

双环醇临床应用专家共识——2020版

双环醇临床应用专家委员会

【摘要】双环醇是由我国自主研发、用于治疗肝脏炎性损伤的首个化学新药。双环醇上市后,在多种病因所致肝病的抗炎保肝治疗中积累了大量的基础研究和循证医学证据。基础研究方面,双环醇在化学性、免疫性、脂肪性、纤维化及肝部分切除与缺血再灌注等肝功能损伤模型中呈现了抗炎保肝作用及相关分子机制。临床应用方面,多项临床研究评价了双环醇用于治疗慢性病毒性肝炎、脂肪性肝病、多种药物所致药物性肝损伤以及其他肝病的疗效和安全性。真实世界大样本数据分析进一步表明了双环醇具有良好的安全性。本《双环醇临床应用专家共识》根据近5年来双环醇治疗肝脏炎性损伤不断积累的循证医学证据和基础研究结果,对2014年《双环醇片临床应用专家建议》进行修订和完善,以期临床医生提供更为科学、严谨、全面和实用的双环醇用药参考意见,更好地服务于临床实践。

【关键词】双环醇; 肝功能损伤; 临床应用; 药理作用; 专家共识

Expert consensus on clinical application of bicyclol--2020 edition *Expert Committee on Clinical Application of Bicyclol*

【Abstract】Bicyclol was the first chemical new drug independently developed by China and used to treat inflammatory liver injury. After bicyclol was put on the market, a large amount evidences of basic researches and evidence-based medicine had been accumulated in the anti-inflammatory and hepatoprotective treatment of liver diseases caused by various causes. In the aspect of basic research, bicyclol had showed the anti-inflammatory and hepatoprotective effects and related molecular mechanisms in models such as the chemical, immune, fatty and fibrotic liver injury and partial liver resection and ischemia-reperfusion injury. In terms of clinical application, several clinical studies had evaluated the efficacy and safety of bicyclol in the treatment of chronic viral hepatitis, fatty liver disease, drug-induced liver injury and other liver diseases. Analysis of large sample data in the real world furtherly showed that bicyclol had good security. According to the evidence-based medical evidence and basic research results accumulated by bicyclol in the treatment of liver inflammatory injury in the past five years, the "Expert recommendations on clinical application of bicyclol tablets" in 2014 was revised and improved. Then this "Expert consensus on clinical application of bicyclol" is formed in order to provide clinicians with more scientific, rigorous, comprehensive and practical reference opinions on the administration of bicyclol, so as to better serve the clinical practice.

【Key words】Bicyclol; Liver function injury; Clinical application; Pharmacological action; Expert consensus

双环醇(bicyclol)是由我国研发、具有自主知识产权、用于治疗肝脏炎性损伤的首个1类化学新药,其药剂形式为双环醇片(商品名:百赛诺)。百赛诺于2001年11月在中国上市,并作为一种重要的抗炎保肝治疗药物被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2019年版)》,以及多个临床诊疗指南^[1-4]。此外,百赛诺也先后在乌克兰、越南、哈萨克斯坦、乌兹别克

斯坦、塔吉克斯坦、吉尔吉斯斯坦、格鲁吉亚、摩尔多瓦、俄罗斯等9个国家完成进口注册并陆续上市,并被俄罗斯医师临床指南推荐为“药物性肝损伤”诊疗药物。双环醇上市19年来,在用于多种病因所致肝病的抗炎保肝治疗实践中,积累了大量的循证医学证据,研究论文发表在中文核心期刊和中国科技核心期刊238篇、SCI期刊62篇。近5年来,双环醇治疗肝脏炎性损伤的循证医学证据又有了更多积累,有必要对第一版《双环醇片临床应用专家建议》进行修订和完善。因此,国内相关专家在参

照多种肝病诊疗指南和共识制定原则、方法及推荐意见的基础上讨论形成更新版《双环醇临床应用专家共识》，以期为临床医生提供更为科学、严谨、全面和实用的双环醇用药参考意见。

本共识采用GRADE系统对推荐意见的级别(表1)和循证医学证据的质量(表2)进行评估。

一、双环醇的药理作用特点

已证实多数病因引起的肝功能损伤往往伴有程度不等的炎症反应^[5]。双环醇的主要作用机制有两个方面。首先,可抑制肝功能损伤诱导的多种炎症调控因子的表达和活性,包括核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等。其次,可抑制反应氧基团(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成,从而减少体内还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化物质的消耗。因此,双环醇可减轻炎症反应和氧化应激性损伤^[6-8],这有助于稳定肝细胞膜和细胞器膜,改善线粒体功能,保护肝细胞核DNA的结构和功能,抑制肝细胞凋亡和坏死^[9-10],从而达到抗炎保肝的作用。

双环醇在人体内的药代动力学符合一房室模型及一级动力学消除规律,25 mg组和50 mg组的峰浓度(C_{\max})、浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)均与剂量呈正比^[11]。大量研究显示,在治疗慢性乙型病毒性肝炎^[12]、非酒精性脂肪性肝病^[13]、酒精性肝病^[14]以及药物性肝损伤^[15]方面,双环醇150 mg/d

可在较短时间内明显改善血清氨基转移酶水平等生化指标和减轻肝组织炎症,且治疗安全性良好,与安慰剂或小剂量组相比未增加不良事件发生率。

双环醇在体内主要经肝脏微粒体I相药物代谢酶细胞色素P450氧化酶3A(CYP3A)代谢,其本身对CYP3A仅有轻微诱导作用,因此对其自身代谢无明显影响。这提示在无其他药物诱导CYP3A活性的前提下,双环醇常规用药可维持有效血药浓度^[16]。

(一)对化学性肝损伤的保护作用

应用对乙酰氨基酚(扑热息痛, paracetamol, APAP)所致小鼠肝功能损伤模型研究显示,双环醇可阻止线粒体中GSH水平的降低,改善线粒体损伤,缓解能量代谢障碍,减轻线粒体的病理形态学变化。双环醇较大剂量(150 mg/kg)预先灌胃3次,可稳定线粒体内GSH和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平不降低,明显抑制APAP引起的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和AST水平升高。而在较小剂量(50 mg/kg)预先灌胃3次时,也有防止线粒体中GSH水平下降的效果,但并不能明显阻止线粒体中AST水平的下降;降低血清ALT的效果较显著,但降低血清AST的效果相对不明显^[9]。

应用顺铂(CDDP)/吉西他滨(GEM)所致荷瘤小鼠肝损伤模型研究显示,双环醇可抑制CDDP/GEM所致血清ALT和AST水平升高,减少荷瘤小鼠的化疗病死率。同时观察到在应用双环醇后,CDDP/GEM联合化疗方案的抑瘤活性略有增加^[17]。

应用D-氨基半乳糖所致小鼠肝细胞损伤模型研究显示,双环醇可通过诱导热休克蛋白27(heat shock proteins, HSP 27)和线粒体相关通路,而发

表1 GRADE 系统推荐意见的强度等级

推荐强度	具体描述
强推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表2 GRADE 系统证据质量等级及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实效应值:进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等:估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值确信程度有限:估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心:估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

挥对肝细胞的保护作用^[18-19]。

应用异烟肼/利福平/吡嗪酰胺(HRZ)所致大鼠肝功能损伤模型研究显示,双环醇对HRZ抗结核方案所致肝功能损伤具有预防和治疗作用,其机制主要在于双环醇能够减弱氧化应激,抑制炎症细胞因子和CYP2E1的表达,上调肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的表达,并改善线粒体功能^[20]。在异烟肼所致大鼠肝损伤模型中,双环醇的治疗作用还可能与其缓解内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)引起的肝细胞过度凋亡有关^[21]。

(二) 对免疫性肝损伤的保护作用

应用刀豆蛋白A(concanavalinA, ConA)诱导的小鼠肝损伤模型显示,双环醇可调控多个参与肝脏能量代谢、应激与炎症、细胞周期调控、信号传导及再生等生理和病理过程的基因表达^[22]。双环醇可抑制干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的表达和释放,抑制肝脏Fas/FasL mRNA的表达,减轻肝细胞的炎症坏死和凋亡^[23]。

(三) 对脂肪性肝损伤的保护作用

在慢性酒精性脂肪性肝损伤大鼠模型中,双环醇的抗炎保肝作用表现为降低血清ALT水平,抑制肝脏脂肪堆积,改善肝组织病理损伤。其机制与改善酒精代谢的限速酶,即乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)的活性有关^[24]。

在四环素导致的小鼠脂肪性肝损伤模型中,双环醇可通过促进受损肝细胞的增殖、修复而发挥保护作用,其机制主要与上调C-myc基因(肝组织增殖指标)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)及细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的表达有关^[25]。双环醇对脂肪肝的缓解作用,还体现在抑制小鼠肝脏ERS相关标志物:肌醇需求酶1 α (inositol requiring enzyme-1 α , IRE-1 α)、活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、C/EBP-同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)和葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78kD, GRP78)的表达,以及减轻肝细胞凋亡方面^[26]。

(四) 对肝脏部分切除及缺血再灌注(I/R)损伤的保护作用

对于肝脏I/R损伤大鼠模型,双环醇可抑制氧化应激,减轻肝细胞坏死和炎症浸润,还能抑制肝

脏细胞色素P450(CYP)总量的降低,改善某些CYP同工酶的活性和表达异常^[27-28]。

双环醇可明显促进肝切除后的肝细胞增殖,改善线粒体损伤,降低血清ALT和总胆红素(total bilirubin, TBil)水平,对肝脏CYP及部分同工酶表达及活性的改变有明显改善作用^[29-30]。

(五) 抗肝纤维化作用

在大鼠胆管结扎(bile duct ligation, BDL)所致肝纤维化损伤模型中,双环醇具有下调纤维化相关靶点基因表达等作用,显著减轻肝纤维化^[31]。大鼠肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)体外培养研究表明,双环醇可抑制活化的HSC增殖、促进其凋亡,从而发挥抑制肝纤维化的作用^[32]。

(六) 药物相互作用

大鼠模型研究显示,双环醇对利福平、吡嗪酰胺及其代谢产物吡嗪酸^[20]、他克莫司、阿托伐他汀^[33]和吡格列酮^[34]的血浆药代动力学无显著影响。体外应用大鼠肝细胞和人肝细胞研究显示,双环醇对二甲双胍、非诺贝特、环孢素A和他克莫司在肝细胞微粒体中的代谢无明显影响^[34]。

二、临床应用建议及注意事项

多项临床研究评价了双环醇用于治疗慢性病毒性肝炎、脂肪性肝病、多种药物所致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)以及其他肝病的疗效和安全性。

(一) 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)

对中国中医科学院构建的HIS数据库进行分析显示,双环醇可提高伴有ALT轻度升高的CHB患者的ALT复常率^[35]。广东省中医院开展的一项真实世界研究,对70例本人拒绝接受抗病毒治疗的CHB患者($G \geq 2$)单用双环醇进行抗炎保肝治疗至少1年,并在治疗前后分别进行肝组织活检。结果显示,经双环醇治疗后,有41.4%的患者肝脏炎症得到改善,28.6%的患者肝纤维化得到改善;且多因素Logistic回归分析提示,双环醇疗程是影响肝脏炎症改善的独立危险因素,双环醇治疗时间 ≥ 48 周的患者能获得更好的病理改善($P = 0.002$)。此外,该研究还以另一组应用恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗的30例CHB患者作为对照进行分析:两组患者分别接受单用双环醇或单用ETV治疗48周后,组间肝组织学变化无显著性差

异 ($P > 0.05$)^[36], 从而提示双环醇治疗具有抗炎抗纤维化的效果。一项纳入12项随机对照研究、1 678例患者的Meta分析显示, 双环醇与核苷类抗病毒药物联合治疗CHB, 能够更显著地改善血清肝脏生化指标, 且不影响抗病毒疗效, 未见与双环醇相关的严重不良事件^[37]。

有研究在常规保肝基础上应用双环醇治疗30例CHB肝纤维化患者, 与30例应用复方甘草酸苷胶囊治疗的对照组相比, 双环醇组可显著降低肝纤维化指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen-Ⅲ, PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-collagen, Ⅳ-C)、层粘连蛋白(laminin, LN)水平($P < 0.05$), 减轻患者肝脏炎症反应($P < 0.05$), 改善肝纤维化的形成和发展^[38]。上海曙光医院研究显示, 在常规抗病毒治疗的基础上, 不论是单用双环醇, 还是联合应用和络舒肝胶囊和双环醇治疗病程在5~15年的CHB患者48周(各44例), 均可使血清肝纤维化指标(HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C、LN)、肝功能损伤指标(ALT、AST、TBil)、IL-18和TNF- α 水平显著下降(P 均 < 0.05), 而IFN- γ 和IL-21水平显著上升($P < 0.05$); 联合治疗组较单用双环醇组疗效更为显著, 且血清HBeAg和HBV DNA转阴率更高($P < 0.05$); 两组的安全性均良好^[39]。

对于临床上经规范抗病毒治疗后获得完全病毒学应答, 但生物化学应答不佳的CHB患者, 应重视疾病的预后特别是HBV相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生。有研究对经核苷(酸)类似物单用或联合治疗 > 24 个月($> 24 \sim < 61$ 个月)后, 病毒学完全应答(HBV DNA持续 < 100 IU/ml)但生物化学应答不佳(ALT/AST仍反复波动或居高不下)的40例患者使用双环醇进行治疗, 与治疗前相比, 血清ALT、AST水平显著下降($P < 0.01$); 血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GST-PX)显著改善($P < 0.01$); 肝脏弹性测定硬度值下降($P = 0.001$), 疗效显著且未出现严重不良事件^[40]。

推荐意见1: 在常规抗病毒治疗的基础上, 应用双环醇治疗慢性乙型肝炎(CHB)患者, 可改善血清ALT水平等肝脏生化指标(1A), 缓解肝纤维化的形成和进展(2B), 且治疗安全性良好(1A)。对于

拒绝抗病毒治疗的CHB患者, 应用双环醇治疗后的抗炎抗纤维化效果值得肯定。双环醇联合某些中成药(如和络舒肝胶囊)治疗CHB伴肝纤维化的患者, 能显示更好的抗炎保肝和抗肝纤维化作用(2B)。

(二) 慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)

有研究显示, 在聚乙二醇化干扰素 α -2a(polyethylene glycol interferon- α -2a, PegIFN- α -2a)联合利巴韦林的基础上加用双环醇治疗25例基因1型HCV感染者48周后, 与不加用双环醇治疗的25例患者相比, 前者血清ALT、AST和TBil复常率改善更为显著($P < 0.05$), 病毒学应答率更高($P < 0.05$), 而不良反应无显著增加($P > 0.05$)^[41]。另有研究显示, 双环醇与苦参注射液联合治疗30例CHC患者6个月, 与仅给予相同疗程常规疗法的对照组30例CHC患者相比, 联合治疗组的症状、体征和肝脏生化指标均显著改善($P < 0.05$), 并且显示了一定的抗病毒疗效($P < 0.05$)^[42]。在针对HCV的高效直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)逐渐普及的情况下, 绝大多数患者可望在8~24周内实现HCV清除, 但对于HCV长期感染已形成慢性肝功能损伤(肝脏炎症和纤维化)的某些患者, 能否在应用DAA的同时或完成治疗后, 使用包括双环醇在内的抗炎抗纤维化保肝治疗药物, 进一步修复或逆转已形成的慢性肝功能损伤, 值得进行临床探索。

推荐意见2: 双环醇可安全用于慢性丙型肝炎(CHC)患者的保肝治疗。在抗病毒治疗的基础上加用双环醇, 可更好地改善临床症状, 促进血清肝脏生化指标恢复, 提高抗病毒治疗的效果(2B)。双环醇与直接抗病毒药物(DAAs)联用, 对于HCV长期感染且已形成慢性肝损伤的某些患者的治疗是否安全和更为有效, 值得进行临床探索(2C)。

(三) 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

有研究将NAFLD合并CHB的患者随机分为双环醇和ETV胶囊联合治疗组及单用ETV胶囊治疗组, 每组38例。结果显示, 治疗12周后, 两组血清HBV DNA下降水平无统计学差异($P > 0.05$); 但联合治疗组血清ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆固醇(total

cholesterol, TC) 及甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平均低于单用ETV组 (P 均 < 0.05) ; 联合治疗组肝脏硬度值显著下降 ($P < 0.05$) , 而单用ETV组治疗前后无显著变化。这些结果提示, 双环醇联合ETV是治疗NAFLD合并CHB的较好选择^[43]。

另有研究将非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者随机分为瑞舒伐他汀钙片和双环醇联合治疗组及单用瑞舒伐他汀钙片治疗组, 每组60例, 疗程24周。结果显示, 患者的血清肝酶、血脂、肝纤维化指标及肝组织活检所示纤维化程度均较治疗前获得改善 ($P < 0.05$) 。两组间疗效比较, 治疗后血脂水平变化无显著性差异, 但联合组治疗后的血清ALT、AST及GGT水平, 以及血清HA、PC-III、IV-C和LN水平, 均显著低于单用瑞舒伐他汀组 ($P < 0.05$) 。这些结果提示, 瑞舒伐他汀联合双环醇治疗NASH患者的疗效优于单用瑞舒伐他汀^[44]。

推荐意见3: 双环醇可用于治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者, 能显著改善患者的血清肝酶水平和肝纤维化指标, 改善肝组织学病变 (1A) 。

(四) 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)

有小样本研究在戒酒、营养支持和非特异性抗炎治疗的基础上, 分别应用双环醇和多烯磷脂酰胆碱 (polyene phosphatidyl choline, PPC) 胶囊治疗酒精性肝炎患者各20例, 疗程24周。结果显示, 两组均有显著疗效; 双环醇治疗组血清ALT、AST和GGT水平, 以及乏力、恶心等临床症状的改善, 均显著优于PPC治疗组 ($P < 0.05$) ^[14]。一项纳入9个随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) , 共723例酒精性肝病患者的Meta分析显示, 双环醇治疗能显著改善ALD患者的血清ALT、AST、GGT及碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 水平, 且治疗安全性良好^[45]。

推荐意见4: 双环醇治疗酒精性肝病 (ALD) 患者安全有效, 可显著降低ALD患者的肝酶水平, 改善其临床症状 (2B) 。

(五) 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI)

多项研究显示, 双环醇对抗结核药物所致肝损伤 (antituberculosis drug induced liver injury, ATLI) 患者的症状、体征及肝脏生化指标均有明显改善作

用。一项纳入225例初治肺结核患者的多中心研究表明, 双环醇治疗ATLI的疗效优于甘草酸二铵和水飞蓟宾, 且安全性好^[46]。另有Meta分析显示, 结核病患者在抗结核治疗过程中使用双环醇可以有效改善肝损伤, 且不增加不良反应的发生风险^[47]。对于神经精神性疾病治疗药物^[48]、他汀类药物^[49]、银屑病治疗药物^[50]等所致的肝功能损伤, 双环醇也有显著的疗效。此外, 对6项RCT的Meta分析结果显示, 对于DILI的治疗, 双环醇治疗组 (225例) 的总有效率 (91.11%) 显著优于其他保肝药物对照组 (221例、79.19%) , 且未见严重不良反应^[51]。

推荐意见5: 对于多种药物所致的肝功能损伤, 应用双环醇治疗有助于快速恢复血清肝酶水平等肝脏生化指标, 可作为药物性肝损伤 (DILI) 综合治疗的重要组成部分 (2B) 。

(六) 其他肝病的治疗

小样本研究显示, 双环醇联合甘草酸二铵胶囊治疗轻症自身免疫性肝炎患者30例, 24周末在改善血清肝脏生化指标方面显著优于甘草酸二铵单药治疗, 且不增加甘草酸类制剂相关不良反应发生率^[52]。

另有研究分别应用双环醇联合异甘草酸镁注射液、单用双环醇以及单用异甘草酸镁注射液 (每组各40例, 疗程2周) 治疗无自发性腹膜炎、无肝性脑病和肝肾综合征、无肝细胞癌和慢加急性/亚急性肝衰竭的失代偿期肝硬化患者。结果显示, 双环醇和异甘草酸镁联合治疗组血清ALT、AST、TBil、HA、LN等指标的改善幅度和改善率显著优于其他两组, 而不良反应并无增加^[53]。

推荐意见6: 双环醇可作为自身免疫性肝炎的有效治疗选择之一, 与甘草酸等其他药物联用可以更好地改善自身免疫性肝炎患者的血清肝脏生化指标 (2C) 。

推荐意见7: 双环醇可作为伴有肝脏炎症活动的失代偿期肝硬化的有效治疗措施之一, 与异甘草酸镁等其他抗炎保肝药物联用疗效更佳 (2C) 。

(七) 双环醇的安全性及特殊人群应用

真实世界大样本数据分析表明, 双环醇具有良好的安全性。一项对全国18家医院双环醇的临床应用研究显示, 应双环醇患者的血肌酐和血尿素氮异常发生率均显著低于未应用患者, 表明双环醇对肾脏无明显损伤^[54]。来自中国中医科学院构建的HIS系统的安全性数据集显示, 选择服用双环醇的

病毒性肝炎患者,其血清肌酐、血红蛋白和白细胞水平异常的发生率均低于未服用者,提示双环醇对肾脏和血液系统的安全性良好^[35]。

慢性肝病,尤其是肝硬化可伴有血小板减少,患者出现血小板减少与肝病治疗药物是否相关,有时会引发关注。中国中医科学院等单位选取全国18家大型三甲医院HIS系统中双环醇暴露与未暴露病毒性肝炎患者各2 690例,比较血小板异常的发生率,结果显示治疗前后两组血小板异常发生率无显著差异,但暴露组血小板异常降低率(11.75%)与非暴露组(15.17%)相比有显著差异,证实双环醇用于病毒性肝炎治疗时不会导致血小板计数下降^[55]。针对老年人群联合使用双环醇及其他药物的大样本数据分析显示,双环醇联合甘草酸注射剂可能在治疗肝炎和预防肝癌方面产生一定的协同作用;双环醇联合胸腺肽可能在治疗CHB、预防老年人群肿瘤的发生和预防及治疗化疗药物所致肝损伤方面均可产生协同保护作用;双环醇与甘草酸注射剂、还原型谷胱甘肽、螺内酯片、呋塞米、胸腺肽等药物的联合应用,可能对肝硬化腹水的临床治疗具有相应的协同作用^[56]。

此外,基于中国国家药品监督管理局不良反应监测系统数据库信息,对2013至2017年数据库中全国使用双环醇出现的不良反应发生率及类别进行统计分析。结果显示,双环醇不良反应发生率稳定在约0.01%,严重不良反应发生率为 $(3.5 \times 10^{-6})\%$,无死亡病例。对照国际医学科学组织委员会推荐的不良反应标准,属于罕见或十分罕见。由此可见,双环醇不良反应发生率很低,且均为轻度或中度反应,在临床实际应用中安全性良好^[57]。

1. 儿童:有研究对121例8个月~14岁EB病毒性肝炎患儿在对症治疗的同时,分别联用双环醇(63例, 0.5 mg/kg, tid)及复方甘草酸苷胶囊(58例)治疗8周,结果显示双环醇组ALT和AST水平较治疗前均显著降低($P < 0.01$),其中ALT水平较对照组降低更为显著($P < 0.05$),未见明显不良反应^[58]。另有研究将120例30 d~1岁巨细胞病毒性肝炎患儿分为更昔洛韦联合双环醇治疗组(60例, 0.5 mg/kg, bid)和单用更昔洛韦组(60例),两组均以复方甘草酸苷注射液、葡醛内酯片及维生素等为基础治疗。结果显示,更昔洛韦联合双环醇治疗2周后,能有效降低患儿血清肝酶及胆红素水平

($P < 0.05$),病毒总转阴率为85.0%,临床总有效率为93.3%,其疗效显著优于单用更昔洛韦组($P < 0.05$),且未增加不良反应^[59]。

2. 老年人:双环醇治疗老年患者(年龄 ≥ 60 岁)抗结核药所致轻度DILI,2周和4周治疗有效率分别为77.3%和90.9%,疗效显著,无严重不良反应发生^[60]。在常规治疗老年脂肪性肝病(年龄 ≥ 60 岁)过程中予以双环醇联合肌苷片,治疗后可显著降低ALT和AST水平($P < 0.05$),较单用肌苷片疗效显著($P < 0.05$),并对血脂水平也有明显改善,有利于预后^[61]。

3. 妊娠妇女:对53例妊娠合并肝功能异常者予双环醇治疗8周,与治疗前相比,患者血清生化指标显著改善($P < 0.05$),治疗期间无严重不良事件发生。产后随访该组新生儿45例,无新生儿出生缺陷及儿童生长发育不良事件报告^[62]。采用双环醇联合抗病毒药物治疗40例孕中期(15~30周)CHB患者,在减少HBV复制和降低母婴传播率的同时,可促进患者肝功能恢复($P < 0.05$)^[63]。但双环醇治疗妊娠合并肝功能异常的疗效和安全性仍需积累更多的临床资料进一步验证。因此,对于妊娠患者选择双环醇治疗仍需认真进行风险-效益评估,特别是孕早期患者,应权衡利弊,患者知情同意后再行治疗。

推荐意见8:双环醇可用于儿童、老年人、妊娠期妇女等特殊人群肝病的治疗,安全性良好(2B)。

推荐意见9:双环醇可用于儿童EB病毒性肝炎和儿童巨细胞病毒性肝炎的治疗。对于儿童EB病毒性肝炎,在对症治疗同时,联用双环醇可获得良好疗效(2B)。对于儿童巨细胞病毒性肝炎,双环醇与更昔洛韦联用时,可在抗病毒治疗的同时更好地促进肝功能损伤的恢复(2B)。

推荐意见10:从目前有限的数据看,双环醇可较为安全地用于妊娠期妇女血清肝酶水平异常的治疗,显著改善妊娠期妇女血清肝脏生化指标,对妊娠期妇女、胎儿和新生儿未见不良影响,但还需要更多前瞻性和多中心研究进一步证实,同时也需要长期观察可能存在的对生长发育的影响(2B)。对于患有活动性慢性乙型肝炎并有抗病毒治疗指征的妊娠期妇女,在应用口服抗病毒药物控制HBV复制和降低母婴传播风险的同时,权衡

利弊后可加用双环醇促进妊娠期妇女异常血清肝脏生化指标的恢复。

(八) 临床应用注意事项

1. 服药时间: 双环醇药代动力学研究显示, 餐前、餐后药代动力学参数除 C_{max} 差异有显著意义外, 其他动力学参数均无显著性差异。考虑到食物可能对药代动力学有一定的影响, 故仍以餐前服用本药为宜(胃病患者应在餐后服用)^[11]。

2. 治疗过程中“AST下降较慢”和“伴有黄疸”的处理: 线粒体损伤修复较慢, 所以会出现AST恢复“滞后现象”, 由于双环醇具有保护线粒体功能的作用^[9], 建议继续应用双环醇巩固治疗或增加剂量, AST水平可望复常。如果ALT升高同时出现轻度黄疸(TBil: 21~51 $\mu\text{mol/L}$)但无进行性加重, 且患者精神食欲较佳, 可密切观察病情, 继续服药。但如TBil达51 $\mu\text{mol/L}$ 以上且进行性加重, 或ALT和AST的下降同时伴有TBil升高, 提示病情加重或有“重症化”倾向时, 建议结合临床症状、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)水平、有无并发症等综合判断病情, 谨慎使用双环醇进行保肝治疗, 并采取综合治疗措施。

推荐意见11: 食物可能对双环醇的药代动力学有一定影响, 建议除了有明确胃病的患者应在餐后服用外, 无明显胃病的患者以餐前服用为宜(2B)。

推荐意见12: 双环醇治疗期间可能出现AST复常滞后于ALT复常的现象。由于双环醇具有一定的保护线粒体的功能, 故建议此时继续应用双环醇, 或联用其他抗炎保肝药物, 直至AST水平复常(2C)。

三、研究及展望

肝病是某种病因引发肝损伤所导致的临床常见病, 由于病因多种多样, 全球罹患者众多, 患者以数亿计, 中国患者例数居于首位。肝病发病机制各异, 治疗原则是祛除病因及修复肝损伤。用于肝功能损伤修复的药物种类较多, 作用机制复杂, 疗效及安全性不一, 治疗费用差异也较大。对于肝病患者, 应在疗效确切, 安全性好的基础上, 合理选择适合患者病情的保肝药物, 并兼顾治疗的经济性。

经过多年深入的基础研究和临床研究, 双环醇的多环节抗炎保肝作用得到了一系列的临床实证。然而必须指出, 双环醇对诸多类型肝病患者的

疗效证据多来自部分医疗中心的小样本研究, 未来亟需针对不同肝病设计一系列多中心、大样本、随机、对照研究, 对双环醇的疗效和安全性进一步验证; 继续深入阐明双环醇修复肝损伤的机制, 长期抗炎治疗后肝纤维化的改善, 特殊人群的用药方案, 联合用药方案的优化, 剂型的改良, 以及不断积累的安全性大数据的完善分析, 从而为临床医生提供更为全面、科学的用药指导和参考。

专家委员会名单(按姓氏拼音排序):

陈成伟、成军、池晓玲、崇雨田、初乃惠、邓红、段钟平、范建高、范学工、冯四洲、韩涛、韩英、何兴祥、江滨、江家骥、李家斌、李嘉、李军、李树臣、李旭、李燕、李用国、刘克洲、陆伦根、罗光汉、宓余强、潘晨、潘战宇、任万华、尚佳、邵宗鸿、沈志祥、盛吉芳、孙慧、谭德明、田德英、万谟彬、汪茂荣、王磊、王宇明、翁心华、巫善明、肖和平、谢青、谢雯、徐小元、杨甲梅、叶晓光、于乐成、余祖江、袁宏、张鸿飞、张一、张专才、赵彩彦、赵连三、赵龙凤、赵守松、赵伟、郑瑞丹、朱丽影、朱有华

执笔: 谢雯、于乐成

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会, 药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 188-194.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专业委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.
- [6] Li Hu, Li JR, Huang MH, et al. Bicyclol attenuates liver inflammation induced by infection of hepatitis C virus via repressing ROS-mediated activation of MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1438.
- [7] Zhang YW, Guo YS, Bao XQ, et al. Bicyclol promotes toll-like 2 receptor recruiting inosine 5'-monophosphate dehydrogenase II to exert its anti-inflammatory effect[J]. J Asian Nat Prod Res, 2016, 18(5): 475-485.
- [8] 董力, 王健, 贾晨虹, 等. 双环醇对肝硬化模型大鼠炎症因子、胃肠功能及肝功能的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(2): 234-236.
- [9] 赵冬梅, 刘耕陶. 双环醇对乙酰氨基酚致小鼠肝线粒体损伤的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(7): 536-540.

- [10] 赵冬梅, 刘耕陶. 双环醇对刀豆蛋白A所致小鼠肝细胞核DNA损伤的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(14): 844-848.
- [11] 姚光弼, 计焱焱. 30例健康志愿者口服双环醇片剂的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2001, 6(3): 218-221.
- [12] 郑瑞丹, 杨铮, 饶日春, 等. 不同剂量双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2005, 8(4): 208-209.
- [13] 闫翠花. 双环醇不同给药剂量治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效比较[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(5): 107-108.
- [14] 姜曼蕾, 许飞, 唐长玖. 双环醇治疗酒精性肝炎的临床疗效观察[J]. 江西医药, 2014, 49(11): 1255-1257.
- [15] 张影璇, 宋燕芹. 抗结核药物所致肝损害采用双环醇治疗的临床效果探析[J]. 中国现代药物应用, 2017(19): 113-114.
- [16] 鞠美华, 李燕. 双环醇在大鼠和人肝微粒体的代谢[J]. 药理学报, 2005, 40(2): 111-116.
- [17] 张友文, 魏怀玲, 鲍秀琦, 等. 双环醇对顺铂联合吉西他滨致荷瘤小鼠肝肾损伤的保护作用[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(5): 257-260, 263.
- [18] Dai HJ, Li DW, Wang YX, et al. Induction of heat shock protein 27 by bicyclol attenuates d-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791(15): 482-490.
- [19] Bao XQ, Liu GT. Bicyclol protects HepG2 cells against, D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2010, 31(2): 219-226.
- [20] Xin L, Manman Z, Jiaqi M, et al. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats[J]. Molecules, 2017, 22(4): 524.
- [21] 彭馨仪, 罗新华, 杨勤, 等. 异烟肼致药物性肝损伤大鼠肝脏葡萄糖调节蛋白78和生长停滞DNA损伤基因的表达及双环醇的干预作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(2): 133-139.
- [22] 于英男, 郭江, 李烨, 等. 双环醇对刀豆蛋白A引起肝损伤小鼠肝脏基因表达谱的影响[J]. 药理学报, 2008, 43(6): 596-600.
- [23] Liu GT. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(12): 1775-1779.
- [24] 董力, 王建, 贾晨虹, 等. 双环醇治疗大鼠慢性酒精性肝病的机制探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(15): 1-4.
- [25] 姚晓敏, 李越, 程小艳, 等. 双环醇对四环素所致脂肪肝小鼠肝组织增殖指标的作用[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(5): 384-388.
- [26] Yao XM, Li Y, Li HW, et al. Bicyclol attenuates tetracycline-induced fatty liver associated with inhibition of hepatic ER stress and apoptosis in mice[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(1): 1-8.
- [27] Yao XM, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on liver injury induced by hepatic warm ischemia/reperfusion in rats[J]. Hepatol Res, 2009, 39(8): 833-842.
- [28] Yao XM, Wang BL, Yu HY, et al. Effects of bicyclol on the activity and expression of cytochrome P450 after hepatic warm ischemia/reperfusion in rats[J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(7): 634-644.
- [29] Yao XM, Chen H, Li Y. Effects of bicyclol on liver regeneration after partial hepatectomy in rats[J]. Digest Dis Sci, 2009, 54(4): 774-781.
- [30] 姚晓敏, 王宝莲, 谷雨, 等. 双环醇对肝脏部分切除大鼠cyp450酶活性和表达的影响[J]. 药理学报, 2011, 46(6): 656-663.
- [31] Zhen YZ, Li NR, He HW, et al. Protective effect of bicyclol against bile duct ligation-induced hepatic fibrosis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(23): 7155-7164.
- [32] 杜登泰. 双环醇对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡, 线粒体膜电位和Casepase3的影响[D]. 河北医科大学, 2010.
- [33] 王燕, 扈金萍. 双环醇对大鼠口服他克莫司和阿托伐他汀后血浆药代动力学的影响[J]. 肝脏, 2016, 21(11): 968-971.
- [34] Yang S, Hu JP, Li Y, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between bicyclol and co-administered drugs in rat and human liver microsomes in vitro and in rats in vivo[J]. Xenobiotica, 2019, 49(8): 987-994.
- [35] Zhang Y, Xie YM, Zhang YY, et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets[J]. Biomedical Reports, 2016, 5: 595-600.
- [36] Chi XL, Xiao HM, Shi MJ, et al. Histological improvement in Chronic hepatitis B patients treated with bicyclol: real world experience[J]. BMC Gastroenterology, 2019, 19(1): 88.
- [37] 王爱华, 冯欣. 双环醇片联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(6): 652-657.
- [38] 董力, 王建, 贾晨虹, 等. 慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化患者应用双环醇治疗的临床疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 109-111.
- [39] 唐亦非, 朱晓骏, 黄凌鹰, 等. 和络舒肝胶囊联合双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 573-577.
- [40] 刘淑娥, 郝美娜, 任亚楠, 等. 慢性乙型肝炎患者合并脂肪肝导致单纯抗病毒治疗生物化学应答不佳诊疗分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5): 333-338.
- [41] 邱洁, 龙秋子, 冯艳红. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林, 双环醇治疗慢性丙肝的临床疗效评价[J]. 现代医学, 2017, 45(5): 641-644.
- [42] 高春燕, 杨跃青. 双环醇片与苦参注射液配伍治疗慢性丙肝30例[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(9): 1239-1241.
- [43] 焦运, 马娟, 王煜, 等. 双环醇联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(8): 953-956.
- [44] 任瑞华, 王钧, 雷建华, 等. 瑞舒伐他汀联合双环醇片通过抗纤维化机制治疗非酒精性脂肪性肝炎的研究[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(4): 411-415.
- [45] 周成炜, 叶晓光. 双环醇治疗酒精性肝病Meta分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(2): 140-142.
- [46] Chen Y, Ye P, Ren CG, et al. Pharmacoeconomics of three therapeutic schemes for anti-tuberculosis therapy induced liver injury in China[J]. Open Med, 2018, 13: 53-63.
- [47] 郝海波, 王先化, 赵善良, 等. 双环醇治疗抗结核药致肝损害疗效的Meta分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(4): 390-395.
- [48] 李斐, 赵英歌, 李德生, 等. 双环醇对抗神经药所致肝损伤脂质过氧化抑制作用[J]. 西部医学, 2018, 30(3): 446-448.
- [49] Wu NQ, Wang LS, Han ZY, et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5760-5766.
- [50] 周小勇, 杨雪源, 孙云芸, 等. 双环醇和甘草酸二铵治疗严重银屑病药物性肝损伤的随机对照研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(4): 245-247.
- [51] 王爱华, 冯欣. 抗炎保肝药物治疗药物性肝损伤疗效和安全性的Meta分析[J]. 肝脏, 2016, 21(6): 471-474.
- [52] 高素纪, 保洁, 徐芸. 甘草酸二铵胶囊联合双环醇片治疗轻症自身

- 免疫性肝炎疗效观察[J]. 肝脏,2015,20(3):186-190.
- [53] 陈士铁. 双环醇与异甘草酸镁联合治疗肝硬化的疗效及安全性分析[J]. 西南国防医药,2018,28(2):126-129.
- [54] 侯道瑞, 李园, 谢雁鸣, 等. 基于真实世界分析双环醇片对肾功能的影响[J]. 中国药物警戒,2016,13(5):291-294.
- [55] 李维娜, 张一颖, 刘岷, 等. 基于医院信息系统数据分析双环醇对血小板的影响[J]. 医药导报,2017,36(9):1002-1004.
- [56] 贺柳, 谢雁鸣, 支英杰, 等. 基于真实世界大样本数据对老年人群联合使用双环醇和其他药物的特征分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(1):32-37.
- [57] 陈赛男, 王晨, 黄霁秋, 等. 基于国家药品不良反应监测系统数据库的双环醇片不良反应发生情况分析[J]. 首都食品与医药,2018,11(下):60-61.
- [58] 滕旭, 许玲芬, 孙梅, 等. 双环醇治疗儿童EB病毒感染所致肝功能损害的疗效观察[J]. 中国小儿急救医学,2016,23(3):182-185.
- [59] 郑华月, 郑春阳. 双环醇联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(23):3265-3268.
- [60] 王永素, 张林. 双环醇片治疗老年抗结核药所致轻度药物性肝损伤的效果及安全性观察[J]. 河南医学研究,2017,26(19):22-24.
- [61] 韩莉. 双环醇片联合肌苷片治疗老年脂肪肝疗效及对肝功能和血脂水平的影响[J]. 北方药学,2018,15(3):148-149.
- [62] 林国贤, 黄庆华, 林玉英, 等. 双环醇治疗妊娠合并肝功能异常患者的疗效及安全性[J]. 肝脏,2013(10):680-682.
- [63] 李娟, 张欢欢. 双环醇联合抗病毒治疗对孕中期慢性乙型肝炎患者肝功能, 病毒复制及母婴传播的影响[J]. 广西医学,2017,39(9):1362-1363, 1372.

双环醇临床应用专家委员会. 双环醇临床应用专家共识——2020版[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(3):177-185.