

· 临床论著 ·

## 复方甘草酸苷治疗慢性重型病毒性肝炎的疗效和血清细胞因子变化

黄燕 贺常东 谢建萍 范学工

**【摘要】 目的** 研究复方甘草酸苷治疗慢性重型肝炎的临床疗效。**方法** 86 例慢性重型乙型肝炎患者,随机分为 2 组,对照组采用综合治疗,治疗组在综合治疗基础上加用复方甘草酸苷 80 ~ 100 ml/d 加入 10% 的葡萄糖溶液中静脉滴注,疗程 4 周。观察 2 组症状、体征的变化,检测所有患者在治疗前后肝功能、凝血酶原活动度(PTA)和腹水的深度,血清  $K^+$  和  $Na^+$ ,以及治疗前后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)的变化。**结果** 治疗结束时 2 组的症状体征均有不同程度的改善,治疗组的好转率要显著高于对照组(81%, 65%,  $P < 0.05$ )。治疗组的总胆红素(TBil)要显著低于对照组( $P < 0.01$ ),而 PTA 显著高于对照组( $P < 0.05$ )。IL-6 和 IL-8 治疗组较对照组下降明显( $P < 0.01$ ),而 TNF- $\alpha$  2 组治疗后无显著差异。血清  $K^+$  和  $Na^+$  的水平 2 组治疗前后均无明显差异。治疗组未见明显的腹水增加。**结论** 复方甘草酸苷可使慢性重型肝炎患者的病情在 4 周内得到明显的改善,显著降低血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的含量。

**【关键词】** 肝炎;肿瘤坏死因子- $\alpha$

**Clinical studies on treatment of chronic severe viral hepatitis with SNMC and changes of serum cytokines** HUANG Yan, HE Chang-Dong, XIE Jian-Ping, FAN Xue-Gong. Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: HUANG Yan, Email: morninghy@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the therapeutic effect of stronger neominophagen C (SNMC) on chronic severe viral hepatitis. **Methods** Eighty-six patients with chronic severe hepatitis B were enrolled randomizely into treatment group (43 cases) and control group (43 cases). The treatment group received comprehensive therapy and SNMC 80-100 mg daily, while the control group only received comprehensive treatment. The plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and other clinical features were observed before and

基金项目:湖南省卫生厅科研基金项目(00022)

作者单位:410008 湖南长沙,中南大学湘雅医院感染病科(黄燕、谢建萍、范学工);湖南省郴州市嘉禾县人民医院(贺常东)

通讯作者:黄燕 Email:morninghy@yahoo.com.cn

after treatment. **Results** The clinical syndromes and signs were improved in two groups after treatment. The improvement rate of treatment group was higher than that of control group (81% vs 65%,  $P < 0.05$ ). After 4 weeks treatment, the serum levels of TBil, IL-6 and IL-8 decreased and PTA increased significantly in treatment group than that in control group ( $P < 0.05$ ). No difference was found for serum TNF- $\alpha$ ,  $K^+$  and  $Na^+$  in two groups. The ascites did not increase in treatment group. **Conclusions**

SNMC can effectively improve the patient's condition of patients with chronic severe viral hepatitis in 4 weeks and decreased the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8.

**【Key words】** Hepatitis; Tumor necrosis factor- $\alpha$

目前重型肝炎的治疗在临床上仍是一个相当棘手的问题,中晚期重型肝炎的病死率在 50% 以上。重型肝炎能否逆转,决定因素是存活肝细胞的数量多寡,如果肝细胞坏死殆尽,将丧失再生基础,因此必须在尚有相当数量肝细胞存活的早期或较早期进行治疗,这是提高存活率的关键。

复方甘草酸苷(stronger neo-minophagen C, SNMC)含甘草的皂甙成分,有甘草次酸和 2 分子葡萄糖醛酸组成,在临床上广泛应用于抗炎、抗溃疡、抗变态反应的治疗,SNMC 还具有保护肝细胞膜、免疫调节、抗病毒、防治肝细胞癌变、抗肝纤维化等多种药理活性。在慢性肝炎和肝硬化的治疗方面,SNMC 已取得了较好的疗效<sup>[1-3]</sup>。但是目前 SNMC 治疗重型肝炎的临床报道还很少<sup>[4]</sup>。本文将收集两组慢性重型肝炎的病例,采用前瞻性研究的方法观察 SNMC 治疗重型肝炎的临床疗效以及治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的变化。

## 资料与方法

### 一、研究对象

86 例慢性重型乙型肝炎患者,其中早期 73 例,中期 13 例,均为 2005 年 5 月~2006 年 4 月我院住院病人,诊断符合 2000 年西安第 10 次全国病毒性肝炎与肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准。将其随机分为 2 组,治疗组 43 例,男 38 例,女 5 例,年龄 23~72 岁,其中早期 37 例,中期 6 例;对照组 43 例,男 40 例,女 3 例,年龄 19~68 岁,早期 36 例,中期 7 例。上述病例 HBsAg 均阳性,并排除甲、丙、戊型肝炎病毒感染。两组病例都有明显的乏力、食欲不振和黄疸, TBil  $> 171 \mu\text{mol/L}$ , PTA  $< 40\%$ , 部分患者有出血倾向、腹水或合并自发性细菌性腹膜炎。治疗前两组病例在血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原活动度和并发症等方面均有可比性。

### 二、方法

对照组采用综合治疗,包括还原型谷胱甘肽或促肝细胞生长素、新鲜冰冻血浆、人血白蛋白和利尿剂,有感染者抗感染治疗等。治疗组在综合治疗基础上加

用美能 80 ~ 100 ml/d 加入 10% 的葡萄糖溶液中静脉滴注,疗程 4 周。

疗效判断:好转:乏力减轻,消化道症状好转,体征改善或消失,肝功能好转,PTA 升高;恶化:出现消化道症状加重,黄疸加深,或出现消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等并发症。

临床观察指标:症状、体征变化,所有患者在治疗前、治疗 4 周时的血清 ALT、AST、TBil、ALB、PTA 和腹水的深度,血清  $K^+$  和  $Na^+$ 。

血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的测定:采用 ELISA 双抗体夹心法检测上述指标,试剂购自深圳晶美生物工程有限公司(进口分装)。

### 三、统计学处理

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,所有资料采用 SPSS 11.0 软件分析。

## 结 果

### 一、临床疗效比较

治疗组好转 35 例,8 例病情恶化,其中 4 例因黄疸加深转入人工肝治疗,1 例出现消化道出血,1 例出现腹腔感染加重,2 例出现肝性脑病后自动出院;对照组好转 28 例,恶化 15 例,其中 9 例黄疸加深后行人工肝治疗,2 例出现消化道出血,2 例出现腹腔感染加重,2 例出现肝性脑病并死亡。治疗组的好转率要显著高于对照组(81% ,65% , $P < 0.05$ ),但两组在并发症方面无显著差异。

### 二、治疗前后肝功能主要生化指标和电解质的变化

治疗组和对照组治疗前的各项生化指标比较差异无显著性( $P > 0.05$ ),治疗以后两组的 TBil 和 PTA 相比,治疗组要显著低于对照组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。血清  $K^+$  和  $Na^+$  的水平两组治疗前后均无明显差异(表 1)。

### 三、治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的变化

两组治疗前血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的水平相似,无显著性差异。经 4 周的治疗后两组的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 水平均显著的低于治疗前,治疗组 IL-6 和 IL-8 下降的更明显,与对照组相比差异显著( $P < 0.01$ ),而 TNF- $\alpha$  的水平两组无显著差异(表 2)。

表 1 治疗组和对照组治疗前后肝功能改善情况和电解质的变化( $\bar{x} \pm s$ )

	ALT(U/L)	AST (U/L)	TBil ( $\mu$ mol/L)	ALB (g/L)	PTA (%)	$K^+$ (mmol/L)	$Na^+$ (mmol/L)
治疗组							
治疗前	289 $\pm$ 152	205 $\pm$ 102	429 $\pm$ 256	31 $\pm$ 3	37 $\pm$ 6	3.8 $\pm$ 0.4	132 $\pm$ 5
治疗 4 周后	68 $\pm$ 24	63 $\pm$ 21	102 $\pm$ 54 *	34 $\pm$ 5	63 $\pm$ 16 #	4.2 $\pm$ 0.4	136 $\pm$ 5
对照组							
治疗前	215 $\pm$ 134	234 $\pm$ 136	415 $\pm$ 225	31 $\pm$ 5	38 $\pm$ 11	3.9 $\pm$ 0.4	132 $\pm$ 4
治疗 4 周后	82 $\pm$ 65	85 $\pm$ 46	219 $\pm$ 80	35 $\pm$ 6	51 $\pm$ 12	4.2 $\pm$ 0.6	138 $\pm$ 7

注:与对照组比较: \*  $P < 0.01$ , #  $P < 0.05$

#### 四、治疗前后腹水的变化

治疗组在治疗前 13 例患者有不同程度的腹水(平均深度 32 mm),治疗中仅 2 例患者的腹水情况加重,但通过加强利尿治疗后腹水消退。对照组有 12 例患者有腹水(平均深度 28 mm),2 例因腹腔感染加重致腹水量增多。其余患者的腹水均在治疗结束时消退。

表 2 治疗组和对照组治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的变化( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
治疗组			
治疗前	185.26 $\pm$ 58.69	423.52 $\pm$ 145.30	786.48 $\pm$ 231.15
治疗 4 周后	74.56 $\pm$ 34.28	178.30 $\pm$ 64.27*	198.25 $\pm$ 98.65*
对照组			
治疗前	172.43 $\pm$ 42.97	456.17 $\pm$ 125.86	732.81 $\pm$ 213.42
治疗 4 周后	86.35 $\pm$ 40.21	295.65 $\pm$ 102.41	386.54 $\pm$ 156.19

注:与对照组比较: \*  $P < 0.01$

#### 讨 论

重型肝炎病情凶险,病死率高,目前我国临床上仍以综合护肝治疗为主。在重型肝炎的早期采用有效的治疗方法,抑制重型肝炎向中期或晚期发展,对改善重型肝炎的预后及其重要。SNMC 具有保护肝细胞膜、免疫调节、抗病毒等多种药理活性,具有很好的降酶效果,已广泛用于慢性肝炎和肝硬化的治疗。但在重型肝炎的治疗方面还鲜见报道。动物实验表明 SNMC 对暴发性肝功能衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)的小鼠有明显的保护作用,能减轻肝细胞的病理性凋亡和坏死程度,抑制各种因子所介导的炎症反应<sup>[5]</sup>。SNMC 对 FHF 的患者亦有保护作用<sup>[6]</sup>。本研究采用较大剂量的 SNMC 治疗慢性重型肝炎患者,发现 SNMC 不但能降低血清转氨酶,还能有效的降低血清胆红素,提高凝血酶原活动度,缓解病情,提高好转率,与对照组相比均有显著性差异,显示了药物的良好治疗作用。甘草酸苷可抑制可的松及醛固酮在肝内的灭活,从而发挥其类固醇样作用,引起低钾及水钠潴留。SNMC 中含有的半胱氨酸及胱氨酸具有排钠、利尿作用,可减轻此类反应的发生,本组病例在使用 SNMC 的同时给予常规的氨体舒通治疗,未发生明显的水电解质紊乱,治疗组除有 2 例患者的腹水增多外,其余患者的腹水均顺利消退,说明 SNMC 在有腹水的重型肝炎患者中使用是安全的,即使出现腹水增多,亦可通过加强利尿治疗消除。

重型肝炎的发病机制十分复杂,除病毒本身的因素外,继发性的免疫损伤,尤其是 TNF- $\alpha$  为核心的细胞因子等炎症介质对肝脏的损伤起更重要的作用。TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 是由单核巨噬细胞分泌的具有很强生物学活性的细胞因子,可通过直接损伤和激活机体免疫反应引起肝细胞的炎症和坏死,造成肝脏的严重损害。研究表明重型肝炎患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 水平明显升高,并随其病情加重而升高<sup>[7]</sup>。本研究显示 SNMC 可显著降低血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的含

量,从而缓解肝脏的炎症反应,减轻肝脏坏死,为肝细胞的再生争取时间。治疗组和对照组在结束治疗后 TNF- $\alpha$  的水平无差异,原因可能是 TNF- $\alpha$  为早期炎症反应介质,它于炎症反应的早期出现,且持续时间短,到疾病后期,TNF- $\alpha$  水平已很低<sup>[8]</sup>。

本研究显示 SNMC 可使慢性重型肝炎患者的病情在 4 周内得到明显的改善,该药使用方便,副作用小,是一种治疗重型肝炎的理想药物。

### 参 考 文 献

- 1 任书青,杨树民,沈鸿滨. 复方甘草酸苷的临床新用途. 临床荟萃,2005,20:831-832.
- 2 Miyake K,Tango T,Ota Y, et al. Efficacy of stronger neo-minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol,2002,17:1198-1204.
- 3 邱洁,孙薇薇,李定坤. 复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎疗效观察. 中国药房,2006,17:610-611.
- 4 林春暖,邱杰文,李慈妹. 复方甘草酸苷对慢性重症肝炎患者肝脏储备功能的影响. 汕头大学医学院学报,2006,19:96-97.
- 5 陈立艳,杨宝山,马英骥,等. 复方甘草酸苷对小鼠暴发性肝功能衰竭的保护作用. 中华肝脏病杂志,2005,13:209-212.
- 6 于仲青,杨宝山,王 岩,等. 复方甘草酸苷对暴发性肝衰竭患者的保护作用. 世界华人消化杂志,2006,14:1318-1322.
- 7 温先勇,向成玉,苑冀蓉. 乙型肝炎患者血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 变化的研究. 中国现代医学杂志,2004,14:54-61.
- 8 Riedemann NC,Guo RF,Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. Nat Med,2003,9:517-524.

(收稿日期:2006-12-10)

(本文编辑:吴淑玲)