

异甘草酸镁治疗难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤的临床疗效

孙丽霞¹, 徐国民²

1. 内蒙古林业总医院 肾内科, 内蒙古 牙克石 022150

2. 内蒙古林业总医院 心内科, 内蒙古 牙克石 022150

摘要: **目的** 研究异甘草酸镁对难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤的临床疗效。**方法** 选择2014年3月—2015年12月在内蒙古林业总医院进行诊治的因治疗药物引起肝损伤的难治性肾病综合征患者86例,按数字法随机分为两组,对照组给予复方甘草酸单胺,观察组给予异甘草酸镁,均治疗2周。分别于治疗前后检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆汁酸(TBA)等肝功能指标;并记录患者临床症状和体征的复常情况,临床疗效以及不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组AST、ALT、 γ -GT、TBA比较,差异无显著性;两组治疗后的AST、ALT、 γ -GT、TBA均明显降低($P < 0.05$),且观察组的降低程度明显优于对照组($P < 0.05$);观察组的临床症状和体征改善情况明显优于对照组($P < 0.05$),且观察组的临床症状和体征复常时间明显短于对照组($P < 0.05$);观察组有效率为95.35%,明显高于对照组79.07%($P < 0.05$);两组不良反应发生率相比无明显差异。**结论** 异甘草酸镁能明显改善难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤,安全有效,具有较高的临床应用价值。

关键词: 异甘草酸镁; 难治性肾病综合征; 肝损伤

中图分类号: R994.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2016)05-0828-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.025

Effect of magnesium isoglycyrrhizinate on liver injury induced by drugs in patients with refractory nephrotic syndrome

SUN Li-xia¹, XU Guo-min²

1. Urology Department, Inner Mongolia forestry general hospital, Yakeshi 022150, China

2. Department of Cardiology, Inner Mongolia forestry general hospital, Yakeshi 022150, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of magnesium isoglycyrrhizinate on liver injury induced by drugs in patients with refractory nephrotic syndrome. **Methods** Totally 86 cases of patients with refractory nephrotic syndrome in Inner Mongolia Forestry General Hospital from March 2014 to December 2015 were selected and divided into two groups randomly, 43 cases in each group. The patients in control group were treated with potentilin, and the patients in observation group were treated with magnesium isoglycyrrhizinate. All patients were treated for 2 weeks. The liver function indexes such as AST, ALT, γ -GT, and TBA were detected before and after treatment. The recovery of clinical symptoms and signs of patients, clinical efficacy, and adverse reactions were recorded. **Results** Before treatment, there were no significant difference of AST, ALT, γ -GT, and TBA between the two groups. After treatment, the AST, ALT, γ -GT, and TBA in the two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group reduce significantly superior to the control group ($P < 0.05$). In the observation group, the improvement of clinical symptoms and signs was better than that of the control group ($P < 0.05$) and recovery time of clinical symptoms and signs in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). The effective rate of the observation group was 95.35%, significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Magnesium can significantly improve the liver injury induced by drugs in patients with refractory nephrotic syndrome, and it is safe and effective, with a high clinical value.

Key words: magnesium isoglycyrrhizinate; refractory nephrotic syndrome; liver injury

收稿日期: 2016-06-03

作者简介: 孙丽霞(1972—),女,河北故城人,本科,副主任医师,研究方向为血液透析。Tel: 13947049916 E-mail: sunlixia_9916@163.com

难治性肾病综合征是指经过激素标准疗法治疗后,病情仍不能缓解,或病情反复、频繁复发、激素依赖和抵抗的肾病综合征^[1]。该病症如果经久不愈会造成严重感染、血栓栓塞综合征和急性肾功能衰竭等致命并发症,最终导致慢性肾功能衰竭的发生^[2]。临床主要采取以激素和细胞毒药物为主的综合治疗方法,免疫抑制剂环磷酰胺是治疗肾病综合征的常用药物,但其常会引起肝损伤,严重者甚至会造成治疗方案的中断,影响疗效和预后^[3]。异甘草酸镁具有稳定肝细胞膜、抗肝纤维化、抗炎、抗生物氧化、解毒、抗肿瘤等功能,且能明显降低天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),保护肝功能。本研究主要探讨了异甘草酸镁对难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年3月~2015年12月在内蒙古林业总医院进行诊治的因治疗药物引起肝损伤的难治性肾病综合征患者86例,根据就诊先后顺序编号,采用奇偶数法随机分为两组。观察组43例,男24例,女19例;年龄23~61岁,平均 (36.21 ± 11.42) 岁;病程1~6年,平均 (2.35 ± 1.62) 年;系膜增生性肾炎9例,系膜毛细血管性肾炎5例,IgA肾病13例,膜性肾病10例,局灶节段肾小球硬化6例。对照组43例,男25例,女18例;年龄22~62岁,平均 (37.65 ± 12.31) 岁;病程2~6年,平均 (2.58 ± 1.45) 年;系膜增生性肾炎8例,系膜毛细血管性肾炎6例,IgA肾病14例,膜性肾病9例,局灶节段肾小球硬化6例。本研究获得本院伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

纳入标准:均符合难治性肾病综合征的诊断标准^[4]:低蛋白血症、蛋白尿 $>3.5 \text{ g/24 h}$ 、高脂血症和水肿;应用环磷酰胺联合甲泼尼龙治疗过程中发生急性肝损伤,均符合Maria VA公布的药物性肝损伤的诊断标准^[5]。排除标准:合并有低氧血症、酒精性肝损伤、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病患者;感染甲、乙、丙型病毒性肝炎患者;妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

所有患者均给予卧床休息,控制入水量,低盐和高蛋白饮食,并暂时停止使用环磷酰胺。对照组

给予复方甘草酸单胺(白求恩医科大学制药厂生产,批号20133215,规格20 mL)60 mL,加入0.9%氯化钠250 mL中静脉滴注,每天1次。观察组给予异甘草酸镁(正大天晴药业集团生产,批号20131942,规格10 mL),加入10%葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,每天1次。两组均治疗2周。治疗期间所有患者均未使用其他降酶和退黄药物。

1.3 观察指标

分别于治疗前后采用日本Olympus AU5400型全自动生化分析仪检测AST、ALT、谷氨酰转氨酶(y-GT)、总胆汁酸(TBA)等肝功能指标;并记录患者临床症状和体征的复常情况(乏力、肝区不适、恶心、呕吐、腹胀、纳差等消化道症状),以及不良反应发生情况。

疗效判断标准:①显效为临床症状明显改善,肝功能基本恢复正常;②有效为临床症状有所改善,肝功能得到明显改善;③无效为临床症状和肝功能无任何改善甚至加重。

1.4 统计学分析

采用SPSS15.00软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比用 t 检验,组内对比用方差分析,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能比较

治疗前两组AST、ALT、y-GT、TBA比较,差异无显著性;两组治疗后的AST、ALT、y-GT、TBA均明显降低($P < 0.05$),且观察组的降低程度明显优于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床症状和体征改善情况的比较

治疗前两组临床症状和体征比较,差异无显著性;治疗后,观察组的临床症状和体征改善情况明显优于对照组($P < 0.05$),且观察组的临床症状和体征复常时间明显短于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义。见表2。

2.3 两组临床疗效比较

观察组的有效率为95.35%,明显高于对照组的79.07%($P < 0.05$),见表3。

2.4 不良反应

对照组出现头晕2例,颜面部水肿1例,呕吐2例,不良反应发生率为11.63%;观察组出现头晕1例,眼睑水肿1例,心悸1例,不良反应发生率为9.30%;经对症处理后均恢复正常,两组不良反应发生率相比无明显差异。

表1 两组治疗前后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)Table 1 Comparison on liver function before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	y-GT/(U·L ⁻¹)	TBA/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	83.16±29.35	85.25±27.38	124.78±42.56	31.26±12.35
	治疗后	58.45±15.39 [#]	56.52±11.45 [#]	95.58±15.32 [#]	26.43±5.48 [#]
观察	治疗前	82.12±26.43	83.42±28.56	123.86±43.58	32.15±11.42
	治疗后	30.56±15.28 ^{*#}	31.35±12.43 ^{*#}	50.46±16.37 ^{*#}	21.12±6.45 ^{*#}

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2 两组临床症状和体征改善情况的比较

Table 2 Comparison on improvement of clinical symptoms and signs between two groups

组别	例数	消化道症状改善		平均复常时间/d	乏力改善		平均复常时间/d	肝区不适改善		平均复常时间/d
		例	占比/%		例	占比/%		例	占比/%	
对照	43	34	79.07	9.15±3.73	33	76.74	8.61±3.92	35	81.39	10.15±4.23
观察	43	40	93.02 [*]	7.24±3.28 [*]	39	90.70 [*]	5.85±3.12 [*]	40	93.02 [*]	7.96±4.12 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs control group

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效		有效		无效		有效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	
对照	43	13	30.23	21	48.84	9	20.93	79.07
观察	43	17	39.53	24	55.81	2	4.65	95.35 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

难治性肾病综合征是肾内科的一种常见病和多发病,主要临床表现包括低蛋白血症、大量蛋白尿、高脂血症和水肿^[6]。由于病程长,病情复杂,治疗较为困难。环磷酰胺是一种作用较强的细胞毒性免疫抑制剂,可以通过抑制细胞增殖,非特异性杀伤抗原敏感性小淋巴细胞,发挥免疫抑制作用,能有效抑制细胞介导免疫特异性炎症反应,减轻或消除蛋白尿,提高血浆白蛋白,对难治性肾病综合征有较好的疗效,且能延长缓解期,减少复发^[7]。但环磷酰胺进入体内后要先在肝脏中经微粒体功能氧化酶转化成醛磷酰胺,需要消耗大量的微粒体活化酶,抑制烟酰胺腺嘌呤核苷酸细胞色素还原酶和微粒体P450同工酶的活性,进而大大增加了活性氧的含量,造成内质网膜内脂质过氧化反应,破坏肝细胞,使肝小叶中心充血,造成转氨酶水平升高^[8]。治疗其所致肝损伤,是临床迫切需要解决的问题。

异甘草酸镁作为一种新的肝细胞保护剂,为第四代甘草酸制剂,其发挥保护肝脏的作用机制主要包括:通过降低前列腺素E2、白介素、白细胞三烯等炎症因子水平,减轻机体炎症反应;抑制Ca²⁺的内流,调节胆碱能神经的兴奋性和物质代谢;疏通肝内的毛细胆管,促进胆汁的分泌和排泄;诱导内源性的谷胱甘肽的生成,并抑制体内I型胶原的生成;降低肿瘤坏死因子-α、γ-干扰素和氧自由基等^[9-10]。El-Tanbouly等^[11]研究发现异甘草酸镁能预防败血症后对肝脏造成的急性损伤。Eshraghi等^[12]对胆道结扎诱导雄性Wistar大鼠注射异甘草酸镁,结果发现异甘草酸镁能有效对抗肝损伤。目前临床广泛使用异甘草酸镁治疗乙型肝炎、慢性肝纤维化和酒精性肝炎等。

血清AST、ALT和y-GT水平能较为敏感反映肝细胞受损的严重程度,TBA能反映肝细胞对内源性和外源物质的清除能力。本研究发现,两组治

疗后的AST、ALT、 γ -GT、TBA均明显改善($P < 0.05$),且观察组的改善程度明显优于对照组($P < 0.05$),提示异甘草酸镁能减轻难治性肾病综合征患者转氨酶水平的升高,增强肝脏细胞膜的稳定性,延缓肝损伤的发生,从而降低肝损伤程度。观察组的临床症状和体征改善情况明显优于对照组($P < 0.05$),且观察组的临床症状和体征复常时间明显短于对照组($P < 0.05$),提示异甘草酸镁能明显改善难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤的临床症状和体征;观察组的有效率为95.35%,明显高于对照组的79.07%($P < 0.05$),提示异甘草酸镁作为一种具有较好的肝脏靶性、较强的抗炎活性、作用持久而迅速肝细胞保护药,其对抗肝损伤的疗效显著,且无明显不良反应,是比较理想的保肝药物。

综上所述,异甘草酸镁能明显改善难治性肾病综合征患者药物所致肝损伤,安全有效,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] Muso E. Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(2): 286-290.
- [2] Ahn Y H, Kang H G, Kim S H, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in children with refractory nephrotic syndrome; a multicenter clinical trial [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2014, 33(2): A1-A2.
- [3] Chen Y X, Feng Y Y, Fang X D, *et al.* Tacrolimus and cyclophosphamide in treatment of refractory nephrotic syndrome efficacy and safety: A meta-analysis [J]. *Chin Gen Pract*, 2014, 17(17): 1983-2008.
- [4] 任 高, 陆再英. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 516.
- [5] Maria V A, Victorino R M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis [J]. *Hepatology*, 1997, 26(3): 664.
- [6] Nakamura Y, Takehana Y, Asakura T, *et al.* Analysis of social factors related to better school life in children with refractory nephrotic syndrome [J]. *Nihon Shoni Jinzobyō Gakkai Zasshi*, 2014, 27(2): 119-129.
- [7] 张凤英, 夏 天, 赵丽颖, 等. 抗苗勒激素及生长分化因子-9 对环磷酸胺体外降低大鼠卵巢储备力机制的研究 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(5): 335-340.
- [8] Ito S, Ikeda H, Harada T, *et al.* Cyclophosphamide followed by mizoribine as maintenance therapy against refractory steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(26): 1921-1922.
- [9] Kurian G A, Paddikkala J. Biochemical changes in liver and kidney functions of patients subjected to revascularization in CABG procedure: Role of magnesium supplementation [J]. *Appl Cardiopulm Pathophysiol Acp*, 2010, 14(1): 29-39.
- [10] Bala A, Suleiman N, Junaidu A U, *et al.* Detection of lead (Pb), cadmium (Cd), chromium (Cr) nickel (Ni) and magnesium residue in kidney and liver of slaughtered cattle in Sokoto central abattoir, Sokoto state, Nigeria [J]. *Int J Livest Res*, 2014, 4(1): 74-80.
- [11] El-Tanbouly D M, Abdelsalam R M, Attia A S, *et al.* Pretreatment with magnesium ameliorates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice [J]. *Pharmacol Rep Pr*, 2015, 67(5): 914-920.
- [12] Eshraghi T, Eidi A, Mortazavi P, *et al.* Magnesium protects against bile duct ligation-induced liver injury in male Wistar rats [J]. *Magnes Res*, 2015, 28(1): 32-45.