

## 肝宁片联合异甘草酸镁治疗慢性病毒性肝炎的临床研究

王学祥, 刘新群, 王正茂

南阳市第二人民医院 消化内科, 河南 南阳 473000

**摘要:** **目的** 探讨肝宁片联合异甘草酸镁注射液治疗慢性病毒性肝炎的临床疗效。**方法** 选取2016年5月—2017年5月在南阳市第二人民医院进行治疗的慢性病毒性肝炎患者88例为研究对象,根据用药的不同将患者分为对照组和治疗组,每组各44例。对照组静脉滴注异甘草酸镁注射液,150 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服肝宁片,0.9 g/次,3次/d。两组患者均治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的肝纤维化指标、肝功能指标和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.82%、95.45%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组肝纤维化指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清ALT、AST、TBIL水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组肝功能指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、白细胞介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组血清学指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 肝宁片联合异甘草酸镁注射液治疗慢性病毒性肝炎具有较好的临床疗效,可改善患者肝功能和肝纤维化指标,调节血清TGF- $\beta_1$ 、MIF、IL-18和MMP-13水平,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 肝宁片; 异甘草酸镁注射液; 慢性病毒性肝炎; 肝纤维化指标; 肝功能; 血清学指标

**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1097-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.021

## Clinical study on Ganning Tablets combined with magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of chronic viral hepatitis

WANG Xue-xiang, LIU Xin-qun, WANG Zheng-mao

Department of Gastroenterology, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of Ganning Tablets combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection in treatment of chronic viral hepatitis. **Methods** Patients (88 cases) with chronic viral hepatitis in Nanyang Second General Hospital from May 2016 to May 2017 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 44 cases. Patients in the control group were iv administered with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection, 150 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ganning Tablets on the basis of the control group, 0.9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver fibrosis indexes, liver function indexes, serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 95.45%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, HA, LN, PCIII, and IV-C levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And liver fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, ALT, AST, and TBIL levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And liver function indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, TGF- $\beta_1$ , MIF, IL-18, and MMP-13 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2017-10-20

作者简介: 王学祥(1972—),男,河南南阳人,副主任医师,本科,研究方向为消化系统疾病的诊治。E-mail: 13937739318@163.com

And serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ganning Tablets combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection has clinical curative effect in treatment of chronic viral hepatitis, can improve liver function and liver fibrosis indexes, and regulate the levels of TGF- $\beta_1$ , MIF, IL-18, and MMP-13, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Ganning Tablets; Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection; chronic viral hepatitis; liver fibrosis index; liver function; serological index

病毒性肝炎是由各种肝炎病毒所致的以肝损害为主的传染病,具有流行面广、传染性强、发病率高、传播途径复杂等特点,临床以食欲减退、肝肿大、肝功能损害等为主要表现,若不及时控制,随着病情发展可转变为肝硬化,甚至肝癌<sup>[1]</sup>。异甘草酸镁注射液具有抗炎、保护肝细胞膜、改善肝功能的作用<sup>[2]</sup>。肝宁片具有清热解毒、利湿、化瘀散结的功效<sup>[3]</sup>。因此,本研究选取2016年5月—2017年5月在南阳市第二人民医院进行治疗的88例慢性病毒性肝炎患者采用肝宁片联合异甘草酸镁注射液治疗,获得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年5月—2017年5月在南阳市第二人民医院进行治疗的慢性病毒性肝炎患者88例为研究对象。其中男46例,女42例;年龄32~75岁,平均 $(53.46 \pm 2.38)$ 岁;病程4~16年,平均 $(8.75 \pm 1.26)$ 年。

纳入标准:(1)符合慢性病毒性肝炎诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)近期未经系统治疗者;(3)取得知情同意者。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)伴有肝脏肿瘤者;(3)伴有全身严重感染和其他恶性肿瘤者;(4)酒精性、胆汁淤积性、药物源性、自身免疫性肝炎者;(5)近期经过系统治疗者;(6)妊娠、哺乳期妇女;(7)伴有精神疾病者;(8)未取得知情同意者。

### 1.2 分组和治疗方法

根据用药的不同将患者分为对照组和治疗组,每组各44例。对照组男24例,女20例;年龄33~75岁,平均 $(53.37 \pm 2.31)$ 岁;病程4~16年,平均 $(8.72 \pm 1.23)$ 年。治疗组男22例,女22例;年龄32~75岁,平均 $(53.53 \pm 2.42)$ 岁;病程4~16年,平均 $(8.81 \pm 1.32)$ 年。两组患者一般资料比较差异无显著性,具有可比性。

所有患者均给予抗病毒、护肝等常规治疗。对照组静脉滴注异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司生产,规格10 mL:50 mg,产品批

号160409),150 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上口服肝宁片(长春海外制药集团有限公司生产,规格0.3 g/片,产品批号160402),0.9 g/次,3次/d。两组患者均连续治疗4周。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:患者治疗后临床症状、体征均显著改善,肝功能改善 $\geq 50\%$ ;有效:患者治疗后临床症状、体征均有效改善, $30\% \leq$ 肝功能改善 $< 50\%$ ;无效:患者治疗后临床症状、体征和肝功能均没有改善甚至加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 肝纤维化指标** 使用全自动生化分析仪检测两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平。

**1.4.2 肝功能指标** 采用放射免疫法检测两组治疗前后透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、IV型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)水平。

**1.4.3 血清学指标** 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测两组治疗前后转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、白细胞介素-18(IL-18)和基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平。

### 1.5 不良反应观察

观察和比较两组患者在治疗期间可能发生的皮疹、心悸、水肿、低钾血症、呕吐等药物相关的不良反应情况。

### 1.6 统计学分析

统计学软件为SPSS 17.0。两组治疗前后定量指标的比较采用 $t$ 检验,有效率的比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效22例,有效14例,总有效率为81.82%;治疗组显效31例,有效11例,总有效率为95.45%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

## 2.2 两组肝纤维化指标比较

治疗后, 两组血清 HA、LN、PCIII、IV-C 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组肝纤维化指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组血清 ALT、AST、TBIL 水平显著

降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组肝功能指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 TGF- $\beta_1$ 、MIF、IL-18、MMP-13 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组血清学指标明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	22	14	8	81.82
治疗	44	31	11	2	95.45*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肝纤维化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )Table 2 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )

组别	观察时间	HA/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	LN/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	PCIII/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IV-C/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	354.66 $\pm$ 36.87	157.51 $\pm$ 25.46	228.03 $\pm$ 46.32	181.75 $\pm$ 24.56
	治疗后	156.37 $\pm$ 12.534*	126.74 $\pm$ 11.28*	155.24 $\pm$ 22.78*	97.36 $\pm$ 9.94*
治疗	治疗前	354.62 $\pm$ 36.83	157.46 $\pm$ 25.38	227.95 $\pm$ 46.38	181.73 $\pm$ 24.52
	治疗后	117.93 $\pm$ 12.48* $\blacktriangle$	102.37 $\pm$ 11.25* $\blacktriangle$	123.46 $\pm$ 22.74* $\blacktriangle$	80.36 $\pm$ 9.85* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )Table 3 Comparison on liver function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )

组别	观察时间	ALT/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	AST/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TBIL/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	446.87 $\pm$ 75.68	376.61 $\pm$ 74.32	156.67 $\pm$ 24.96
	治疗后	81.57 $\pm$ 6.84*	65.94 $\pm$ 8.53*	48.39 $\pm$ 4.42*
治疗	治疗前	446.82 $\pm$ 75.63	376.57 $\pm$ 74.28	156.62 $\pm$ 24.94
	治疗后	52.37 $\pm$ 6.73* $\blacktriangle$	51.63 $\pm$ 8.45* $\blacktriangle$	28.71 $\pm$ 4.38* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )

组别	观察时间	TGF- $\beta_1$ /( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	MIF/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-18/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	MMP-13/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	257.52 $\pm$ 26.58	12.46 $\pm$ 5.41	62.41 $\pm$ 12.55	284.75 $\pm$ 35.68
	治疗后	72.43 $\pm$ 8.57*	7.62 $\pm$ 0.35*	47.85 $\pm$ 7.67*	251.84 $\pm$ 14.82*
治疗	治疗前	257.48 $\pm$ 26.54	12.43 $\pm$ 5.37	62.38 $\pm$ 12.53	284.72 $\pm$ 35.66
	治疗后	38.49 $\pm$ 8.51* $\blacktriangle$	2.42 $\pm$ 0.28* $\blacktriangle$	38.46 $\pm$ 7.62* $\blacktriangle$	212.37 $\pm$ 14.74* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均无皮疹、心悸、水肿、低钾血症、呕吐等与药物相关不良反应发生。

## 3 讨论

慢性肝炎发病有病毒因素和免疫因素,其中受HBV感染是病情持续存在的根本原因,所以临床治疗需要实施抗病毒治疗。现阶段临床治疗慢性肝炎并没有根治的有效药物,主要是以改善肝功能指标、阻断病情发展为肝硬化或肝癌为标准。

异甘草酸镁注射液为肝细胞保护剂,可阻止转氨酶升高,减轻肝细胞变性、坏死和炎症细胞浸润;此外,可降低机体内一氧化氮水平,减轻肝组织炎症活动度、纤维化程度等作用<sup>[2]</sup>。肝宁片的主要成分为斑蝥、糯米和紫草,具有清热解毒、利湿、化瘀散结的功效,可增强肝功能,提高肝细胞的脂肪代谢功能,修复受损的肝脏细胞;减轻炎症反应,防止肝细胞死亡,减少肝细胞坏死;调节免疫机体,升高白细胞;调节机体的免疫力,增强肝脏的解毒功能;支持肝功能和活力,迅速降低转氨酶<sup>[3]</sup>。因此本研究对病毒性肝炎患者采用肝宁片联合异甘草酸镁注射液治疗,获得了满意效果。

ALT、AST是反映肝细胞损伤、坏死的重要指标,在一定程度上可反映肝细胞损伤程度和数量,而TBIL增高常反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍<sup>[6]</sup>。本研究中,两组治疗后血清ALT、AST、TBIL水平均明显改善,且治疗组改善程度更显著( $P<0.05$ ),说明肝宁片联合异甘草酸镁注射液可有效改善患者肝功能。HA、LN、PCIII、IV-C为评价肝纤维化程度的有效指标<sup>[7]</sup>。本研究中,两组治疗后血清HA、LN、PCIII、IV-C水平均降低,且治疗组降低程度更显著( $P<0.05$ ),说明肝宁片联合异甘草酸镁注射液可有效改善机体肝纤维化程度。TGF- $\beta_1$ 是参与机体免疫应答和炎症反应的重要因子,也是引起肝纤维化的因子之一<sup>[8]</sup>。MIF与肝炎、肝脏肿瘤的发生发展有密切关系,其表达程度与肝损伤呈正相关<sup>[9]</sup>。IL-18为机体内炎症介质之一,可通过内毒素诱导干细胞损害<sup>[10]</sup>。在肝病患者中,血清MMP-13浓度增加常提示肝损伤较重,并趋向肝纤维化发展<sup>[11]</sup>。本研究中,两组治疗后血清TGF- $\beta_1$ 、MIF、IL-18及MMP-13水平均降低,且

治疗组降低程度更显著( $P<0.05$ ),说明肝宁片联合异甘草酸镁注射液可有效保护肝细胞。此外,治疗后,治疗组总有效率为95.45%,明显高于对照组81.82%,说明肝宁片联合异甘草酸镁注射液治疗慢性病毒性肝炎效果显著。

综上所述,肝宁片联合异甘草酸镁治疗慢性病毒性肝炎具有较好的临床疗效,可改善患者肝功能和肝纤维化指标,调节血清TGF- $\beta_1$ 、MIF、IL-18和MMP-13水平,具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [2] 宋佳伟,邢蓉.异甘草酸镁的药理与临床[J].中国新药与临床杂志,2012,31(10):578-582.
- [3] 芝奥,李慧,吴霞,等.阿德福韦酯联合肝宁片治疗甲胎蛋白升高的慢乙肝患者的疗效[J].江苏医药,2017,43(15):1082-1084.
- [4] 王贵强,魏来,翁心华,等.中华医学会第十二次全国病毒性肝炎及肝病学术会议纪要[J].中华肝脏病杂志,2005,13(8):626-627.
- [5] 程迎秋,张石革.坚持病毒性肝炎的规范和优化治疗——“病毒性肝炎的药物治疗”专家圆桌会议纪要[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(2):97-100.
- [6] 孙蓉,杨倩,黄伟,等.肝功能相关指标在中药肝毒性损伤中作用与毒性相关程度分析[J].中药药理与临床,2008,24(6):82-84.
- [7] 许爱民,纪民,耿平梅.血清肝纤维化标志物水平与肝组织炎症活动度纤维化程度的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2005,21(3):175-176.
- [8] 徐超,马勇.转化生长因子- $\beta_1$ 在乙型肝炎病毒感染相关肝病发病中的作用研究进展[J].实用肝脏病杂志,2014,17(2):206-209.
- [9] Heinrichs D, Knaul M, Offermanns C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) exerts antifibrotic effects in experimental liver fibrosis via CD74[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(42): 17444-17449.
- [10] 杜维波,许洁,甘建和,等.病毒性肝炎患者血清IL-12及IL-18水平变化的研究[J].临床肝胆病杂志,2002,18(4):215-216.
- [11] 范永熙,万芙荣.血清MMP-13及TGF- $\beta_1$ 检测在慢性肝病中的临床价值[J].检验医学,2013,28(9):809-810.