

# 苦黄注射液联合异甘草酸镁对急性黄疸型病毒性肝炎患者的疗效观察

马晓华<sup>1</sup> 杨淑娟<sup>1</sup> 姜娜<sup>1</sup> 闫蕊<sup>1</sup> 李飞宇<sup>1</sup> 王裕云<sup>1</sup> 刘小毛<sup>2</sup>

(1 陕西省西安市第八医院,西安,710061; 2 陕西省咸阳市第一人民医院,咸阳,712000)

**摘要** 目的:观察苦黄注射液联合异甘草酸镁对急性黄疸型病毒性肝炎患者症状改善、血清炎症因子和丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平的影响。方法:选取2014年1月至2017年1月西安市第八医院收治的急性黄疸型病毒性肝炎患者180例,随机分为对照组和观察组,每组90例,对照组应用异甘草酸镁治疗,观察组应用苦黄注射液联合异甘草酸镁治疗,2组均持续治疗2周。比较2组治疗后临床疗效,记录2组治疗前后症状改善情况,检测2组治疗前后血清炎症因子、肝功能指标和氧化应激水平。结果:治疗后观察组临床治疗总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后中医症状积分、血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、ALT、TBIL、DBIL水平以及丙二醛(MDA)含量均较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),且观察组上述指标降低程度均显著优于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后超氧化物歧化酶(SOD)活性均较治疗前显著上升( $P < 0.05$ ),且观察组SOD活性升高程度显著优于对照组( $P < 0.05$ )。结论:苦黄注射液联合异甘草酸镁治疗急性黄疸型病毒性肝炎患者,能明显改善症状、降低血清炎症因子和肝功能指标水平。

**关键词** 苦黄注射液;异甘草酸镁;急性黄疸型病毒性肝炎;炎症因子;肝功能

## Effects of Kuhuang Injection Combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate on Patients with Acute Jaundice Viral Hepatitis

Ma Xiaohua<sup>1</sup>, Yang Shujuan<sup>1</sup>, Jiang Na<sup>1</sup>, Yan Ruirui<sup>1</sup>, Li Feiyu<sup>1</sup>, Wang Yuyun<sup>1</sup>, Liu Xiaomao<sup>2</sup>

(1 Eighth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710061, China; 2 First People's Hospital of Xianyang City, Xianyang 712000, China)

**Abstract Objective:** To observe the effects of Kuhuang Injection combined with magnesium isoglycyrrhizinate on symptoms improvement, serum inflammatory factors, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and direct bilirubin (DBIL) levels in patients with acute jaundice viral hepatitis. **Methods:** A total of 180 patients with acute jaundice viral hepatitis treated in the Eighth Hospital of Xi'an City from January 2014 to January 2017 were selected and randomly divided into control group and observation group, each with 90 cases. The control group was treated with magnesium isoglycyrrhizinate, and 90 cases in the observation group were treated with Kuhuang Injection combined with magnesium isoglycyrrhizinate. Both the two groups were treated for 2 weeks. The clinical efficacy after treatment was compared between the two groups. Symptomatic improvement was recorded before and after treatment in the 2 groups. The levels of serum inflammatory factors, liver function indexes and oxidative stress were detected before and after treatment in the 2 groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). The traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and high sensitive C reactive protein (hs-CRP), ALT, TBIL, DBIL levels and malondialdehyde (MDA) content of the 2 groups after treatment were significantly decreased than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decreasing degree of above indexes in observation group was superior to those in the control group ( $P < 0.05$ ). The activity of superoxide dismutase (SOD) in both groups was significantly increased after treatment ( $P < 0.05$ ), and it in the observation group was increased more significantly than that in the control group. **Conclusion:** Kuhuang Injection combined with magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of acute jaundice viral hepatitis can obviously improve the symptoms, reduce the levels of serum inflammatory factors and liver function indexes.

**Key Words** Kuhuang Injection; Magnesium isoglycyrrhizinate; Acute jaundice viral hepatitis; Inflammatory factors; Liver function

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.009

急性黄疸型病毒性肝炎是临床常见肝脏疾病, 至能造成继发性胆汁性肝硬化、中枢神经系统功能障碍、免疫功能失调等多系统改变, 严重危害患者生

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2017SF-243)

作者简介:马晓华(1979.02—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:病毒性肝炎,E-mail:yefchkg@163.com

通信作者:刘小毛(1981.12—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:青光眼及视神经保护;玻璃体视网膜疾病,E-mail:liuxiaomao120@126.com

命健康<sup>[1]</sup>。目前,现代医学常使用门冬氨酸钾镁、肾上腺皮质激素诱导剂等药物治疗急性黄疸型病毒性肝炎,虽取得一定临床效果,但不良反应较大<sup>[2]</sup>。研究证实,中医药治疗本病常以辨证论治和整体观念为指导,认为本病属中医“黄疸”范畴,并强调本病多是热邪和湿邪相互搏结所致,采用清热利湿、疏肝利胆退黄之治法,能明显抗病毒、退黄疸、调控免疫、降转氨酶,进而阻断或逆转肝纤维化<sup>[3]</sup>。本研究观察了苦黄注射液联合异甘草酸镁对急性黄疸型病毒性肝炎患者症状改善、血清炎性因子和丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平的影响,现将其结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2017年1月西安市第八医院收治的急性黄疸型病毒性肝炎患者180例为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组90例,对照组中男51例,女39例;年龄20~64岁,平均年龄(43.46±6.38)岁;其中急性甲肝34例,急性乙肝26例,急性戊肝21例,急性甲肝并发戊肝9例。观察组中男53例,女37例;年龄19~65岁,平均年龄(44.12±6.43)岁;其中急性甲肝36例,急性乙肝23例,急性戊肝24例,急性甲肝并发戊肝7例。2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经西安市第八医院医学伦理委员会批准[伦理审批号:(2013)伦审第(1171221)号]。

1.2 纳入标准 西医诊断参照《病毒性肝炎防治方案》中诊断标准<sup>[4]</sup>。中医诊断依据《中药新药临床研究指导原则》中湿热内蕴证诊断标准<sup>[5]</sup>,主症:身目发黄、黄色鲜明,舌苔黄腻,小便色黄;次症:脘腹胀满,口干而苦,困倦乏力,纳差,溏泄或大便秘结。所有患者年龄18~65岁;黄疸程度为轻度和中度;近1周内未接受任何退黄治疗;均自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准 排除由于乙醇、药物、代谢、自身免疫等因素所造成肝炎者;伴有甲状腺功能障碍或严重肾功能障碍者;孕妇或哺乳期妇女;对本研究用药过敏或严重过敏体质者;精神疾病或不能合作者;合并严重感染或恶性肿瘤者;合并胆道梗阻、溶血者。

1.4 治疗方法 2组均给予维生素C、能量合剂、门冬氨酸钾镁等常规治疗。对照组在此基础上应用异甘草酸镁治疗,异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20051942),100 mg/次,用5%葡萄糖注射液250 mL稀释,行静脉滴注,1

次/d,持续治疗2周。观察组在对照组治疗基础上加用苦黄注射液,苦黄注射液(常熟雷允制药有限公司,国药准字Z10960004),40 mL/次,用5%葡萄糖注射液500 mL稀释,行静脉滴注,1次/d,持续治疗2周。

1.5 观察指标 1)比较2组治疗后临床疗效,根据《中药新药临床研究指导原则》中有关标准<sup>[5]</sup>。显效:治疗后症状与体征基本消失,肝脏回缩,肝功能指标恢复正常;有效:治疗后症状与体征明显改善,肝功能指标降低幅度 $\geq 50\%$ ,但未恢复正常;无效:治疗症状与体征改善不明显,肝功能指标降低幅度 $< 50\%$ ,或反复波动,甚至病情加重。治疗总有效率=显效+有效比例之和。2)记录2组治疗前后症状改善情况,包括身目发黄或黄色鲜明、小便色黄、脘腹胀满、口干而苦、困倦乏力、纳差、大便溏泄、大便秘结八项症状,按照正常-0分、轻度-1分、中度-2分、重度-3分的标准进行积分,计算中医症状积分。3)采集2组治疗前后清晨空腹静脉血5 mL,离心处理,得到血清样本,应用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清炎性因子水平,包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和超敏C反应蛋白(hs-CRP)。4)应用全自动生化分析仪检测2组治疗前后肝功能指标,包括ALT、TBIL、DBIL水平。5)检测2组治疗前后氧化应激水平,使用硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA)含量,采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )描述,组间或组内比较行 $t$ 检验;计数资料行卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗后观察组临床治疗总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 2组治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组( $n=90$ )	29(32.22)	53(58.89)	8(8.89)	82(91.11)
对照组( $n=90$ )	22(24.44)	49(54.45)	19(21.11)	71(78.89)
$\chi^2$	-	-	-	4.357
$P$	-	-	-	0.037

2.2 2组症状改善情况比较 2组治疗前中医症状积分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2组治疗后中医症状积分均较治疗前显著下降( $P<0.05$ ),且观察组中医症状积分降低程度显著优于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 2组治疗前后症状改善情况比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	治疗前	治疗后	t	P
观察组(n=90)	18.13 ± 2.41	4.59 ± 0.76	50.832	0.000
对照组(n=90)	17.96 ± 2.35	8.42 ± 1.20	34.299	0.000
t	0.479	25.580		
P	0.632	0.000		

2.3 2组血清炎症因子水平比较 2组治疗前血清IL-6、TNF-α和hs-CRP水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后血清IL-6、TNF-α和hs-CRP水平均较治疗前显著下降(P<0.05),且观察组血清IL-6、TNF-α和hs-CRP水平降低程度均显著优于对照组(P<0.05)。见表3。

2.4 2组肝功能指标比较 2组治疗前ALT、TBIL、DBIL水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后ALT、TBIL、DBIL水平均较治疗前显著下降(P<0.05),且观察组ALT、TBIL、DBIL水平降低程度均显著优于对照组(P<0.05)。见表4。

2.5 2组氧化应激水平比较 2组治疗前MDA含量、SOD活性比较,差异无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后MDA含量均较治疗前显著下降(P<0.05),且观察组MDA含量降低程度显著优于对照组(P<0.05);2组治疗后SOD活性均较治疗前显著上升(P<0.05),且观察组SOD活性升高程度显著优于对照组(P<0.05)。见表5。

### 3 讨论

急性黄疸型病毒性肝炎发病机制复杂,主要是

由于机体受到病毒入侵,造成体内细胞因子、细胞免疫、氧自由基、内毒素之间出现互为因果式病理反应,表现为肝细胞充血、肿胀或坏死,甚至引起肝脏的整体功能崩溃<sup>[6]</sup>。急性黄疸型病毒性肝炎多伴有肝脏损伤,能使细胞内酶被释放至血液循环,导致血清转氨酶量增加,从而进一步造成肝细胞对于胆红素的摄取、合成和排泄障碍<sup>[7]</sup>。同时胆小管周围存在肝细胞坏死和脱落,能引起胆小管破裂,并促使胆汁反流入血,也能出现胆红素升高<sup>[8]</sup>。研究证实,急性黄疸型病毒性肝炎患者血清IL-6、TNF-α和hs-CRP等炎症因子含量明显高于正常情况,且与肝细胞坏死程度呈明显正相关,故IL-6、TNF-α和hs-CRP水平可作为评估本病病情发展的参考性指标<sup>[9]</sup>。另有报道表明,机体氧化应激反应与肝脏炎症反应、肝纤维化的发病机制密切相关,在肝脏出现炎症反应损伤时,能导致肝内微循环障碍,增加超氧阴离子自由基合成量,引起肝细胞膜脂质过氧化,MDA作为脂质氧化的最终产物,其含量能很好地反映出体内组织过氧化损伤的严重程度,而机体抗氧化剂SOD在此过程中可发挥清除体内氧自由基作用,从而保护机体细胞,能用于判断临床疗效指征<sup>[10]</sup>。异甘草酸镁注射液是第4代甘草酸制剂,其有效成分是α-甘草酸,具有肾上腺皮质激素样作用,适用于各种肝病治疗,起效速度快,且药物清除半衰期能长达24h,作用时间长<sup>[11]</sup>。异甘草酸镁注射液治疗急性黄疸型病毒性肝炎,能通过减少皮质醇代谢的灭

表3 2组治疗前后血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6(pg/mL)		t	P	TNF-α(pg/mL)		t	P	hs-CRP(mg/L)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=90)	136.17 ± 16.53	61.29 ± 8.12	38.572	0.000	23.01 ± 4.16	7.24 ± 1.37	34.159	0.000	152.48 ± 23.39	24.15 ± 3.73	51.400	0.000
对照组(n=90)	133.48 ± 16.29	85.03 ± 10.36	23.809	0.000	22.67 ± 4.04	13.50 ± 1.82	19.633	0.000	148.27 ± 23.11	51.38 ± 7.80	37.685	0.000
t	1.100	17.110			0.556	26.070			1.215	29.878		
P	0.273	0.000			0.579	0.000			0.226	0.000		

表4 2组治疗前后ALT、TBIL、DBIL水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT(U/L)		t	P	TBIL(μmol/L)		t	P	DBIL(μmol/L)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=90)	574.32 ± 83.14	121.18 ± 17.46	50.602	0.000	89.63 ± 15.48	35.72 ± 6.34	30.574	0.000	51.44 ± 8.25	16.39 ± 3.67	36.825	0.000
对照组(n=90)	568.53 ± 81.90	179.28 ± 25.64	43.029	0.000	91.20 ± 15.77	45.06 ± 7.59	25.011	0.000	49.73 ± 8.01	24.16 ± 4.28	26.710	0.000
t	0.471	17.769			0.674	8.960			1.411	13.074		
P	0.638	0.000			0.501	0.000			0.160	0.000		

表5 2组治疗前后氧化应激水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MDA含量(nmol/L)		t	P	SOD活性(μg/mL)		t	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组(n=90)	6.34 ± 1.17	3.58 ± 0.64	19.634	0.000	55.62 ± 8.57	94.25 ± 12.38	24.339	0.000
对照组(n=90)	6.26 ± 1.09	4.14 ± 0.82	14.745	0.000	54.73 ± 8.49	81.46 ± 11.20	18.043	0.000
t	0.475	5.107			0.700	7.268		
P	0.636	0.000			0.485	0.000		

活、调控细胞间粘附因子和转录因子表达、清除氧自由基、抑制补体经典途径的激活、诱导机体产生干扰素等来发挥抗炎、降低免疫病理反应、保护肝细胞膜等作用<sup>[12]</sup>。

急性黄疸型病毒性肝炎属于中医学“黄疸”等范畴,于《灵枢·论疾诊尺》中有载:“身痛面色微黄,齿垢黄,爪甲上黄,黄疸也,安卧小便黄赤,脉小而涩者,不嗜食”,指出本病诊断的身黄、目黄和尿黄3大特征<sup>[13]</sup>。现代中医认为,黄疸产生由外感和内伤2方面所致,外感多为饮食不节、情志不遂,内伤有宿疾、脾胃虚弱等,造成湿热邪毒乘虚而入,导致机体出现湿浊不化,郁而成热,湿热蕴结、积聚于中焦,熏蒸肝胆,致使胆汁不循常道,引起胆汁外溢,形成黄疸<sup>[14-15]</sup>。本病发生与肝胆密切相关,基本病机为湿热内蕴,造成胆汁不循常道而外溢,以致身目尿发黄,故在临床治疗中应以清热利湿、疏肝利胆退黄为基本治疗原则<sup>[16]</sup>。本研究所用苦黄注射液为中成药制剂,含有大黄、苦参、茵陈、大青叶、春柴胡等成分,其中茵陈可退黄、清热利湿,是为君药;大黄功在清湿热、攻积滞、利胆泻火,苦参善于清热燥湿、利尿,共为臣药;佐以大青叶清热解毒、凉血止血,春柴胡疏肝解郁、和解表里;诸药合用,具有清热利湿、疏肝利胆退黄之功效<sup>[17]</sup>。相关药理研究表明,茵陈中多含色原酮类、黄酮类、香豆素类等化学成分,不仅能改善肝脏微循环,促进肝细胞再生,保护肝细胞膜,预防肝细胞坏死,而且能有效调节胆汁郁结,加快胆汁排泄,提高胆汁分泌量,并促进胆汁中胆红素、胆酸和固体物排出,还具有抗病原微生物、免疫调节、镇痛消炎等作用<sup>[18]</sup>;大黄中有效成分为大黄酸、大黄素等,能通过其泻下作用来对胆红素的肝肠循环进行阻断,有利于改善黄疸症状,同时可以发挥调节免疫和抗炎作用,清除微循环障碍,进而促进肝细胞再生<sup>[19]</sup>。

本研究结果中发现,治疗后,观察组临床治疗总有效率显著高于对照组;观察组中医症状积分显著低于对照组;观察组血清IL-6、TNF- $\alpha$ 和hs-CRP水平均显著低于对照组;观察组ALT、TBIL、DBIL水平均显著低于对照组;观察组MDA含量显著低于对照组、SOD活性显著高于对照组。提示苦黄注射液联合异甘草酸镁治疗急性黄疸型病毒性肝炎患者,能明显提高临床治疗总有效率,疗效确切,同时能显著改善症状、降低血清炎症因子和肝功能指标水平,调节氧化应激水平。

## 参考文献

- [1]杜云波.急性黄疸型病毒性肝炎的临床护理方式比较[J].深圳中西医结合杂志,2014,24(8):174-175.
- [2]唐玉珍,王丽,朱丽,等.病毒性肝炎患者应用门冬氨酸钾镁治疗对其肝功能的改善情况探析[J].检验医学与临床,2016,13(16):2314-2316.
- [3]郭其裕,陈建能,郑瑞丹.中医药治疗黄疸型肝炎的临床研究现状[J].临床肝胆病杂志,2017,33(5):833-837.
- [4]中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [5]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:252-256.
- [6]Onofrey S, Aneja J, Haney GA, et al. Underascertainment of acute hepatitis C virus infections in the U. S. surveillance system: a case series and chart review[J]. Ann Intern Med, 2015, 163(4): 254-261.
- [7]夏本林.加味茵陈五苓散治疗甲型急性黄疸型肝炎的临床疗效分析[J].实用中西医结合临床,2010,10(2):31-32.
- [8]Castro-García FP, Corral-Jara KF, Escobedo-Melendez G, et al. Conjugated bilirubin affects cytokine profiles in hepatitis A virus infection by modulating function of signal transducer and activator of transcription factors[J]. Immunology, 2014, 143(4): 578-587.
- [9]Salam GD, Kumar A, Kar P, et al. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  level in hepatitis E virus-related acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure in pregnant women[J]. Hepatol Res, 2013, 43(8): 826-835.
- [10]李珂,李明传.恩替卡韦联合水飞蓟素对乙型病毒性肝炎失代偿期肝硬化患者炎症反应指标及氧化应激水平的影响[J].中国药房,2018,29(1):98-101.
- [11]茆玲,冯彩云,刘学燕.甘草酸制剂治疗病毒性肝炎疗效观察[J].湖北中医药大学学报,2016,18(1):67-69.
- [12]严福建,曾琴,高建伟,等.异甘草酸镁结合腺苷蛋氨酸治疗急性黄疸型病毒性肝炎疗效观察[J].上海中医药杂志,2014,48(4):48-49.
- [13]郭飘婷,王松坡.张镜人教授治疗病毒性肝炎的经验[J].世界中医药,2016,11(3):467-470.
- [14]必余强.急性黄疸型病毒性肝炎中医证型及舌、脉与肝功能指标的关系[J].天津中医药,2007,24(1):19-22.
- [15]沈美蓉,裴彬,李仲平.八宝丹胶囊治疗黄疸型病毒性肝炎临床研究[J].河北中医,2012,34(4):492-494.
- [16]王瑞敏,闫会敏,吴宗耀,等.清热退黄口服液治疗黄疸型病毒性肝炎肝胆湿热证临床研究[J].中医学报,2015,30(7):1054-1055.
- [17]陈世雄,周莉,黄仑峰.苦黄注射液治疗黄疸型病毒性肝炎的疗效及对肝功能的影响[J].临床与病理杂志,2016,36(5):630-634.
- [18]章林平,孙倩,王威,等.茵陈有效成分的药理作用及其临床应用的研究进展[J].抗感染药学,2014,11(1):28-31.
- [19]于建玉,廖欣,丁厚伟,等.中药大黄药理作用研究进展及其临床应用[J].中国现代药物应用,2016,10(11):286-286,287.