# 异甘草酸镁注射液对比4种常用药物治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价

李志强*,夏春辉,王雅婧,王冠达,史军卿(华北理工大学附属医院重症医学科,河北 唐山 063000)

**中图分类号** R452 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2015)33-4678-04
**DOI** 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.25

**摘 要** 目的:系统评价异甘草酸镁注射液对比4种常用药物治疗药物性肝损害的有效性与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中国科技期刊数据库,纳入异甘草酸镁注射液对比其他药物治疗药物性肝损害的随机对照试验(RCT),筛查文献、提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入13项RCT,合计1 093例患者。Meta分析结果显示,异甘草酸镁组患者有效率显著高于硫普罗宁组[RD=0.29,95%CI(0.17,0.42),$P<0.001$]和甘草酸二胺组[RD=0.07,95%CI(0.01,0.12),$P=0.02$],与谷胱甘肽组、复方甘草酸单胺组比较差异无统计学意义;异甘草酸镁组患者不良反应发生率显著低于甘草酸二铵组[RD=-0.07,95%CI(-0.11,-0.03),$P<0.001$]和复方甘草酸单胺组[RD=-0.21,95%CI(-0.38,-0.04),$P=0.02$],与硫普罗宁组、谷胱甘肽组比较差异无统计学意义。结论:异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损害的疗效与安全性均优于4种常用保肝药物。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待设计严格的RCT进一步验证。

**关键词** 异甘草酸镁注射液;药物性肝损害;系统评价;疗效;安全性

## Efficacy and Safety of Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection versus 4 Common Medicines in the Treatment of Drug-induced Liver Damage: A Systematic Review

LI Zhi-qiang, XIA Chun-hui, WANG Ya-jing, WANG Guan-da, SHI Jun-qing (ICU, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus 4 comnon medicines in the treatment of drug-induced liver damage, and to provide evidence-based reference for clinic treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Cochrane Library, CBM, CJFD, Wanfang Database and VIP Database, randomized controlled trials (RCT) about Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus other medicines in the treatment of drug-induced liver damage were enrolled. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after literature selection, data extract and quality assessment. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 1 093 patients. Results of Meta-analysis showed clinical effective in magnesium isoglycyrrhizinate group was significantly higher than tiopronin group[RD=0.29, 95% CI(0.17, 0.42), $P<0.001$] and diammonium glycyrrhizinate group [RD=0.07, 95% CI(0.01, 0.12), $P=0.02$], compared with glutathione group and compound ammonium glycyrrhetate group, there were no significant differences ; incidence of adverse reactions in magnesium isoglycyrrhizinate group was significantly lower than diammonium glycyrrhizinate group [RD=-0.07, 95% CI(-0.11, -0.03), $P<0.001$] and compound ammonium glycyrrhetate group[RD=-0.21, 95% CI(-0.38, -0.04), $P=0.02$], compared with triopronin group and glutathione group, there were no significant differences among 3 groups. CONCLUSIONS: Magnesium isoglycyrrhizinate injection has better efficacy and safety than other 4 commons hepatoprotective medicines in the treatment of drug-induced liver damage. Due to the limit of methodological quality, more large-scale and long-term follow-up studies with strict designed are needed for the further verification of the conclusion.

**KEYWORDS** Magnesium isoglycyrrhizinate injection; Drug-induced liver damage; Systematic review; Efficacy; Safety

药物性肝损害是指在应用治疗剂量药物时,肝脏受到药物毒性损害或发生过敏反应所引起的疾病。在美国,药物性肝损害是引起肝衰竭,需要肝移植治疗的首要原因。急性药物性肝损害占所有急性肝损害病例的10%,在我国占住院肝

[15] 于敏,史耀勋,田谧,等.黄葵胶囊治疗蛋白尿肾病机制探讨[J].吉林中医药,2012,8(32):829.
[16] 王学珍,郑红光.黄葵对慢性肾功能不全大鼠保护机制的研究[J].中国老年学杂志,2009,29(11):1 342.
[17] 刘明龙,卢守燕,梁昭红,等.黄葵胶囊对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(8):706.
[18] 沈水娟,胡作祥,王时敏,等.黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗Ⅳ期糖尿病肾病的疗效观察[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(1):85.

*副主任医师,博士。研究方向:危重症循证医学。电话:0315-3725795。E-mail:lzq671@sina.com

(收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-08-30)
(编辑:刘 柳)

病患者的0.46%～1.08%[1]。早期合理地选择保肝药物是控制药物性肝损害进展的关键。异甘草酸镁注射液是第四代甘草酸制剂，是一种多功能的肝细胞保护剂，已广泛应用于药物性肝损害的预防和治疗，但尚缺乏对其疗效和安全性的系统研究和评价。为此，笔者采用Meta分析的方法系统评价了异甘草酸镁注射液对比其他保肝药物治疗药物性肝损害的疗效与安全性，以为临床治疗提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验（RCT），无论是否采用分配隐藏或盲法，语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 诊断为药物性肝损害的患者，诊断标准不限。患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予异甘草酸镁注射液治疗，药物剂量和疗程不限；对照组患者给予硫普罗宁注射液、甘草酸二胺注射液、谷胱甘肽注射液和复方甘草酸单胺注射液治疗。排除联合用药的研究。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括：①有效率，以临床症状和肝功能指标作为判断显效和有效的依据，各研究间的定义可有所不同。有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%。②肝功能指标，包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（TBIL）、碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酰转肽酶（GGT）和白蛋白（ALB）。安全性指标为：③不良反应发生率。其中，①③为主要结局指标，②为次要结局指标。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献；②原始研究数据不能使用或研究类型无法确认，联系原文作者也不能获得的文献；③ 无法获取全文的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中国科技期刊数据库，检索时限为2004年1月－2014年11月。英文检索词包括“Drug-induced hepatitis”“Liver injury”“Hepatic damage”“Magnesium isoglycyrrhizinate”；中文检索词包括“药物性肝炎”“肝损伤”“肝损害”“异甘草酸镁”。此外，通过查找参考文献、引文或主动向药厂索取资料的方式获取所需文献。

### 1.3 资料提取

将初步检索文献导入文献管理软件，剔除重复文献后，由两位评价者独立根据题目或摘要对文献进行筛查，排除明显不符合纳入标准的文献。对符合纳入标准的文献阅读全文，进一步明确是否纳入。两人交叉核对纳入文献结果，如遇分歧，讨论解决或由第三者裁定。文献排除的原因要明确记录，并创建排除原因列表。如果一篇文献有多条排除原因时，仅列出最主要的原因。

采用专门设计的资料提取表格，由两位评价员单独提取文献信息，主要内容包括文题、作者、发表日期、文献来源；研究对象的基本资料；干预措施；结局指标；评价偏倚风险的信息等。资料提取后由两人交叉核对，如遇分歧，讨论解决或由第三者进行裁定。缺乏的资料尽可能与作者联系获取。

### 1.4 方法学质量评价

依照Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评价工具[2]，由两位评价员独立进行评价，如遇分歧讨论解决或由第三者裁定。评价内容主要包括随机方法是否正确；是否采用分配隐藏，分配隐藏是否充分；是否采用盲法；结果数据的完整性；是否存在选择性报道研究结果；其他偏倚来源。

### 1.5 统计学方法

两名评价者独立输入数据，然后交叉核对，采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类变量采用风险差（Risk difference，RD），连续性变量采用均数差（Mean difference，MD）为效应分析统计量，各效应指标均给出其95%可信区间（CI）。首先，判断研究间是否存在临床和方法学异质性，若存在临床和方法学异质性，根据异质性的大小判定能否进行亚组分析，否则仅作描述性分析。若临床和方法学异质性小，则对纳入研究进行统计学异质性检验。如果各研究结果间无统计学异质性（$P\geqslant0.1$，$I^2\leqslant50\%$），采用固定效应模型进行Meta分析；反之，则采用随机效应模型进行Meta分析，并谨慎解释结果。当纳入研究数≥10时，绘制倒漏斗图判断是否存在发表偏倚[3]。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

初检获得相关文献265篇，通过阅读文题、摘要及全文，排除不符合纳入标准的文献后最终纳入13篇（项）RCT，均为中文文献，合计1 093例患者[3-15]。其中，试验组621例，对照组472例，10篇文献有明确的药物性肝损害诊断标准[3,5-6,8-9,11-15]，3篇文献未明确列出诊断标准[4,7,10]。试验组患者给予的异甘草酸镁注射液剂量分别为0.1、0.15、0.2 g，对照组患者给予的保肝药物包括硫普罗宁注射液、甘草酸二胺注射液、谷胱甘肽注射液和复方甘草酸单胺注射液，疗程为2～4周。

### 2.2 方法学质量评价结果

13篇文献中有3篇文献描述了具体的随机方法[4,11,14]，其余10篇均仅提及“随机”；2篇文献采用分配隐藏[11,14]；3篇文献对研究者和受试者实施盲法[5,11,14]，所有文献均未提及是否对结局指标评估者实施盲法；3篇文献报道了受试者纳入、排除或退出情况[7,11,14]；所有文献均报道了试验组和对照组的基线资料具有可比性。偏倚风险评估图见图1。

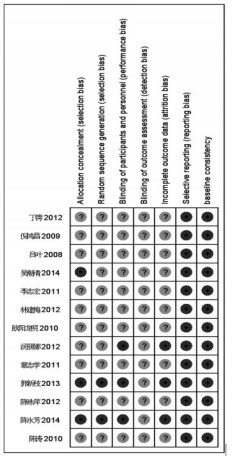


图1 偏倚风险评估图

Fig 1 Bias risk assessment

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 按照对照组保肝药物的不同种类进行亚组分析，详见图2。Meta分析结果显示，异甘草酸镁组患者有效率显著高于硫普罗宁组[RD=0.29，95%CI（0.17，0.42），$P<0.001$]和甘草酸二胺组[RD=0.07，95%CI（0.01，0.12），$P=0.02$]，与

谷胱甘肽组[RD＝0.12，95％CI（－0.02，0.26），$P$＝0.09]和复方甘草酸单胺组[RD＝ 0.04，95％CI（－0.09，0.18），$P$＝0.55]比较，差异无统计学意义。

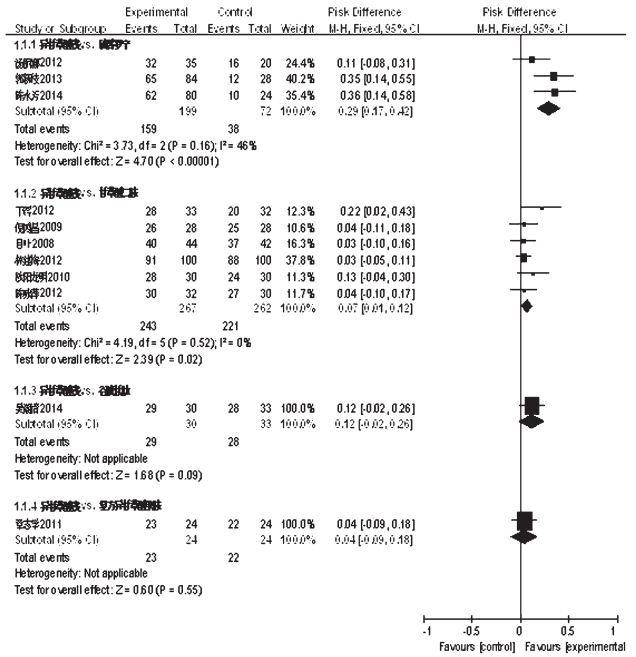


**图2　异甘草酸镁注射液对比其他保肝药物治疗药物性肝损害有效率的Meta分析森林图**

**Fig 2　Forest plot of Meta-analysis of the efficacies of Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus other hepatoprotective drugs in the treatment of drug-induced liver damage**

2.3.2　肝功能指标　按照对照组保肝药物的不同种类进行亚组分析，结果见表1。

**表1　异甘草酸镁注射液对比其他保肝药物治疗药物性肝损害对患者肝功能指标影响的Meta分析结果**

**Tab 1　Results of Meta-analysis of the effects of Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus other hepatoprotective drugs on liver function index**

| 肝功能指标 | 对照组药物 | 纳入研究数 | 统计模型 | MD(95%CI) | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| ALT | 硫普罗宁 | 2[11,14] | 固定 | −47.75(−85.48,−10.02) | 0.01 |
| | 甘草酸二胺 | 5[6-7,9,12-13] | 随机 | −36.18(−49.71,−22.65) | <0.01 |
| | 谷胱甘肽 | 2[4,15] | 固定 | −6.30(−9.71,−2.89) | <0.01 |
| | 甘草酸单胺 | 1[5] | | −10.90(−21.12,−0.68) | 0.04 |
| AST | 硫普罗宁 | 2[11,14] | 固定 | −16.30(−36.43,3.82) | 0.01 |
| | 甘草酸二胺 | 4[7,9,12-13] | 随机 | −43.35(−78.84,−7.87) | 0.02 |
| | 谷胱甘肽 | 2[4,15] | 随机 | −8.53(−21.26,4.20) | 0.19 |
| | 甘草酸单胺 | 1[5] | | −5.00(−14.08,4.08) | 0.28 |
| ALP | 硫普罗宁 | 2[11,14] | 固定 | 1.88(−9.46,13.21) | 0.75 |
| | 甘草酸二胺 | 1[9] | | −12.00(−22.84,−1.16) | 0.03 |
| | 谷胱甘肽 | 1[15] | | 2.70(−12.91,18.31) | 0.73 |
| TBIL | 硫普罗宁 | 2[11,14] | 固定 | −0.80(−2.82,1.22) | 0.44 |
| | 甘草酸二胺 | 4[6-7,9,12] | 随机 | −11.77(−19.43,−4.11) | 0.01 |
| | 谷胱甘肽 | 2[4,15] | 随机 | −5.57(−17.64, 6.51) | 0.37 |
| | 甘草酸单胺 | 1[5] | | −2.70(−5.87,0.47) | 0.10 |
| GGT | 甘草酸二胺 | 1[9] | | −20.00(−35.72,−4.28) | 0.01 |
| ALB | 甘草酸二胺 | 1[8] | | 4.90(2.98,6.82) | 0.01 |
| | 谷胱甘肽 | 1[4] | | 3.31(1.11,5.51) | 0.01 |

2.3.3　不良反应发生率　按照对照组保肝药物的不同种类进行亚组分析，详见图3。Meta分析结果显示，异甘草酸镁组患者不良反应发生率显著低于甘草酸二铵组[RD＝－0.07，95％CI（－0.11，－0.03），$P$<0.01]和复方甘草酸单胺组[RD＝－0.21，95％CI（－0.38，－0.04），$P$＝0.02]，而与硫普罗宁组[RD＝－0.02，95％CI（－0.06，0.02），$P$＝0.26]和谷胱甘肽组[RD＝－0.01，95％CI（－0.08，0.06），$P$＝0.75]比较，差异无统计学意义。

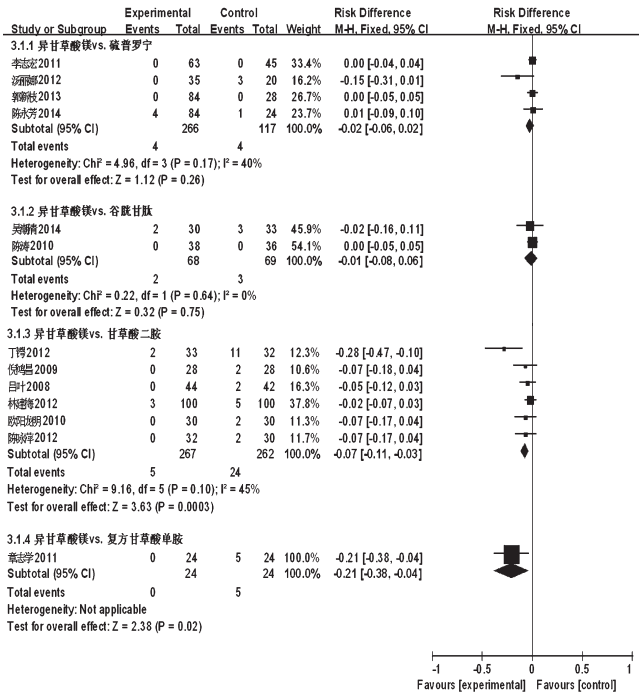


**图3　异甘草酸镁注射液对比其他保肝药物治疗药物性肝损害患者不良反应发生率的Meta分析森林图**

**Fig 3　Forest plot of Meta-analysis of the adverse reactions incidence of Magnesium isoglycyrrhizinate injection versus other hepatoprotective drugs in the treatment of drug-induced liver damage**

## 2.4　发表偏倚分析

选择有效率为指标，以RD值为横坐标，以SE(RD)为纵坐标绘制倒漏斗图，详见图4。由图4可知，图形不对称，相对远离漏斗底部，提示可能存在发表偏倚。

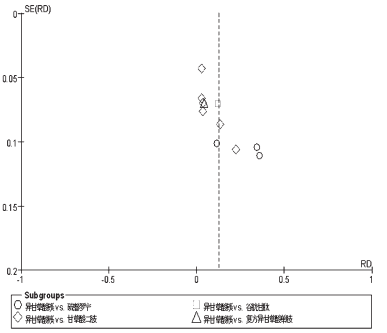


**图4　有效率的倒漏斗图**

**Fig 4　Inverted funnel plot of efficacy rate**

# 3　讨论

本系统评价纳入了13项异甘草酸镁注射液对比其他4种常用保肝药物治疗药物性肝损害的RCT，并依据对照组保肝药物种类的不同进行了亚组分析。Meta分析结果显示，异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损害的有效率显著高于硫普罗宁

和甘草酸二胺，不良反应发生率显著低于甘草酸二铵和复方甘草酸单胺，提示甘草酸镁注射液治疗药物性肝损害的疗效与安全性均优于4种常用保肝药物。

药物及其代谢产物能够与肝脏蛋白质结合，直接损伤或诱导免疫反应，导致肝细胞膜或细胞器膜脂质过氧化，破坏其完整性，最终导致肝细胞坏死。异甘草酸镁注射液能够抑制炎症反应和阻断炎症介质的生成[16-17]，调节免疫功能[18]，减少细胞凋亡，减轻肝脏病理损害[19]。本研究结果显示，异甘草酸镁注射液可使所有亚组中患者的ALT水平和部分亚组中患者的AST、ALP、GGT和TBIL水平明显降低，提示异甘草酸镁可保护肝脏细胞、稳定肝细胞膜，同时对胆道功能也有较好地调节作用。因肝脏是异甘草酸镁注射液的特异性靶器官，且其纯度明显高于其他保肝药物，因此不良反应发生率低，具有良好的安全性。本研究结果显示，异甘草酸镁注射液可使所有亚组中患者的ALT水平、硫普罗宁和甘草酸二胺亚组中患者的AST水平明显降低，提示异甘草酸镁注射液具有保护肝脏细胞、稳定细胞膜的作用。ALP、GGT和TBIL为胆系功能的评价指标，尤其在胆汁淤积、胆管病变中有重要警示作用。本研究结果显示，异甘草酸镁注射液可使患者的ALP、GGT（甘草酸二胺亚组）和TBIL（甘草酸二胺亚组）水平明显降低，这说明异甘草酸镁对胆道功能也有较好地调节作用，这可能与其抗炎、减轻胆管炎性反应有关。同时，异甘草酸镁注射液还能够促进肝脏的合成功能，改善血ALB水平。

本次系统评价的局限性包括：(1)所有纳入文献均提及“随机”，但仅有3篇文献描述随机序列的产生方法[4,11,14]；仅2篇文献采用了分配隐藏[11,14]，因此存在选择性偏倚的可能大。(2)仅3篇文献报道实施研究者和受试者双盲法[5,11,14]，所有文献均未对结局指标评估者实施盲法，因此存在实施偏倚和测量偏倚的可能。(3)多数研究未描述受试者退出或失访情况，未行意向性分析。(4)虽然所有纳入文献均报道试验组和对照组受试者基线资料具有一致性，但细节描述不充分。(5)纳入文献在诊断标准和有效率判定标准方面不统一。(6)倒漏斗图分析显示存在发表偏倚。总之，本次Meta分析纳入研究的总体质量不高，因此导致结果的论证强度有限。未来的研究应采用正确的随机对照和分配隐藏方法，尽可能采用盲法，并严格按照CONSORT声明的要求报道试验过程和研究结果，并遵循临床试验注册原则，提高临床试验的透明性、准确性和完整性。

综上所述，异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损害的疗效与安全性均优于4种常用保肝药物。受纳入研究方法学质量的限制，该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

## 参考文献


[1] 刘士敬.药物性肝损害的流行病学调查[J].中国社区医师，2011，27(37)：10.

[2] Higgins JPT，Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0 [EB/OL].(2011)[2014-11-10]. http://handbook.cochrane.org.

[3] 章志学.异甘草酸镁与复方甘草酸单胺治疗血液肿瘤化疗后药物性肝损害的疗效比较[J].实用临床医药杂志，2011，15(13)：18.

[4] 吴潮清，熊礼佳，贺红光，等.异甘草酸镁治疗难治性肾病综合征患者环磷酰胺所致肝损伤的疗效观察[J].广西医学，2014，36(4)：432.

[5] 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.

[6] 欧阳龙明.异甘草酸镁注射液在治疗药物性肝损伤中的作用[J].实用临床医学，2010，11(12)：36.

[7] 倪鸿昌，契燕燕，冯为东.异甘草酸镁治疗化疗药物性肝损害疗效观察[J].安徽医药，2009，13(9)：1 099.

[8] 吕叶，袁明，林峰，等.异甘草酸镁治疗药物性肝损害44例效果观察[J].交通医学，2008，22(2)：152.

[9] 林健梅，杨仁国，耿晓霞，等.异甘草酸镁治疗药物性肝损害的临床疗效观察[J].四川医学，2012，33(12)：2 076.

[10] 李志宏，郝磊，孔佩艳，等.异甘草酸镁治疗化疗药物性肝损害的临床疗效观察[J].实用临床医药杂志，2011，15(1)：88.

[11] 郭新枝，陈裕，程俊伟，等.异甘草酸镁注射液治疗抗结核药物所致急性肝损伤的临床研究[J].微生物与感染，2013，8(3)：157.

[12] 丁锷.异甘草酸镁治疗何首乌致药物性肝损伤临床分析[J].内蒙古中医药，2012，31(11)：15.

[13] 陈咏萍，姜锡平，常庆华，等.异甘草酸镁治疗药物性肝损害[J].临床荟萃，2012，27(22)：1 993.

[14] 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，2014，3(3)：223.

[15] 陈涛，邓永聪.异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎临床疗效观察[J].中国社区医师，2010，12(13)：45.

[16] Takei M，Kobayashi M，Herndon DN，*et al*. Glycyrrhizin inhibits the manifestations of anti-inflammatory responses that appear in association with systemic inflammatory response syndrome（SIRS）-like reactions [J]. *Cytokine*，2006，35(5/6)：295.

[17] Schröfelbauer B，Raffetseder J，Hauner M，*et al*. Glycyrrhizin，the main active compound in liquorice，attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signaling [J]. *Biochem J*，2009，421(3)：473.

[18] Wang CY，Kao TC，Lo WH，*et al*. Glycyrrhizic acid and 18 β-glycyrrhetinic 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)：7 726.

[19] 童光东，陈思暖，魏春山，等.慢性乙型肝炎患者单用抗炎保肝药物治疗的长期随访结果[J].中华肝脏病杂志，2011，19(9)：701.



（收稿日期：2014-12-08　修回日期：2015-09-24）

（编辑：申琳琳）