

血必净注射液联合异甘草酸镁治疗药物性肝损伤的临床研究

袁福兵, 王卫兵*, 李 妮

中国人民解放军联勤保障部队九〇四医院 感染科, 江苏 无锡 214044

摘要: **目的** 探讨血必净注射液联合异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤的临床疗效。**方法** 选取2016年7月—2018年4月中国人民解放军联勤保障部队第904医院收治90例药物性肝损伤患者为研究对象, 参照随机数表法分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组静脉滴注异甘草酸镁注射液, 150 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL中, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注血必净注射液, 100 mL加入0.9%氯化钠注射液100 mL中, 1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状消失时间、肝功能指标、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为68.89%、86.67%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组肝区不适、腹胀、纳差、乏力、恶心呕吐消失时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及碱性磷酸酶(ALP)水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后治疗组AST、TBIL、ALT、ALP水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)水平均显著下降, 白细胞介素-10 (IL-10)水平明显升高, 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TNF- α 、IFN- γ 、IL-10水平均明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血必净注射液联合异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤具有较好的临床疗效, 可改善临床症状和肝功能指标, 减轻机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 血必净注射液; 异甘草酸镁注射液; 药物性肝脏损伤; 临床症状消失时间; 肝功能; 炎症因子

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)10-3102-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.046

Clinical study on Xuebijing Injection combined with magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of drug-induced liver injury

YUAN Fu-bing, WANG Wei-bing, LI Ni

Department of Infectious Disease, the 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Wuxi 214044, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Xuebijing Injection combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection in treatment of drug-induced liver injury. **Methods** Patients (90 cases) with drug-induced liver injury in the 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA from July 2016 to April 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 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 iv administered with Xuebijing Injection on the basis of the control group, 100 mL added into normal saline 100 mL, one daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the disappearance time of clinical symptoms, liver function indexes, and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 68.89% and 86.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of liver discomfort, abdominal distension, poor appetite, fatigue and nausea and vomiting in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, TBIL, ALT, and ALP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the 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, the levels of TNF- α and IFN- γ in two groups were

收稿日期: 2019-04-26

作者简介: 袁福兵, 主治医师, 本科, 研究方向为感染肝病。E-mail: xa5351@163.com

*通信作者 王卫兵

significantly decreased, but the levels of IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xuebijing Injection combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection has clinical curative effect in treatment of drug-induced liver injury, can improve clinical symptoms and liver function indicators, and alleviate inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Xuebijing Injection; Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection; drug-induced liver injury; disappearance time of clinical symptom; liver function; inflammatory factor

药物使用过程中因特殊体质对药物的耐受性低或高敏感性,或药物本身或代谢产物而产生的不同程度的肝功能损伤即为药物性肝损伤,多由中草药、抗生素、抗结核药物等引起,临床上表现为各种急慢性肝病。若患者病情较轻,停药后可自行恢复;若病情加重,不仅患者病情无法恢复,还将加剧肝损伤,甚至引起肝衰竭,严重威胁患者生命健康。作为一种肝细胞保护剂,异甘草酸镁保肝抗炎的作用显著,但其单独使用无法获得令人极为满意的治疗效果^[1]。血必净注射液是在血府逐瘀汤的基础上创制的中药制剂,由红花、党参、当归、赤芍等中药材经提取分离及现代制剂技术加工成的注射液,具有疏经通络、溃散毒邪、活血化瘀的功效,还可抗细菌毒素、调节免疫反应,改善微循环^[2]。鉴于此,本研究选取中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院收治90例药物性肝损伤患者为研究对象,采用血必净注射液联合异甘草酸镁注射液进行治疗,取得了满意的效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月—2018年4月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院收治90例药物性肝损伤患者为研究对象。其中男42例,女48例;年龄24~49岁,平均年龄(33.70 ± 7.26)岁;致病药物:中草药35例,抗真菌药物26例,抗结核药物23例,其他6例。

纳入标准:符合《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》中药物性肝损伤诊断标准^[3],总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)指标中 ≥ 2 倍正常上限的至少有1项,且肝功能异常持续时间2周~3个月,经医院医学伦理委员会审核后,入选者及家属均知情同意。

排除标准:排除散发性戊型肝炎等其他病毒性肝炎者、肝癌者、高血压未得到控制者、过敏体质、不耐受本研究药物者、胆道疾病者、肝豆状核变性

者、严重胃肠、心、肺、脑、肾及全身系统疾病者。

1.2 分组和治疗方法

参照随机数表法分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组男22例,女23例;年龄23~47岁,平均年龄(33.68 ± 7.21)岁;致病药物:中草药17例,抗真菌药物13例,抗结核药物11例,其他4例。治疗组中男20例,女25例;年龄24~49岁,平均年龄(33.71 ± 7.24)岁;致病药物:中草药18例,抗真菌药物13例,抗结核药物12例,其他2例。两组致病药物、性别、年龄等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

入院后两组均实施对症支持治疗,多食富含维生素、热量、蛋白质的食物,保证休息充足,并维持水电解质平衡。对照组患者静脉滴注异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格10 mL:50 mg,产品批号20150603、20160923、20171224),150 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20150821、20161227、20170923),100 mL加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.3 临床疗效评估标准^[4]

治愈:症状、体征消失,肝功能正常;好转:症状、体征缓解或明显好转,肝功能接近正常;无效:未满足上述标准。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 症状及体征恢复时间 记录两组患者肝区不适、腹胀、纳差、乏力、恶心呕吐恢复时间。

1.4.2 肝功能指标 采集两组患者治疗前后空腹肘静脉血5 mL,使用Olympus AU640全自动生化仪测定AST、ALP、ALT、TBIL水平。

1.4.3 炎症因子水平 使用西门子DPC1000化学发光免疫分析法测定血清白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均由武汉

伊莱瑞特生物科技有限公司提供。采用酶联免疫吸附法测定干扰素- γ (IFN- γ) 水平, 试剂盒由上海抗朗生物科技有限公司提供。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用配对样本 t 检验组内数据, 用非独立样本 t 检验组间数据; 计数资料以百分数和例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 17 例, 好转 14 例, 总有效率为 68.89%; 治疗组治愈 23 例, 好转 16 例, 总有效率为 86.67%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后, 治疗组肝区不适、腹胀、纳差、乏力、恶心呕吐消失时间均短于对照组, 两组比较差异有

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 AST、TBIL、ALT、ALP 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 AST、TBIL、ALT、ALP 水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IFN- γ 水平均显著下降, IL-10 水平明显升高, 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 TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 水平明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间无明显不良反应出现。

3 讨论

药物主要在肝脏代谢, 主要经过肝内氧化、水解等过程, 且在肝内经生物转化而被清除的药物亦处于较高的水平。但由于有药物及其代谢产物对肝

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	17	14	14	68.89
治疗	45	23	16	6	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on the disappearance time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	肝区不适消失时间/d	腹胀消失时间/d	纳差消失时间/d	乏力消失时间/d	恶心呕吐消失时间/d
对照	10.23 $\pm$ 2.74	6.14 $\pm$ 1.75	6.85 $\pm$ 2.26	5.76 $\pm$ 2.03	4.23 $\pm$ 1.63
治疗	6.98 $\pm$ 2.43*	4.12 $\pm$ 1.53*	3.64 $\pm$ 1.53*	2.63 $\pm$ 1.24*	2.15 $\pm$ 0.93*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	AST/(U L ⁻¹)	TBIL/(μ mol L ⁻¹)	ALT/(U L ⁻¹)	ALP/(U L ⁻¹)
对照	治疗前	323.68 $\pm$ 15.96	48.26 $\pm$ 7.21	359.63 $\pm$ 8.37	205.79 $\pm$ 8.72
	治疗后	68.08 $\pm$ 28.72*	28.76 $\pm$ 12.18*	65.46 $\pm$ 26.43*	128.74 $\pm$ 4.19*
治疗	治疗前	328.67 $\pm$ 18.23	48.45 $\pm$ 8.65	362.78 $\pm$ 9.21	205.85 $\pm$ 8.74
	治疗后	46.01 $\pm$ 18.29* [▲]	22.04 $\pm$ 9.18* [▲]	50.46 $\pm$ 8.53* [▲]	116.43 $\pm$ 4.28* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)Table 4 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	IL-10/(pg·L ⁻¹)	IFN- γ /(pg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·L ⁻¹)
对照	治疗前	21.79 $\pm$ 3.18	12.01 $\pm$ 2.73	15.37 $\pm$ 4.87
	治疗后	31.48 $\pm$ 5.93*	10.76 $\pm$ 1.63*	11.06 $\pm$ 2.71*
治疗	治疗前	21.47 $\pm$ 3.72	11.95 $\pm$ 2.48	15.29 $\pm$ 4.38
	治疗后	42.81 $\pm$ 7.15* [▲]	9.21 $\pm$ 1.67* [▲]	8.62 $\pm$ 2.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

脏直接作用出现在此过程中, 将影响细胞代谢的重要环节, 或产生过敏反应将造成肝细胞被杀伤, 导致肝功能损伤, 甚至引起重症肝炎。若不能及时采取有效措施进行治疗, 将发展为肝功能衰竭, 危及患者生命安全。

异甘草酸镁是一种单一的 18 α 甘草酸, 属于天然甘草酸的立体异构镁盐, 可抑制细胞色素 CYP2E1 的表达和活化, 可有效提升血清中皮质醇水平, 及时清除体内氧自由基, 减轻肝细胞炎症及坏死, 加速肝细胞再生和修复, 有效恢复肝功能; 同时异甘草酸镁可下调肝组织中肝组织内核因子 κ B 和细胞间黏附因子-1 水平, 发挥对肝细胞炎症和坏死的抑制作用, 进而稳定肝细胞膜, 减少损伤肝组织, 进而恢复肝功能; 此外该药以肝脏为特异性靶器官, 对其他组织器官的亲和力较低, 且其起效迅速, 半衰期长, 在防治药物性肝损伤中优势显著^[5]。血必净注射液以当归、丹参、川芎、赤芍、红花等为主要组分, 可发挥清热解暑、活血化瘀、行气止痛的功效, 进一步改善微循环, 促进机体血流量增加, 降低毛细血管通透性和血液黏稠度, 减少 IL-6、TNF- α 等炎性介质渗出, 促进炎症吸收, 对机体炎症状态进行调节; 同时血必净注射液可清除氧自由基, 促进自由基清除酶系的活性提高, 增强组织耐缺氧能力, 促进局部血液循环, 降低急性炎症毛细血管的通透性, 减少渗出, 促进肉毒素水平降低, 对单核细胞、巨噬细胞系统产生的内源性炎性介质释放的抑制作用, 进而调节免疫功能、炎性介质的功能^[6]。此外, 血必净注射液可促进巨噬细胞 M2 极化, 调节机体免疫系统亢奋状态, 促进细胞因子风暴的不良影响改善; 还可通过干预获得性免疫系统中负向免疫调节细胞、淋巴细胞, 改善免疫抑制状态, 进而实现双向免疫调节作用^[7-8]。本研究结果显示, 治疗组总有效率高于对照组, 肝区不适、腹胀、纳差、乏力、恶心呕吐消失时间较短, 且无明显

不良反应发生于治疗期间, 提示血必净注射液联合异甘草酸镁注射液联合治疗可促进患者临床症状改善, 提高治疗效果, 且安全性高。分析其原因为: 异甘草酸镁注射液具有较强的抗炎、保护肝细胞膜、抗生物氧化及解毒的作用, 且不良反应较少^[9]。血必净注射液是治疗感染诱发的全身炎症反应综合征的常用药物, 可配合治疗多器官功能失常综合征的脏器功能受损期, 但其红花黄色素 A 等有效成分入血后, 可能对机体产生刺激作用或产生致敏淋巴细胞, 且当再次与该抗原接触后可发生过敏反应, 而随着提取技术的不断提高, 其不良反应发生率较少, 安全性较高^[10]。

抗结核药物、抗真菌药物、中草药等及其代谢产物通过血液循环进入肝脏, 导致肝脏发生炎症反应和特异性免疫应答, 使肝内单核细胞释放大量 TNF- α 、IL-6 等炎症因子。其中 TNF- α 属于可有效杀伤肿瘤的细胞的细胞因子, 但其对正常的细胞不具有明显的毒性, 且其还是一种可抑制成骨细胞和刺激破骨细胞的细胞因子, 由激活的巨噬细胞产生, 可起到血管扩张的作用; IL-10 是一种多细胞源、多功能的细胞因子, 可对细胞生化、分化进行调节, 且在免疫反应、炎性反应中有着重要作用; IFN- γ 在色氨酸的分解代谢中有着重要作用, 还可以诱导巨噬细胞产生一氧化氮合成酶, 促进一氧化氮的合成^[11]。本研究结果显示, 治疗后治疗组血清 TNF- α 、IFN- γ 水平均低于对照组, IL-10 水平较高, 且 AST、TBIL、ALT 水平较低, 表明在改善肝功能方面血必净注射液联合异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤具有显著的效果, 还可显著减轻机体炎症反应, 改善患者病情。

综上所述, 血必净注射液联合异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤具有较好的临床疗效, 可改善临床症状和肝功能指标, 减轻机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 牛宝华. 血必净联合异甘草酸镁注射液对药物性肝损伤患者疗效观察 [J]. 肝脏, 2016, 21(10): 895-897.
- [2] 李陆军, 马 蓉, 曹 越. 血必净注射液治疗脓毒症的药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1548-1553.
- [3] 中华医学会消化病学会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案) [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11): 765-767.
- [4] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 326.
- [5] 金雯彦, 于 锋. 异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展 [J]. 药学进展, 2013, 37(4): 161-166.
- [6] 梁 群, 关迪新, 车思桦. 血必净注射液治疗脓毒症的
- 研究进展 [J]. 天津中医药, 2019, 36(7): 641-644.
- [7] 董天皞, 张桂萍, 董 凯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(5): 554-557.
- [8] 吴会玲, 宋 希, 申玉英. 血必净注射液联合人免疫球蛋白治疗重症病毒性肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(11): 1725-1728.
- [9] 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, 626.
- [10] 孔飞飞, 沈 洁, 谭兴起, 等. 血必净注射液致药物不良反应 14 例文献分析 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(1): 100-103.
- [11] 孙 冰, 杨亚勤, 韩 伟, 等. 六种细胞因子联合检测对结核性和恶性胸腔积液的鉴别诊断价值 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(2): 228-232.