

# 思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化的疗效研究

谭慧珍<sup>a</sup>, 刘恩<sup>b</sup>, 司徒树标<sup>a</sup>

(广州医科大学附属第三医院 a. 消化科, b. 内分泌科, 广东 广州 510145)

**摘要:**目的 观察思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化的疗效及骨钙素(BGP)水平的影响。方法 选取该院收治酒精性肝硬化患者102例,随机分为对照组51例与观察组51例。对照组给予复方甘草酸苷注射液60 mL,静滴,1次/天。观察组在对照组基础上予思美泰500 mg,2次/天。两组连续治疗4周。比较两组肝功能、肝纤维化水平及临床疗效。检测两组血清BGP水平。结果 治疗后,观察组患者血清中丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PCⅢ)、Ⅳ胶原(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)和透明质酸(HA)明显低于对照组,白蛋白(ALB)明显高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组总有效率为92.16%,对照组为74.51%,观察组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后4周和8周,观察组患者血清中BGP水平显著高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化的疗效显著,上调患者血清中BGP水平可能与其治疗效果联系密切。

**关键词:**思美泰;复方甘草酸苷;酒精性肝硬化;骨钙素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.051

## Efficacy of simeitai in combination with compound glycyrrhizin in treating alcoholic liver cirrhosis

TAN Huizhen<sup>a</sup>, LIU En<sup>b</sup>, SITU Shubiao<sup>a</sup>

(a. Digestive department in the Third Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510145, China; b. Endocrinology in the Third Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510145, China)

**Abstract: Objective** To investigate efficacy of Simeitai in combination with compound glycyrrhizin in treating alcoholic liver cirrhosis and the influence on serum levels of bone gla protein(BGP). **Methods** One hundred-two patients with alcoholic liver cirrhosis were selected and randomly divided into control group(51 cases) and research group(51 cases). Control group was treated with compound glycyrrhizin 60 mL, intravenous drip and one time/d. Based on the control group, research group was given with Simeitai 500mg, bid. Two groups were treated for 4 weeks. Liver function, hepatic fibrosis and efficacy were compared between two groups. Serum level of BGP was detected in two groups. **Results** After treatment, serum levels of ALT, TBIL, PCⅢ, CⅣ, LN, and HA were lower than those of control group( $P < 0.05$ ), while ALB was higher. Total efficacy rate of research group was 92.16%, which was higher than control group 74.51% ( $P < 0.05$ ). Serum level of BGP of research group was remarkably higher than control group( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Efficacy of Simeitai in combination with compound glycyrrhizin in treating alcoholic liver cirrhosis is significant, and may be relevant to up-regulation of serum levels of BGP.

**Keywords:** simeitai; compound glycyrrhizin; alcoholic liver cirrhosis; bone gla protein

酒精性肝硬化为肝硬化常见类型之一,调查显示90%以上酒精引起的肝功能异常会发展为脂肪肝<sup>[1]</sup>,在我国范围内酒精性肝硬化的发病率高达12%<sup>[2]</sup>,伴随酒精性肝病发病人数的逐渐增多,酒精已成为我国肝硬化发病的第二大因素<sup>[3]</sup>。研究表明,酒精性肝硬化严重者可能最终诱发肝细胞坏死和肝衰竭等并发症,对患者的生存构成严

重威胁<sup>[3-4]</sup>。近年思美泰治疗酒精性肝硬化可明显改善患者的肝功能,疗效显著<sup>[5]</sup>。为了进一步探寻酒精性肝硬化的有效治疗药物,笔者对2014年1月—2015年12月期间广州医科大学附属第三医院收治酒精性肝硬化患者,采取思美泰联合复方甘草酸苷治疗,取得良好治疗效果,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集广州医科大学附属第三医院2014年1月—2015年12月期间收治酒精性肝硬化

患者 102 例,随机分为对照组 51 例与观察组 51 例。两组患者间的基线临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较

| 因素                        | 对照组<br>( $n=51$ ) | 观察组<br>( $n=51$ ) | $\chi^2(t)$<br>[ $Z$ ]值 | $P$ 值 |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------|
| 性别/例                      |                   |                   | (0.043)                 | 0.835 |
| 男                         | 33                | 34                |                         |       |
| 女                         | 18                | 17                |                         |       |
| 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )  | 55.28 $\pm$ 7.06  | 54.93 $\pm$ 7.31  | 0.246                   | 0.806 |
| 饮酒史/(年, $\bar{x} \pm s$ ) | 21.95 $\pm$ 4.22  | 21.70 $\pm$ 4.41  | 0.292                   | 0.771 |
| 病程/(月, $\bar{x} \pm s$ )  | 20.38 $\pm$ 3.91  | 20.55 $\pm$ 3.98  | -0.218                  | 0.828 |
| Child Pugh 分级/例           |                   |                   | [-0.308]                | 0.970 |
| A 级                       | 15                | 16                |                         |       |
| B 级                       | 31                | 29                |                         |       |
| C 级                       | 5                 | 6                 |                         |       |

**1.2 酒精性肝硬化诊断标准** 参见《酒精性肝病诊疗指南》<sup>[6]</sup> 相关标准,且影像学检查支持肝硬化改变。

**1.3 纳入和排除标准** 纳入标准:(1)满足酒精性肝硬化诊断标准者;(2)年龄 20~70 岁;(3)所有患者自愿接受本研究治疗本案,且签署协议书。排除标准:(1)合并肝炎病毒标志物为阳性者;(2)其他类型疾病引起的肝硬化者;(3)伴有严重心、肺、肾及造血系统严重功能障碍及精神病患者;(4)不配合用药者。本研究得到本院医学伦理委员会批准。

**1.4 治疗方法** 对照组:给予复方甘草酸苷注射液(华北制药股份有限公司)60 mL,静滴,1 次/天。观察组:在对照组基础上予思美泰(Hospira S. P. A.)500 mg,2 次/天。两组连续治疗 4 周。

**1.5 检测指标** (1)两组肝功能水平:采取全自动生化分析法测定血清丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBiL),分别于治疗前后检测。(2)两组肝纤维化指标水平:采取全自动生化分析仪测定血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(PCⅢ)、Ⅳ胶

原(CⅣ)、层黏连蛋白(LN)和透明质酸(HA)水平,分别于治疗前后采测定。(3)两组血清骨钙素(BGP)水平:采用放射免疫法检测血清中 BGP 水平,分别于治疗前及治疗后 4 周和 8 周检测。

**1.6 疗效判定** 参见《肝纤维化诊断及疗效评估共识》<sup>[7]</sup> 相关标准。显效:临床症状、体征基本消失,肝功能及肝脏超声即结果显示基本正常,肝纤维化指标 2 项或以上下降  $\geq 50\%$ ;有效:临床症状、体征有所好转,肝功能及肝脏超声结果显示有所改善,血清肝纤维化指标 2 项或以上下降  $\geq 25\%$ ;无效:临床症状、体征等指标未见好转,甚或加重,肝功能。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.7 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 软件包对数据进行统计分析,以  $\bar{x} \pm s$  表示计量数据,组间比较采用独立样本  $t$  检验,以例数及率表示计数数据,采用  $\chi^2$  检验分析常规计数资料,采用秩和检验比较等级资料组间差异,此外采用重复测量方差分析比较不同时间血清 BGP 的差异,所有检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前肝功能和肝纤维化指标组间差异** 经独立样本  $t$  检验,治疗前对照组和观察组间肝功能和肝纤维化指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2 治疗后肝功能和肝纤维化指标组间差异** 治疗后对照组和观察组 ALT 和 TBiL 降低,观察组较对照组显著更低,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ ),ALB 较治疗前升高,治疗后观察组 ALB 较对照组显著更高,差异有统计学意义 ( $P = 0.003$ );PCⅢ、CⅣ、LN 和 HA 均较治疗前降低,观察组较对照组显著更低,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ )。见表 3。

表 2 治疗前肝功能和肝纤维化指标比较/ $\bar{x} \pm s$

| 指标                           | 对照组 ( $n=51$ )     | 观察组 ( $n=51$ )      | $t$ 值  | $P$ 值 |
|------------------------------|--------------------|---------------------|--------|-------|
| ALT/ $U \cdot L^{-1}$        | 120.21 $\pm$ 19.79 | 121.08 $\pm$ 18.26  | -0.231 | 0.818 |
| ALB/ $g \cdot L^{-1}$        | 28.44 $\pm$ 3.67   | 28.56 $\pm$ 3.80    | -0.162 | 0.871 |
| TBiL/ $\mu mol \cdot L^{-1}$ | 72.03 $\pm$ 8.61   | 72.11 $\pm$ 8.75    | -0.047 | 0.963 |
| PCⅢ/ $mg \cdot L^{-1}$       | 172.06 $\pm$ 19.55 | 171.90 $\pm$ 19.836 | 0.041  | 0.967 |
| CⅣ/ $mg \cdot L^{-1}$        | 92.88 $\pm$ 10.13  | 93.05 $\pm$ 10.76   | -0.082 | 0.935 |
| LN/ $mg \cdot L^{-1}$        | 160.66 $\pm$ 17.49 | 161.03 $\pm$ 18.05  | -0.105 | 0.916 |
| HA/ $mg \cdot L^{-1}$        | 277.90 $\pm$ 29.85 | 278.05 $\pm$ 29.92  | -0.025 | 0.980 |

表3 治疗后肝功能和肝纤维化指标比较/ $\bar{x} \pm s$ 

| 指标                          | 对照组            | 观察组            | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------------------|----------------|----------------|------------|------------|
| ALT/U · L <sup>-1</sup>     | 57.49 ± 7.43   | 48.13 ± 6.28   | 6.871      | <0.001     |
| ALB/g · L <sup>-1</sup>     | 30.72 ± 3.82   | 32.99 ± 3.65   | -3.068     | 0.003      |
| TBIL/μmol · L <sup>-1</sup> | 55.45 ± 6.13   | 30.77 ± 3.89   | 24.277     | <0.001     |
| PCⅢ/mg · L <sup>-1</sup>    | 109.31 ± 11.87 | 98.44 ± 10.95  | 4.807      | <0.001     |
| CⅣ/mg · L <sup>-1</sup>     | 79.65 ± 8.91   | 66.72 ± 7.25   | 8.039      | <0.001     |
| LN/mg · L <sup>-1</sup>     | 141.66 ± 15.86 | 97.55 ± 10.43  | 16.595     | <0.001     |
| HA/mg · L <sup>-1</sup>     | 190.46 ± 20.61 | 150.73 ± 16.88 | 10.650     | <0.001     |

**2.3 两组临床疗效比较** 观察组总有效率为92.16%,对照组为74.51%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.718, P = 0.017$ ),见表4。

表4 两组临床疗效比较

| 组别  | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/%             | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-----|------|------|------|--------------------|------------|------------|
| 对照组 | 17   | 21   | 13   | 74.51              | 5.718      | 0.017      |
| 观察组 | 20   | 27   | 4    | 92.16 <sup>a</sup> |            |            |

**2.4 两组血清 BGP 水平比较** 经重复测量方差分析,整体组间、时间及交互作用,均有显著性意义。结合主要数据及两两比较结果分析:治疗后血清 BGP 显著降低( $P < 0.05$ ),对照组和观察组均降低( $P < 0.05$ ),组内不同时间两两比较结果显示治疗后4周和8周血清 BGP 均显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组和观察组血清 BGP 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗前对照组和观察组比较差异无统计学意义,治疗后4周和8周对照组均显著低于观察组( $P < 0.05$ );分组和时间存在交互作用( $P < 0.05$ ),表明对照组和观察组治疗后血清 BGP 降低幅度不一致,见表5。

表5 两组血清 BGP 水平比较/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$ )

| 时点                        | 对照组( <i>n</i> = 51)      | 观察组( <i>n</i> = 51)       |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 治疗前                       | 4.39 ± 0.56              | 4.45 ± 0.52               |
| 治疗后4周                     | 5.13 ± 0.59 <sup>b</sup> | 6.02 ± 0.67 <sup>ab</sup> |
| 治疗后8周                     | 7.22 ± 0.79 <sup>b</sup> | 8.58 ± 0.92 <sup>ab</sup> |
| 整体分析                      | (HF 系数:0.9611)           |                           |
| 组间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值 | 91.099, 0.000            |                           |
| 时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值 | 690.478, 0.000           |                           |
| 交互 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值 | 23.790, 0.000            |                           |

注:整体比较为两因素重复测量方差分析。组间两两比较为 LSD-*t* 检验,与两组同时点比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。时间两两比较为差值 *t* 检验,与本组治疗前比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

酒精进入消化道吸收后仅仅2%~10%通过呼吸泌尿系统排出,其余部分主要经肝脏进行代谢,因此长时间持续饮酒会增加肝脏的代谢负担,持续损伤肝脏可能导致酒精肝、酒精性肝硬化或肝纤维化等疾病<sup>[8-9]</sup>。复方甘草酸苷的主要成分有甘草酸苷、半胱氨酸和甘氨酸,具有护肝、抗炎、抗病毒、调节免疫之功效,其中甘草酸苷在治疗肝硬化过程中能起到修复肝损伤、降低肝纤维化的作用,半胱氨酸和甘氨酸具有抗变态反应和解毒功能<sup>[10-11]</sup>。现代药理学研究发现,复方甘草酸苷可特异性抑制花生四烯酸代谢过程,有效降低炎性介质活性,保护肝细胞膜,也可通过抑制肝脏内醛固酮的失活,减缓类固醇代谢<sup>[10]</sup>。本研究应用复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化在改善肝功能、肝纤维化水平等方面取得积极效果。

思美泰的主要成分为腺苷蛋氨酸,它参与了转硫化过程,生成的谷胱甘肽、胱氨酸及牛磺酸等多种内源性解毒剂,增强肝脏的解毒能力,思美泰也可有效补充外源性腺苷蛋氨酸,阻止肝细胞被破坏,从而促使肝功能恢复<sup>[12]</sup>。研究报道,对酒精性肝硬化患者加用思美泰的剂量和疗程,未见明显毒副作用,且安全性和耐受性均较好<sup>[13]</sup>。研究表明,酒精性肝炎可引起肝脏对腺苷蛋氨酸的合成减少,使腺苷蛋氨酸的甲基化和转硫化障碍,减弱了肝脏的解毒功能<sup>[14]</sup>。因此,对酒精性肝硬化患者给予思美泰干预可促进患者的康复。

本研究采取思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化,取得较好疗效。本组观察显示:思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化,在降低患者血清中 ALT、TBIL、PCⅢ、CⅣ、LN 和 HA 及升高 ALB 水平方面发挥了更好疗效,提示了思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化在改善肝功能和肝纤维化方面起到更好作用。两组疗效分析发现,

思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化患者的总有效率为 92.16%, 明显高于单纯复方甘草酸苷治疗为 74.51% ( $P < 0.05$ )。因此, 思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化值得临床借鉴。

酒精性肝硬化患者的胆汁分泌紊乱, 抑制了肠道对维生素 D、钙的吸收, 使成骨细胞合成和分泌 BGP 减少<sup>[15]</sup>, 此外酒精性肝硬化患者的维生素 K 缺乏也影响了 BGP 的合成<sup>[13]</sup>, 既往文献报道肝硬化患者体内的 BGP 水平明显低于正常<sup>[16]</sup>。因此, 检测酒精性肝硬化患者体内 BGP 水平利于评价疾病康复情况。本组观察显示, 治疗后 4 周和 8 周, 思美泰联合复方甘草酸苷治疗组患者血清中 BGP 水平显著高于单纯复方甘草酸苷组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。进一步提示了思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化疗效更佳。

综上所述, 思美泰联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化可显著改善患者的肝功能和肝纤维化水平, 提高临床疗效, 上调患者体内 BGP 水平, 值得进一步探讨。

### 参考文献

- [1] BATALLER R, GAO B. Liver fibrosis in alcoholic liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(2):146-156.
- [2] 尚杰云. 中医祛瘀化痰法治疗酒精性肝硬化临床研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(4):114-115.
- [3] MANGLA A, HAMAD H, YADAV U, et al. Alcohol abuse and alcoholic liver cirrhosis leading to spontaneous muscle hematoma: an event fraught with danger[J]. Case Reports in Gastroenterology, 2015, 9(1):93-100.
- [4] GAO B, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5):1572-1585.
- [5] 黄晓平. 思美泰治疗酒精性肝硬化及乙型病毒性肝硬化的对比研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(9):1523-1524.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3):167-170.
- [7] 中华医学会肝病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5):327-328.
- [8] QIAN JD, HE LH. Clinical effects of compound glycyrrhizin combined with glutathione for 60 cases of alcoholic liver disease[J]. Jilin Medical Journal, 2011, 32(32):6784-6785.
- [9] HUANG YW, YANG SS, KAO JH. Pathogenesis and management of alcoholic liver cirrhosis: a review[J]. Hepat Med, 2011, 3:1-11.
- [10] 陈敏, 朱俊, 张敬, 等. 复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝硬化的疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(5):506-508.
- [11] 林辉东, 胡晓明, 卢志平. 还原型谷胱甘肽联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化的临床疗效观察[J]. 中国医药科学, 2013, 3(10):85-86, 113.
- [12] 张洪芳. 思美泰联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝硬化临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(7):9-11.
- [13] 贺延新, 姜渊贵, 宋晓华. 思美泰治疗酒精性肝硬化临床疗效观察[J]. 黑龙江医药科学, 2011, 34(5):13-14.
- [14] 延喜悦. 肝炎后肝硬化和酒精性肝硬化患者临床特征分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(21):99-101.
- [15] 谭坤, 周晔, 阳晴. 酒精性肝硬化患者血清 IGF-1、BGP 水平及骨密度检测的临床意义[J]. 临床医学, 2015, 35(10):54-56.
- [16] 杨颜茹, 郭强, 段惠春. IL-6、TNT- $\alpha$ 、1,25 二羟维生素 D3 以及骨密度测定在酒精性肝硬化骨质疏松中的临床应用价值[J]. 甘肃医药, 2013, 32(3):163-166.

(收稿日期:2016-08-09, 修回日期:2017-01-24)

## 欢迎订阅《安徽医药》

《安徽医药》是由安徽省食品药品监督管理局主管, 安徽省药学会主办的综合性学术期刊。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国核心期刊(遴选)数据库期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 并被中国期刊网、中国学术期刊光盘版、万方数据库、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库、美国化学文摘收录。主要栏目有综述、药学研究、药物分析、临床医学、药物与临床、医院药学、药品不良反应等。内容丰富, 编辑规范, 排印精致。读者对象为全国各地医院、药监系

统、药品生产经营单位、医药类大专院校、科研机构和相关单位。

本刊为月刊, 大 16 开, 212 页, CN 34-1229/R, ISSN 1009-6469。国内外公开发行, 邮发代号 26-175, 每期定价 15 元, 全年 180 元。欢迎在全国各地邮局订阅, 也可直接到本编辑部订阅。

地址:安徽省合肥市包河区乌鲁木齐路 15 号, 安徽省食品药品检验研究院内安徽医药编辑部。邮编:230051, 电话:0551-64672615, 网址:www.ahyyzz.cn。