < 0.05$ ). 2) After treatment, the concentration of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> was not significant different between groups ( $P > 0.05$ ). 3) After treatment, abdominal circumference was significant different between groups ( $P < 0.05$ ); the used amount of albumin was not significant different between groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** MIG has a good therapeutic effect in treatment of HBV-related liver cirrhosis with improvement of liver function, abdominal circumference and the patient's life quality.

## Keywords

Hepatitis B, Liver Cirrhosis, Magnesium Isoglycyrrhizinate, Protecting Liver

# 异甘草酸镁治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察

蔡承曦\*, 严蓓华, 史秀峰#

\*第一作者。

#通讯作者。

上海中医药大学附属龙华医院药剂科, 上海  
Email: "shi\_yazi@sina.com

收稿日期: 2016年8月10日; 录用日期: 2016年8月28日; 发布日期: 2016年8月31日

## 摘要

目的: 观察异甘草酸镁对于乙型肝炎肝硬化患者的临床应用优势。方法: 将65例乙型肝炎肝硬化患者, 随机分为治疗组(33例)和对照组(32例), 分别给予异甘草酸镁和甘草酸二铵常规治疗, 疗程14天, 比较治疗前后谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、腹围、白蛋白使用量的变化情况。结果: 1) 组间治疗后比较, 治疗组ALT、AST水平降低更显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2) 治疗后比较, 两组 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 浓度均无显著性差异( $P > 0.05$ ); 3) 组间比较, 治疗组腹围降低更显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗前后比较, 两组白蛋白使用量无显著性差异( $P > 0.05$ )。结论: 异甘草酸镁对乙型肝炎肝硬化患者, 具有较好的保肝作用, 可以维持腹围的稳定, 改善病人的生活质量。

## 关键词

乙型肝炎, 肝硬化, 异甘草酸镁, 保肝

## 1. 引言

肝硬化(hepatic sclerosis)是临床常见的慢性进行性肝病, 由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害。对于肝硬化的治疗, 除抗病毒及相关对症治疗外, 保护肝脏功能, 防止肝细胞炎性病变和延缓或者阻断肝硬化进展是影响患者预后的重要措施。

甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 是常用中药材。具有补脾益气, 清热解毒, 祛痰止咳, 缓急止痛, 调和诸药之功效[1]。现代药理作用研究表明[2]甘草具有抗炎、调节免疫功能、镇咳祛痰、解毒、抗病毒、抑菌、抗肿瘤、抗衰老、抗心律失常、降血脂、防治肝损害等多种药理作用, 其中保肝作用是甘草的最主要且近来研究最多的药理作用, 甘草酸是其防治肝损伤、保护肝功能的主要化学成分, 异甘草酸是其中之一。异甘草酸镁是由异甘草酸制备而来的注射液。本研究对 65 例乙肝肝硬化患者应用异甘草酸镁注射液治疗的疗效进行了观察, 结果报告如下:

## 2. 资料与方法

### 2.1. 病例选择

#### 2.1.1. 诊断标准

参照 2010 中华医学会肝病学会、感染病学分会联合修订的慢性乙型肝炎防治指南[3], 以及 2006 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制订的肝硬化中西医结合诊治方案中肝炎、肝硬化的诊断标准。

#### 2.1.2. 纳入标准

1) 年龄 18~70 岁, 性别不限; 2) 符合诊断标准, 且具有肝功能损害指征者。

#### 2.1.3. 排除标准

1) Child-PughC 级  $> 12$  分的患者; 2) 并发肝性脑病、顽固性腹水、出血倾向、肝肾综合征及原发性

肝癌者；3) 血吸虫性肝硬化、等其他因素引起的肝硬化患者；4) 合并严重心、肾(Cr 大于正常值范围上限)、内分泌造血系统及精神神经疾病者；5) 妊娠或哺乳期妇女，以及有受孕可能未采取有效避孕措施者；6) 过敏体质(对两种或两种以上药物、食物及花粉过敏)者；7) 1 周内应用过或正在应用两种及以上甘草酸制剂的患者。

#### 2.1.4. 剔除标准

1) 误诊、误纳；2) 进一步观察后，符合排除标准；3) 由于某些因素检测记录者不全者；4) 异甘草酸镁或甘草酸二铵使用 < 14 天或每天使用 < 100 mg。

#### 2.1.5. 退出(脱落)病例标准

1) 研究者令其退出(因其依从性差、出现夹杂症、严重不良事件)；2) 临床检验数据记录不全者。

### 2.2. 试验设计

研究采用随机、盲法、对照的临床试验方法。1) 随机，本研究采用简单随机分组数字表[2]进行严格、科学的随机分组，保证对比组间的均衡性。患者根据随机数字表分组结果决定试验方法。2) 盲法，疗效指标检测(检测者不知情)、疗效评定(统计人员不知情)等过程采用单盲法，以保证研究的客观性和可靠性。3) 对照，设立各组的自身前后对照及组间对照。

### 2.3. 试验方法

65 病例均来源于龙华医院肝病科住院患者，随机分为两组，对照组 32 例，治疗组 33 例。

#### 2.3.1. 对照组

甘草酸二铵注射液(上海现代哈森药业有限公司，国药准字 H20063613) 150 mg 加入 5%葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注，1 次/d，疗效观察周期为 14 天。

#### 2.3.2. 治疗组

异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司，国药准字 H20051942) 150 mg 加入 5%葡萄糖注射液 250 ml 中静脉滴注，1 次/d，疗效观察周期为 14 天。

### 2.4. 观察项目与方法

#### 2.4.1. 疗效判定

疗效评价参照肝硬化中西医结合诊治方案制定，显效：自觉症状体征明显改善，治疗后指标恢复正常；有效：自觉症状体征好转，治疗后指标下降幅度达 50% 以上，但未恢复正常；无效：自觉症状体征无明显改善，甚至加重，治疗后未达上述标准。

#### 2.4.2. 疗效评价指标

谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、白蛋白使用量、腹围。

#### 2.4.3. 评价指标的采集方法

两组患者在入组时( $T_0$ )、治疗一周后( $T_1$ )、治疗二周后( $T_2$ )分别采集上述相关疗效评价指标。

### 2.5. 统计学方法

本试验统计分析使用 SPSS21.0 统计软件完成。以方法(对照组，治疗组)作为组间因素，对数据采用单个样本 t 检验进行同源性检验；对各个时间点的数据采用连续测量的方差分析进行统计，并对可控性差的数据追加协变量进行矫正。

### 3. 结果

#### 3.1. 一般资料

实验过程中剔除 2 例，脱落 3 例，共完成 60 例，其中男 32 例，女 28 例，具体情况见表 1。

#### 3.2. ALT、AST 变化情况

治疗前后组内比较，两组 ALT、AST 水平均显著降低( $P < 0.05$ )；组间治疗后比较，治疗组 ALT、AST 降低更显著，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

#### 3.3. 血清 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>变化情况

治疗前后组内比较，两组 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>浓度均无显著性差异( $P > 0.05$ )；组间治疗后比较，Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>浓度也无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 3。

#### 3.4. 腹围及白蛋白使用量变化情况

治疗前后组内比较，两组腹围均显著降低( $P < 0.05$ )；组间比较，治疗组腹围降低更显著，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，数据见表 4。治疗前后组内、组间比较，白蛋白使用量均无显著性差异( $P > 0.05$ )，数据见表 4。

Table 1. Basic situation of research object

表 1. 研究对象的基本情况

统计指标	对照组( $n = 31$ )	治疗组( $n = 29$ )	t 值	P 值
年龄(岁)	56.81 ± 9.26	55.92 ± 11.64	0.99	$P > 0.05$
体重(kg)	59.89 ± 9.81	57.15 ± 8.32	1.11	$P > 0.05$
身高(m)	1.609 ± 0.045	1.610 ± 0.043	-0.31	$P > 0.05$
BMI 指数	23.08 ± 3.30	22.06 ± 3.06	1.18	$P > 0.05$
收缩压(mmHg)	127.78 ± 16.57	123.89 ± 10.43	1.03	$P > 0.05$
舒张压(mmHg)	79.08 ± 11.70	77.26 ± 6.21	0.71	$P > 0.05$
心率(次/min)	81.33 ± 15.33	76.11 ± 11.07	1.44	$P > 0.05$
腹围(cm)	91.55 ± 9.73	89.55 ± 14.11	1.34	$P > 0.05$

Table 2. Changes of ALT and AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

表 2. ALT、AST 变化情况( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

组别		ALT	AST
治疗组 ( $n = 29$ )	T <sub>0</sub>	186.10 ± 213.82	175.88 ± 190.36
	T <sub>1</sub>	93.35 ± 95.82 <sup>*#</sup>	89.48 ± 92.03 <sup>*#</sup>
	T <sub>2</sub>	53.24 ± 43.83 <sup>*#</sup>	57.01 ± 57.66 <sup>*#</sup>
对照组 ( $n = 31$ )	T <sub>0</sub>	185.25 ± 201.08	173.95 ± 212.82
	T <sub>1</sub>	148.48 ± 91.49 <sup>*</sup>	122.14 ± 90.33 <sup>*</sup>
	T <sub>2</sub>	98.66 ± 81.73 <sup>*</sup>	70.57 ± 59.96 <sup>*</sup>

注：与本组治疗前比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。下同。

**Table 3. Changes of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)**  
**表 3. Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>变化情况( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)**

组别		Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
治疗组 (n = 29)	T <sub>0</sub>	136.63 ± 1.76	4.99 ± 0.71
	T <sub>1</sub>	136.00 ± 2.04	3.97 ± 0.71
	T <sub>2</sub>	136.67 ± 1.86	3.28 ± 0.58
对照组 (n = 31)	T <sub>0</sub>	136.52 ± 1.83	4.95 ± 12.82
	T <sub>1</sub>	137.96 ± 2.14	4.14 ± 9.33
	T <sub>2</sub>	138.19 ± 2.15	3.97 ± 9.96

**Table 4. Changes of abdominal circumference and in the use of albumin**  
**表 4. 腹围及白蛋白使用量变化情况( $\bar{x} \pm s$ )**

组别		腹围(cm)	白蛋白使用量(g/L)
治疗组 (n = 29)	T <sub>0</sub>	89.55 ± 14.11	30.61 ± 5.85
	T <sub>1</sub>	87.94 ± 13.83 <sup>*#</sup>	31.92 ± 8.49
	T <sub>2</sub>	85.90 ± 13.35 <sup>*#</sup>	31.04 ± 6.46
对照组 (n = 31)	T <sub>0</sub>	89.95 ± 12.82	30.95 ± 12.82
	T <sub>1</sub>	89.14 ± 9.33 <sup>*</sup>	32.14 ± 9.33
	T <sub>2</sub>	88.97 ± 9.96 <sup>*</sup>	32.57 ± 9.96

## 4. 讨论

本研究的统计结果显示, 异甘草酸镁可以显著降低 ALT 和 AST 的指标数值(见表 2), 对肝脏有较强的保护作用, 随着治疗时间的延长, 肝功能的改善效果更加明显, 组间及组内对照均具有显著差异, 显示出了异甘草酸镁快速、稳定、持续的保肝作用。甘草酸(GA)是甘草的重要提取成分之一, 有较强的保护作用, 同时具备明显的抗氧化、抗肝纤维化和阻止细胞凋亡的作用。甘草酸还具有肾上腺素皮质激素样作用, 能够发挥抑制炎症和免疫调节的效应[4]。异甘草酸镁注射液作为第四代甘草酸制剂, 是甘草酸单一立体异构体镁盐, 18 $\alpha$ -GA 含量达 99.9%以上, 抗炎机制明确, 具有明确的抗炎作用, 与其他甘草酸制剂相比, 改善肝功能的功效尤为显著[5] [6]。以上疗效可能与异甘草酸镁具有抑制细胞内钙离子内流, 抑制或激活酶活性, 并抑制白细胞三烯、前列腺素 E2 等相关炎症因子的释放, 减轻炎症反应有关, 此外还可抑制 I 型胶原的产生, 降低体内 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  及氧自由基等, 延缓肝硬化发展的趋势[7]。

本研究的统计结果显示: 随着治疗时间的延长, 治疗组血液 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>的指标含量较为稳定, 均未超出正常值范围, 变化的范围(见表 3)不具有统计学的显著差异, 说明失代偿期肝硬化患者静脉应用异甘草酸镁对水钠潴留无负面影响, 电解质水平趋于稳定, 降低了临床应用中出现电解质紊乱的风险。前三代甘草酸制剂产生低血钾、水钠潴留的副作用[8]限制了其在肝硬化患者中的应用, 尤其是失代偿期肝硬化患者。异甘草酸镁均匀、稳定分布的有效成份可以有效降低伪醛固酮症的发生率; 异甘草酸镁注射液可安全用于各型肝炎肝硬化患者, 对水钠潴留无影响, 不会加重患者腹水。另有研究表明[9], 异甘草酸镁注射液在病毒性肝炎、急性肝损伤的 II、III 期临床研究中约 1500 例患者均为出现假性醛固酮症。研究显示[10] [11] 18- $\alpha$  在肝脏的浓度高于甘草酸的另一异构体 18- $\beta$ , 并能够快速转化成一类作用更强的甘草酸, 而在其他脏器组织中的浓度却明显低于或接近于 18- $\beta$ , 尤其是在肾脏中的浓度更低, 从而进一步减少水

钠潴留的发生机率。

腹水是肝硬化失代偿期患者的主要表现,腹部胀满不适严重影响病人的生活质量。本次研究显示:受试者的腹围在治疗过程中显著减小(见表 4),没有出现明显的波动。白蛋白的使用量(见表 4)未发生明显的增加,这种统计学结果说明临床应用异甘草酸镁,除了能够达到抗炎保肝、降低电解质紊乱发生率,还可以维持病人的有效生命体征,减少额外药物的使用程度,改善生活质量,有效的控制由于用药副作用产生的身体及精神负担。

但需要注意的是中医学强调辨证论治,整体治疗,药物多指标、多靶点协同起效。虽然目前甘草酸制剂的保肝作用比较明显,但同时也有文献报道[12]甘草药材中甘草酸、甘草苷含量高的保肝作用并不比其含量相对要低的强,甚至还表现出要弱的趋势,说明甘草中还可能存在一些成分对甘草的保肝功效发挥了一定的作用,且这种保肝作用可能是由多种化学成分(尤其是各成分的比例关系)共同作用的结果。这些内容还有待后续对甘草保肝作用的进一步研究来进行解决。

## 5. 结论

综上所述,第四代甘草酸制剂异甘草酸镁能够有效改善肝炎肝硬化患者的肝功能,降低了用药过程中水钠潴留的发生率,对于腹围的控制改善了病人的生活质量,减少了附加药物的使用下量,说明异甘草酸镁在治疗显效和副作用控制中更具优势,可用于各型肝炎肝硬化患者的基础保肝,是可长期应用、具有良好临床前景的保肝药物。

## 参考文献 (References)

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 86-87.
- [2] Marjan, N.A. and Hosseinzadeh, H. (2008) Review of Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* sp. and Its Bioactive Compounds. *Phytotherapy Research*, **22**, 709-724. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2362>
- [3] 中华医学会肝病学会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年更新版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2011, 5(1): 79-100.
- [4] Abe, M., Akbar, F., Hasebe, A., et al. (2003) Glycyrrhizin Enhances Interleukin-10 Production by Liver Dendritic Cells in Mice with Hepatitis. *Journal of Gastroenterology*, **38**, 962-967. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1179-7>
- [5] 赵艳娟, 杨梓梅. 异甘草酸镁治疗慢性重型乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 临床肝脏病杂志, 2010, 26(5): 524-526.
- [6] 王柏芳, 王颖, 王炳元, 等. 异甘草酸镁对慢性肝病实验室指标改善的价值[J]. 实用肝病杂志, 2012, 15(3): 235-237.
- [7] Dai, J.H., Iwatani, Y., Ishida, T., et al. (2001) Glycyrrhizin Enhances Interleukin-12 Production in Peritoneal Macrophages. *Immunology*, **103**, 235-243. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2567.2001.01224.x>
- [8] Van-Rossum, T.G., de-Jong, F.H., Hop, W.C., et al. (2001) Pseudoaldosteronism Induced by Intravenous Glycyrrhizin Treatment of Chronic Hepatitis C Patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 789-795. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02382.x>
- [9] 张银娣, 王时明. 某些黄酮类和三帖皂苷类化合物对豚鼠肾 11B 羟化类固醇脱氢酶的抑制作用[J]. 中国药理学报, 1997, 18: 241.
- [10] 茅益民, 曾民德, 陈勇, 等. 异甘草酸镁治疗 ALT 升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究[J]. 中华肝病杂志, 2009, 17(11): 847-851.
- [11] 皇甫竞坤, 闫杰, 赵红等. 异甘草酸镁对乙型肝炎肝硬化合并腹水患者水钠潴留及相关安全性的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(10): 4200-4204.
- [12] 陈云华, 黄明进, 王文全, 等. 不同来源甘草药材成分含量及其保肝降酶作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 113-116.

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>