

· 临床论著 ·

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

皇甫竞坤 闫杰 赵红 张婷 程澄 王京京 范颖 王艳斌 范小玲 谢雯

【摘要】 目的 分析异甘草酸镁治疗乙型肝炎肝硬化合并腹水患者,是否会加重水钠潴留,探讨异甘草酸镁用于失代偿期肝硬化患者的安全性。**方法** 回顾性收集2008年9月至2012年12月于首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗的乙型肝炎肝硬化首次出现腹水的患者,根据是否应用异甘草酸镁分为治疗组(34例)和对照组(32例),治疗组为应用异甘草酸镁联合其他保肝药物(主要为谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等确认无水钠潴留副作用的药物);对照组为未应用异甘草酸镁,其他保肝药物基本一致。比较两组之间在腹水消退时间、人血白蛋白用量、利尿剂用量及相关安全性指标方面有无差异。**结果** 住院1周时治疗组中有55.9%的患者腹水消失,对照组中37.5%的患者腹水消失,两组之间无统计学差异($P=0.135$);出院时治疗组中97.1%的患者腹水消失,对照组中93.8%的患者腹水消失,两组之间无统计学差异($P=0.519$);治疗组的住院天数中位数为14 d,对照组为14.5 d,两组之间无统计学差异($P=0.49$);此外两组在人血白蛋白用量、利尿剂用量及电解质肾功能变化等方面亦无统计学差异。**结论** 异甘草酸镁在失代偿期肝硬化合并有腹水患者的应用是安全的,不会增加水钠潴留发生的概率。

【关键词】 肝炎,乙型; 肝硬化; 异甘草酸镁; 腹水; 水钠潴留

Effect of magnesium isoglycyrrhizinate on water-sodium retention of hepatitis B cirrhosis-related ascites

HUANGFU Jing-kun, YAN Jie, ZHAO Hong, ZHANG Ting, CHENG Cheng, WANG Jing-jing, FAN Ying, WANG Yan-bin, FAN Xiao-ling, XIE Wen. Research center for Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: XIE Wen, Email: xiewen6218@163.com

【Abstract】 Objective To analysis the impact on water-sodium retention of magnesium isoglycyrrhizinate treatment of patients of hepatitis B cirrhosis-related ascites, investigate the safe of the treatment on hepatitis B cirrhosis-related ascites. **Methods** Sixty-six patients with liver cirrhosis ascites of hepatitis B enrolled from Sep 2008 to Dec 2012 were studied retrospectively, assigned to experimental (with magnesium isoglycyrrhizinate) group ($n=34$) and control (without magnesium isoglycyrrhizinate) group ($n=32$). Compared the average days of ascites disappearance, the dosage of albumin (ALB), the dosage of diuretic and relevance safety. **Results** 55.9% patients were obtained ascites disappearance in experimental group in the first week, and 37.5% patients in control group ($P=0.135$), the median days of hospitalization were 14 days in experimental group, 14.5 days in control group ($P=0.49$), in addition there were no significant statistical difference between two groups in the dosage of albumin (ALB), the dosage of diuretic and relevance safety of electrolyte and renal function. **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate is safety in liver cirrhosis ascites of hepatitis B, it won't increase the probability of water-sodium retention.

【Key words】 Hepatitis B; Liver cirrhosis; Magnesium isoglycyrrhizinate; Ascites; Water-sodium retention

基础研究表明,异甘草酸镁具有很强的抗炎、抗氧化、抗肝纤维化、调节免疫、解毒和稳定细胞膜等多重

药理作用,肝脏是异甘草酸镁的特异性靶器官。临床上,异甘草酸镁能使转氨酶快速下降,迅速改善肝功能异常。且异甘草酸镁作为第四代甘草酸制剂,其有效成分是单一18- α 异构体甘草酸,其中 α 体甘草酸含量在99.9%以上^[1]。但作为甘草酸制剂,其水钠潴留的副作用,一直是临床医师所关注的问题,对于在失代偿期乙型肝炎肝硬化患者合并腹水的治疗过程中,异甘

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.10.013

基金项目: 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2012ZX10004904)

作者单位: 100015 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通讯作者: 谢雯, Email: xiewen6218@163.com

草酸镁对于水钠潴留的影响还需进一步的临床疗效进行评估。本研究选取我院2008年9月以来住院的乙型肝炎肝硬化失代偿期腹水的患者,对其相关临床指标及治疗效果等进行回顾性研究,以了解异甘草酸镁治疗对肝硬化失代偿期患者水钠潴留的影响。

资料与方法

一、病例选择

病例来源于2008年9月至2012年12月首都医科大学附属北京地坛医院乙型肝炎肝硬化失代偿期住院患者。所有病例均符合2000年中华医学会(西安)会议修订的《病毒性肝炎防治方案》标准^[2],并符合下列入组及排除标准:入组标准:(1)确诊乙型肝炎肝硬化失代偿,合并有中等量腹水;(2)第一次出现腹水,且为单纯中度腹水(根据2010 EASL腹水指南定义为无感染、无肝肾综合征,患者有中度腹胀和对称性腹部隆起);(3)有肝功能不全。排除标准:(1)有以下明确自发性腹膜炎表现之一:发热、腹部压痛或反跳痛、腹水中性粒细胞计数 $>100/\text{mm}^3$ 、外周血中性粒细胞计数升高;(2)有其他肝硬化并发症之一:肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征;(3)有其他可导致腹水的基础疾病之一:心功能不全、肾脏疾患、其他病因的门脉高压(如布加综合征);(4)有肝细胞癌或肝功能衰竭可能的患者;(5)血TBil $\geq 80 \mu\text{mol/L}$;(6)PT明显延长,有严重的出血倾向;(7)有应用除异甘草酸镁外其余可能影响水钠潴留的保肝药物;(8)合并使用抗高血压药及激素类药物患者。

二、分组情况

根据是否应用异甘草酸镁分为二组:治疗组为应用异甘草酸镁(天晴甘美,江苏正大天晴药业股份有限公司)+其他保肝药物:主要为谷胱甘肽(阿拓莫兰,重

庆药友制药有限责任公司)、多烯磷脂酰胆碱[易善复,赛诺菲安万特(北京)制药有限公司];对照组为未应用异甘草酸镁及其他甘草酸苷制剂,其他保肝药物基本同治疗组。

三、疗效判断

1. 主要指标:根据患者住院当天、住院1周和出院时的腹水超声,评价治疗组和对照组腹水消退的情况。

2. 次要指标:对两组患者住院期间人血白蛋白总用量、利尿剂总用量进行比较。

3. 其他相关指标及安全性评价:对两组患者入/出院时的血ALT、AST、血白蛋白、PT进行比较,对两组患者入/出院时的血钾、血钠、血肌酐等指标进行比较。

四、统计学分析

采用SPSS 11.0软件进行数据的统计学分析,计数资料以例数或百分率描述,用卡方检验进行组间比较;计量资料中正态资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;偏态资料以中位数表示,数据采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 人口学及基线情况:异甘草酸镁组34例,其中男25例,女9例,平均年龄(51.18 ± 10.21)岁;对照组32例,其中男23例,女9例,平均年龄(54.47 ± 11.68)岁,两组之间在性别($P = 0.880$)、年龄($P = 0.227$)、舒张压($P = 0.968$)、身高($P = 0.0833$)、体重($P = 0.953$)方面无差异,除收缩压($P = 0.004$)、ALT($P = 0.024$)以外的其他基线指标肝肾功能AST($P = 0.064$)、TBil($P = 0.287$)、白蛋白($P = 0.503$)、BUN($P = 0.259$)、血肌酐($P = 0.473$)、电解质血钠($P = 0.261$)、血钾($P = 0.499$)、凝血PT($P = 0.244$)方面均无差异(表1)。

2. 用药情况:两组之间利尿剂的使用情况:治疗组

表1 入组患者的人口学及基线情况

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	ALT (U/L) ^b
治疗组	34	25/9	51.18 \pm 10.21	116.65 \pm 8.06	71.88 \pm 8.71	169.03 \pm 6.74	70.22 \pm 13.37	47.25 (12.90, 281.00)
对照组	32	23/9	54.47 \pm 11.68	122.69 \pm 8.31	71.81 \pm 5.27	168.69 \pm 6.30	70.41 \pm 12.15	40.15 (17.50, 159.50)
统计值		0.023 ^a	1.221	2.997	0.040	2.120	0.059	367.5
P值		0.880	0.227	0.004	0.968	0.083	0.953	0.024

组别	例数	AST (U/L) ^b	TBil (mmol/L) ^b	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血尿素氮 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	PT (s, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	34	67.65 (19.50, 285.50)	32.5 (13.0, 232.0)	31.86 \pm 5.79	137.71 \pm 6.78	3.73 \pm 0.42	4.93 \pm 1.73	62.04 \pm 13.12	15.68 \pm 2.01
对照组	32	56.25 (21.90, 332.60)	28.9 (11.0, 285.0)	32.75 \pm 4.81	139.24 \pm 3.65	3.80 \pm 0.40	5.99 \pm 4.97	65.26 \pm 21.75	14.98 \pm 2.80
统计值		398.6	461.0	0.673	1.134	0.680	1.146	0.722	1.175
P值		0.064	0.287	0.503	0.261	0.499	0.259	0.473	0.244

注:^a:性别为卡方检验;^b:为中位数(最小值,最大值),采用Mann-whitney U 检验,其他为 t 检验

表2 异甘草酸镁以外的药物使用情况[例,(%)]

组别	例数	利尿剂			保肝药		
		呋塞米	螺内酯	托拉塞米	还原型谷胱甘肽	多烯磷脂酰胆碱	胸腺喷丁
治疗组	34	32(94.1)	31(91.2)	4(11.8)	34(100)	21(61.8)	12(35.3)
对照组	32	30(93.8)	31(96.9)	3(9.4)	32(100)	19(59.4)	18(56.3)
χ^2 值		0.040	0.206	0.099		0.039	2.920
<i>P</i> 值		0.950	0.650	0.753		0.843	0.087

中有 32 例(94.1%)应用呋塞米,对照组中有 30 例(93.8%)应用呋塞米,两组之间无显著性差异($P=0.950$);治疗组中有 31 例(91.2%)应用螺内酯,对照组中有 31 例(96.9%)应用螺内酯,两组之间无显著性差异($P=0.650$);治疗组中有 4 例(11.8%)应用托拉塞米,对照组中有 3 例(9.4%)应用托拉塞米,两组之间无显著性差异($P=0.753$);除异甘草酸镁外的其他保肝药的应用情况:两组患者均应用了还原型谷胱甘肽;治疗组中有 21 例(61.8%)应用了多烯磷脂酰胆碱,对照组中 19 例(59.4%)应用了多烯磷脂酰胆碱,无统计学差异($P=0.843$);治疗组中 12 例(35.3%)应用了胸腺喷丁,对照组中 18 例(56.3%)应用了胸腺喷丁,两组之间无统计学差异($P=0.087$)(表 2)。

3. 异甘草酸镁对腹水治疗的影响:住院 1 周时治疗组中有 19 例(55.9%)患者腹水消失,对照组中 12 例(37.5%)腹水消失,无统计学差异($P=0.135$);出院时治疗组中 33 例(97.1%)患者腹水消失,对照组中 30 例(93.8%)患者腹水消失,无统计学差异($P=0.519$)(表 3)。

表3 住院 1 周及出院时的腹水消退情况[例,(%)]

组别	例数	住院 1 周时腹水消失	出院时腹水消失
治疗组	34	19(55.9)	33(97.1)
对照组	32	12(37.5)	30(93.8)
χ^2 值		2.236	0.416
<i>P</i> 值		0.135	0.519

治疗组的住院天数中位数为 14 d,对照组为 14.5 d,两组之间无统计学差异($P=0.49$)。治疗组住院 1 周体重下降值的中位数为 1 kg,对照组也为 1 kg,两组之间也无差异。出院时治疗组体重下降中位数为 1 kg,而对照组为 2.25 kg,无统计学差异($P=0.121$)(表 4)。

两组患者的利尿剂(呋塞米、螺内酯、托拉塞米)及白蛋白入院 1 周的用量及住院期间的应用总量均无统计学差异(表 5,6)。

4. 抗炎保肝疗效:异甘草酸镁组在入院时 25 例患者存在 ALT 异常,对照组有 16 例存在异常,治疗组明

表4 入组患者的住院天数及住院期间的体重变化情况 [中位数(最小值,最大值)]

组别	例数	住院天数 (d)	住院 1 周时 体重下降(kg)	出院时体重 下降(kg)
治疗组	34	14(6,41)	1(-2,6)	1(-1,18.2)
对照组	32	14.5(7,48)	1(0,15)	2.25(0,21)
Mann-whitney <i>U</i> 值		490.5	451.5	424.5
<i>P</i> 值		0.490	0.231	0.121

显高于对照组($P=0.049$)。但治疗后 1 周及出院时,ALT 异常在两组之间无显著性差异($P=0.418, P=0.578$)(表 7)。

5. 药物安全性评价:两组患者中均未见高钾、高钠血症的情况出现,肌酐、尿素氮水平无异常。入院时异甘草酸镁组及对照组均有两例患者存在低钾血症,出院时均恢复正常;两组在基线、1 周及出院时均有患者存在低钠血症表现,但均无统计学差异。凝血功能方面,治疗组患者基线时较差,在出院时得到明显改善(表 8)。

讨 论

甘草酸(glycyrrhizic)是甘草根的水提取物,甘草酸在体内可转化为甘草次酸(glycyrrhetic acid),比甘草酸具有更强的保肝作用。甘草酸由一分子甘草苦质酸和二分子葡萄糖醛酸组成,以 18 α 和 18 β 两种立体异构体的形式存在,通过作用于激素受体,影响离子通道(抑制钙离子内流),激活或抑制酶的活性,调节胆碱能神经的兴奋性,具有肾上腺皮质激素样作用,呈现明显的抗炎、免疫调节效应^[3,4]。甘草酸制剂最初应用的是甘草混合提取物,第一代甘草酸制剂甘草甜素片,第二代以 β 体甘草酸单铵盐为主要成分的复方甘草酸制剂,一直到第三代甘草酸制剂甘草酸二铵^[5],已广泛用于各型肝炎的治疗。随着对甘草酸研究的不断深入,发现甘草酸中含量较少的 α 体甘草酸具有亲脂性好、抗炎活性强、肝脏靶向性高、不良反应少等优点^[6],第四代制剂异甘草酸镁为单一的 18- α 异构体甘草酸,是甘草酸的单一反式旋光异构体,为甘草酸的优势构型,具有更强的抗炎和改善肝脏功能的特性。

表5 入组患者入院1周时利尿剂及白蛋白使用情况[中位数(最小值,最大值)]

组别	例数	呋塞米		螺内酯		托拉塞米		白蛋白	
		例	mg	例	mg	例	mg	例	mg
治疗组	34	32	160(60,520)	31	340(50,840)	4	40(20,70)	19	40(10,70)
对照组	32	30	190(20,780)	31	320(140,1320)	3	40(20,120)	13	40(10,70)
Mann-whitney <i>U</i> 值			264		407		5		120
<i>P</i> 值			0.517		0.299		0.714		0.891

表6 入组患者出院时的利尿剂及白蛋白使用情况[中位数(最小值,最大值)]

组别	例数	呋塞米		螺内酯		托拉塞米		白蛋白	
		例	mg	例	mg	例	mg	例	mg
治疗组	34	32	300(40,1300)	31	550(150,3270)	4	60(20,80)	20	40(10,150)
对照组	32	30	400(40,1800)	32	760(140,3400)	4	80(20,360)	13	40(20,290)
Mann-whitney <i>U</i> 值			388		394		6.5		127
<i>P</i> 值			0.161		0.16		0.661		0.91

表7 入组患者的抗炎保肝治疗效果[例,(%)]

组别	例数	ALT 异常			AST 异常		
		入院时	住院1周时	出院时	入院时	住院1周时	出院时
治疗组	34	25(73.5)	15(44.1)	10(31.3)	34(100)	20(58.8)	19(59.4)
对照组	32	16(50)	11(34.4)	8(25.0)	32(100)	18(56.3)	14(43.8)
χ^2 值		3.879	0.655	0.309	0.194	0.045	1.564
<i>P</i> 值		0.049	0.418	0.578	0.660	0.833	0.211

表8 入组患者的血钠及凝血酶原时间在住院期间的变化情况[例,(%)]

组别	例数	低钠血症			PT 延长		
		入院时	住院1周时	出院时	入院时	住院1周时	出院时
治疗组	34	4(11.8)	2(6.1)	6(19.4)	22(64.7)	16(51.6)	14(48.3)
对照组	32	6(18.8)	4(12.5)	4(12.5)	13(40.6)	13(40.6)	8(25.0)
χ^2 值		0.626	0.804	0.554	3.838	0.765	3.574
<i>P</i> 值		0.505	0.927	0.509	0.050	0.382	0.059

甘草酸从结构上属于三帖皂苷,其立体构型和皮质醇相似,因此可以与皮质醇竞争结合11 β -羟基类固醇脱氢酶(11 β -OHSD₂),由于 β 甘草酸能够抑制肾脏11 β -OHSD₂,从而阻止皮质醇转化为可的松,使长期使用 β 甘草酸的患者引起伪醛固酮症(pseudoaldosteronism, PA),出现高血压、低血钾及水、钠潴留等症状^[7-8]。而进一步的构象分析显示, β 甘草酸的D/E环为顺式构型,是抑制肾11 β -OHSD₂所必需的;而 α 甘草酸的D/E环为反式构型,和泼尼松龙相似,是抗炎所必需的,它对11 β -OHSD₂的作用很弱^[9]。因此推论异甘草酸镁钠水潴留的副作用较其他甘草酸制剂明显减弱,但缺乏相关临床研究数据论证,为此我们对异甘草酸镁治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者合并腹水的疗效进行研究,对其水钠潴留的影响进行评估。

我们的研究结果显示:异甘草酸镁治疗组及对照

组之间在基线性别、年龄、舒张压、身高、体重方面无差异,除收缩压、ALT以外的其他基线指标肝功能、肾功能、电解质、凝血方面均无差异。收缩压虽存在差异但两组患者均在正常范围内。ALT差别提示,应用异甘草酸镁组患者的ALT高于未使用异甘草酸镁的对照组,可能与临床医师为显著降低ALT,而选用该药有关。我们的研究从以下三方面对水钠潴留的影响进行了评估:(1)腹水改善情况:治疗组和对照组在治疗1周时和出院时腹水消退的比例无统计学差异,体重下降中位数也无差异;提示两组之间的腹水消退情况一致;(2)住院时间:治疗组的住院时间中位数为14d,而对照组为14.5d,两组之间无统计学差异,说明异甘草酸镁的应用并不会延长疗程;(3)住院期间利尿剂、白蛋白使用情况:治疗组和对照组在住院1周内和整个住院期间时利尿剂(呋塞米、螺内酯、托拉塞米)的使用

情况及白蛋白应用方面无明显差异。说明异甘草酸镁并不会影响治疗腹水的方案。因此我们的研究提示异甘草酸镁组与未用异甘草酸镁组相对水钠潴留无影响。当然,本研究为回顾性病例对照研究,依照循证医学原则,其证据级别不及随机对照研究;因此,该结论尚需进一步工作证实。

其次研究结果还显示两组之间 ALT 异常的人数有明显差异,异甘草酸镁组高于治疗组。但治疗后 1 周,两组存在 ALT 异常的人数无明显差异,出院时两组也无差异,与既往的研究相一致,证实了甘草酸制剂具有良好的抗炎保肝作用。两组患者中安全性评价方面均未见高钾、高钠血症的情况出现,肌酐、尿素氮水平无异常。入院时异甘草酸镁组及对照组均有两例患者存在低钾血症,出院时均恢复正常。提示两组之间的安全性一致。

综上所述失代偿期肝硬化患者静脉应用异甘草酸镁组与未用异甘草酸镁组相对水钠潴留无影响,两组白蛋白总量、利尿剂总量无差异;异甘草酸镁组血 ALT 下降明显,进一步证实异甘草酸镁具有较强的降酶功能,这也与既往的一系列相关研究结果一致。两组血钠、血钾、不良反应均无差异。所以异甘草酸镁在

失代偿期肝硬化合并有腹水患者的应用是安全的,不会增加水钠潴留的发生概率。

参 考 文 献

- [1] 施光峰. 异甘草酸镁的药理与临床研究进展. 中国医学论坛, 2005, 7:35.
- [2] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- [3] Abe M, Akbar F, Hasebe A, et al. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 Production by liver dendritic cells in mice with hepatitis. J Gastroenterol, 2003, 38:962-967.
- [4] Dai JH, Iwatani Y, Ishida T, et al. Glycyrrhizin enhances interleukin-12 Production in peritoneal macrophages. Immunology, 2001, 103: 235-243.
- [5] 王慧芬, 苏海滨, 刘鸿凌, 等. 甘草酸二铵治疗各类肝病 629 例临床观察. 中华传染病杂志, 2004, 22:113-115.
- [6] 曾春香, 杨晴, 胡琴. 异甘草酸镁与复方甘草酸苷在大鼠体内分布和代谢的比较研究. 中国药房, 2006, 17:1543-1545.
- [7] 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. 中国药理学报, 1997, 18:241.
- [8] Van-Rossum TG, de-Jong FH, Hop WC, et al. Pseudoaldosteronism induced by intravenous glycyrrhizin treatment of chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16:789.
- [9] 俞进, 林康, 楼宜嘉. α -甘草酸对豚鼠肾 11 β -羟基类固醇脱氢酶活性的影响. 中国现代应用药学, 2003, 20:181-184.

(收稿日期:2013-04-28)

(本文编辑: 马超)

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/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2013, 7(10):4200-4204.

