

甘草酸制剂肝病临床应用专家共识

甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会

甘草酸制剂是当前肝病领域中用于抗炎保肝治疗的一线药物之一。追溯其历史,甘草酸制剂在20世纪40年代即应用于肝病的治疗,70年代开始有明确的科学性研究论述^[1],目前市场上已经出现甘草酸单铵、复方甘草酸苷、甘草酸二铵、甘草酸二铵脂质体及异甘草酸镁等多种形式的产品。随着研究的不断深入,学术界对甘草酸制剂在各类肝病中的临床应用已积累了较多的循证医学证据,国内外多部肝病相关指南也对甘草酸制剂的保肝作用提出了推荐意见。为了规范与优化甘草酸制剂的临床应用,为临床医生的实际工作提供指导与参考,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》和《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分感染病学与肝病专家召开了甘草酸制剂临床应用专家研讨会,对相关循证医学证据进行广泛讨论总结,形成了《甘草酸制剂肝病临床应用专家共识》(以下简称《共识》)。

《共识》的数据来源包括:① Pubmed 截止至2015年12月关于甘草酸制剂的文献;②中文数据库中关于甘草酸制剂的文献;③专家的个人经验与意见。相应证据及推荐等级见表1。随着相关临床实践的不断进步以及文献的积累,专家委员会将对《共识》内容进行更新。

一、甘草酸抗炎保肝治疗的分子机制

甘草酸(glycyrrhizic acid, GA)为五环三萜类化合物,其分子式 $C_{42}H_{62}O_{16}$,分子量为822.92,以18 α 和18 β 两种立体异构体形式存在。不同甘草酸制剂作用机制基本一致,均具有明确的抗炎和保肝等作用。

高迁移率蛋白族1(high mobility group box-1, HMGB1)是目前研究较多的一种炎症通路上游调控因子。一般认为HMGB1是一种高度保守的蛋白,能够在各种细胞中表达,受激发后作为损伤关联分子模式(DAMP)分子被释放到细胞外,从而激活下游各种细胞因子,开启持续炎症反应。因HMGB1

在已知炎症反应机制中的核心作用,而成为抗炎治疗的关键靶点^[4-5]。体外实验^[6-7]和动物模型^[8-14]均表明甘草酸能够对HMGB1产生抑制作用。进一步研究发现18 β -甘草酸能够直接与HMGB1的BOX-A结合^[15],降低HMGB1体液水平含量^[16],从而发挥抗炎保肝作用。

甘草酸抗炎机制还涉及磷脂酶A2(PLA2)/花生四烯酸(AA)、核因子 κ B(NF- κ B)、活动磷酸肌醇3-激酶(PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK/AP-1)等多种代谢通路,通过抑制相关炎症因子,包括TNF- α 、IL-8、IL-1 β 、IL-6以及环氧化酶(COX)的表达,同时激活转录因子NF-E2相关因子2(Nrf2)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达而阻断下游炎症通路,抑制一氧化氮(NO)、前列腺素(PG)、血栓素B2(TXB2)、白三烯(LTB4)和活性氧(ROS)的生成,从而减轻肝脏炎症和纤维化程度^[17-18]。

二、甘草酸制剂在肝病治疗中的临床应用

(一)甘草酸制剂用于病毒性肝炎

病毒性肝炎中慢性乙型肝炎(CHB)和慢性丙型肝炎(CHC)的治疗应强调以针对病因的抗病毒治疗为主,但对于病因尚未完全控制或暂时不宜进行抗病毒治疗的患者可根据肝脏炎症情况适当选用抗炎保肝药物^[19]。

一项荟萃分析纳入了6项共计704例异甘草酸镁联合核苷类似物治疗CHB患者的研究,结果表明,联合治疗降低ALT、AST和总胆红素(TBil)的有效率显著高于单用核苷类似物,并且提高了HBeAg转阴率和HBV DNA低于检测下限的比率^[20]。另一项Meta分析对复方甘草酸苷治疗CHB的疗效进行了研究,共纳入31项随机对照试验共计2753例患者,对照组为其他治疗(包括保肝治疗和抗病毒治疗),试验组为复方甘草酸苷联合其他治疗,结果表明复方甘草酸苷可改善患者肝功能,试验组患者的ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg和HBsAg阴转率均显著高于对照组^[21]。另有一项单中心前瞻性随机对照研究报道,采用复方

甘草酸苷片联合恩替卡韦(ETV)治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者,疗程48周,与对照组单纯应用ETV相比,治疗组患者的肝功能指标均显著优于对照组,但HBV DNA下降差异无统计学意义^[22]。以上研究提示甘草酸制剂对CHB及肝硬化患者均有明确的辅助保肝作用,但是否与抗病毒药物具有协同作用尚需进行样本量更大、设计更为科学严谨的研究。

复方甘草酸苷治疗欧洲CHC患者的II期临床研究结果显示:复方甘草酸苷200 mg静脉注射,6次/周,治疗4周后出现ALT应答(ALT下降 $\geq 50\%$ 或 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$)的患者随机分为3组:5次/周、3次/周和1次/周,继续22周的治疗。治疗结束后,3组患者ALT应答者分别占60%、24%和9%,ALT复常患者分别占30%、12%和0%;ALT应答者Ishak炎症评分平均减少0.5分,ALT无应答者Ishak评分平均增加1分;但纤维化改变差异无统计学意义^[23]。同样来自欧洲的复方甘草酸苷治疗干扰素联合利巴韦林无应答的CHC III期临床研究显示:治疗组患者静脉输注复方甘草酸苷200 mg,分为5次/周和3次/周,对照组患者使用安慰剂5次/周,治疗12周时,三组ALT下降 $\geq 50\%$ 分别为28.7%、29.0%和7.0%。12周后,所有患者随机分为5次/周和3次/周治疗组,治疗52周时,5次/周和3次/周治疗组患者肝组织学HAI炎症评分下降 ≥ 1 分者分别占44.9%和46.0%,炎症未加重者分别占18.4%和15.0%;肝脏纤维化评分下降 ≥ 1 分者分别占37.2%和28.6%,纤维化未加重者分别占31.4%和36.6%^[24]。上述研究提示复方甘草酸苷可降低ALT水平,改善肝脏炎症,但具有剂量依赖效应。日本2008年和2014年更新的基于CHC和肝硬化治疗指南均推荐肝硬化患者应使用复方甘草酸苷等保肝药物以更好地控制ALT、AST和AFP水平,预防肝癌^[25-26]。Ikeda等^[27]采用Markov模型分析显示,复方甘草酸苷抗炎治疗能够提高丙型肝炎肝硬化患者的疾病控制率,治疗组和对照组分别为92.3%和88%。

一项单中心、前瞻性、无对照、非随机研究报道甘草酸苷治疗中度或重度肝损伤的急性戊型肝炎,治疗1周后所有患者临床症状均显著改善,治疗2周后总胆红素下降68.9%,30 d内86.4%患者ALT和AST水平恢复正常,59.1%患者总胆红素恢复正常^[28]。

Zhang等^[29]对109例慢性病毒性肝炎患者应用复方甘草酸针剂100 ml/d治疗2周后,改为隔天100 ml继续使用2周,之后序贯使用复方甘草酸片剂持续治疗12周,显示ALT、AST和TBil水平显著下降,总有效率达75%。前文所述来自欧洲的复方甘草酸苷治疗CHC患者的II期及III期研究也提示复方甘草酸苷降低ALT有剂量依赖效应,因此,建议注射剂型治疗后改用口服剂型(甘草酸二铵脂质复合物口服生物利用度更高^[30])序贯巩固治疗4~12周,以避免突然停药导致的肝功能波动。

推荐意见1:甘草酸制剂可用于肝功能异常的病毒性肝炎患者,也可与抗病毒药物联合应用于肝功能异常的CHB和CHC患者(A1)。炎症较重者使用注射剂型治疗后可改用口服剂型序贯治疗4~12周(C1)。

(二)甘草酸制剂用于药物性肝损伤

近年来,随着药物种类的增加以及新药的不断涌现,药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的发病率显著增高。在美国及西欧等发达国家,对乙酰氨基酚是导致急性肝功能衰竭最主要的原因^[31-32]。一项回顾性研究我国1999至2012年DILI病因的Meta分析表明,2006年后我国DILI主要病因演变为中草药(30.38%)、抗结核药(20.57%)、抗菌药物(11.49%)和抗肿瘤药物(10.26%)^[33]。及时停用可疑药物是DILI最为重要的治疗措施,对炎症较重患者可适当选用保肝药物治疗^[34]。

甘草酸能够改善对乙酰氨基酚引起的肝损伤。C57BL/6N小鼠的代谢组学分析结果显示,甘草酸可以显著抑制对乙酰氨基酚所致的长链酰基肉碱水平的增加。甘草酸逆转脂肪酸代谢是其保肝机制之一^[35-37]。

抗结核药物引起的肝损伤在DILI中占重要比例。一项单中心前瞻性随机对照研究显示,采用异甘草酸镁治疗抗结核药物所致急性DILI,2周后总有效率为77.5%,显著高于对照组的41.7%^[38]。另一项前瞻性随机对照研究以还原型谷胱甘肽及门冬氨酸钾镁为对照组治疗抗结核药物引起的肝损伤患者(70例),在此基础上加用复方甘草酸苷注射液为治疗组(70例),结果显示治疗组患者的显效率和总有效率均显著高于对照组^[39]。

化疗药物及其代谢产物可直接损伤肝细胞,导致肝细胞变性、坏死甚至胆汁淤积,影响抗肿瘤治疗的连续性。一项多中心随机双盲阳性药物平行

的III期临床试验观察了异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物所致急性DILI的有效性和安全性,治疗2周后试验组患者的血清ALT和AST复常率均显著高于对照组^[40]。另一项随机对照研究观察了复方甘草酸苷治疗多种抗肿瘤化疗药物导致肝损伤的疗效,治疗组在对照组基础上加用复方甘草酸苷注射液,结果治疗组ALT、AST和TBil的改善情况均显著优于对照组^[41]。

一项系统评价^[42]对国内18项共1644例甘草酸二铵治疗药物性肝损伤患者的研究进行分析,结果显示在降低ALT、AST和TBil等生化指标方面,甘草酸二铵显著优于肌苷、联苯双酯、葡萄糖醛酸内酯和门冬氨酸钾镁。

也有学者报道了甘草酸制剂预防DILI的疗效,如一项观察异甘草酸镁预防胃肠道肿瘤初治患者化疗所致急性药物性肝损伤的研究中,试验组患者出现肝功能异常12例次(10.53%),对照组患者出现28例次(27.25%),预防效果及肝损伤程度差异亦具有统计学意义^[43]。但目前尚缺乏多中心、大样本、严格设计的随机对照研究来证实预防性使用保肝药物的必要性及疗效,结合我国首部DILI诊治指南,本共识暂不推荐预防用药以减少DILI发生。

推荐意见2:对于药物性肝损伤患者,建议在及时停用导致肝损伤药物的基础上,可选用甘草酸制剂保肝抗炎治疗(A1)。

(三) 甘草酸制剂用于酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的发病机制与自由基损伤、脂质代谢紊乱和氧化应激有关,其主要治疗是病因治疗(戒酒),在此基础上应用甘草酸制剂可改善肝脏生化指标^[44]。

体外诱导的酒精性脂肪肝肝细胞模型研究显示,甘草酸二铵减轻脂肪变的作用机制可能是通过下调PPAR γ 、SREBP-1和SCAP表达而抑制细胞内脂肪的生成^[45]。戴文聪^[46]构建了急性酒精性脂肪肝斑马鱼模型,给予异甘草酸镁(0.1 mg/ml)干预后肝组织脂肪变性情况改善,有效降低了斑马鱼脂

肪肝的发生率。预防性给予异甘草酸镁可降低急性酒精性肝损伤小鼠的病死率,改善肝脏病理变化,减轻小鼠急性酒精性肝损伤^[47]。

一项单中心前瞻性非随机研究显示,异甘草酸镁注射液治疗酒精性肝硬化,4周后治疗组患者乏力、食欲不振和肝区不适等症状显著改善,肝功能指标(ALT、AST、TBil和GGT)、氧化指标(丙二醛、脂质过氧化物、超氧化物歧化酶)改善均显著优于对照组,提示异甘草酸镁具有减轻机体氧化应激损伤,改善肝功能和肝纤维化等作用^[48]。另外一项关于复方甘草酸苷治疗176例酒精性脂肪肝的研究表明,试验组患者在常规保肝降脂治疗基础上加用复方甘草酸苷注射液60 ml/d,持续4周后总有效率达94.32%,显著高于对照组的72.72%^[49]。还有一项系统评价纳入了12项838例复方甘草酸苷治疗酒精性肝病的研究,结果显示试验组治疗后ALT、AST和GGT水平均显著低于对照组,提示复方甘草酸苷能够显著改善ALD患者肝功能^[50]。

推荐意见3:对酒精性肝病患者应强调病因治疗(戒酒),在此基础上仍有肝功能反复异常、肝脏组织检查证实炎症和纤维化明显,或病情有明显进展者,可选用甘草酸制剂行抗炎保肝治疗(B2)。

(四) 甘草酸制剂用于非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和脂肪性肝硬化。单纯性脂肪肝为良性可逆性病变,但进展至脂肪性肝炎后,发生肝纤维化、肝硬化的概率显著增高。NAFLD的治疗以改变生活方式、控制体重、改善胰岛素抵抗和纠正代谢紊乱等基础治疗措施为主。我国指南目前虽不推荐NAFLD/NASH患者常规使用保肝药物,但指出在基础治疗前提下,甘草酸等保肝药物可作为辅助治疗用于:①肝组织学确诊的NASH患者;②临床及实验室检查提示可能存在明显肝损伤和(或)进展性肝纤维化者;③拟用其他有可能或已造成肝损伤的药物

表1 循证医学证据与推荐等级(参照GRADE系统^[2-3])

证据等级	等级说明
A级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析;
B级	证据来源于单项随机研究,或多项非随机研究;
C级	证据来源于专家共识观点,病例报道或诊疗规范性文件
推荐等级	等级说明
强烈推荐(1)	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见;
慎重推荐(2)	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等,更倾向于较低等级的推荐

而影响基础治疗方案实施者;④合并嗜肝病毒现症感染或其他肝病者。疗程通常需要6~12个月以上^[51]。

体外 HepG2 NAFLD 模型研究发现 18 β 甘草酸可抑制游离脂肪酸诱导的脂质蓄积和细胞凋亡,且在大鼠 NAFLD 模型中 18 β 甘草酸抑制高脂饮食诱导的肝毒性和肝损伤,机制为 18 β 甘草酸稳定溶酶体膜,降低游离脂肪酸诱导的氧化应激^[52]。甘草酸也可下调高脂饮食喂养仓鼠肝脏羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶活性和 mRNA 的表达,从而改善脂代谢^[53]。甘草酸治疗 C57BL/6 高脂血症小鼠模型后,肝脏的脂肪变性得到改善^[54]。异甘草酸镁通过减轻线粒体损伤而降低游离脂肪酸导致的 HepG2 细胞毒性作用,是治疗 NAFLD 的机制之一^[55]。

一项单中心随机对照研究报道,给予异甘草酸镁联合辛伐他汀治疗中、重度 NASH 患者,6 周后患者肝区疼痛、乏力和腹胀等临床症状改善或消失,试验组患者肝功能 ALT、AST、GGT 和 ALP 均显著低于对照组^[56]。一项 Meta 分析纳入了国内 5 项共计 362 例复方甘草酸苷治疗 NASH 的研究,结果显示试验组患者治疗后乏力、纳差等症状好转率、ALT 和 AST 复常率以及肝脏影像学改善效果均显著优于对照组,提示复方甘草酸苷治疗 NASH 有效^[57]。

推荐意见 4: 对于非酒精性脂肪性肝病患者应强调改变生活方式、控制体重、改善胰岛素抵抗和纠正代谢紊乱等基础治疗,仍有 ALT、AST 及 GGT 升高,以及肝脏组织检查证实病程呈慢性进展者,可选用甘草酸制剂进行抗炎保肝治疗(B2)。

(五) 甘草酸制剂用于自身免疫性肝病

甘草酸制剂对于自身免疫性肝病的治疗除一般意义的保肝作用之外,其对于自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的治疗具有一定价值。AIH 是一种以高球蛋白血症、多种自身抗体和病理上以汇管区碎屑样坏死为特征的肝脏炎症病变^[58]。目前相关指南推荐 AIH 的标准治疗方案为糖皮质激素 \pm 免疫抑制剂^[59-60],但临床上有一部分 AIH 患者因合并高血压病、糖尿病、骨质疏松、消化道出血等疾病,不宜使用糖皮质激素和免疫抑制剂。甘草酸制剂以其抗炎、调节肝脏内过激免疫与类固醇样作用在这类 AIH 患者的治疗中具有一定价值^[61]。

Yasui 等^[62]报道一项单中心、前瞻性、阳性对照、非随机研究评价单纯复方甘草酸苷对照复方甘草酸苷联合糖皮质激素治疗 AIH,共纳入 31 例患者,其中 17 例患者仅采用复方甘草酸苷治疗,对照组 14 例采用复方甘草酸苷联合糖皮质激素治疗,平均治疗时间 1 个月,结果表明甘草酸苷治疗组与联合治疗组生化学应答率差异无显著统计学意义,初步提示甘草酸苷对于改善 AIH 患者肝脏炎症具有一定价值,建议早期足量应用。在另一项评价甘草酸制剂治疗 AIH 疗效与安全性的单中心前瞻性非随机临床研究中,将患者分为甘草酸单铵组(24 例)、甘草酸二铵组(34 例)、复方甘草酸苷组(21 例)与强的松组(21 例),平均治疗时间 2~3 个月,结果表明甘草酸制剂组与糖皮质激素组生化学应答率差异无显著统计学意义^[63]。此外还有多项研究探讨甘草酸制剂治疗 AIH 的疗效,初步结果均提示甘草酸制剂对于 AIH 的生化学指标有改善作用,但其普遍缺点为治疗时间较短、无肝组织活检结果且研究设计上或多或少存在瑕疵。目前尚需大样本、多中心、前瞻性、随机、阳性对照研究来评价甘草酸制剂治疗 AIH 的用药剂量、用药疗程、与糖皮质激素及免疫抑制剂联合治疗效果。

推荐意见 5: 甘草酸制剂可用于 AIH 患者的辅助治疗,尤其是对于存在激素 \pm 免疫抑制剂禁忌证的患者,可考虑尽可能足量应用甘草酸制剂来改善患者生物化学指标(B2)。

(六) 甘草酸制剂用于肝硬化与肝癌

甘草酸制剂可通过其抗炎作用改善肝脏炎症以缓解肝纤维化进程。多项体外实验以及动物模型研究表明甘草酸制剂可作用于 TGF- β 1/Smad 等信号通路来抑制肝纤维化^[64-66]。Zhao 等^[67]通过动物模型研究也表明甘草酸苷可缓解门脉高压。Kumada^[68]报道应用复方甘草酸苷长期治疗 CHC 患者,随访至第 13 年,复方甘草酸苷治疗组患者肝硬化发生率为 28% (50/178),显著低于未应用药物治疗组的 40% (40/100)。但该研究同样显示患者肝硬化发生率下降与 ALT 复常相关,提示甘草酸制剂降低肝硬化发生率的机制主要在于其抗炎作用。对于存在肝脏炎症及病情进展证据的慢性肝病患者,甘草酸制剂抗炎治疗有助于肝功能复常,并可降低肝硬化的发生率。虽然有研究提示复方甘草酸苷在乙型肝炎肝硬化并腹水患者中不会额外增加水钠潴留风险^[69],但考虑到肝硬化患者易出现

电解质紊乱,建议在应用甘草酸制剂时注意监测不良反应。

有文献报道对于未能进行有效抗病毒治疗的CHC患者,甘草酸制剂可通过抗炎保肝发挥抗纤维化并减少肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生的作用。如Arase等^[70]回顾性分析84例复方甘草酸苷长期治疗的CHC患者,与109例未应用复方甘草酸苷治疗的患者比较(两组患者均未应用抗病毒治疗),随访至15年,复方甘草酸苷治疗组患者的HCC发生率(12%)显著低于未用药组(25%)。Ikeda等^[71]回顾性分析了346例干扰素治疗失败的CHC患者,其中244例患者接受复方甘草酸苷长期治疗,102例患者未应用药物治疗,随访至10年,甘草酸苷治疗组患者HCC发生率(21.5%)显著低于未应用药物治疗组(35.5%)。Rino等^[72]对HCV相关肝硬化患者应用复方甘草酸苷等保肝治疗后HCC发生率下降的相关因素进行分析,结果表明HCC发生率的下降与患者ALT复常相关,这也提示甘草酸制剂降低HCC发生率的根本在于其保肝抗炎作用。考虑到临床上HCC患者往往存在不同程度的肝脏炎症,以及肝动脉硬化、射频或微波消融以及手术切除等治疗可能造成的肝功能波动,建议HCC患者应根据肝脏炎症情况酌情应用甘草酸制剂进行保肝抗炎治疗。

推荐意见 6:伴有肝功能异常的肝硬化与肝癌患者,可应用甘草酸制剂进行保肝抗炎治疗(B2),在治疗过程中应注意电解质紊乱等不良反应的监测(C2)。

(七) 甘草酸制剂用于肝功能衰竭

肝功能衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损害,导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等为主要表现的一组临床症候群,分为急性、亚急性、慢加急性和慢性肝功能衰竭4种类型。目前,内科治疗尚缺乏特效药物和手段,主要针对不同病因采取相应的病因治疗和综合治疗措施^[73]。基础研究证实复方甘草酸苷可使暴发性肝功能衰竭小鼠的肝细胞凋亡减少、变性肝细胞恢复、未受损肝细胞得到保护,从而降低病死率^[74]。

一项单中心前瞻性非随机研究对复方甘草酸苷在重型肝炎中的治疗作用进行了评价,共纳入60例患者,治疗组30例在综合支持治疗的基础上加用复方甘草酸苷注射液,对照组30例仅采用相同的综

合支持疗法,3周后治疗组与对照组患者的病死率分别为26.7%和43.3%,虽然差异无统计学意义,但治疗组病死率呈降低趋势,且ALT、AST及血清总胆红素水平、血浆凝血酶原时间均值和TNF- α 水平均显著低于对照组^[75]。另一项研究则纳入60例急性、亚急性重型肝炎患者,治疗组每日注射复方甘草酸苷,同时采用常规保肝支持对症治疗,对照组则仅用常规保肝支持对症治疗,结果显示治疗组患者病死率(37.8%)显著低于对照组(70.7%)^[76]。Acharya等^[77]分析了56例病毒性肝炎亚急性肝功能衰竭患者静脉输注复方甘草酸苷40 ml/d或100 ml/d,30 d后改为3次/周,静脉输注8周,结果显示,患者存活率为72.2%,而使用支持疗法的98例患者存活率仅为31.1%。还有一项Meta分析纳入7项随机对照试验(试验组患者298例和对照组患者294例),评价甘草酸制剂联合内科综合治疗与单纯内科综合治疗慢性重型乙型肝炎的疗效,结果发现甘草酸制剂可显著降低患者的血清总胆红素水平,提高PTA水平,从而显著降低慢性重型乙型肝炎患者的病死率^[78]。以上文献均提示甘草酸制剂可通过其抗炎保肝作用降低肝功能衰竭患者的病死率。

然而,肝功能衰竭患者治疗中甘草酸制剂的种类、剂量、疗程、时机选择以及病毒性肝炎所致肝功能衰竭中应如何与抗病毒药物联用,尚需进行大样本、多中心、前瞻性研究来评价,以进一步指导临床治疗方案的制订。

推荐意见 7:甘草酸制剂具有抗炎及改善肝功能作用,建议肝功能衰竭患者在病因治疗及综合支持治疗基础上加用甘草酸制剂(B1)。

(八) 甘草酸制剂用于围手术期肝功能异常

临床上与肝胆外科手术相关的肝功能异常较为常见。为避免肝功能恶化,术前应系统评价肝功能,术中避免麻醉药物和感染等因素加重肝损伤,术后还应定期监测肝功能,积极采取各种措施改善肝功能。围手术期缺血再灌注、胆道手术创伤引起机体免疫功能变化而导致过度炎症反应^[79]、肝脏切除及围手术期用药是导致肝损伤的主要因素,炎症是肝损伤的病理基础,在术前、术中及术后采用抗炎保肝治疗,可有效控制肝脏炎症,有助于患者术后康复。

一项单中心前瞻性阳性药物对照的非随机研究报道,对HCC行经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)的患者,试验组58例术于前1周至术

后2周加用复方甘草酸苷100 ml/d, 对照组40例仅常规护肝治疗, 结果显示试验组患者ALT、AST和TBil水平均显著低于对照组, 提示复方甘草酸苷对TACE术后肝功能损伤具有治疗效果^[80]。另一项研究将64例肝切除患者随机分为试验组和对照组, 试验组31例术后连续7 d使用异甘草酸镁150 mg/d, 对照组33例为空白对照, 结果显示试验组术后ALT和AST显著低于对照组, 至术后第7天时, 试验组64.5%患者血清ALT降至正常, 对照组仅36.4%患者血清ALT降至正常, 提示异甘草酸镁可降低肝切除术后增高的血清转氨酶水平^[81]。一项单中心阳性对照非随机研究观察了胆总管结石并阻塞性黄疸患者术后2周胆汁引流量和肝功能变化, 结果发现使用复方甘草酸苷的试验组术后胆汁引流量较对照组提前3 d达到稳定, 术后第7天试验组患者肝功能指标较对照组显著降低, 提示复方甘草酸苷有助于胆道结石并阻塞性黄疸患者术后黄疸的减退和肝功能的恢复^[82]。

推荐意见 8: 肝胆外科围手术期使用甘草酸制剂有助于降低手术所致肝功能异常的发生率, 并有利于肝功能的复常(B2)。

三、甘草酸制剂的安全性与特殊人群用药

如前所述, 甘草酸制剂在各种肝脏疾病的治疗中均有明确疗效, 但同时也存在发生不良反应的风险。

一项回顾性研究以31篇RCT文献中的2 753例CHB患者为研究对象, 对复方甘草酸苷(包括注射液和口服剂型)的安全性进行了分析, 结果显示纳入研究的14篇文献未报道不良反应, 10篇文献报道无不良反应, 7篇文献中报道有不良反应, 报道有不良反应的7篇文献共纳入病例318例, 其中11例出现假性醛固酮症, 发生率为3.46%, 表现为4例低血钾, 7例血压上升; 11例均出现面部或下肢浮肿^[21]。另有文献报道甘草酸二铵注射液的总体不良反应发生率约为3.5%, 主要表现为皮肤黏膜改变和假性醛固酮作用, 如过敏、低血钾、高血钠、高血压和水钠潴留导致的水肿^[83]。此外, 还有横纹肌溶解、视乳头水肿和双侧腮腺肿大等报道。

作为特殊用药群体, 儿童、老年人使用甘草酸制剂的安全性尤其值得关注。一项小样本回顾性研究分析了45例高胆红素血症新生儿静脉滴注复方甘草酸苷注射液的疗效, 结果显示, 复方甘草酸苷注

射液能显著改善临床症状, 未发现明显不良反应^[84]。但目前还缺乏大样本及严格设计的前瞻性研究结果。日本学者于2015年报道一项前瞻性研究, 对1 521例老年CHC患者(70岁及以上且存在干扰素治疗禁忌证)连续使用复方甘草酸苷注射液52周, 结果显示, 患者肝功能改善, 而血压、糖化血红蛋白和其他指标均未受影响, 观察到7例患者发生不良反应(0.5%)^[85]。应用药代动力学模型预测发生假性醛固酮症的高风险因素中, 年龄是危险因素之一, 老年人应用甘草酸制剂发生假性醛固酮症的风险可能会增加^[86]。因此高龄患者用药期间更应加强监测。

推荐意见 9: 甘草酸制剂应用过程中应定期监测电解质、血糖和血压等不良反应(A1)。如果出现水钠潴留导致的水肿、高血压, 可根据病情停药或改用其他护肝药物(C2)。无禁忌证的特殊患者包括幼儿和老年人等, 在不适用或无其他治疗方法的情况下, 在确保严密监测的前提下, 可酌情使用甘草酸制剂以达到抗炎保肝目的(C2)。

四、甘草酸制剂在肝病临床治疗中的应用原则

由于目前甘草酸制剂品种繁多, 规格也不一, 所适用的肝病种类也不相同, 在用法用量和疗程等方面较难给出具体建议, 在此仅提出几条应用原则, 以妥善规范如上问题。

1. 甘草酸制剂是在病因治疗基础上的辅助治疗, 只要存在肝脏炎症表现(即ALT、AST异常)即可应用。

2. 鉴于甘草酸制剂品种繁多, 剂型各异, 具体应用的剂量和用法应以各自药物说明书标注为准。

3. 根据不同肝病的特点, 应用疗程可长可短, 具体停药标准建议以肝脏炎症消失, 即ALT、AST恢复正常水平再巩固应用4~12周并逐渐减量为妥。

4. 对于药物性肝损伤, 参照我国首部药物性肝损伤诊治指南和专家意见, 原则上不主张预防用药。

5. 甘草酸制剂安全性较好, 但也应关注其不良反应, 应严格参照药物说明书上的禁忌证和注意事项并定期监测相关不良反应。

五、甘草酸制剂的研究方向与展望

分子机制研究方面, 现有研究从不同层面报道了甘草酸对于多种因子具有显著影响, 包括IL-2、IL-12和TGF- β 1等。也有报道在CHC患者治疗中, 复方甘草酸对PLA2有抑制作用^[87], 而PLA2在炎症通路中的作用及其与HMGB1的相关性值得探

究。国内最新报道复方甘草酸制剂治疗前后细胞因子 MCP-2 和 ENA-78 发生显著改变,为进一步阐明炎症机制开拓了新的思路,需深入研究^[88]。

临床研究方面,国际上甘草酸制剂已被广泛应用于机体各种部位的炎症控制和治疗,包括抑制肝炎病毒、HIV 和轮状病毒等、皮肤炎症和鼻炎哮喘等过敏性疾病,在抗癌领域亦有报道甘草酸制剂可减少肝癌细胞对于顺铂的耐药^[89]。在国内甘草酸制剂临床应用最多的领域仍是肝脏疾病。目前,国内临床应用甘草酸制剂仍较多依赖于经验判断及回顾性研究,期待开展更多设计完善的多中心、大样本、随机安慰剂对照试验,以进一步支持甘草酸制剂的规范化应用,也支持本共识的持续更新,从而提高广大临床工作者诊疗水平,为广大患者提供高质量的服务。

专家委员会名单(按姓氏拼音排序): 曹武奎、陈天艳、陈永平、成军、段雪飞、高学松、龚国忠、李洪杰、李用国、李蕴钊、李智伟、林锋、林明华、尚佳、石荔、唐红、王峰、魏少峰、谢雯、谢尧、辛绍杰、邢卉春、熊勇、徐小元、阎明、杨松、于岩岩、袁宏、张伦理、张专才、赵彩彦、赵敏、赵伟

参 考 文 献

- 1 一戸, 彰. 慢性肝疾患に対する強力ネオミノフオ-ゲンC (SNMC) の治療知見[J]. 臨牀と研究,53(8):2532-2539, 1976-2008.
- 2 Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization[J]. *Ann Intern Med*,2003,139(6):493-498.
- 3 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*,2008,336(7650):924-926.
- 4 Zhu S, Li W, Ward MF, et al. High mobility group box 1 protein as a potential drug target for infection- and injury-elicited inflammation[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*,2010,9(1):60-72.
- 5 Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. *Annu Rev Immunol*,2011,29:139-162.
- 6 Gwak GY, Moon TG, Lee DH, et al. Glycyrrhizin attenuates HMGB1-induced hepatocyte apoptosis by inhibiting the p38-dependent mitochondrial pathway[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(7):679-684.
- 7 Smolarczyk R, Cichon T, Matuszczak S, et al. The role of Glycyrrhizin, an inhibitor of HMGB1 protein, in anticancer therapy[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*,2012,60(5):391-399.
- 8 Kuroda N, Inoue K, Ikeda T, et al. Apoptotic response through a high mobility box 1 protein-dependent mechanism in LPS/GalN-induced mouse liver failure and glycyrrhizin-mediated inhibition[J]. *PLoS One*,2014,9(4):e92884.
- 9 Vitali R, Palone F, Cucchiara S, et al. Dipotassium glycyrrhizate inhibits HMGB1-dependent inflammation and ameliorates colitis in mice[J]. *PLoS One*,2013,8(6):e66527.
- 10 Gong G, Yuan LB, Hu L, et al. Glycyrrhizin attenuates rat ischemic spinal cord injury by suppressing inflammatory cytokines and HMGB1[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2012,33(1):11-18.
- 11 Zhai CL, Zhang MQ, Zhang Y, et al. Glycyrrhizin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury through blockade of HMGB1-dependent phospho-JNK/Bax pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2012,33(12):1477-1487.
- 12 Xiang K, Cheng L, Luo Z, et al. Glycyrrhizin suppresses the expressions of HMGB1 and relieves the severity of traumatic pancreatitis in rats[J]. *PLoS One*,2014,9(12):e115982.
- 13 Yang PS, Kim DH, Lee YJ, et al. Glycyrrhizin, inhibitor of high mobility group box-1, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling in rats[J]. *Respir Res*,2014,15:148.
- 14 Gong G, Xiang L, Yuan L, et al. Protective Effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on focal cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats[J]. *PLoS One*,2014,9(3): e89450.
- 15 Mollica L, De Marchis F, Spitaleri A, et al. Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities[J]. *Chem Biol*,2007,14(4):431-441.
- 16 Cavone L, Cuppari C, Manti S, et al. Increase in the level of proinflammatory cytokine HMGB1 in nasal fluids of patients with rhinitis and its sequestration by glycyrrhizin induces eosinophil cell death[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*,2015,8(2):123-128.
- 17 Wang CY, Kao TC, Lo WH, et al. Glycyrrhizic acid and 18β-glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF-κB through PI3K p110δ and p110γ inhibitions[J]. *J Agric Food Chem*,2011,59(14):7726-7733.
- 18 Mahmoud AM, Al Dera HS. 18β-glycyrrhetic acid exerts protective effects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: potential role of PPARγ and Nrf2 upregulation[J]. *Genes Nutr*,2015,10(6):41.
- 19 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(2):94-103.
- 20 晏泽辉, 王宇明, 汤勃, 等. 异甘草酸镁联合核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(2):108-112.
- 21 陈建蓉, 王霖, 秦天强, 等. 复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎的效果及安全性的Meta分析[J]. *南方医科大学学报*,2014,34(8):1224-1229.
- 22 张耀武. 恩替卡韦联合复方甘草酸苷治疗代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者的临床研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志: 电子版*,2013,5(4):37-41.
- 23 Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial[J]. *J Hepatol*,2006,45(4):539-546.
- 24 Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks[J]. *J Viral Hepat*,2012,19(8):537-546.
- 25 Kumada H, Okanou T, Onji M, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan[J]. *Hepatol Res*,2010,40(1):1-7.
- 26 Suzuki F. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2014 in

- Japan[J]. *Nihon Rinsho*,2015,73(2):215-220.
- 27 Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, et al. Prevention of disease progression with anti-inflammatory therapy in patients with HCV-related cirrhosis: a Markov model[J]. *Oncology*,2014,86(5-6):295-302.
- 28 Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy[J]. *Hepatol Res*,2002,23(1):55-61.
- 29 Zhang L, Wang B. Randomized clinical trial with two doses (100 and 40 ml) of stronger neo-minophagen C in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Res*,2002,24(3):220.
- 30 茹仁萍, 吴锡铭. 18 α -甘草酸及其脂质配位体的生物利用度与抗肝损害作用的比较[J]. *浙江医学*,2001,23(8):466-468.
- 31 Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States[J]. *Liver Transpl*,2004,10(8):1018-1023.
- 32 Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, et al. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden[J]. *Scand J Gastroenterol*,2005,40(9):1095-1101.
- 33 张智峰, 赵刚. 我国药物性肝损伤病因演变的Meta分析[J]. *医学与哲学*,2013,34(10):9-13.
- 34 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中华肝病杂志*,2015,23(11):810-820.
- 35 Yu J, Jiang YS, Jiang Y, et al. Targeted metabolomic study indicating glycyrrhizin's protection against acetaminophen-induced liver damage through reversing fatty acid metabolism[J]. *Phytother Res*,2014,28(6):933-936.
- 36 Liang B, Guo XL, Jin J, et al. Glycyrrhizic acid inhibits apoptosis and fibrosis in carbon-tetrachloride-induced rat liver injury[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(17):5271-5280.
- 37 Guo XL, Liang B, Wang XW, et al. Glycyrrhizic acid attenuates CCl₄-induced hepatocyte apoptosis in rats via a p53-mediated pathway[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(24):3781-3791.
- 38 陈永芳, 程俊伟, 陈裕, 等. 异甘草酸镁注射液治疗抗结核药物所致急性肝损伤的疗效分析[J]. *北京医学*,2014,36(3):223-225.
- 39 张子胜. 复方甘草酸苷预防抗结核药物性肝炎序贯治疗的临床研究[J]. *中外医疗*,2014,34(34):11-12.
- 40 汤丽娜, 林峰, 沈赞, 等. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性药物性肝损伤的III期临床试验[J]. *肿瘤*,2012,32(9):738-743.
- 41 耿立霞, 马宏杰, 王永福, 等. 美能治疗化疗药物所致的肝损害疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*,2010,10(9):2084-2085.
- 42 李全志, 段京莉. 甘草酸二铵治疗药物性肝损害的系统评价[J]. *中国药房*,2010,21(12):1100-1105.
- 43 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]. *中华肝病杂志*,2015,23(3):204-208.
- 44 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病指南[J/CD]. *中国肝病杂志: 电子版*,2010,2(4):49-53.
- 45 李龙辉, 李龙江, 汤为学, 等. 甘利欣作用前后体外酒精性脂肪肝细胞模型甘油三酯水平变化及其可能作用机制[J]. *重庆医科大学学报*,2010,35(2):179-182.
- 46 戴文聪. 急性酒精性脂肪肝斑马鱼模型的建立及异甘草酸镁保肝作用机制研究[D]. 南方医科大学,2013.
- 47 谢议凤, 刘建国, 刘庆, 等. 异甘草酸镁对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. *实用医学杂志*,2010,26(3):381-383.
- 48 毛征批, 金伟明, 朱伟君, 等. 异甘草酸镁注射液对酒精性肝硬化疗效及氧化指标的影响[J]. *中国医师杂志*,2014,16(2):263-265.
- 49 娄海山. 复方甘草酸苷治疗酒精性脂肪肝临床研究[J]. *亚太传统医药*,2014,10(5):117-119.
- 50 孟巍, 余良主, 王利. 复方甘草酸苷改善酒精性肝病者肝功能的Meta分析[J]. *中国药房*,2013,24(12):1116-1118.
- 51 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J/CD]. *中国肝病杂志: 电子版*,2010,2(4):43-48.
- 52 Wu X, Zhang L, Gurley E, et al. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18 β -glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways[J]. *Hepatology*,2008,47(6):1905-1915.
- 53 Maurya SK, Srivastava AK. Glycyrrhizic acid attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in high fructose diet induced dyslipidemic hamsters. *Prague Medical Report*,2011,112(1):29-37.
- 54 Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, et al. Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation[J]. *J Leukoc Biol*,2014,96(6):1087-100.
- 55 Cheng Y, Zhang J, Shang J, et al. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in HepG2 cells by magnesium isoglycyrrhizinate in vitro[J]. *Pharmacology*,2009,84(3):183-190.
- 56 田媛, 唐晓辉, 李鸿燕, 等. 异甘草酸镁联合降脂治疗中, 重度NASH的疗效及机制分析[J]. *中国生化药物杂志*,2014,34(2):122-124.
- 57 孙晓红, 张良登, 魏纬, 等. 甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝炎的系统评价与Meta分析[J]. *世界中西医结合杂志*,2015,10(2):265-271.
- 58 姚岚. 甘草酸类制剂治疗自身免疫性肝炎的研究进展[J]. *医学综述*,2014,20(13):2336-2338.
- 59 Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Liver Dis*,2015,19(1):57-79.
- 60 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*,2010,51(6):2193-2213.
- 61 Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases[J]. *J Appl Toxicol*,2008,28(2):93-103.
- 62 Yasui S, Fujiwara K, Tawada A, et al. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*,2011,56(12):3638-3647.
- 63 李蕴钊, 王文冰, 张黎颖, 等. 甘草酸类药物治疗自身免疫性肝炎疗效分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2007,23(2):117-118.
- 64 Qu Y, Zong L, Xu M, et al. Effects of 18 α -glycyrrhizin on TGF- β 1/Smad signaling pathway in rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(2):1292-1301.
- 65 Tu CT, Li J, Wang FP, et al. Glycyrrhizin regulates CD4⁺T cell response during liver fibrogenesis via JNK, ERK and PI3K/AKT pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2012,14(4): 410-421.
- 66 Qu Y, Chen WH, Zong L, et al. 18 α -Glycyrrhizin induces apoptosis and suppresses activation of rat hepatic stellate cells[J]. *Med Sci Monit*,2012,18(1):BR24-32.
- 67 Zhao X, Deng B, Xu XY, et al. Glycyrrhizinate reduces portal hypertension in isolated perfused rat livers with chronic hepatitis[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(36):6069-6076.
- 68 Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*,2002,62(Suppl 1):94-100.
- 69 皇甫竞坤, 闫杰, 赵红, 等. 异甘草酸镁对乙型肝炎肝硬化合并腹水患者水钠潴留及相关安全性的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*,2013,7(10):4200-4204.
- 70 Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin

- in chronic hepatitis C patients[J]. *Cancer*,1997,79(8):1494-1500.
- 71 Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients[J]. *Dig Dis Sci*,2006,51(3):603-609.
- 72 Rino Y, Tarao K, Morinaga S, et al. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV-associated cirrhosis[J]. *Anticancer Res*,2006,26(3B):2221-2226.
- 73 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版) [J]. 中华临床感染病杂志,2013,5(6):321-327.
- 74 杨宝山, 马英骥, 陈立艳, 等. 复方甘草酸苷对小鼠暴发性肝功能衰竭保护作用及机制研究[J]. 中华传染病杂志,2005,23(1):19-23.
- 75 刘满聪, 陈耀凯, 李晖, 等. 复方甘草酸苷对重型肝炎的治疗作用及机制研究[J]. 第三军医大学学报,2009,31(18):1806-1808.
- 76 于仲青, 杨宝山, 王岩, 等. 复方甘草酸苷对暴发性肝衰竭患者的保护作用[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(13):1318-1322.
- 77 Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, et al. A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from *Glycyrrhiza glabra* in the treatment of subacute hepatic failure[J]. *Indian J Med Res*,1993,98(1):69-74.
- 78 毛海鹰, 康涛, 姚玲, 等. 甘草酸类制剂治疗慢性重型乙型肝炎疗效的Meta分析[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(1):63-67.
- 79 甘泉, 陈超, 熊视. 腹腔镜与开腹胆囊切除术对机体炎性反应的影响[J]. 中国医药指南,2013,11(2):82-83.
- 80 李书印. 复方甘草酸苷在原发性肝癌术中护肝疗效观察[J]. 中国医学创,2010,7(25):105-106.
- 81 张宪祥, 张炳远, 吴力群. 异甘草酸镁对肝切除术后保肝作用[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(2):189-194.
- 82 陈榕, 韦伟, 朱立元. 复方甘草酸苷对胆道结石术后退黄的临床效果观察[J]. 中国药房,2004,15(10):620-621.
- 83 白金霞, 李怡莹. 甘草酸二铵致不良反应259例分析[J]. 现代医药卫生,2011,27(8):1251-1252.
- 84 王红霞, 张共青. 复方甘草酸苷治疗新生儿高胆红素血症临床分析[J]. 包头医学,2012,36(2):83-84.
- 85 Hiromitsu K, Hiroyuki M, Kunio O, et al. Post-marketing study of stronger neo-minophagen C for elderly patients with chronic hepatitis C[J]. *Geriat Med*,2015,53(5):505-520.
- 86 Xu R, Liu X, Yang J. A semi-physiologically based pharmacokinetic pharmacodynamic model for glycyrrhizin-induced pseudoaldosteronism and prediction of the dose limit causing hypokalemia in a virtual elderly population[J]. *PLoS One*,2014,9(12):e114049.
- 87 Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, et al. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro[J]. *PLoS One*,2013,8(7):e68992.
- 88 高学松, 高丽丽, 芦红萍, 等. 复方甘草酸苷改善慢性乙型肝炎肝脏炎症的机制研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(4):52-55.
- 89 Wakamatsu T, Nakahashi Y, Hachimine D, et al. The combination of glycyrrhizin and lamivudine can reverse the cisplatin resistance in hepatocellular carcinoma cells through inhibition of multidrug resistance-associated proteins[J]. *Int J Oncol*,2007,31(6):1465-1472.

(收稿日期: 2015-02-06)

(本文编辑: 孙荣华)

甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(1):1-9.