

复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝硬化患者的效果观察

万里涛¹ 刘柏林¹ 苏婷² (通讯作者) 陈功财³

- (1.中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院感染性疾病科 330001;
2.中国人民武装警察部队江西省总队医院卫生防疫科 330001;
3.中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院第一派驻门诊部 330006)

【摘要】目的:探讨对患有酒精肝硬化的患者使用复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽方式治疗的临床效果。方法:选取2021年9月至2022年12月该时间段本院接收的患有酒精性肝硬化的患者80例,为进一步观察复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽在该类患者中的应用效果,将选取的患者采用随机分组的方式分为甲乙两组,甲组患者采用单一的复方甘草酸苷的方式展开治疗,乙组患者在甲组患者用药的基础上加入还原型谷胱甘肽的方式展开治疗,观察不同治疗方式在该类患者中的应用效果。结果:研究显示,使用上述不同的方式对选取的患者治疗后,乙组患者治疗的总有效率高于甲组患者,在用药两周后,乙组患者血清总胆红素(T-Bil)、谷氨酰转肽酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)水平的改善程度均优于甲组患者,血清透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平均比甲组患者更低,乙组患者胆囊壁的厚度也小于甲组患者,其临床治疗效果显著。且两组患者研究数据之间存在一定的差异,具有统计学意义。结论:对患有酒精性肝硬化的患者使用复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽的方式进行治疗,对于患者各方面的治疗效果、肝功能的改善程度、胆囊壁厚度的降低均有积极临床作用,值得在该类患者中大力推广及应用。

【关键词】复方甘草酸苷;还原型谷胱甘肽;酒精性肝硬化;治疗效果

Effect of compound glycyrrhizin with reduced glutathione in patients with alcoholic cirrhosis

1. Wanli tao Liu Bailin 2. Su Ting (corresponding author) 3. Chen Gongcai

(1. Infectious Diseases Department, 98th Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA 330001

2. Health and Epidemic Prevention Department of Jiangxi Provincial General Hospital of the Chinese People's Armed Police Force 330001
3. The first outpatient Department of the 98th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the PLA 330006)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of compound glycyrrhizin combined with reduced glutathione in patients with alcoholic cirrhosis. Methods: selected from September 2021 to December 2022 the period we received alcoholic cirrhosis patients with 80 cases, for further observation of compound glycyrrhizin combined prototype glutathione application effect in such patients, will select patients randomized into two groups, a group patients with a single compound glycyrrhizin treatment, group b patients on the basis of group patients add prototype glutathione treatment, observe different treatment in such patients. Results: The study showed that the effectiveness of selected patients after treatment and group B is higher than that of group A, after two weeks, group b serum bilirubin (T-Bid), glutamanyl transpeptidase (GGT), glutamate transaminase (AST) are better than group A, serum hyaluronidase (HA), procollagen (PC), collagen (-C) levels are lower than group A, gallbladder wall thickness is less than group A patients, the clinical effect of treatment is remarkable. Moreover, there were some differences between the two patient groups, which were statistically significant. Conclusion: The treatment of compound glycyrrhizin combined with reduced glutathione has a positive clinical effect on all aspects of the treatment effect, the improvement degree of liver function and the reduction of gallbladder wall thickness, which should be vigorously promoted and applied in such patients.

[Key words] Compound glycyrrhizin; reduced glutathione; alcoholic cirrhosis; therapeutic effect

国内肝硬化以酒精性肝硬化和肝炎后肝硬化为主。随着我国市场经济的不断发展和进步,由于人们的生活习惯发生了变化,喝酒的人和喝酒的数量都在持续增长,因此,酒精性肝硬化的发生率也在逐步地升高,该疾病在发病后的临床治疗效果及预后相对较差。如果得不到及时的处理,就会造成上消化道出血、肝性脑病、自发性腹膜炎等疾病的发生,严重的还会危及生命^[1]。复方甘草酸是临床常见的肝硬化患者常用的抗肝纤维化药,可减轻肝损伤。还原型谷胱甘肽具有抗氧化作用,可以有效的减少因饮酒引起的肝脏损害。为

进一步观察上述两种药物联合使用在该类患者中的应用效果,本次研究选取80例患有酒精性肝硬化的患者展开临床治疗,详细研究内容如下所示。

1.资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年9月至2022年12月该时间段本院接收的患有酒精性肝硬化的患者80例,采用随机分组的方式将选

取的患者分为甲乙两组,甲组患者使用复方甘草酸苷的方式展开治疗,该组患者人数为40例,患者的男女比例为1:1,患者的年龄在28-53(42.58±5.16)岁,患者的饮酒史在5-15(8.49±3.26)年;乙组患者使用复方甘草酸苷+还原性谷胱甘肽的方式展开治疗,该组患者人数为40例,患者的男女比例为17:23,患者的年龄在24-54(41.06±4.82)岁,患者的饮酒史在3-14(7.99±4.52)年。所选患者均采用肝脏B超和病理检查的方式进行诊断,并确诊为酒精性肝硬化,患者临床资料完整且自愿参与本次研究;对于存在糖尿病的患者、非酒精引起的肝硬化患者、精神疾病的患者、自身原因导致肝硬化的患者、其他严重合并疾病的患者、对本次研究使用的药物存在过敏现象的患者排除。本研究经医院伦理委员会的批准,且患者基本资料之间存在的差异较小,无统计学意义。

1.2 方法

基础疗法:依据患者的情况给予营养支持和严格禁酒等全面的干预措施。

甲组患者在完成常规治疗的基础上使用复方甘草酸苷的方式进行治疗:复方甘草酸苷(辰欣制药公司的中药制剂,国药准字:H20067240)。该药物的使用主要将5 g·L⁻¹的葡萄糖注射液250 ml与80 ml的复方甘草酸联合静脉滴注,每天一次,连续用药2周。

乙组患者在基础治疗和复方甘草酸苷用药的基础上加入还原型谷胱甘肽的方式进行治疗:复方甘草酸的使用剂量和注入的方式与甲组患者相同。还原型谷胱甘肽(上海复旦大学复华医药股份有限公司,国药准字H20031265),将还原型谷胱甘肽1.2 g与5 g·L⁻¹的葡萄糖注射剂250 ml混合后进行静脉滴注,每天一次,连续用药2周。

1.3 观察指标

本次研究对选取的两组患者临床治疗效果、肝功能和肝纤维化指标、胆囊壁的厚度进行汇总和比较。

1.临床效果根据临床症状和肝功能的改善程度确定:

(1)显效:临床症状和体征消失,肝功能恢复到正常指标;(2)有效,即患者的临床症状和体征明显改善,而肝脏的各项指标与治疗之前相比降低了50%以上,但仍然没有恢复到正常水平;(3)无效,是指不符合以上要求。将显效和有效计入在总有效率中。

2.肝脏功能及肝脏纤维化的各项指标于治疗前及治疗2周后,取病人空腹血液10 ml,离心10分钟(3500 r·min⁻¹,8 cm),并收集病人的血清,用海力孚商标管理公司对病人的血浆中的总胆红素(T-Bil)、谷氨酰转氨酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)进行测定和分析,并用ELISA方法对病人的血浆中的透明质酸酶(HA)、前胶原蛋白(PC-I)、IV型胶原蛋白(IV-C)进行分析。上述指标的测定使用的试剂盒均有上海世泽生物科技有限公司提供,检验科的医生在对上述指标进行测定的过程中需完全依照试剂盒以及仪器的说明书进行,最大程度的提高对上述指标测定的精准程度。

3.治疗前及治疗2周后,分别用PhilipsIU22B超检查装置测定了两组患者的胆囊壁的厚度。

1.4 统计学方法

在这一次的观察和研究中,笔者使用了SPSS25.0作为数据统计分析工具,通过t检验对比两组治疗前后的差异,并明确两组之间差异的显著性,以从数据层面获得有效的量化解释,以验证复方甘草酸苷+还原性谷胱甘肽在酒精性肝硬化患者中的治疗效果。

2.结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能指标水平的比较

在使用上述两种用药方式对酒精性肝硬化的患者治疗之前,患者肝功能指标水平之间存在的差异较小,无统计学意义,而在使用不同的方式对该类患者治疗后,两组患者血清总胆红素(T-Bil)、谷氨酰转氨酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)水平均降低,乙组患者的水平低于甲组患者,且P<0.05,见表一。

2.2 两组患者治疗前后肝纤维化指标水平比较

在使用上述两种用药方式对酒精性肝硬化的患者治疗之前,患者肝纤维指标水平之间存在的差异较小,无统计学意义,而在使用不同的方式对该类患者治疗后,两组患者血清透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、IV型胶原(IV-C)水平均降低,乙组患者的水平低于甲组患者,且P<0.05,见表二。

表一 两组患者治疗前后肝功能指标水平比较

组别	例数	T-Bil (umol·L ⁻¹)		GGT (u·L ⁻¹)		AST (u·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	40	43.25±5.24	33.59±4.55	365.98±55.48	168.95±13.75	324.85±46.98	152.58±11.47
乙组	40	44.80±6.25	26.34±3.06	359.55±57.44	134.85±12.52	317.05±48.59	124.52±10.34
T	-	5.241	8.006	6.622	2.034	5.057	6.669
P	-	0.003	0.025	0.094	0.066	0.034	0.005

表二 两组患者治疗前后肝纤维化指标水平比较

组别	例数	HA (pg·L ⁻¹)		PC-Ⅲ (u·L ⁻¹)		IV-C (u·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甲组	40	319.58±51.25	149.58±11.25	213.58±20.56	143.05±11.05	138.48±25.64	86.95±7.52
乙组	40	324.58±47.60	79.58±8.41	206.85±21.52	101.65±8.56	135.69±25.66	65.85±5.06
T	-	5.620	9.854	2.597	1.594	2.559	2.384
P	-	0.005	0.006	0.008	0.015	0.099	0.034

2.3 两组患者治疗前年后胆囊壁厚度的比较

治疗前两组患者胆囊壁厚度无差异,治疗两周后,乙组患者胆囊壁厚度低于甲组患者,且 $P < 0.05$,见表三。

表三 两组患者治疗前后胆囊壁厚度的比较 ($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	例数	治疗前	治疗后
甲组	40	6.28 ± 1.25	5.48 ± 0.74
乙组	40	6.55 ± 1.52	4.56 ± 0.59
T	-	5.624	8.661
P	-	0.035	0.054

3.结论

在中国,酒精是导致我国患者出现肝硬化的第二大病因,酒精性肝硬化是酒精性肝病的终末期阶段,其主要的病理特征是肝脏纤维化和脂肪性坏死,戒酒和早期的病因学治疗是目前最重要的。

长期、过量的酒精会引起肝细胞缺氧、线粒体受损,引起机体谷胱甘肽水平下降,肝星状细胞激活,引起胶原的合成增多,从而引起肝细胞变性、坏死、纤维化等破坏效应,最终导致肝硬化的产生。此外,酒精的代谢物乙醛可与细胞器膜上的蛋白形成乙醛-蛋白复合物,可诱导细胞内抗体的生成,从而引起体液免疫损伤。肝脏中存在大量的酒精,可通过外源性谷胱甘肽来弥补肝脏中的缺损,并可与乙醛和氧自由基等酒精的代谢物相结合。在以往的研究中发现,复方甘草酸苷中的有效成分甘草酸可明显下调前胶原蛋白 mRNA 水平,对小鼠成纤维细胞 I、II 型有显著的抑制作用,使 I、II 型胶原的合成显著降低从而提高肝脏的修复能力,阻止肝纤维化的形成。

复方甘草酸苷具有保肝、抗炎、调节免疫、抗病毒等功效,其中的甘草酸成分能够对受损的肝组织进行修复,从而减轻肝纤维化的程度。此外,甘氨酸和蛋氨酸具有拮抗过敏和清除肝脏内毒素的作用,并能有效地降低体内炎症因子的活动,对肝脏的损伤起到一定的作用^[2]。在以往研究的过程中发现,还原型谷胱甘肽可以与核苷类似的物质相结合用于患有酒精性肝硬化患者中具有较好的疗效,其治疗的有效率可以达到百分之九十以上^[3]。从本次研究的结果中可以看出,

采用还原型谷胱甘肽符合复方甘草酸的方式对患有酒精性肝硬化的患者进行治疗后,其治疗的总有效率得到了显著的提升,这与以往的研究结果相吻合。同时,在本次研究的过程中还发现,在患者用药 2 周后,乙组患者血清总胆红素 (T-Bil)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、谷草转氨酶 (AST) 水平的改善程度均优于甲组患者,提示该方法能够提高病人的肝脏功能。分析其产生的原因是还原型谷胱甘肽可以在人体内被氧化为谷胱甘肽,从而为人体提供了大量的巯基,可以高效地将体内氧自由基清除干净,从而对人体低氧血症起到一定的作用,从而保证肝脏的正常代谢功能。将还原型谷胱甘肽加入到复方甘草酸类药物中,可以明显缓解乙醇引起的肝脏损害,同时也可以改善肝脏的功能。

血清透明质酸酶 (HA)、III 型前胶原 (PC III)、IV 型胶原 (IV-C) 水平是目前临床上最常见的评估肝纤维化程度的指标。血清透明质酸酶 (HA) 主要在肝血窦中被分解和摄取,肝脏损伤时血清透明质酸酶 (HA) 含量明显增加,与肝脏的纤维化程度呈正相关;IV-C 是肝脏纤维化的一种主要的血清学指标,IV 型胶原 (IV-C) 的增高表明肝脏纤维化为了一种严重的疾病;PC- II 是指肝脏中 I 型胶原蛋白的含量,它的含量会随着肝脏的炎症发展及肝脏的纤维化而增加^[4]。在本次研究的过程中显示,在给予还原型谷胱甘肽药物的同时,血清透明质酸酶 (HA)、III 型前胶原 (PC III)、IV 型胶原 (IV-C) 等指标明显下降,且低于甲组患者,提示在给予还原型谷胱甘肽的方式对该类患者进行治疗,可有效抑制脯氨酸羟化酶活性,加速胶原降解,从而抑制了 HF 的发生^[5]。有关的文献报道,在肝硬化病人中,由于胆汁潴留而引起的炎症反应和水肿是导致胆囊壁增厚的重要原因,因此可以作为诊断病人病情和预后的依据。从实验中我们可以看出,在对患者用药两周后,乙组患者的胆囊壁上皮变薄,这表明,还原型谷胱甘肽和复方甘草酸的结合可以使患者的胆囊壁上皮变薄,从而提高了患者的生存率,有效的改善患者的生活质量和预后,确保患者临床用药的安全性。

综上所述,还原型谷胱甘肽与复方甘草酸对酒精性肝硬化进行治疗有较好的疗效,其作用机制可能与其对肝脏的保护作用有关,对于患者肝纤维的抑制和胆囊壁厚度的降低均有显著临床效果,值得在临床上推广和应用。

参考文献:

- [1]王文珊.还原型谷胱甘肽联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝病的效果及对血清炎症因子水平的影响[J].当代医药论丛 2021 年 19 卷 22 期,120-121 页,2021.
- [2]李会敏,夏兴洲,王世超,等.生物信息红外肝病治疗仪联合多烯磷脂酰胆碱,复方甘草酸苷治疗脂肪肝的临床效果[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(5):3.
- [3]李军军,贺露露,李云峰.复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者对其炎症因子,肝纤维化的影响[J].四川解剖学杂志,2022,30(2):3.
- [4]阮春艳,陈积,黄珍康,等.复方甘草酸苷联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化指标及肝功能的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(4):3.
- [5]刘逢仁,池宏亮,陈江平.还原型谷胱甘肽联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的临床效果及对炎症因子水平与肝功能的影响[J].临床合理用药杂志,2021,14(35):3.