

- [1] 郝丽. 肾性高血压的发病机制及诊治进展[J]. 安徽医学, 2005, 26(1): 3-4.
- [2] 孙丽艳. 肾性高血压的治疗体会[J]. 中华临床医学研究杂志, 2007, 13(15): 2157.
- [3] 张金声, 张兆星. 肾性高血压的药物治疗[J]. 医药导报, 2004, 23(3): 175.
- [4] 中国高血压防治指南起草委员会. 2004 年中国高血压防治指南(实用本)[J]. 高血压杂志, 2004, 12(6): 483-486.
- [5] Szucs TD, Sandoz MS, Keusch GW. The cost-effectiveness of losartan in type 2 diabetics with nephropathy in Switzerland - an analysis of the RENAAL study[J]. Swiss Med Wkly, 2004, 134: 440-447.
- [6] Littlewood KJ, Greiner W, Dominique B, *et al.* Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis[J]. BMC Nephrology, 2007, 8(1): 9.
- [7] 刘宁, 黄雯. 三种降压药物在治疗肾实质性高血压中的应用[J]. 医学综述, 2007, 13(19): 1509-1511.
- [8] 张敬法, 刘镜军. 药物经济学研究的意义和对策[J]. 齐鲁药事, 2004, 23(10): 13-15.

[收稿日期] 2011-07-20

复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效和对一氧化氮的影响

王广征, 王蓓, 刘淑云 (聊城市传染病医院药学部, 山东 聊城 252056)

[摘要] 目的: 观察复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎肝硬化的临床疗效和对 NO 的影响。方法: 选择 110 例慢性乙型肝炎肝硬化患者, 随机分为治疗组 55 例, 对照组 55 例。对照组进行保肝综合治疗, 治疗组在保肝综合治疗的基础上加用复方甘草酸苷, 12 周为一疗程。观察患者临床症状, 检测肝功能、Child-pugh 计分、肝纤维化指标, 行超声检查, 检测血清中 NO、cNOS、iNOS 含量。结果: 治疗组患者 ALT、AST、ALB、TBIL、Child-pugh 计分、肝纤维化指标 HA、LN、PCⅢ、IVC 改善明显优于对照组; B 超检查, 门静脉内径和脾脏厚度改善优于对照组; 血清中 NO 和 iNOS 含量明显降低。结论: 复方甘草酸苷可用于慢性乙型肝炎肝硬化患者的治疗。

[关键词] 复方甘草酸苷; 慢性乙型肝炎肝硬化; 临床观察; 一氧化氮

[中图分类号] R969 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2012)01-0043-03

Clinical observations and influence on NO of compound glycyrrhizin on cirrhotic patients following chronic hepatitis B

WANG Guang-zheng, WANG Bei, LIU Shu-yun (Liaocheng Infectious Disease Hospital, Shandong Liaocheng 252056, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical effects and the influence on NO of compound glycyrrhizin on cirrhotic patients following chronic hepatitis B. **METHODS** 110 patients were randomly divided into two groups, the control group received combined therapy, the study group received compound glycyrrhizin additionally, the treatment cycle was 12 weeks. Clinical symptoms, hepatic function, Child-pugh score, fibrotic parameters were observed; ultrasonic inspection was done; NO, cNOS, iNOS were tested. **RESULTS** After treatment, the results of ALT, AST, ALB, TBIL, Child-pugh score, HA, LN, PCⅢ and IVC; the thickness of inner diameter of portal vein and spleen were all better than that of the control group. The level of NO and iNOS decreased greatly. **CONCLUSION** Compound glycyrrhizin was effective on cirrhotic patients following chronic hepatitis B.

KEY WORDS: compound glycyrrhizin; hepatic cirrhotic following chronic hepatitis B; clinical observations; NO

肝硬化(liver cirrhosis)是一种常见的慢性肝病,可由一种或多种原因引起,肝脏呈进行性、弥漫性病变。慢性乙型肝炎是肝硬化发病的主要原因之一。近年来笔者应用复方甘草酸苷注射液治疗慢性乙型肝炎肝硬化,并研究其对患者血液中 NO 及 NOS 的影响,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2009 年 3 月—2011 年 2 月,我院门诊或住院的慢性乙型肝炎肝硬化 110 例患者入选,所有患者均符合 2000 年西安第十次全国病毒性肝炎肝病学术会议讨论修订的《病毒性肝炎防治方案》中有关肝炎肝硬化的诊断标准。其中男 85 例,女 25 例,年龄 26~66 岁,Child-pugh 分级在 A、B

[作者简介] 王广征,男,主管药师,电话:0635-6972656, E-mail:15339949196@163.com

级。试验方案经伦理委员会批准后实施。经患者知情同意,按随机数字表法随机分为治疗组和对照组。治疗组 55 例,其中男 40 例,女 15 例;平均年龄(36±5)岁;Child A 级 12 例,B 级 48 例;对照组 55 例,其中男 45 例,女 10 例;平均年龄(38±7)岁;Child A 级 11 例,B 级 39 例。2 组患者在性别、年龄、病情等差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 2 组均合用血清白蛋白、维生素,禁饮酒等常规护肝措施,予高热量、高蛋白、低脂等营养支持(肝功能损害严重或血氨偏高有发生肝性脑病倾向者暂时限制蛋白质摄入);治疗组加用复方甘草酸苷注射液(日本米诺发源制药株式会社,批准文号 H20080264),80 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注,qd,12 周为一疗程。

1.3 观察指标 (1)观察患者临床症状如肝区疼痛、腹胀、乏力、纳差、黄疸等;(2)检测肝功能、Child-pugh 计分、肝纤维化指标;(3)彩色多普勒超声仪检查;(4)比色法检测血清中 NO,cNOS,iNOS(试剂盒购自南京建成生物工程研究所);(5)检测血尿常规和肾功能,记录治疗过程中任何可能与用药有关的不良反应。

1.4 统计学处理 运用 SPSS 13.0 软件包分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 各组患者均生存至研究结束,临床症状如肝区疼痛、腹胀、乏力、纳差、黄疸均得到明显改善。治疗组 1 例、对照组 2 例因并发感染再住院,治疗组和对照组各 1 例因并发消化道出血再住院,予对症处理、综合治疗控制。其余患者未发现明显不良反应。

2.2 肝功能、肝纤维化指标比较 治疗后,2 组患者肝功能、Child-pugh 计分和肝纤维化指标等均得到不同程度改善,且治疗组大部分指标的改善优于对照组,见表 1。

2.3 超声检查结果变化 治疗后,2 组患者肝实质回声增强、增粗,分布不均匀的程度也有不同程度减轻;治疗组门静脉内径和脾脏厚度改善优于对照组,见表 2。

2.4 血清 NO,cNOS,iNOS 变化 治疗后,患者血清中 cNOS 含量无明显改变,治疗组 NO 和 iNOS 含量明显降低,且与对照组均有显著性差异,见表 3。

3 讨论

慢性乙型肝炎后肝硬化病理发展的基本特征是肝细胞坏死、再生和肝纤维化^[1],一方面导致肝功能

表 1 患者治疗前后肝功能、肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Tab 1 Comparison of hepatic function, fibotic parameters before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 55$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT/U·L ⁻¹	179.4±45.1	55.8±21.2 ^{bc}	183.2±37.4	78.9±30.1 ^b
AST/U·L ⁻¹	165.0±28.3	66.2±17.7 ^{bc}	170.2±33.5	83.2±24.0 ^b
GCT/U·L ⁻¹	83.2±25.7	50.7±14.5 ^b	85.2±20.4	57.3±18.4 ^b
ALB/g·L ⁻¹	30.7±7.9	38.2±7.2 ^{ac}	31.5±8.5	33.3±5.9
TBIL/ μ mol·L ⁻¹	58.3±17.8	36.0±12.2 ^{bc}	60.7±13.4	46.1±10.3 ^a
Child-pugh 计分	9.5±1.3	7.4±1.6 ^{bc}	9.4±1.0	8.5±1.8 ^a
HA/mg·L ⁻¹	341.8±71.7	132.3±33.4 ^{bd}	345.0±59.2	226.6±40.6 ^b
IVC/mg·L ⁻¹	469.0±133.8	262.3±63.6 ^{bc}	445.7±149.7	336.6±74.7 ^b
PCIII/mg·L ⁻¹	258.4±41.1	169.3±27.9 ^{bd}	265.7±53.4	213.6±50.6 ^a
LN/mg·L ⁻¹	290.7±50.9	148.2±39.0 ^{bc}	275.8±66.0	187.7±56.5 ^b

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;治疗组与对照组相比,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 2 患者治疗前后超声检查结果比较(cm, $\bar{x} \pm s, n = 55$)

Tab 2 Comparison of ultrasonic inspection before and after treatment(cm, $\bar{x} \pm s, n = 55$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
门静脉内径	1.56±0.20	1.41±0.19 ^{ac}	1.59±0.14	1.53±0.17 ^a
脾脏长径	13.0±0.6	12.68±0.30 ^a	13.2±0.5	12.9±0.4 ^a
脾脏厚度	5.2±0.4	4.56±0.28 ^{bc}	5.21±0.30	4.78±0.17 ^a
脾静脉宽度	0.71±0.10	0.62±0.15 ^a	0.68±0.19	0.65±0.13

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;治疗组与对照组相比,^c $P < 0.05$

表 3 患者血清 NO,cNOS,iNOS 比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

Tab 3 Comparison of NO, cNOS, iNOS level before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 55$)

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NO/ μ mol·L ⁻¹	53.7±9.6	34.0±15.6 ^{bc}	50.3±12.0	43.7±14.1 ^a
cNOS/U·mL ⁻¹	65.7±15.0	75.0±19.5	66.4±20.5	71.7±18.0
iNOS/U·mL ⁻¹	104.0±26.4	70.1±12.0 ^{ac}	100.1±21.8	83.3±16.4 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;治疗组与对照组相比,^c $P < 0.05$

严重损伤,另一方面肝脏微循环受损,门脉阻力增大。因此治疗重点是减轻炎症,抗纤维化,改善肝功能,恢复微循环等。

NO 是一种具有多种生物活性的无机小分子,由 L-精氨酸在 NOS 的作用下催化生成,NOS 是其重要的限速酶。目前已确定的 NOS 有 3 种,神经原型 NOS(nNOS)、内皮型 NOS(eNOS)和诱导型 NOS(iNOS),前 2 种酶合称为原生型 NOS(cNOS),受 Ca²⁺、钙调蛋白(CaM)调节,在静息期细胞表达,产生少量生理水平的 NO,有利于松弛血管平滑肌等;iNOS 为 Ca²⁺-CaM 非依赖型,病理情况下,受到 LPS、细胞因子等的作用,iNOS 快速合成大量 NO,表现出明显细胞毒作用,成为重要的炎症因子,发挥特定的病理调节作用。囿于实验条件等因素,本文只检测了患者血液中 NO、cNOS 和

iNOS 的含量。

复方甘草酸苷是由甘草酸、甘氨酸、半胱氨酸等组成的复合制剂,其中甘草酸苷是从中药甘草中提取的有效成分,具有保护肝细胞膜、抗炎、免疫调节、类固醇样作用;抑制病毒增殖,灭活病毒;减轻肝损伤过程中细胞因子如 NO、TNF- α 等产生;还能抑制 I、III 型前胶原的表达而降低肝纤维化程度,抑制肝星状细胞的增殖而降低胶原产生等^[2-4],广泛应用于慢性肝炎、肝纤维化等的治疗。本文的研究结果表明,复方甘草酸苷联合常规保肝护肝治疗,患者肝功能指标 ALT、AST、ALB、TBIL 明显好转,Child-pugh 计分明显降低,肝纤维化指标 HA、LN、PCIII、IV 明显下降,优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);彩色多普勒超声检查表明,治疗组患者门静脉内径和脾脏明显降低($P < 0.05$),肝实质回声增强、增粗,分布不均匀的程度也有不同程度减轻。血液中 NO 及 NOS 测定结果表明,治疗组患者 NO、iNOS 明显降低。多数研究表明,肝硬化患者体内 NO 含量明显增高^[5],但对 NOS 的变化报道不一,Goh BJ 等通过竞争性 PCR、蛋白质印迹、免疫组化等方法测定 NOSmRNA 及蛋白在肝脏的表达发现,与健康组相比,肝硬化患者 iNOS 和 nNOSmRNA 及蛋白在肝脏表达无改变,eNOSmRNA 及蛋白表达上调,并推测是肝内高血压直接促进肝脏 eNOS 升高^[6]。Ferguson JW 等发现肝硬化腹水患者外周静脉血中 NO 和 iNOS 含量明显升高,使用高度选择性受体拮抗剂 1400 W 可引起硬化患者外周血管收缩,但对健康对照组无作用,表明此时患者外周血中是 iNOS 含量明显增多,直接催化合成大量的 NO,并认为高浓度的 iNOS 有助于调节外周血管紧张度(vascular tone),缓解肝硬化时的高动力性循环状态(hyperdynamic circulation)^[7]。李睿等发现肝硬

化患者门静脉血与外周血中 iNOS 含量明显升高,肝组织中 iNOSmRNA 及蛋白表达增强,且随着肝脏病变的加重表达逐渐增加^[8]。笔者认为,生理条件下,少量的 NO 可发挥血管舒张等生理作用;肝硬化时,iNOS 激活,长时间过度表达,生成大量 NO,可造成线粒体等损伤,长期高水平 NO 对细胞毒性作用大于保护作用,进一步促进肝硬化的发展;治疗组患者血液中 NO 和 iNOS 含量降低,提示此时炎症反应和组织损伤均得到一定程度改善。

本文研究结果为复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎肝硬化提供了一定实验依据,但其确切作用机制仍有待进一步的系统研究。

参考文献:

- [1] 吴茂盛. 硫普罗宁治疗肝硬化的临床疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(8): 491-492.
- [2] 钟建平. 复方甘草酸苷联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标的影响[J]. 医药导报, 2007, 26(12): 1431-1433.
- [3] 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.
- [4] Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds[J]. Phytother Res, 2008, 22(6): 709-724.
- [5] Annie-Jeyachristy S, Geetha A, Surendran R, et al. Level of nitrated proteins in the plasma, platelets and liver of patients with liver cirrhosis[J]. Redox Rep, 2009, 14(6): 259-266.
- [6] Goh BJ, Tan BT, Hon WM, et al. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(4): 588-594.
- [7] Ferguson JW, Dover AR, Chia S, et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites[J]. Gut, 2006, 55(4): 542-546.
- [8] 李睿, 张宁, 赵瑾, 等. iNOS/NOS 体系在慢性肝炎及肝硬化患者中的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(7): 664-668.

[收稿日期] 2011-07-30

氨酚羟考酮片与盐酸羟考酮缓释片在晚期癌痛治疗的药物经济学分析

郭永谊¹, 吕维泽², 刘增香³, 张红雨² (中山大学第五附属医院, 1 药学部, 2 肿瘤科, 3 儿科, 广东 珠海 519000)

[摘要] 目的:评价氨酚羟考酮片与盐酸羟考酮缓释片治疗晚期癌痛患者镇痛的成本-效果,为临床合理用药提供指导。方法:选取晚期癌痛患者 148 例,其中氨酚羟考酮组 73 例,羟考酮缓释片组 75 例,比较用药 4 周后的镇痛疗效、不良反应及治疗成本,并进行成本-效果分析。结果:氨酚羟考酮组和羟考酮缓释片组镇痛治疗总有效率分别为 86.3%, 和 90.7%, 2 组间疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),成本/效果比(C/E)分别为 16.3 和 26.3,氨酚羟考酮组的不良反应发生率较羟考酮缓释片组低。结论:氨酚羟考酮片和盐酸羟考酮缓释片用于治疗晚期癌痛患者镇痛疗效相当,氨酚羟考酮片治疗成本较低,是晚期癌痛患者镇痛治疗的较佳方案。

[作者简介] 郭永谊,女,大学,主管药师,电话:0756-2528776 [通讯作者] 张红雨,男,博士,主任医师,电话:0756-2528020, E-mail: sb013456@163.com