

· 药物与临床 ·

异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤疗效的 Meta 分析

阮 军^a, 尹 恒^b, 寇国先^a, 刘茗心^a, 杨蕊西^a (四川省绵阳市中心医院: a. 感染科; b. 肾病科; 四川 绵阳 621000)

[摘要] **目的** 用 Meta 分析评价异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤的疗效。**方法** 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普网 (VIP)、万方数据库、PubMed、EMbase 与 Cochrane Library, 并辅以其他检索方法, 纳入异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤患者的随机对照试验 (RCTs), 检索截至日期为 2019 年 4 月。按照纳入和排除的标准由 2 名研究人员分别独立筛选文献、处理资料与评价所纳入文献的质量。Meta 分析结果采用 RevMan 5.2 软件处理。**结果** 本研究全部纳入了 10 个 RCTs, 一共有 823 名患者。Meta 分析结果表明: ①异甘草酸镁可以有效治疗结核药物所致的肝损伤患者, 具有统计学差异; ②异甘草酸镁治疗结核药物性肝损伤时可有效改善患者的丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平、总胆红素 (TBil) 水平, 与对照组比较, 差异有统计学意义。**结论** 异甘草酸镁可以有效地治疗抗结核药物所致的肝损伤患者, 并促进肝功能快速恢复, 但仍需更多高质量的临床研究来进一步证明。

[关键词] 异甘草酸镁; 药物性肝损伤; Meta 分析

[中图分类号] R575

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2019)04-0375-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.018

A Meta-analysis on magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of antituberculosis drug-induced liver injury

RUAN Jun^a, YIN Heng^b, KOU Guoxian^a, LIU Mingxin^a, YANG Ruixi^a (Sichuan Mianyang Central Hospital; a. Department of infectious; b. Department of nephrology; Mianyang 621000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the therapeutic effects of magnesium isoglycyrrhizinate in patients with antituberculosis drug-induced liver injury. **Methods** The literatures related to randomized controlled trials (RCT) of magnesium isoglycyrrhizinate treatment in patients with antituberculosis drug-induced liver injury were retrieved from CNKI, VIP, WanFang database, PubMed, EMbase and Cochrane Library. The collected literatures were published before April 2019. Based on the inclusive and exclusive criteria, the literatures were screened, and data were extracted by two researchers independently. Meanwhile the quality of the included studies was assessed. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** 823 patients with antituberculosis drug-induced liver injury in ten RCT were enrolled. The meta-analysis demonstrated, a) compared with control group, the early-stage administration of magnesium isoglycyrrhizinate can effectively treat liver injury caused by antituberculosis drugs with statistical significance, and b) magnesium isoglycyrrhizinate can significantly reduce the alanine aminotransferase level and improve the total bilirubin level during the treatment. **Conclusion** Magnesium isoglycyrrhizinate administration is an effective treatment for liver injury caused by antituberculosis drugs although more high-quality researches are needed for further verification.

[Key words] magnesium isoglycyrrhizinate; drug-induced liver injury; Meta-analysis

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]。DILI 是最常见和最严重的药物不良反应之一, 重者可致急性肝衰竭甚至死亡^[2]。目前全球已知有 1100 多种上市药物

具有潜在的肝毒性, 常见的包括非甾体类抗炎药、抗感染药物 (含抗结核药物)、抗肿瘤药物等, 而抗结核药物导致肝损伤发生率为 2%~28%^[3]。

迄今为止, 中国作为结核病的高负担国家, 其结核病患者数量仍高居世界第 3 位^[4]。其中, DILI 是在结核病治疗过程中最为重要且危害较大的不良反应之一^[5], 部分患者可能因此而终止抗结核治疗; 若不及时诊断与合理处理, 严重者可发展至肝衰竭甚至导致死亡^[6]。目前有关异甘草酸镁治疗结核药物所致肝损伤患者尚缺乏足够的循证医学来证明其

[基金项目] 四川省医学会感染性肝病专项科研课题 (2017SZJA 11)

[通讯作者] 阮 军, 硕士, 主治医师, Email: ruanjunsy@163.com

治疗结核药物性肝损伤患者的疗效。因此,本研究运用循证医学方法对异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤患者的疗效进行 Meta 分析,以期为临床治疗提供新的证据。

1 资料和方法

1.1 研究设计

本研究纳入已经公开发表的关于异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤患者的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)文献,排除无法获取摘要和全文的文献,语种规定是中文或英文。

1.2 纳入对象

纳入与排除标准:①全部患者入院时经过肝功能检查、用药病史等符合结核药物所致肝损伤的诊断标准;②排除其他原因所致肝功能异常如病毒性肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等;③符合2004年日本消化病周(DDW)定义的药物性肝损伤的诊断标准(评分 >6 分);④无严重的心、肺、脑、肾等危及生命的系统性疾病;⑤性别、种族和国籍不限。干预措施:试验组采用异甘草酸镁+常规治疗;对照组采用常规治疗。

1.3 检索方法

以“异甘草酸镁”、“药物性肝损伤”为关键词检索万方数据库、维普网(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI);以“magnesium isoglycyrrhizinate”,“drug-induced liver injury”,“DILI”为关键词检索PubMed、Cochrane Library、EMbase数据库;检索日期为建库至2019年4月。另外,辅以其他检索方法,对于以上检索未发现的信息可以通过与原文作

者取得联系。

1.4 处理资料 and 评价质量

按照本文的纳入与排除标准由2名研究人员分别独立进行文献纳入、处理资料与评价文献,同时进行交叉核对处理结果。处理资料包括:文献标题、发表杂志与年份等基本情况;文献质量评价的关键要素之研究方法;试验组与对照组患者的基本情况、干预措施、疗程与结局指标。文献质量评价采用Cochrane手册5.2推荐的质量评价标准。

1.5 统计学方法

计量资料采用均数差(MD)为效应量,采用95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI);计数资料采用比值比(odds ratio, OR)为效应量,采用95%可信区间。应用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0软件对纳入的研究进行临床与统计学的同质性分析,查找其是否存在影响临床异质性的因素。使用 P 值与 I^2 判断各研究之间是否存在异质性,对无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$)的研究采用固定效应模型;存在异质性($P<0.1, I^2>50%$)的研究采用随机效应模型进行合并分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的情况

根据检索策略共检出相关文献681篇,通过阅读文献标题、摘要与全文后,排除其中的明显不相关文献如非随机对照试验或重复研究等,其次排除信件、会议报道、综述等相关文献,最后共纳入10篇^[7-16]文献(图1),包括823名患者,其基本情况见表1。

表1 纳入文献基本资料情况

项目	例数(T/C)	男/女	年龄(T/C,岁)	治疗时间(周)	治疗结局
李仁仙 2011 ^[7]	100(50/50)	61/39	38±4/38±5	2	①②③
付贵化 2012 ^[8]	60(30/30)	41/19	19~62/20~61	2	①②
高卫红 2013 ^[9]	90(45/45)	54/36	42.3±2.1/42.2±1.9	2	①②③
邓敏 2013 ^[10]	78(40/38)	49/29	37.55±5.32/35.79±6.48	2	①②③
郭新枝 2013 ^[11]	112(84/28)	—	33±13/35±13	2	①②③
田红华 2014 ^[12]	90(45/45)	50/40	52.9±2.1/52.2±2.2	2	①②③
陈永芳 2014 ^[13]	104(80/24)	—	18~70/18~70	2	①②③
熊延军 2014 ^[14]	45(23/22)	24/21	39.34±6.78/38.64±6.52	2	①②③
吴小霞 2015 ^[15]	80(40/40)	38/42	48.4±7.1/47.3±6.9	2	①②
白龙 2015 ^[16]	64(33/31)	35/29	25~64/25~64	2	①②③

T:异甘草酸镁组;C:常规治疗组;①临床总有效率;②丙氨酸氨基转移酶;③总胆红素

2.2 文献质量评价

本研究纳入的 10 篇 RCTs 全部使用随机方法来分组,其中 5 篇研究描述了具体随机分配方法,1 篇研究描述了双盲法;均未描述分配隐藏,也未提及

研究是否有随访失败或病例排除。纳入文献研究的质量参差不齐,总体质量尚可。纳入文献质量评价具体结果详见表 2。

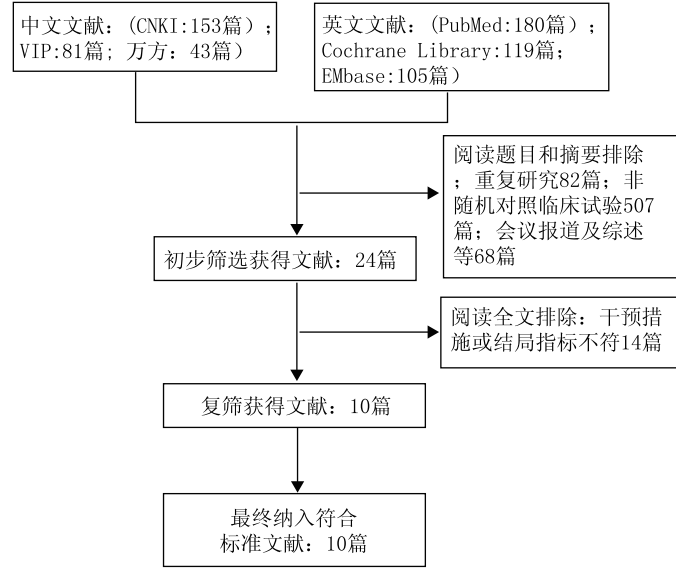


图 1 文献检索筛选流程

表 2 纳入文献的质量评价

项目	随机方法	分配隐藏	盲法	失访偏倚	发表偏倚	其他偏倚
李仁仙 2011 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	否
付贵化 2012 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	否	否	否
高卫红 2013 ^[9]	随机数字表法	不清楚	否	否	否	不清楚
邓敏 2013 ^[10]	随机数字表法	不清楚	否	否	否	不清楚
郭新枝 2013 ^[11]	不清楚	双盲	否	否	否	不清楚
田红华 2014 ^[12]	随机数字表法	不清楚	否	否	否	不清楚
陈永芳 2014 ^[13]	随机数字表法	不清楚	否	否	否	不清楚
熊延军 2014 ^[14]	不清楚	不清楚	否	否	否	不清楚
吴小霞 2015 ^[15]	随机数字表法	不清楚	否	否	否	不清楚
白龙 2015 ^[16]	不清楚	不清楚	否	否	否	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率

10 篇文献^[7-16]报道了异甘草酸镁治疗结核药物所致肝损伤患者的总有效率,各研究间无统计学的异质性($P=0.97, I^2=0\%$),因此使用固定效应模型分析,详见图 2。Meta 分析结果显示异甘草酸镁可以有效治疗结核药物所致的肝损伤患者,差异有统计学意义 $[OR=5.07, 95\%CI(3.58, 7.18), P<0.05]$ 。

2.3.2 丙氨酸氨基转移酶改善情况

10 篇文献^[7-16]报道了异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)改善的情况,因为各研究间存在一定统计学的异质性($P<0.1, I^2=85\%$),因此使用随机效应模型分析,详见图 3。Meta 分析结

果显示试验组与对照组之间有统计学差异 $[MD=-37.52, 95\%CI(-45.44, -29.60), P<0.05]$,故表明异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤时可有效改善患者肝功能的 ALT 水平。

2.3.3 总胆红素改善情况

8 篇文献^[7,9-14,16]报道了异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤患者的肝功能总胆红素(total bilirubin, TBil)改善的情况,因为各研究间存在一定统计学的异质性($P<0.1, I^2=93\%$),因此使用随机效应模型分析,详见图 4。Meta 分析结果显示试验组与对照组之间有统计学差异 $[MD=-9.93, 95\%CI(-15.50, -4.37), P<0.05]$,故表明异甘草酸镁治疗结核药物性肝损伤时可有效改善患者肝功能的 TBil 水平。

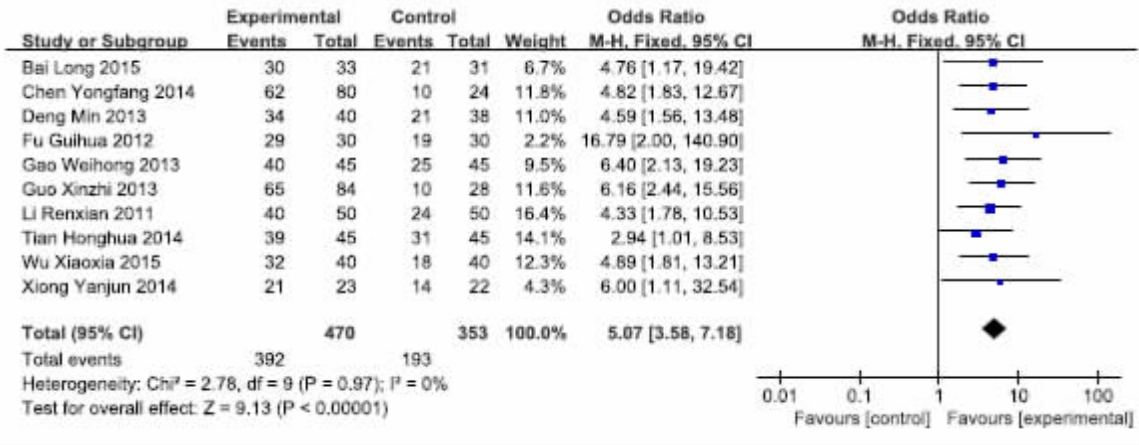


图2 总有效率森林图

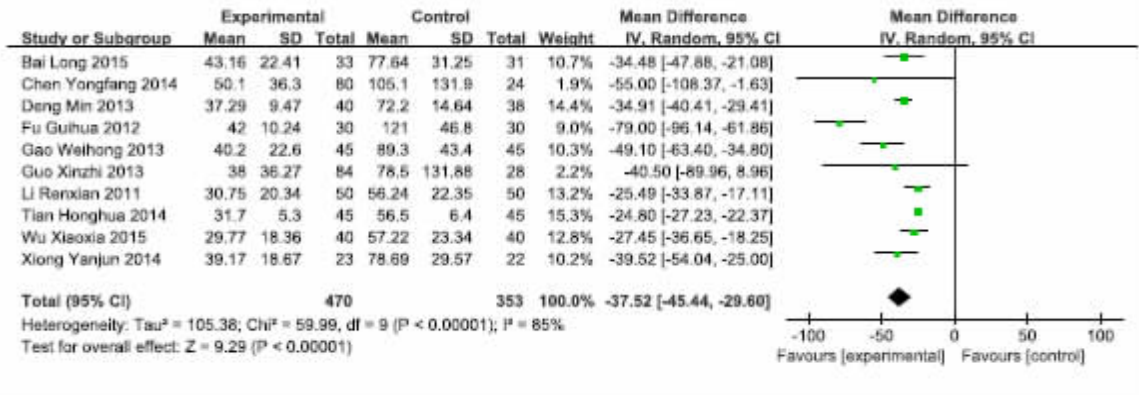


图3 丙氨酸氨基转移酶改善森林图

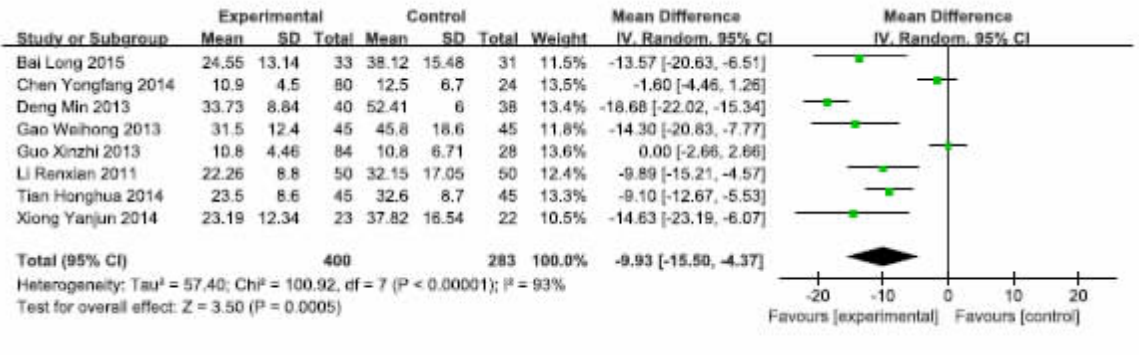


图4 总胆红素改善森林图

2.4 发表偏倚

本研究以纳入研究的 OR 值作为横坐标, OR 对数值的标准误 SE(log[OR])作为纵坐标, 采用纳入研究报道的异甘草酸镁治疗结核药物所致肝损伤患者的总有效率来绘制漏斗图, 探讨本研究可能存在的发表偏倚, 详见图 5。漏斗图结果显示, 所绘图形的两侧基本对称, 大多数研究点分布于漏斗顶端的两侧, 故可以认为本研究所纳入的文献没有严重的发表偏倚。

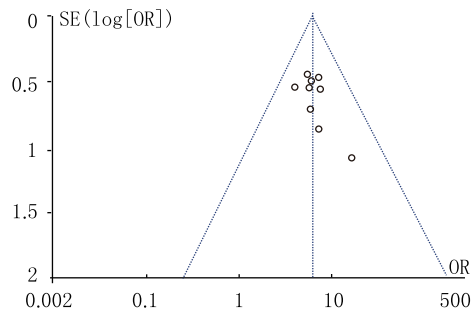


图5 Meta分析漏斗图

3 讨论

结核病是世界性的重大公共卫生问题,其治疗通常需要使用抗结核药物进行长期治疗,而抗结核药物具有不同程度的肝毒性,联合用药更是易导致药物性肝损伤的发生^[17]。结核药物所致的肝损伤主要是因为药物及其代谢产物在被肝脏代谢过程中对肝细胞产生的毒性作用及免疫变态反应,严重者甚至可能发生畸形肝衰竭,危及患者的生命,结核药物所致肝损伤是影响结核病患者预后的重要因素,也是导致治疗中断、疾病复发的主要原因^[18]。

异甘草酸镁是第四代甘草酸制剂,能在诸多环节上保护肝细胞功能,减少肝细胞的损伤,降低丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素以及 γ -谷氨酰转移酶等,它具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、调节免疫力与稳定细胞膜等功能,可以有效增强肝脏的解毒能力,是一种具有治肝与保肝双重功效的药物^[19]。

本研究纳入异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损伤的RCTs,对治疗后的总有效率、肝功能ALT及TBil改善情况进行Meta分析。综合结果显示,①异甘草酸镁可以有效治疗结核药物所致的肝损伤患者,差异具有统计学意义;②异甘草酸镁治疗结核药物性肝损伤时可有效改善患者肝功能的ALT水平、TBil水平,与对照组比较,差异有统计学意义。以上结果证实异甘草酸镁可以有效治疗结核药物所致的肝损伤患者,它可以促进肝功能的快速恢复,能够为临床治疗结核药物性肝损伤提供一种很好的选择。

然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究纳入文献的质量参差不齐,均为国内研究,只有6项RCTs描述了具体的随机分配方法,这提示可能存在语种偏倚及研究分析偏差;其次,纳入的研究只有1项RCT提及盲法,其他研究均未描述分配隐藏和盲法,容易导致选择性偏倚和测量偏倚。再次,由于本研究纳入的试验样本量较小,不足以充分证明异甘草酸镁有效治疗抗结核药物所致肝损伤的作用,因此期待更多大样本、高质量的RCTs来进一步论证。

【参考文献】

[1] 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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
[2] LI L, JIANG W, WANG J Y. Clinical analysis of 275 cases of

acute drug-induced liver disease[J]. Front Med China, 2007, 1(1): 58-61.
[3] BJÖRNSSON E S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 115-122.
[4] WHO. Global Tuberculosis Report 2017[R/OL]. 2017-12[2018-02-18].
[5] ZHANG S M, PAN H Q, PENG X Z, et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(2): 409-416.
[6] CHANG T E, HUANG Y S, CHANG C H, et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(2): 111-118.
[7] 李仁仙. 异甘草酸镁治疗药物性肝炎 50 例临床分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(8): 75-76.
[8] 付贵化, 朱红辉, 陈红艳. 异甘草酸镁治疗结核药物引起药物性肝炎临床观察[J]. 医药前沿, 2012, 2: 132-133.
[9] 高卫红, 邵伟杰, 雷涛. 异甘草酸镁治疗抗结核药物性肝损伤 45 例[J]. 中国药业, 2013, 22(11): 122-123.
[10] 邓敏, 宣华, 余晓, 等. 异甘草酸镁联合谷胱甘肽治疗抗结核药物所致中度以上肝损害疗效观察[J]. 浙江实用医学, 2013, 18(3): 177-178.
[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): 157-162.
[12] 田红华, 汪水香. 异甘草酸镁治疗抗结核药物引起的药物性肝炎临床疗效观察[J]. 医药前沿, 2014, 12: 26-27.
[13] 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.
[14] 熊延军, 李东方, 孙红, 等. 异甘草酸镁治疗抗结核药物性肝损害的效果分析[J]. 中国当代医药, 2014, 21(5): 68-69, 72.
[15] 吴小霞, 辛朝雄, 李晓云, 等. 异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(6): 1272-1274.
[16] 白龙. 异甘草酸镁治疗结核药物性肝损害的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(27): 5724-5726.
[17] LIMAMD E F, MELO H R. Hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis[J]. Cad Saude Publica, 2012, 28(4): 698-708.
[18] RANGNEKAR A S, FONTANA R J. An update on drug induced liver injury [J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2011, 57(2): 213-229.
[19] MANNS M P, 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.

[收稿日期] 2019-01-30 [修回日期] 2019-05-14
[本文编辑] 陈盛新