

异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床研究

郑金萍 赵 英 张伯鹏

(河北省唐山市传染病医院内科,唐山,063000)

摘要 目的:研究异甘草酸镁联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床效果。方法:选择2012年1月至2014年12月在我院接受治疗的原发性胆汁性肝硬化(Primary Biliary Cirrhosis, PBC)患者118例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组各59例,2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组在常规治疗的基础上以熊去氧胆酸治疗,治疗组在对照组治疗的基础上给予异甘草酸镁。观察2组治疗前后临床症状及体征、肝生化指标、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、不良反应以及临床疗效等指标。结果:2组治疗后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒、总胆红素(TbIL)、碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TCH)、IgA、IgG、IgM等指标均优于治疗前($P < 0.05$)。治疗组治疗后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒、TbIL、ALP、ALT、AST、 γ -GGT、TG、TCH、IgA、IgG、IgM等指标均优于对照组。治疗组治疗总有效率(84.75%)显著高于对照组(64.41%)。治疗组治疗不良反应发生率(6.87%)与对照组不良反应发生率(5.08%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:熊去氧胆酸联合异甘草酸镁治疗PBC,可有效改善患者临床症状及体征,改善生化指标,提高免疫调节水平,且不良反应发生率低,值得应用于临床。

关键词 异甘草酸镁;熊去氧胆酸;原发性胆汁性肝硬化;临床研究

Clinical Study of Magnesium Isoglycyrrhizinate Combined with Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Primary Biliary Cirrhosis

Zheng Jinping, Zhao Ying, Zhang Bopeng

(Internal Medicine Department in Hebei Tangshan Infectious Disease Hospital, Tangshan 063000, China)

Abstract Objective: To study the clinical effect of magnesium isoglycyrrhizinate combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. **Methods:** A total of 118 PBC patients in January 2014—December 2012 treated in our hospital patients were randomly divided into combined group and control group with 59 cases in each group. There were no significant differences of two groups' general data of patients ($P > 0.05$). On the basis of conventional therapy, the control group treated with ursodeoxycholic acid treatment, combined group were given magnesium isoglycyrrhizinate based on the treatment of control group. The clinical symptoms and signs, liver biochemical indexes, IgA, IgG, IgM, adverse reactions and clinical curative effect index of two groups were observed before and after treatment. **Results:** Symptoms like fatigue, dry mouth, anorexia, skin itching, TbIL, ALP, ALT, AST, GGT, TG, TCH gamma, IgA, IgG, IgM and other indicators were improved in the two groups after treatment, $P < 0.05$, while the combined group had significantly better results than the control group, $P < 0.05$. The total effective rate of combined group was 84.75%, significantly higher than that of the control group (64.41%), $P < 0.05$. The incidence rate of adverse reaction of treatment of the combined group was 6.87% and the control group was (5.08%), the difference was not significant, $P < 0.05$. **Conclusion:** Ursodeoxycholic acid combined with magnesium isoglycyrrhizinate can effectively improve PBC patients' clinical symptoms and signs, improve the biochemical indexes of immune regulation with low adverse the reaction, which is worthy of application in clinic.

Key Words Magnesium isoglycyrrhizinate; Ursodeoxycholic acid; Primary biliary cirrhosis; Clinical research

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.013

原发性胆汁性肝硬化(Primary Biliary Cirrhosis, PBC)为肝脏内胆淤积引发的慢性进行性肝脏疾病^[1]。其临床病理改变主要为肝脏内小胆管炎性反应、胆汁淤积以及肝纤维化,严重者甚至发展成为肝

衰竭并最终导致患者死亡^[2]。中医文献中无原发性胆汁性肝硬化的记载,但根据其繁杂的临床症状并结合不同阶段的不同病症,一般多将疾病归为“黄疸”胁痛“集聚”水肿“泄泻”等内科病症。疾病并集

多与湿,热,淤,毒有关;湿热蕴蒸,结于肝胆,瘀血阻络导致脉道不通引发导致胆汁排泄不畅;或由于热毒侵入,耗伤营血造成胆汁外溢于皮肤造成黄疸。我院将异甘草酸镁联合熊去氧胆酸应用于 PBC 的治疗,该联合疗法不但疗效显著,且降低了复发率,现将本次研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在我院接受治疗的 PBC 患者 118 例,男 32 例,女 86 例,年龄 40 ~ 72 岁,平均年龄(51.50 ± 1.30)岁,病程 1 ~ 16 年,平均病程(5.30 ± 2.60)年,临床分期:II ~ III 期。将上述患者按照随机数字表法 1:1 分为治疗组与对照组,每组 59 例,2 组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 所有患者均符合美国肝病学会制定的 PBC 诊断标准^[3]。

1.3 排除标准 治疗前 30 d 内使用异甘草酸镁或(和)熊去氧胆酸治疗患者;初始治疗时 Alb(白蛋白) ≤ 35 g/L, Tbil(总胆红素) ≥ 51 μmol/L;肝肾等脏器重大疾病患者;造血系统疾病患者;超声提示腹水、静脉高压患者;严重感染患者;妊娠期女性患者;未签订知情同意书患者。

1.4 治疗方法 1) 对照组:对照组患者均行常规抗炎、保肝治疗,并给予熊去氧胆酸治疗,250 mg/次,3 次/d,30 d 为 1 个疗程。治疗 1 个疗程后观察疗效。2) 治疗组:治疗组所有患者在对照组治疗的基础上联合异甘草酸镁治疗。100 mg 异甘草酸镁 + 250 mL 葡萄糖溶液静滴,1 次/d,30 d 为 1 个疗程。在此基础上联合中药方剂归芍活血汤进行治疗。药物包括:太子参、当归、淮山药、焦白术、薏苡仁、鸡血藤、川牛膝、白芍。药物由中药制剂室使用自动煎药机灌装成袋并分早晚 2 次温服 1 袋。治疗 1 个疗程后观察疗效。

1.5 观察指标 观察 2 组患者治疗前后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒、脾大等临床症状及体征;治疗前后 Tbil、ALP(碱性磷酸酶)、ALT(谷丙转氨酶)、AST(谷草转氨酶)、γ-GGT(γ-谷氨酰转肽酶)、TG(三酰甘油)、总胆固醇(TCH)等肝功生化指标;治疗前后 IgA(免疫球蛋白 A)、IgG(免疫球蛋白 G)、IgM(免疫球蛋白 M);不良反应等指标。

1.6 疗效判定标准 疗效判断依据美国肝病学会 2000 年 PBC 疗效标准^[4]。其中,显效:治疗后患者临床症状及体征完全消失, Tbil、ALP、γ-GGT 降低

>50%;有效:治疗后患者临床症状及体征基本消失, Tbil、ALP、γ-GGT 降低在 30% ~ 50%;无效:治疗后患者临床症状及体征未见明显变化或加重, Tbil、ALP、γ-GGT 降低 ≤ 10%。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验作组间比较;计数资料以例数、百分比表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒、脾大发生情况的比较 2 组治疗前乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒、脾大发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒发生率显著低于治疗前,组内对应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒发生率均显著低于对照组,组间对应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后脾大发生率比较,组内及组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒、脾大发生情况比较表[n(%)]

指标	治疗组(n=59)		对照组(n=59)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乏力	53(89.83)*	13(22.03) [△]	54(91.53)*	30(50.85)
口干	41(69.49)*	7(11.86) [△]	40(67.80)*	21(35.59)
纳差	18(30.51)*	3(5.08) [△]	17(28.81)*	28(47.46)
皮肤瘙痒	33(55.93)*	7(11.86) [△]	32(54.24)*	22(37.29)
脾大	8(13.56)	7(11.86)	9(15.25)	8(13.56)

注:组内治疗前后比较,* $P < 0.05$;[#]组间治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后 Tbil、ALP、ALT、AST、γ-GGT、TG、TCH 比较 2 组治疗前 Tbil、ALP、ALT、AST、γ-GGT、TG、TCH 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 Tbil、ALP、ALT、AST、γ-GGT、TG、TCH 均显著低于治疗前,组内对应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后 Tbil、ALP、ALT、AST、γ-GGT、TG、TCH 均显著低于对照组,组间对应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 IgA、IgG、IgM 比较 2 组治疗前 IgA、IgG、IgM 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 IgA、IgG、IgM 均显著低于治疗前,组内对应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组治疗后 IgA、IgG、IgM 均显著低于对照组,组间对应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表2 2组患者治疗前后TBiL、ALP、ALT、AST、γ-GGT、TG、TCH比较表($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n=59)		对照组(n=59)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TBiL(μmol/L)	85.78 ± 5.82 *	31.75 ± 3.29 ^Δ	85.92 ± 5.73 *	56.87 ± 4.81
ALP(U/L)	320.76 ± 11.92 *	106.42 ± 6.67 ^Δ	319.83 ± 11.37 *	193.86 ± 8.83
ALT(mmol/L)	135.29 ± 7.75 *	56.78 ± 4.31 ^Δ	134.90 ± 7.71 *	90.58 ± 6.51
AST(U/L)	99.73 ± 6.54 *	40.67 ± 3.87 ^Δ	98.63 ± 6.71 *	73.82 ± 5.54
γ-GGT(U/L)	201.63 ± 8.67 *	84.27 ± 5.59 ^Δ	200.71 ± 8.17 *	140.76 ± 6.75
TG(mmol/L)	4.89 ± 1.02 *	1.38 ± 0.76 ^Δ	4.91 ± 1.21 *	2.25 ± 1.02
TCH(mmol/L)	8.81 ± 1.65 *	4.32 ± 1.52 ^Δ	8.72 ± 1.42 *	5.37 ± 1.38

注:组内治疗前后比较,*P<0.05;组间治疗后比较,^ΔP<0.05。

表3 2组患者治疗前后IgA、IgG、IgM比较表($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗组(n=59)		对照组(n=59)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgA(g/L)	3.61 ± 0.78 *	1.78 ± 0.62 ^Δ	3.60 ± 0.52 *	2.65 ± 0.87
IgG(g/L)	16.02 ± 1.69 *	10.31 ± 1.76 ^Δ	16.15 ± 1.15 *	13.61 ± 1.68
IgM(g/L)	3.01 ± 0.91 *	1.89 ± 0.65 ^Δ	3.03 ± 0.82 *	2.31 ± 0.64

注:组内治疗前后比较,*P<0.05;组间治疗后比较,^ΔP<0.05。

2.4 2组患者临床疗效比较 治疗组治疗总有效率为84.75%,对照组治疗总有效率为64.41%,2组治疗总有效率比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 2组患者临床疗效的比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	59	20(33.90)	30(50.85)	9(15.25)	50(84.75)
对照组	59	13(22.03)	25(42.37)	21(35.59)	38(64.41)
χ ²	—	2.0613	0.8514	6.4364	6.4364
P	—	0.1511	0.3562	0.0112	0.0112

2.5 2组不良反应比较 治疗组治疗期间发生恶心、呕吐轻微消化道反应2例,总胆汁酸升高1例,心悸1例,不良反应发生率为6.78%,对照组治疗期间发生恶心、呕吐轻微消化道反应1例,总胆汁酸升高1例,心悸1例,不良反应发生率为5.08%,2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

PBC为自身免疫性疾病,多见于中年女性^[5]。关于PBC的发病机制尚不完全清楚,多数学者认为PBC和患者自身的免疫、感染、遗传、环境等因素关系密切^[6]。对于PBC,临床上尚无特效药物^[7]。熊去氧胆酸可有效降低血液疏水性胆汁酸的浓度,缓解胆汁酸损害肝细胞,可有效抵抗肝细胞凋亡,调节免疫,改善患者肝功能及临床症状,故临床上将熊去氧胆酸作为治疗PBC的推荐药物^[8]。由于PBC在进展及治疗上存在一定的个体差异,在熊去氧胆酸治疗过程中,部分患者存在着不完全应答现象。谢

杏榕等学者^[9]研究发现,以熊去氧胆酸治疗的PBC患者,若疗效不理想,即使加倍使用熊去氧胆酸,其肝功仍无法复原。异甘草酸镁为甘草酸制剂,可利用花生四烯酸早期代谢水平降低磷酸酶A2活性、保护肝细胞膜、抑制激活补体的经典途径发挥其抗炎作用。异甘草酸镁能够降低免疫异常反应,降低肝转氨酶、肝组织氧化、纤维化水平,缓解肝细胞凋亡,达到治疗疾病的目的^[10]。

目前对于PBC的研究逐渐透彻,但中医对其发病机制仍未完全明确,对疾病的论述大部分在病毒性肝炎、肝纤维化及肝硬化等方面。研究人员认为疾病病机在于虚实夹杂,本虚标实,病变累及主要在肝、脾、肾三脏。尽管有热、毒、淤实证,但实际为肝脾肾等脏腑及气血阴阳虚损的表现,属于“虚劳”范畴;黄峰等研究人员认为疾病多由于湿热、淤堵、正虚为主,以气虚血瘀为病机;治疗以补气养血、活血通络为治则。由于PBC的病因病机各家观点各不相同,疾病的形成是一个动态变化的进展过程,病因病机复杂且病症较多。在治疗方面,各医家都在不断尝试与探索,经过各种不同实验研究发现,中药联合西药对治疗疾病具有明显效果,能在短时间内达到控制疾病进一步发展的目的。宜红萍、蒋雪宁^[11]以熊去氧胆酸联合中药治疗PBC,治疗后肝生化指标、临床疗效均显著优于对照组,尤其是肝生化指标改善较为明显。王宏川等学者^[12]研究发现,异甘草酸镁并熊去氧胆酸治疗PBC,可有效降低血清转氨酶,缓解肝细胞变性及坏死,抑制炎症细胞浸润,促进恢复患者肝功能。而单纯应用熊去氧胆酸治疗PBC,其有效率低于联合治疗组8.7%。刘震霞等学者^[13]研究发现,熊去氧胆酸能够缓解胆汁酸对PBC患者肝细胞的伤害作用,影响肝组织相容抗原表达,缓解由于细胞毒性T细胞引发的小叶坏死,降低致使过氧化反应水平,保护修复肝组织。此外,熊去氧胆酸还可控制B细胞分裂增殖,降低Ig

水平,抵抗肝细胞凋亡。异甘草酸镁可竞争性抑制肝内灭活皮质激素,提高皮质激素水平。将熊去氧胆酸联合异甘草酸镁治疗 PBC,患者临床症状及生化指标均显著好转。

在本研究中,治疗组治疗后乏力、口干、纳差、皮肤瘙痒发生率显著低于对照组,提示患者病情已得到控制。ALP、 γ -GGT 显著降低,说明患者胆汁淤积程度已有效缓解。ALT、AST 较治疗前显著降低,可能是基础治疗对高转氨酶患者起到了一定的作用。IgA、IgG、IgM 均显著低于对照组,提示联合治疗可有效改善患者免疫调节能力。治疗组治疗总有效率(84.75%)显著高于对照组(64.41%),提示联合治疗疗效显著高于对照组,与上述学者研究结果较为一致。此外,本研究中,2组患者均出现了一定的不良反应,但由于症状较轻,均无需特殊处理。同时,本次实验种联合使用的中药方剂以四君子汤作为基础方。要种人参作为君药具有补气和中的功效;配合白术行气燥湿健脾,茯苓利水渗湿健脾,炙甘草和中具有温而不燥,补而不峻的特点。联合白芍,川牛膝等补血、活血方药加强柔肝滋阴之效,全方理气而不伤阴,柔肝而不伐肝,有柔肝健脾之功。另外,PBC 患者多表现为倦怠乏力,食少纳差,两胁疼痛,皮肤瘙痒等症状;多由于湿热蕴毒,长期郁结于血分,日久导致肝经气滞血瘀,因此方中添加当归发挥补血活血之功效;白芍柔肝敛阴,缓急止痛。薏苡仁利水渗湿,健脾止泻为健脾利水之良药;鸡血藤补血活血,舒筋通络;联合淮山健脾胃,益肺肾,对泄泻,消渴等病症具有良好的治疗效果;水牛角川牛膝共发挥凉血止血,清热解毒,活血通经,利尿通淋之功效。与西药联合使用可显著提高治疗效果并增加2种药物的协同作用,使患者远期生存率与生活质量得到显著提高并降低并发症与不良反应发生概率,联合用药时还能弥补西药治疗用药间歇期不能达到有效浓度的不足。

综上所述,熊去氧胆酸联合异甘草酸镁治疗 PBC,可有效改善患者临床症状及体征,改善生化指

标,提免疫调节水平,且不良反应发生率低,值得应用于临床。

参考文献

- [1] 钱晶晶,蔡莉静,王立蓉.原发性胆汁性肝硬化诊治进展[J].东南大学学报:医学版,2013,32(1):105-109.
- [2] Carbone M, Lleo A, Sandford RN, et al. Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis [J]. Eur J Immunol, 2014, 44: 945-954.
- [3] Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG, et al. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study [J]. Eur J gastroenterol Hepatol, 2012, 24: 824-830.
- [4] 史文丽,张晓峰,李建宇,等. 豨莶二黄汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者 40 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(19): 1660-1663.
- [5] 刘晨,徐长妍,李国东,等. 自身免疫性肝炎/原发性胆汁性肝硬化重叠综合征患者临床特征分析 [J]. 吉林大学学报:医学版, 2014, 40(3): 646-649.
- [6] 张奉春. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的早期生化应答及长期预后的研究 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(2): 141.
- [7] Kawata K, Kobayashi Y, Gershwin ME, et al. The immunophysiology and apoptosis of biliary epithelial cells: primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43(3): 230-241.
- [8] 高丽霞,张奉春,王立,等. 不同方案治疗原发性胆汁性肝硬化合并干燥综合征的临床研究 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(11): 851-854.
- [9] 谢杏榕,胡波,杜卫星,等. 熊去氧胆酸胶囊联合扶正化痰胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(5): 470-472.
- [10] 郑盛,杨晋辉,尤丽英,等. 自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的临床特征及诊疗分析 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(32): 3710-3713.
- [11] 席奇,宋春荣,刘亚珠,等. 健脾活血方联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(3): 242-244.
- [12] 王宏川,王胤辉. 原发性胆汁性肝硬化临床诊断及治疗研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(2): 211-212.
- [13] 刘霞霞,刘洋,刘翠英. 甘草酸甘制剂联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎及原发性胆汁性肝硬化的临床观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(20): 113-114.

(2016-05-31 收稿 责任编辑:王明)