

• 论 著 •

# 异甘草酸镁对胃肠道肿瘤化疗患者肝功能的保护作用研究

黄景慧, 尤冬山, 陈欣, 周芸娜, 陈爱民<sup>△</sup>

(安徽省滁州市第一人民医院 239000)

**摘要:**目的 分析异甘草酸镁对胃肠道肿瘤化疗患者的肝功能保护作用。方法 于 2012 年 4 月至 2015 年 12 月, 将 168 例胃肠道肿瘤化疗患者随机分为观察组和对照组, 每组各 84 例。观察组患者给予异甘草酸镁治疗, 对照组患者给予谷胱甘肽治疗。同时将观察组分为观察 A 组和观察 B 组, 每组各 24 例; 将对照组分为对照 A 组和对照 B 组, 每组各 24 例。观察 A 组、对照 A 组患者按 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂(FOLFOX4)方案治疗。观察 B 组、对照 B 组按卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)方案治疗。比较各组患者治疗后肝功能异常发生情况及治疗前后肝功能指标变化情况。结果 经相应治疗后, 观察组患者肝功能异常总发生率低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组和对照组肝功能指标水平均较治疗前明显提高( $P < 0.05$ ), 且对照组治疗后肝功能指标水平明显高于观察组( $P < 0.05$ ); 观察 A 组与对照 A 组肝功能指标水平均较治疗前明显提高( $P < 0.05$ ), 且对照 A 组治疗后肝功能指标水平高于观察 A 组( $P < 0.05$ ); 观察 B 组与对照 B 组肝功能指标水平均较治疗前明显提高( $P < 0.05$ ), 且对照 B 组治疗后肝功能指标水平高于观察 B 组( $P < 0.05$ )。结论 异甘草酸镁对胃肠道肿瘤化疗患者肝功能的保护效果较佳, 可明显改善患者肝功能, 值得临床推广应用。

**关键词:** 胃肠道肿瘤; 化疗; 异甘草酸镁; 肝功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)11-1485-03

## Effects of magnesium isoglycyrrhizinate on liver function of patients with gastrointestinal cancer following chemotherapy

HUANG Jinghui, YOU Dongshan, CHEN Xin, ZHOU Yun'na, CHEN Aimin<sup>△</sup>

(Department of Internal Medicine-Oncology, the First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui 239000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of magnesium isoglycyrrhizinate on liver function of patients with gastrointestinal cancer following chemotherapy. **Methods** From Apr. 2012 to Dec. 2015, a total of 168 cases of patients with gastrointestinal cancer following chemotherapy were enrolled, and were randomly divided into observation group (84 cases) and control group (84 cases). Each of the two groups was divided into A group (42 cases) and B group (42 cases) according to the treatment methods. Patients of observation group (including observation A group and observation B group) were treated with magnesium isoglycyrrhizinate, while patients of control group (including control A group and control B group) were treated with glutathione. Patients of A group (including observation A group and control A group) were treated with FOLFOX4 regimen, while patients of B group (including observation B group and control B group) were treated with XELOX regimen. The incidence of abnormal liver function and changes of the levels of liver function of each group were analyzed and compared. **Results** After the appropriate treatment, the abnormal rate of liver function of observation group were significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of liver function parameters in observation group and control group were all significantly increased ( $P < 0.05$ ), and those in control group were higher than observation group ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of liver function parameters in observation A group and control A group were all significantly increased ( $P < 0.05$ ), and those in control A group were higher than observation A group ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of liver function parameters in observation B group and control B group were all significantly increased ( $P < 0.05$ ), and those in control B group were higher than observation B group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate could be with protection effects on liver function of patients with gastrointestinal cancer following chemotherapy, which might be worthy of promotion.

**Key words:** gastrointestinal cancer; chemotherapy; magnesium isoglycyrrhizinate; liver function

胃肠道肿瘤是临床常见肿瘤, 发病率较高, 并呈逐年上升趋势。常用肿瘤治疗方法包括化学药物治疗(化疗)、放射线治疗(放疗)及手术切除等, 近期疗效较佳, 但远期疗效不理想。新型肿瘤治疗药物能够在一定程度上改善胃肠道肿瘤患者的预后, 但由于治疗药物具有细胞毒性作用, 在杀伤肿瘤细胞的同时, 也会损伤正常细胞, 因此仍存在诱发不良反应的风险, 并以肝损伤最为常见<sup>[1-2]</sup>。胃肠道肿瘤化疗以铂类联合嘧啶类治疗方案为主, 包括 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂(FOLFOX4)方案、卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)方案等, 但均可造成一定程度的肝损伤。本研究分析了异甘草酸镁对化疗药物肝损伤的

改善作用, 并与同谷胱甘肽进行了比较。现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 4 月至 2015 年 12 月于本院接受治疗的胃肠道肿瘤化疗患者 168 例, 随机分为观察组和对照组, 每组各 84 例。纳入标准: 经组织病理学检查确诊为胃肠道肿瘤; 年龄超过 18 周岁, 预计生存期超过 3 个月; 研究开始前, 肝功能指标均处于正常水平; 患者及其家属签署知情同意书, 同意参与本次研究。排除标准: 合并其他类型肿瘤; 合并脂肪肝、肝炎或其他类型肝病; 肝功能指标异常; 合并严重的心血管系统、

肾脏或其他器质性病变。每组患者根据治疗方案不同分为 A、B 组,即:观察 A 组、观察 B 组、对照 A 组、对照 B 组。观察 A 组患者 42 例,男 23 例、女 19 例,年龄 29~70 岁,平均(58.3±3.1)岁,包括胃癌 24 例、肠癌 18 例。观察 B 组患者 42 例,男 25 例、女 17 例,年龄 30~72 岁,平均(58.9±3.6)岁,包括胃癌 22 例、肠癌 20 例。对照 A 组患者 42 例,男 21 例、女 21 例,年龄 31~70 岁,平均(59.1±3.8)岁,包括胃癌 23 例、肠癌 19 例。观察 B 组患者 42 例,男 24 例、女 18 例,年龄 30~68 岁,平均(59.5±3.0)岁,包括胃癌 21 例、肠癌 21 例。以上 4 组患者性别构成、年龄及疾病分类等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有一定的可比性。本研究经医院伦理委员会审议通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)观察组(包括观察 A 组、观察 B 组):自化疗第 1 天进行异甘草酸镁治疗。0.2 g 异甘草酸镁(250 mL 10%葡萄糖注射液)静脉滴注,每天 1 次,连续治疗 1 周。(2)对照组(包括对照 A 组、对照 B 组):自化疗第 1 天进行谷胱甘肽治疗。1.2 g 谷胱甘肽(250 mL 5%葡萄糖注射液)静脉滴注,每天 1 次,连续治疗 1 周。(3)A 组(包括观察 A 组、对照 A 组):采用 FOLFOX4 方案治疗。奥沙利铂(85 mg/m<sup>2</sup>,首日使用,静脉滴注),5-氟尿嘧啶(400 mg/m<sup>2</sup>,第 1、2 日使用,静脉滴注),每 2 周进行 1 次化疗。(4)B 组(包括观察 B 组、对照 B 组):采用 XELOX 方案治疗。奥沙利铂(130 mg/m<sup>2</sup>,首日使用,静脉滴注),卡培他滨(1 000 mg/m<sup>2</sup>,第 1~14 日使用,口服,每天 2 次),每 3 周进行 1 次化疗。

1.2.2 观察指标 于治疗开始前 1 天及治疗结束后 1 天采集患者晨起空腹静脉血 5 mL,2 500 r/min 离心 10 min,分离血清标本。采用日本岛津公司 CL-7300 型全自动生化分析仪及上海科华公司试剂进行肝功能指标检测,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)及总胆红素(TBil)。

1.2.3 肝损伤评价标准 根据世界卫生组织(WHO)制定的抗肿瘤药物急性与亚急性毒性反应分级标准进行肝损伤评

价<sup>[3]</sup>,具体分为 5 级。0 度:肝功能指标水平不高于正常值上限(ULN)的 1.25 倍。I 度:肝功能指标水平为 ULN 的 1.26~2.5 倍。II 度:肝功能指标水平为 ULN 的 2.5~5.0 倍。III 度:肝功能指标水平为 ULN 的 5.1~10.0 倍。IV 度:肝功能指标水平高于 ULN 的 10 倍。肝功能指标 ULN:ALT 40 U/L,AST 35 U/L,ALP 135 U/L,TBil 26 μmol/L。上述 4 个指标中,当有 1 个达到相应等级标准,即判为肝功能异常。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用卡方检验。显著性检验水平  $\alpha=0.05$ , $P<0.05$  判为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝功能异常发生情况组间比较 经相应治疗后,观察组患者肝功能异常总发生率低于对照组( $P<0.05$ ),详见表 1。

2.2 治疗前后肝功能指标水平比较 经相应治疗后,观察组、对照组患者肝功能指标水平均较治疗前明显升高( $P<0.05$ ),且治疗后对照组肝功能指标水平高于观察组( $P<0.05$ ),详见表 2。经相应治疗后,观察 A 组与对照 A 组肝功能指标水平均较治疗前明显提高( $P<0.05$ ),且对照 A 组治疗后肝功能指标水平高于观察 A 组( $P<0.05$ ),详见表 3。经相应治疗后,观察 B 组与对照 B 组患者肝功能指标水平均较治疗前明显升高( $P<0.05$ ),且对照 B 组治疗后肝功能指标水平高于观察 B 组( $P<0.05$ ),详见表 4。

表 1 患者肝功能异常发生情况组间比较[n(%)]

组别	n	0 度肝损伤	I 度肝损伤	合计
观察组	84	8(9.5)	1(1.2)	9(10.7)
对照组	84	16(19.0)	7(8.3)	23(27.4)
$\chi^2$	—	3.111	4.725	7.566
P	—	0.078	0.030	0.006

注:—表示无数据。

表 2 观察组与对照组患者治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μmol/L)
观察组	84	治疗前	23.16±5.71	20.04±2.19	66.43±9.81	11.25±1.73
		治疗后	36.33±5.27	24.58±2.51	126.30±18.74	14.29±2.08
对照组	84	治疗前	22.87±5.48	19.77±2.24	67.02±9.63	10.89±1.54
		治疗后	41.42±5.79	28.38±3.64	147.91±20.36	17.57±2.21
观察组内治疗前后比较(t/P)	—	—	15.534/0.000	12.491/0.000	25.941/0.000	10.299/0.000
对照组内治疗前后比较(t/P)	—	—	21.326/0.000	18.463/0.000	32.917/0.000	22.729/0.000
治疗后组间比较(t/P)	—	—	5.959/0.000	7.877/0.000	7.157/0.000	9.905/0.000

注:—表示无数据。

表 3 观察 A 组与对照 A 组患者治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μmol/L)
观察 A 组	42	治疗前	22.97±5.13	20.01±2.28	66.18±9.53	10.67±1.44
		治疗后	35.91±5.27	25.34±2.41	113.14±14.58	14.03±1.42
对照 A 组	42	治疗前	21.79±5.43	19.92±2.42	67.03±9.25	10.34±1.24
		治疗后	39.80±5.58	27.14±3.60	121.06±11.25	16.27±1.46
观察 A 组内治疗前后比较(t/P)	—	—	11.403/0.000	10.412/0.000	17.472/0.000	10.767/0.000
对照 A 组内治疗前后比较(t/P)	—	—	14.991/0.000	10.787/0.000	24.042/0.000	20.063/0.000
治疗后组间比较(t/P)	—	—	3.285/0.001	2.693/0.004	2.787/0.003	7.128/0.000

注:—表示无数据。

表 4 观察 B 组与对照 B 组患者治疗前后肝功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	TBil( $\mu$ mol/L)
观察 B 组	42	治疗前	23.75 $\pm$ 5.59	20.13 $\pm$ 2.30	67.87 $\pm$ 9.17	11.50 $\pm$ 1.73
		治疗后	36.64 $\pm$ 5.76	24.23 $\pm$ 3.27	131.49 $\pm$ 15.12	15.04 $\pm$ 1.42
对照 B 组	42	治疗前	23.25 $\pm$ 5.87	19.58 $\pm$ 2.53	66.94 $\pm$ 9.76	11.21 $\pm$ 1.90
		治疗后	41.82 $\pm$ 5.58	29.93 $\pm$ 4.07	149.26 $\pm$ 14.66	17.82 $\pm$ 1.73
观察 B 组内治疗前后比较(t/P)	—	—	10.408/0.000	6.646/0.000	23.316/0.000	10.250/0.000
对照 B 组内治疗前后比较(t/P)	—	—	14.860/0.000	13.997/0.000	30.292/0.000	16.671/0.000
治疗后组间比较(t/P)	—	—	4.186/0.000	7.075/0.000	5.468/0.000	8.050/0.000

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

目前常用的胃肠道肿瘤化疗药物具有细胞毒性作用,在杀伤肿瘤细胞的同时,也可造成正常细胞损伤,从而引发各种不良反应,其中以肝损伤最为常见。肝脏是重要的解毒器官,在药物代谢方面具有重要作用,但也易受到药物及其代谢产物造成的损伤<sup>[4-5]</sup>。药源性肝损伤在抗肿瘤药物治疗中较为常见,可导致治疗周期的延长,影响患者预后。即使胃肠道肿瘤患者肝功能指标在化疗前处于正常水平,在抗肿瘤治疗后,亦可出现不同程度的肝损伤。因此,改善胃肠道肿瘤化疗患者肝功能具有重要的临床意义。

相关研究显示,化疗药物诱发肝损伤的机制包括如下方面<sup>[6-9]</sup>。(1)药物进入体内后,以抗原形式激活免疫功能,介导产生相应的细胞毒性物质、免疫复合物等,造成肝细胞损伤,使患者出现胆汁淤积、肝细胞坏死等肝损伤不良反应。(2)肿瘤患者体内药物代谢酶活性明显下降,无法对化疗药物进行正常的代谢,导致药物及其代谢产物大量积累,对肝细胞产生直接的毒性作用,引起肝细胞代谢功能异常,导致胆汁淤积及细胞坏死等肝损伤不良反应。化疗药物导致的肝损伤主要包括肝细胞脂肪变性、肝细胞坏死、肝脏血管损伤及肝内胆汁淤积等,严重影响肿瘤治疗效果及患者预后。由此可见,对肿瘤化疗患者进行相应的肝脏保护治疗十分必要。

谷胱甘肽对药源性肝损伤具有较好的疗效,其作用机制主要是通过抑制疏水性胆酸引起的细胞毒性作用,从而对肝细胞膜起到相应的保护作用,提高肝细胞膜的稳定性,同时还可降低氨基转移酶水平,最终达到保护肝脏的效果<sup>[10-11]</sup>。异甘草酸镁是一种新型的肝脏保护剂,具有多方面的作用,具有起效快、分布迅速及半衰期长等特点。此外,异甘草酸镁还具有一定的抗氧化、抗纤维化及抗细胞凋亡等作用。本研究结果显示,经过相应的治疗后,观察组患者肝功能异常总发生率明显低于对照组患者( $P < 0.05$ ),且观察组患者肝功能指标变化幅度更小,提示异甘草酸镁对接受 FOLFOX4 方案和 XELOX 方案治疗的胃肠道肿瘤患者肝功能的保护效果优于谷胱甘肽。其作用机制可能为:异甘草酸镁具有一定的免疫调节作用,能够有效改善炎症状态,抑制肝细胞炎症,减少及避免肝细胞坏死,从而避免及缓解肝损伤;异甘草酸镁还可通过抗氧化作用抑制肝脏组织的氧化应激反应,从而在一定程度上起到保护肝脏的作用<sup>[12-13]</sup>。

综上所述,异甘草酸镁可有效保护胃肠道肿瘤化疗患者的肝脏功能,缓解肝损伤,具有重要的临床意义,值得临床推广应用。

### 参考文献

[1] 张丽娜,郭卫东.抗肿瘤药物引起的肝损伤[J].世界最新

医学信息文摘,2016,16(39):29-30,40.

[2] 程多,姜军,赵君慧.化疗药物引起的药物性肝损伤的研究进展[J].医学信息,2015,28(7):356-357.

[3] 项威,陈东,胡继良,等.贝伐单抗联合化疗治疗复发高级别胶质瘤的疗效观察及安全性分析[J].临床神经外科杂志,2015,16(4):269-273.

[4] 蒋波涛,李福兵,廖建生,等.药物性肝损害 146 例临床分析[J].中西医结合肝病杂志,2014,24(2):91-93.

[5] Bjornsson ES, Gunnarsson BI, Grondal GA, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3): 602-608.

[6] 郭秀丽,姚士伟,张峻,等.异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗化疗药物性肝损伤临床疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2014,21(6):575-578.

[7] Reissfelder C, Brand K, Sobiegalla JA, et al. Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases[J]. Surgery, 2014, 155(2):245-254.

[8] Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T. Evaluation and management of hepatic injury induced by oxaliplatin-based chemotherapy in patients with hepatic resection for colorectal liver metastasis[J]. Hepatol Res, 2014, 44(1): 59-69.

[9] 刘东芳,张宝琴,赵晓亮,等.天晴甘平对恶性淋巴瘤综合化疗后肝功能保护的临床研究[J].海南医学,2015,26(23):3448-3451.

[10] 孙元珏,祁伟祥,姚阳.还原型谷胱甘肽与肿瘤化疗相关性肝损伤的防治[J].中国肿瘤,2015,24(1):57-63.

[11] 杨清清.还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗急性药物性肝损伤的疗效分析[J].现代医药卫生,2016,32(15):2379-2380.

[12] 唐旻,舒畅,朱小鹏.异甘草酸镁在胃肠道肿瘤肝转移化疗时保护肝作用的临床研究[J].陕西医学杂志,2016,45(9):1237-1239.

[13] 王辉,封芳,王小平,等.异甘草酸镁预防胃癌化疗后肝损伤的临床研究[J].世界临床药物,2013,34(9):535-538.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-03-11)