

## 消化系统疾病多学科研究专题

# 异甘草酸镁与复方甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效比较

郭海燕, 杨皓然, 史会连, 刘丽娜, 车军勇

(南京中医药大学附属医院/江苏省中医院 感染科, 江苏 南京, 210029)

**摘要:** **目的** 比较异甘草酸镁与复方甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的疗效和安全性。**方法** 将60例NAFLD患者随机分为对照组和观察组,每组30例。对照组患者接受复方甘草酸苷治疗,观察组患者接受异甘草酸镁治疗,比较2组患者的肝功能指标、血脂指标、镁离子水平、临床症状改善情况、疗效、不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率为96.67%,高于对照组的80.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗后谷氨酸-丙酮酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、总胆固醇及甘油三酯水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组均未发生严重不良反应。**结论** 异甘草酸镁能显著改善NAFLD患者的肝功能及血脂指标,且安全性良好。

**关键词:** 异甘草酸镁; 复方甘草酸苷; 非酒精性脂肪性肝病; 镁离子; 脂质代谢

**中图分类号:** R 575.1; R 589.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)16-036-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.20211632

## Magnesium isoglycyrrhizinate versus compound glycyrrhizin in treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease

GUO Haiyan, YANG Haoran, SHI Huilian, LIU Lina, CHE Junyong

(Department of Infection, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210029)

**Abstract: Objective** To compare the efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate and compound glycyrrhizin in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Totally 60 patients with NAFLD were divided into control group and observation group according to therapeutic methods, with 30 cases in each group. Patients in the control group were treated with compound glycyrrhizin, and those in the observation group were treated with magnesium isoglycyrrhizinate. The liver function indexes, blood lipid indexes, magnesium ions level, improvement of clinical symptoms, efficacy and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 96.67%, which was significantly higher than 80.00% of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of glutamic pyruvate transaminase, aspartate transaminase, total cholesterol and triglyceride after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). No severe adverse reactions were observed in both groups. **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate can significantly improve liver function and blood lipid indexes of patients with NAFLD, and its safety is high.

**Key words:** magnesium isoglycyrrhizinate; compound glycyrrhizin; non-alcoholic fatty liver disease; magnesium ion; lipid metabolism

肝细胞损伤是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)进展的启动因子,有效保护肝脏细胞、抑制肝脏炎症有助于延缓疾病进程,提高治疗效

果。甘草酸制剂是保肝、抗炎的常用药物,具有抗细胞凋亡、稳定肝细胞膜、预防肝纤维化、抑制炎症介质释放、抗病毒及免疫调节等作用<sup>[1-3]</sup>。复

方甘草酸苷与异甘草酸镁作为甘草酸第 2 代和第 4 代制剂,临床上用于治疗各种肝病导致的急慢性肝损伤,而异甘草酸镁又因其高靶向性、高亲脂性及强抗炎活性等优势,能显著改善病毒性肝炎、自身免疫性肝病、NAFLD 等慢性肝病患者谷氨酸-丙酮酸转氨酶 (ALT) 水平,促进组织学恢复<sup>[4]</sup>。NAFLD 患者常合并脂质代谢紊乱,肝细胞内脂质过量沉积,导致其更易受到氧化应激、炎症因子等“多重打击”,多种因素对肝脏的叠加损伤加速了肝纤维化、肝硬化的进程。基础研究<sup>[5]</sup>表明,异甘草酸镁也能够通过调节相关脂质代谢基因的表达减少脂肪酸合成,改善肝细胞脂肪变性。本研究比较异甘草酸镁与复方甘草酸苷治疗 NAFLD 患者的临床疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2019 年 12 月本院感染科收治的 60 例 NAFLD 患者为研究对象。NAFLD 诊断标准<sup>[6]</sup>: ① 患者无饮酒史或饮酒折合乙醇量为男性 <30 g/d, 女性 <20 g/d; ② 患者血清转氨酶升高,以 ALT 增高为主,可伴有谷氨酰转氨酶 ( $\gamma$ -GT)、甘油三酯 (TG) 等指标升高; ③ 排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、甲状腺功能减退症等可导致脂肪肝的特定疾病者; ④ 符合脂肪肝的影像学标准者,即 B 超影像检查显示肝前场回声增强、远场回声衰减和肝内管道结构不清晰等弥漫性脂肪肝特征。纳入标准: ① 符合 NAFLD 诊断标准者; ② 病历资料齐全者; ③ 按照疗程完成治疗者。排除标准: ① 药物过敏、禁忌者; ② 合并心、肺、肾功能障碍或伴有其他全身系统原发性疾病者; ③ 妊娠期或哺乳期妇女; ④ 肝癌及其他恶性肿瘤患者。将 60 例患者随机分为 2 组,每组 30 例。对照组男 18 例,女 12 例,平均年龄 (42.37 ± 6.31) 岁; 观察组男 20 例,女 10 例,平均年龄 (43.77 ± 4.30) 岁。2 组性别、年龄、肝功能、血脂等基线资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

2 组住院期间均对生活方式予以干预: ① 制订科学膳食方案,定时、定量摄入糖类及饱和脂肪酸,适量补充膳食纤维及维生素; ② 指导科学运动锻炼,采取慢跑、竞走、打乒乓球等中等运动量的有氧运动,每天锻炼时间约 30 min。对照组在

此基础上接受复方甘草酸苷注射液 (日本米诺发源制药株式会社,注册证号 H20181051) 治疗,160 mg 复方甘草酸苷注射液加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注,1 次/d,疗程为 2 周。观察组在此基础上接受异甘草酸镁注射液 (正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20051942) 治疗,150 mg 异甘草酸镁注射液加入 250 mL 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注,1 次/d,疗程为 2 周。

### 1.3 观察指标

① 临床症状改善情况; ② 肝功能、血脂及电解质镁离子<sup>[7]</sup>变化; ③ 治疗过程中患者出现的药物不良反应。根据患者的临床症状及实验室检查结果评估临床疗效: 治疗后症状消失且 ALT 下降  $\geq 70\%$  判定为显效; 治疗后症状好转且 ALT 下降 30% ~ <70% 判定为有效; 治疗后症状及 ALT 无明显改善判定为无效。总有效率 = (有效例数 + 显效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组治疗前后肝功能、血脂及镁离子等指标比较

治疗后,2 组 ALT、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、 $\gamma$ -GT、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆固醇 (TC) 及 TG 水平均低于治疗前,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后 ALT、AST、TC 及 TG 水平低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

### 2.2 2 组患者治疗前后症状改善比较

2 组患者治疗后肝区不适、疲倦乏力、食欲减退、腹部胀满症状均较治疗前改善,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但 2 组组间治疗前后差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 2 组患者临床疗效比较

对照组总有效率 80.00%, 观察组总有效率 96.67%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 2 组不良反应比较

观察组发生 1 例眼睑水肿,1 例心悸; 对照组发生 1 例皮疹,1 例心悸。经对症处理后均能缓解,且患者耐受性良好。

表 1 2 组治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

U/L

组别	时点	ALT	AST	$\gamma$ -GT	ALP
对照组	治疗前	188.39 ± 143.16	102.84 ± 70.17	162.09 ± 234.98	97.22 ± 37.42
	治疗后	77.50 ± 32.39*	57.47 ± 40.05*	115.44 ± 139.32*	93.60 ± 47.54*
观察组	治疗前	176.43 ± 128.23	112.30 ± 100.66	178.60 ± 238.78	101.33 ± 36.65
	治疗后	51.87 ± 27.34*#	37.63 ± 14.41*#	92.03 ± 112.20*	79.83 ± 24.25*

ALT: 谷氨酸-丙酮酸转氨酶; AST: 天门冬氨酸转氨酶;  $\gamma$ -GT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶。

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 2 组治疗前后血脂指标及镁离子水平

比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

组别	时点	TC	TG	镁离子
对照组	治疗前	6.41 ± 0.96	2.90 ± 1.28	0.92 ± 0.13
	治疗后	5.27 ± 1.06*	2.18 ± 1.42*	1.15 ± 0.90
观察组	治疗前	7.09 ± 2.93	2.66 ± 0.96	0.92 ± 0.10
	治疗后	4.12 ± 1.29*#	1.36 ± 0.69*#	1.01 ± 0.57

TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯。

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗前后症状改善情况比较 [ $n$ (%) ]

组别	$n$	时点	肝区不适	疲倦乏力	食欲减退	腹部胀满
对照组	30	治疗前	25(83.33)	29(96.67)	26(86.67)	25(83.33)
		治疗后	7(23.33)*	6(20.00)*	15(50.00)*	8(26.67)*
观察组	30	治疗前	28(93.33)	24(80.00)	28(93.33)	25(83.33)
		治疗后	8(26.67)*	6(20.00)*	12(40.00)*	5(16.67)*

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者临床疗效比较 [ $n$ (%) ]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	12(40.00)	12(40.00)	6(20.00)	24(80.00)
观察组	30	18(60.00)	11(36.67)	1(3.33)	29(96.67)*

与对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

复方甘草酸苷由甘草酸、甘氨酸及盐酸半胱氨酸组成,其主要结构与肾上腺皮质激素类似,因而可通过调节胆碱能神经兴奋、调节物质代谢及激活或抑制酶的活性等机制发挥抗炎作用<sup>[8]</sup>。甘草酸类制剂因在保护肝细胞、对抗肝脏炎症等方面的广泛作用而备受关注,其中的 $\alpha$ 体甘草酸虽然含量较少,却有高肝脏靶向性、强抗炎活性及高亲脂性等优点。异甘草酸镁为甘草酸的立体异构体,为天然甘草酸经过碱催化、异构化成盐并精制而成的18- $\alpha$ 异构体甘草酸。基础研究<sup>[9-10]</sup>表明,在各种肝毒剂诱导的肝损伤模型中,异甘草酸镁能显著抑制ALT、AST等指标的升高,逆转肝细胞的变性、坏死及纤维化程度,减轻炎性细胞浸润。异甘草酸镁的药物组织分布较少,易与受体蛋白结合,静脉给药后能够迅速分布并集中于肝脏,且

体内消除半衰期较甘草酸、甘草酸氨更长,临床给药更为便利<sup>[11]</sup>。与以往的甘草酸制剂相比,异甘草酸镁避免了非活性异构引起的不良反应,并在抗炎症、抗氧化、膜稳定及调节免疫等功能方面表现出更强大的疗效。此外,转录组测序结果<sup>[12]</sup>表明,异甘草酸镁能够降低Toll样受体4的表达来调节肝脂肪变性中的能量稳态和炎症,提示其抗炎作用与抑制脂化存在密切联系。

NAFLD作为一种多系统受累的代谢应激性肝损伤疾病,与肥胖、2型糖尿病及高脂血症密切相关<sup>[13]</sup>。NAFLD的发生、发展可能涉及多种机制,包括但不限于胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、线粒体功能障碍和肠道菌群失调,由此引发的外周脂肪组织转运会加速肝脏对游离脂肪酸的摄取,促进甘油三酯合成,导致肝脏脂质过量堆积<sup>[14-15]</sup>。目前对NAFLD患者的治疗仍以改变生活方式为主,合理膳食、适当锻炼及纠正不良生活习惯等基础治疗即可减少肝脏脂肪含量,阻止肝病进展及预防心脑血管疾病<sup>[16-18]</sup>。但部分NAFLD患者的基础治疗疗效有限,且不能改善肝脏组织学异常<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,2组患者治疗后肝功能、血脂指标及临床症状均有显著改善,且未见严重不良反应;观察组治疗后ALT、AST、TC及TG水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示观察组降酶、降脂的功效优于对照组<sup>[20-21]</sup>;2组临床症状改善无显著差异,与茅益民等<sup>[4]</sup>研究结果一致,分析原因可能是综合治疗加速了肝脏炎症的消除,而肝脏本身的代偿能力较强,临床症状消失更快。本研究初步表明,异甘草酸镁具有保肝、降酶、调节脂质代谢的作用,其对于肝脏慢性炎症及肝脏脂质堆积具有协同治疗作用或可有效降低NAFLD进展为肝硬化、原发性肝癌的风险<sup>[22]</sup>。

一项关于健康和营养的全国性队列研究<sup>[23]</sup>表明,镁摄入量的增加能够显著降低NAFLD患者肝病死亡风险。王松<sup>[24]</sup>通过增加NAFLD模型小

鼠外源性镁离子摄入发现,镁离子参与了脂代谢基因的调控和抗炎症、促炎症因子的平衡,有效缓解模型小鼠肝细胞的脂肪变性。本研究发现,2 组治疗前后镁离子水平并无显著变化,镁离子的稳态受到肾脏的严格调节,因此短时间的干预尚不能有效升高血清镁离子水平,考虑镁在相关脂质代谢酶促反应中的重要作用<sup>[25]</sup>,可以选择其特异性靶点深入探讨异甘草酸镁中镁离子对 NAFLD 患者的潜在疗效。目前,不同甘草酸类制剂的使用尚无明确标准,临床疗效的比较缺少严格的随机对照研究,由于住院期间使用单一保肝药物的患者较少,因此样本量较少,但本研究初步揭示了异甘草酸镁不仅改善了 NAFLD 患者的炎症状态,而且能够通过调节脂质代谢逆转肝脏脂质堆积,效果优于复方甘草酸苷。此外,鉴于两种药物的疗效及价格差异,临床医生应综合考虑 NAFLD 患者的脂质代谢紊乱程度和经济情况,权衡利弊后合理用药。

#### 参考文献

- [1] 王新绘, 李金耀, 刘晓颖, 等. 甘草及其有效成分对免疫系统调节作用研究进展[J]. 中成药, 2016, 38(2): 392-395.
- [2] 刘丽萍, 任翠爱, 赵宏艳. 甘草酸的免疫调节作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 272-276.
- [3] 高瑕, 冯同, 李万成. 异甘草酸镁对肺纤维化大鼠的保护作用及机制研究[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(3): 1-5.
- [4] 茅益民, 曾民德, 陈勇, 等. 异甘草酸镁治疗 ALT 升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2009(11): 847-851.
- [5] 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]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 34(5): 641-649.
- [7] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [8] 陈尉华, 陆伦根. 甘草酸在肝脏疾病治疗中的应用[J]. 国际消化病杂志, 2006, 26(2): 106-109.
- [9] CAO Y Z, SHI H, SUN Z G, *et al.* Protective effects of magnesium glycyrrhizinate on methotrexate-induced hepatotoxicity and intestinal toxicity may be by reducing COX-2[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 119.
- [10] YANG Y Z, ZHAO X J, XU H J, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates high fructose-induced liver fibrosis in rat by increasing miR-375-3p to suppress JAK2/STAT3 pathway and TGF- $\beta$ 1/Smad signaling[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(7): 879-894.
- [11] 姚晓东, 沈金芳, 茅益民, 等. 慢性肝病患者单剂量静脉滴注异甘草酸镁药代动力学研究[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(2): 177-180.
- [12] JIANG W J, XU S Y, GUO H J, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate prevents the nonalcoholic hepatic steatosis via regulating energy homeostasis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(13): 7201-7213.
- [13] 郭奕瑞, 张莉. 血脂异常与非酒精性脂肪肝发病关系前瞻性队列研究[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(1): 141-144.
- [14] YU J, MARSH S, HU J, *et al.* The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota, and genetic background[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 2862173.
- [15] SANYAL A J, BRUNT E M, KLEINER D E, *et al.* Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2011, 54(1): 344-353.
- [16] TAYLOR R, AL-MRABEH A, ZHYZHNEUSKAYA S, *et al.* Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for  $\beta$  cell recovery[J]. Cell Metab, 2018, 28(4): 547-556, e3.
- [17] ROMERO-GÓMEZ M, ZELBER-SAGI S, TRENELL M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 829-846.
- [18] 王国珍, 杜惠玲, 刘沛好, 等. 医院-社区-家庭联盟模式间歇有氧运动干预对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖脂代谢和肝功能改善效果观察[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(11): 809-813.
- [19] 施军平, 范建高. 保肝抗炎药物在非酒精性脂肪性肝病治疗中的作用[J]. 世界临床药物, 2010, 31(9): 526-529, 537.
- [20] 宋文渊, 吴雷, 赵红岩, 等. 异甘草酸镁治疗良性梗阻性黄疸患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(4): 301-303, 307.
- [21] 胡红锋. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝炎后患者的临床效果及血液生化指标变化[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(1): 125-128.
- [22] NDERITU P, BOSCO C, GARMO H, *et al.* The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: a study in the Swedish AMORIS cohort[J]. Int J Cancer, 2017, 141(6): 1148-1160.
- [23] WU L, ZHU X, FAN L, *et al.* Magnesium intake and mortality due to liver diseases: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Cohort[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17913.
- [24] 王松. 金属离子铬和镁参与 NAFLD 脂代谢调控研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2018.
- [25] VÁZQUEZ-LORENTE H, HERRERA-QUINTANA L, MOLINA-LÓPEZ J, *et al.* Response of vitamin D after magnesium intervention in a postmenopausal population from the Province of Granada, Spain[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2283.