

# 异甘草酸镁联合白芍总苷治疗类风湿关节炎并肝功能异常的疗效及对免疫功能和肝功能的影响

王 森 杨 盼

(河南省驻马店市中心医院风湿免疫科, 驻马店, 463000)

**摘要** 目的:探讨异甘草酸镁联合白芍总苷(TGP)治疗类风湿关节炎(RA)并肝功能异常的临床疗效及对患者免疫和肝功能的影响。方法:选取2015年2月至2016年8月驻马店市中心医院收治的RA患者76例,随机分为观察组和对照组,每组38例,观察组采用异甘草酸镁联合白芍总苷胶囊治疗,对照组采用常规能量合剂治疗,2组均连续治疗14 d。比较2组治疗前后免疫、肝功能及血清RA相关指标变化,并统计不良反应发生情况。结果:治疗后观察组DAS28显著低于治疗前及对照组( $P < 0.01$ ),晨僵时间、肿胀关节数目、压痛关节数目、握力、HAQ评分2组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与治疗前比较,治疗后2组患者血清IgE、sIL-2R、ALT、AST水平均降低,且观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗后观察组CRP、TNF- $\alpha$ 均显著低于治疗前及对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。2组患者均未发生严重不良反应。结论:异甘草酸镁联合TGP能有效改善RA并肝功能异常患者的免疫功能和肝功能,改善RA疾病活动度,且无明显不良反应,值得临床应用。

**关键词** 类风湿关节炎;异甘草酸镁;白芍总苷;免疫功能;肝功能

## Efficacy of Magnesium Isoglycyrrhizinate Combined with Total Glucosides of Peony in the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Hepatic Dysfunction and Its Effect on Immune and Liver Function

Wang Miao, Yang Pan

(Department of rheumatic immunology, Central hospital of Zhumadian, Zhumadian 463000, China)

**Abstract Objective:** To study the clinical efficacy of magnesium isoglycyrrhizinate combined with total glucosides of peony (TGP) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with hepatic dysfunction and its effect on immune and liver function. **Methods:** A total number of 76 RA patients with hepatic dysfunction were randomly divided into treatment group and control group, 38 cases in each group. The treatment group was treated with magnesium isoglycyrrhizinate combined with TGP and the control group was treated with conventional energy mixture. Both groups were treated for 14 days consecutively. Changes in immune function, liver function and serum RA were compared before and after treatment, and the incidence of adverse reactions was analyzed. **Results:** DAS28 in the treatment group was significantly lower than that before the treatment and of the control group ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in morning stiffness time, swelling joints number, tender joints number, grip strength and HAQ score between the two groups ( $P > 0.05$ ). After the treatment, serum IgE, sIL-2R, ALT and AST levels in the two groups were significantly lower and the treatment group was superior to the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of CRP and TNF- $\alpha$  in the treatment group after the treatment were significantly lower than those before treatment and in the control group ( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ). No serious adverse reaction was detected in the two groups. **Conclusion:** Magnesium isoglycyrrhizinate combined with TGP may improve the immune function and liver function of patients with hepatic dysfunction and RA activity without obvious adverse reactions, which is worthy of clinical application.

**Key Words** Rheumatoid arthritis; Magnesium isoglycyrrhizinate; Total glucosides of peony (TGP); Immune function; Liver Function

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.033

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,以对称性多关节炎性病变为主要临床表现。近年来随着对RA的深入研究,其临床诊断、治疗及评价方法发生了深刻的变化,新

型生物制剂的应用也极大改善了RA患者的生活质量,但因其昂贵的治疗费用,临床应用尚且有限<sup>[1-2]</sup>。甲氨蝶呤与来氟米特联用是2008年美国风湿病学会(ACR)治疗RA建议中的重点推荐治疗方案,效

果确切,但长期联用患者肝功能异常发生率显著增高,因此重视 RA 治疗过程中的肝损害的诊断及治疗对患者意义重大<sup>[3]</sup>。异甘草酸镁是临床治疗病毒性肝炎的常用药,研究表明<sup>[4-5]</sup>异甘草酸镁不仅具有抗炎、抗生物氧化、防止肝细胞纤维化,同时还可维持细胞膜稳定性、调节机体免疫功能及抑制细胞凋亡等作用。白芍总苷(TGP)是从白芍饮片提取的总苷,为新型抗风湿药物,具有抗炎、调节免疫功能及保护肝脏的作用。本研究即探讨异甘草酸镁联合 TGP 对 RA 并肝功能异常患者免疫功能和肝功能的影响,旨在为其临床治疗提供依据及理论基础。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

- 1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月至 2016 年 8 月我院收治的 RA 患者 76 例,采用随机、双盲、平行对照法将患者分为观察组与对照组,每组 38 例。观察组患者中,男 10 例,女 28 例;年龄 36 ~ 68 岁,平均年龄(51.28 ± 6.61)岁。对照组患者中,男 11 例,女 27 例;年龄 35 ~ 64 岁,平均年龄(50.15 ± 5.74)岁。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。本研究经我院医学伦理委员会审批同意,并经患者及其家属知情同意。
- 1.2 诊断标准 依据中华医学会风湿病学分会《类风湿关节炎诊断及治疗指南》(2010 年修订)诊断标准<sup>[6]</sup>及药物性肝损害诊断标准<sup>[7]</sup>,血清谷氨酸氨基转移酶(ALT) > 2 倍正常值上限。
- 1.3 纳入标准 年龄 > 18 周岁;疾病活动指数 > 3.2 分的中、重度 RA 患者;有抗风湿药物服用病史。
- 1.4 排除标准 病毒性肝炎、重症肝炎等其他疾病引起肝功能异常者;合并心脑血管、肾脏及造血系统等严重原发性疾病者;妊娠及哺乳期女性;对研究药物存在禁忌证或过敏者。
- 1.5 治疗方法 2 组患者均停止对肝功能有严重影响的相关药物治疗,对照组静脉输注能量合剂(维生素 B<sub>6</sub> 0.2 g、维生素 C 3.0 g、ATP 0.4 g、CoA 100

U、胰岛素 4 U),1 次/d;观察组静脉输注异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司生产,国药准字 H20051942,规格 50 mg/10 mL)40 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中,1 次/d,白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司生产,国药准字 H20055058,规格 0.3 g/粒)0.6 g/次,3 次/d,2 组均连续治疗 14 d。

1.6 观察指标 采集治疗前后 2 组患者空腹静脉血,经离心分离血清,于 -80 °C 保存。检测并比较血清 IgE 及可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)等免疫功能相关指标;采用日立全自动生化分析仪检测治疗前后 2 组患者 ALT、谷草转氨酶(AST)等肝功能指标水平;检测血清抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等 RA 相关指标水平;统计 2 组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.7 疗效判定标准 观察并记录 2 组患者治疗前后晨僵时间、肿胀关节数目、压痛关节数目及握力等临床症状变化;采用 28 个关节的疾病活动量度表(DAS28)和健康情况问卷调查表(HAQ)评估 2 组患者治疗前后临床改善情况,分值越低,表示临床症状缓解越好。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对上述数据进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用独立  $t$  检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组患者治疗前后临床症状比较 治疗前 2 组临床症状比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后观察组 DAS28 显著低于治疗前及对照组( $P < 0.01$ ),晨僵时间、肿胀关节数目、压痛关节数目、握力、HAQ 评分 2 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后临床症状比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组( $n=38$ )		对照组( $n=38$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
晨僵时间(h)	2.76 ± 0.58	2.53 ± 0.48	2.74 ± 0.61	2.56 ± 0.36
肿胀关节数目(个)	11.48 ± 3.73	10.61 ± 3.55	11.29 ± 3.85	10.77 ± 1.79
压痛关节数目(个)	14.03 ± 8.43	12.35 ± 7.74	13.94 ± 8.43	13.89 ± 8.83
握力(mmHg)	108.35 ± 80.28	106.25 ± 75.43	112.23 ± 83.01	121.89 ± 78.59
DAS28(分)	6.67 ± 0.98	5.75 ± 0.81** $\Delta\Delta$	6.72 ± 0.97	6.62 ± 1.05
HAQ(分)	26.36 ± 9.04	24.64 ± 8.75	26.38 ± 8.98	26.37 ± 7.75

注:与治疗前比较,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表2 2组患者治疗前后免疫、肝功能指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组(n=38)		对照组(n=38)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgE(I $\mu$ /mL)	112.76 $\pm$ 20.58	81.03 $\pm$ 10.48 ** $\Delta\Delta$	108.74 $\pm$ 20.61	101.43 $\pm$ 16.36
sIL-2R( $\mu$ /mL)	259.36 $\pm$ 48.43	207.35 $\pm$ 25.74 ** $\Delta\Delta$	243.94 $\pm$ 45.42	228.29 $\pm$ 35.13*
ALT( $\mu$ /L)	123.55 $\pm$ 24.03	57.63 $\pm$ 15.99 ** $\Delta\Delta$	121.46 $\pm$ 25.71	89.67 $\pm$ 12.97**
AST( $\mu$ /L)	91.65 $\pm$ 12.98	32.45 $\pm$ 11.17 ** $\Delta\Delta$	94.66 $\pm$ 12.29	70.37 $\pm$ 10.75**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表3 2组患者治疗前后RA相关指标水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组(n=38)		对照组(n=38)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CCP抗体( $\mu$ /mL)	196.25 $\pm$ 21.65	186.42 $\pm$ 20.77	189.67 $\pm$ 22.14	185.69 $\pm$ 22.74
RF(I $\mu$ /mL)	203.79 $\pm$ 41.44	192.21 $\pm$ 36.83	203.81 $\pm$ 41.45	202.99 $\pm$ 44.67
ESR(mm/h)	84.68 $\pm$ 8.12	82.35 $\pm$ 6.54	85.71 $\pm$ 8.22	83.72 $\pm$ 6.31
CRP(mg/L)	4.85 $\pm$ 2.14	4.05 $\pm$ 1.03* $\Delta\Delta$	4.91 $\pm$ 2.20	4.78 $\pm$ 1.14
TNF- $\alpha$ (ng/L)	11.29 $\pm$ 6.42	6.24 $\pm$ 2.83** $\Delta\Delta$	11.31 $\pm$ 6.41	8.70 $\pm$ 3.24**

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.2 2组患者治疗前后免疫、肝功能指标变化 治疗前2组患者免疫功能和肝功能相关指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2组患者血清IgE、sIL-2R、ALT及AST水平均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且观察组显著低于对照组( $P < 0.01$ )。见表2。

2.3 2组患者治疗前后RA相关指标水平变化 治疗前后2组CCP抗体、RF及ESR无显著变化,2组间亦差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后观察组CRP、TNF- $\alpha$ 均较治疗前降低,且显著低于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表3。

2.4 不良反应 2组患者均未出现电解质紊乱、血压升高、水肿等严重不良反应,观察组出现头晕患者1例,但无需停药。对照组出现皮肤瘙痒、发红患者1例,对症治疗后症状消失。

### 3 讨论

RA为自身免疫系统疾病,基础病理改变是炎症反应因子TNF- $\alpha$ 刺激滑膜成纤维细胞增生产生慢性滑膜炎,进而激活多种自身反应性免疫活性细胞,产生RF等自身抗体,导致患者关节软骨组织等的破坏<sup>[8]</sup>。临床药物治疗以免疫抑制剂及抗炎药物为主,近年来通过大量临床实验研究确立了RA的治疗原则为早期、联合及强化治疗。甲氨蝶呤与来氟米特的联合治疗是ACR推荐的对中、重度RA患者治疗方案之一,然而这2种药物均在肝脏代谢,长期联合应用可加重肝毒性及肝纤维化风险,以ALT、AST等转氨酶增高为主,临床数据表明,若及时调整药物剂量、严密监控可较快恢复患者肝功能<sup>[9-10]</sup>。

异甘草酸镁是由甘草酸精制而成的新型保肝药,有效成分单一。18- $\alpha$ 异构体甘草酸,具有较强的保护肝细胞膜、抗炎、防止肝细胞纤维化、解毒、抗生物氧化、调节免疫功能及改善肝功能的作用。临床药理学表明<sup>[11-12]</sup>,异甘草酸镁可防治D-氨基半乳糖引起的大鼠急性肝损伤,阻止ALT升高,减轻肝细胞变性及炎症反应细胞浸润,促进肝再生;另外对CCl<sub>4</sub>引起大鼠慢性肝损伤可降低NO水平、改善肝功能、减轻肝组织纤维化及炎症反应病变。异甘草酸镁主要作用机制有以下几点<sup>[13-15]</sup>:通过抑制HBV等肝炎病毒复制,减轻对肝细胞的炎症反应刺激作用;通过对自由基的清除稳定肝细胞膜;促进肝组织修复及再生;疏通肝内毛细胆管,促进胆汁分泌排泄。白芍总苷胶囊为糖苷类药物,具有抗炎镇痛、免疫调节作用,研究表明,其还具有一定的保肝作用,可改善四氯化碳所致肝损害小鼠的肝功能,并能促进肝细胞变性及坏死组织得以恢复<sup>[16]</sup>。研究发现<sup>[17]</sup>,TGP对肝脏的保护作用与其对抗肝组织氧自由基产生及诱发氧自由基消除有关,同时TGP还能够减少肝纤维化的发生。本研究结果显示,经过14d连续静脉输注异甘草酸镁注射液,观察组患者ALT及AST水平均较治疗前显著降低,且显著低于对照组。表明异甘草酸镁可改善RA治疗过程中肝功异常患者的肝功能,延缓疾病进展。

异甘草酸镁可通过与酶相关离子通道上的受体结合,激活或抑制酶活性,进而对物质代谢及胆碱能神经兴奋性造成一定的影响,产生肾上腺皮质激素样作用,发挥其抗变态反应及抗炎作用。江平等<sup>[18]</sup>研究表明,异甘草酸镁治疗慢性荨麻疹可通过降低

IgE 的分泌来发挥作用。血清 IgE 分泌受 Ts 细胞的调节, Ts 可抑制机体发生异常免疫反应, RA 的发病机制包括体液免疫及细胞免疫异常, 文献报道 RA 患者有 Ts 数量及功能异常表现, 破坏了其与 Th 的相互制约, 使 B 细胞分化、增殖, 合成与分泌 IgE 增加<sup>[19]</sup>。肝损伤的发病与 T 淋巴细胞功能异常有关, IL-2 可增强 NK 活性, 促进 T、B 细胞及 LAK 细胞增殖, sIL-2R 是淋巴细胞膜 IL-2R  $\alpha$  链成分, 脱落进入血液循环后可作为 IL-2 转运蛋白, 对 IL-2 结构及功能的稳定起一定作用<sup>[20]</sup>。因此, sIL-2R 的生成标志着机体免疫系统的激活, 在肝损伤的发病机制中也起着重要作用, 其可作为肝组织病变程度的评价指标, 当机体免疫损害越重, 血清 sIL-2R 水平越高。本研究结果显示, 经过 14 d 连续静脉输注异甘草酸镁注射液, 观察组患者血清 IgE、sIL-2R 降低显著, 且低于对照组, 且 CRP、TNF- $\alpha$  等炎症反应因子指标水平亦显著低于治疗前及对照组。表明异甘草酸镁对 RA 肝功异常患者具有一定的免疫调节及抗炎作用。

综上所述, 异甘草酸镁能有效改善 RA 并肝功能异常患者的免疫功能和肝功能, 改善 RA 疾病活动度, 且无明显不良反应, 值得临床推广应用, 有待进一步扩大样本量和随访时间深入研究。

**参考文献**

[1] 李东晓, 宁乔怡, 马武开, 等. 中药活性成分对类风湿关节炎滑膜细胞作用机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2862-2864.

[2] Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies [J]. J Clin Invest, 1998, 101(1): 273-281.

[3] 梁燕, 邹豪. 类风湿性关节炎药物治疗研究进展[J]. 海军医学杂志, 2014, 35(4): 332-333.

[4] Xiao ZW, Zhang W, Ma L, et al. Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate in rats on lung injury induced by paraquat poisoning [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(3): 311-320.

[5] Abe M, Akbar F, Hasebe A, et al. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis [J]. J

Gastroenterol, 2003, 38(10): 962-967.

[6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[7] 王吉耀. 现代肝病诊断与治疗[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2007: 192-193.

[8] 张群, 王竞秋. 类风湿性关节炎发病机制与临床治疗的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(21): 148-149.

[9] 吴华勋, 魏伟. 改善病情抗风湿药和生物制剂治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(5): 176-177.

[10] 史丽璞, 和雅, 郁稳, 等. 联合用药对类风湿关节炎促炎症细胞因子与急性相反应物的影响及疗效分析[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(3): 78-80.

[11] Xiao ZW, Zhang W, Ma L, et al. Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate in rats on lung injury induced by paraquat poisoning [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(3): 311-320.

[12] Liu W, Nie W, Yuan L, et al. Effects of combination of ulinastatin and magnesium isoglycyrrhizinate on expression of TGF- $\beta$ 1 and CTGF in lung tissue of rats with pulmonary fibrosis [J]. Tianjin Medical Journal, 2015, 157(3-4): 188-195.

[13] 潘洁, 周胜利, 储永良, 等. 异甘草酸镁治疗类风湿关节炎伴肝功能异常的临床疗效[J]. 江苏医药, 2016, 42(10): 1126-1128.

[14] 闫玉兰, 莫永森, 张冬梅. 异甘草酸镁对化疗药物致初治胃肠道肿瘤患者肝损害的预防作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(3): 204-208.

[15] 王晓鹏, 马云涛, 车杨, 等. 经皮经肝胆管引流术联合异甘草酸镁治疗恶性梗阻性黄疸患者肝功能损伤的疗效观察[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(7): 580-582, 587.

[16] 詹可顺, 王华, 魏伟. 白芍总苷对小鼠化学性肝损伤的保护作用及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2006, 41(6): 664-666.

[17] 王红权, 詹杰. 白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制[J]. 医药导报, 2015, 34(2): 199-201.

[18] 江平, 王芳. 异甘草酸镁治疗慢性荨麻疹的疗效评价及其对血清免疫球蛋白 E 的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(14): 97-98, 101.

[19] Schuerwegh AJ, Ioan-Facsinay A, Dorjée AL, et al. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(6): 2586-2591.

[20] Knevel R, Klein K, Somers K, et al. Identification of a genetic variant for joint damage progression in autoantibody-positive rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(11): 2038-2046.

(2017-03-24 收稿 责任编辑: 王明)