

· 临床研究 ·

甘草酸 18 $\alpha$  体辅助治疗阿昔洛韦致急性肾衰竭 73 例彭 忠<sup>1</sup>, 李兴泉<sup>1</sup>, 李开龙<sup>2 $\Delta$</sup> (1. 重庆市綦江县人民医院内科 401420; 2. 第三军医大学大坪医院  
野战外科研究所肾内科, 重庆 400042)

**摘要:**目的 探讨甘草酸 18 $\alpha$  体对阿昔洛韦所致急性肾衰竭(ARF)的辅助治疗作用。方法 回顾性分析 2002 年 7 月至 2010 年 7 月在重庆市綦江县人民医院内科经肾组织活检病理证实为阿昔洛韦所致 ARF 的患者 122 例,按是否使用甘草酸 18 $\alpha$  体治疗分为甘草酸组(73 例)和对照组(49 例)。收集资料包括患者性别、年龄、甘草酸 18 $\alpha$  体以外的其他药物使用情况、平均透析时间(AH)和住院日,以及首次进行血液透析(HD)前和出院前最后一次肝、肾功能,血常规,24 h 尿蛋白,尿沉渣红细胞计数等,并对两组患者的上述资料进行比较分析。结果 两组在性别、年龄、甘草酸 18 $\alpha$  体以外的其他药物使用情况方面均具有可比性。首次 HD 前甘草酸组和对照组血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、AST、ALT、WBC、PLT、Hb、24 h 尿蛋白、尿沉渣红细胞计数进行比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组出院前最后一天的肝、肾功能和 24 h 尿蛋白均恢复正常,WBC、PLT、Hb 与首次检查结果比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),甘草酸组及对照组患者的尿沉渣红细胞计数分别为(6.70 $\pm$ 4.40)、(8.20 $\pm$ 5.10)个/ $\mu$ L,较首次检查结果显著降低( $P<0.01$ )。甘草酸组的 AH 显著少于对照组( $P<0.01$ )。结论 甘草酸 18 $\alpha$  体可作为治疗阿昔洛韦引起 ARF 的有效辅助手段。

**关键词:**甘草酸;阿昔洛韦;肾衰竭,急性;治疗效果

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.36.024

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)36-3694-02

Glycyrrhizin 18 $\alpha$ -assisted treatment for 73 cases of acyclovir-induced acute renal failurePeng Zhong<sup>1</sup>, Li Xingquan<sup>1</sup>, Li Kailong<sup>2 $\Delta$</sup> 

(1. Department of Internal Medicine, Qijiang People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401420, China;

2. Department of Nephrology, Research Institute of Surgery, Daping Hospital,

Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract: Objective** To explore the adjuvant therapeutic effect of glycyrrhizin-18 $\alpha$  on 73 cases of acyclovir-induced acute renal failure (ARF). **Methods** 122 patients with acyclovir-induced ARF confirmed by renal biopsy pathology in internal medicine department of Qijiang People's Hospital from July 2002 to July 2010 were retrospectively analyzed and divided into glycyrrhizin group (73 cases) and control group (49 cases) according to whether they were treated with glycyrrhizin-18 $\alpha$ . Clinical data including gender, age, administration of medicine other than glycyrrhizin-18 $\alpha$ , average duration of hemodialysis (AH) and length of hospital stay as well as laboratory data such as liver and kidney function indexes, routine blood parameters, 24-hour urine protein, erythrocytes count of urinary sediment were collected before the first hemodialysis (HD) and lastly before hospital discharge. Data above of patients in the two groups were subject to a comparative analysis. **Results** Comparability of two groups was found in Clinical data of gender, age and administration of medicine other than glycyrrhizin-18 $\alpha$ . There was no statistical significance in blood urea nitrogen (BUN), Scr, AST, ALT, WBC, PLT, Hb, 24-hour urine protein and erythrocytes count of urinary sediment before the first HD between glycyrrhizin group and control group ( $P>0.05$ ). The liver and kidney function indexes and 24-hour urine protein detected lastly before hospital discharge were all restored to normal in two groups, and their results of WBC, PLT and Hb showed no statistical significance when compared with those detected before the first HD. Erythrocytes count of urinary sediment of patients in glycyrrhizin group and control group were (6.70 $\pm$ 4.40) and (8.20 $\pm$ 5.10) cells/uL, respectively, which were markedly lower than those detected before the first HD ( $P<0.01$ ). The AH of patients in glycyrrhizin group was obviously less than that in control group ( $P<0.01$ ). **Conclusion** glycyrrhizin-18 $\alpha$  may serve as effective adjuvant for treatment of acyclovir-induced ARF.

**Key words:** glycyrrhizic acid; acyclovir; kidney failure, acute; treatment outcome

阿昔洛韦是一种常用的抗病毒药物,化学名为 9-(2-羟乙氧甲基)鸟嘌呤,主要作用是抑制病毒 DNA 复制;主要不良反应包括肾脏、肝脏、血液系统和神经系统损害<sup>[1-2]</sup>。近年来,临床应用这类药物较为泛滥,尤其是大剂量或超大剂量长时间使用,成为医源性急性肾损伤新的致病因素。该类药物引起肾损伤的主要病理基础是急性肾小管坏死伴间质炎性改变,临床表现为急性肾衰竭(acute renal failure, ARF),治疗上除肾脏替代

外,目前尚无有效的药物。鉴于甘草酸具有抗炎、抗免疫(类皮质激素作用)、抗氧化、清除氧自由基等广泛的生物活性和对肾脏和肝脏的保护作用<sup>[2-3]</sup>。作者回顾性分析甘草酸 18 $\alpha$  体对 73 例阿昔洛韦所致 ARF 的辅助治疗作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2002 年 7 月至 2010 年 7 月在重庆市綦江县人民医院内科经临床和肾组织活检病理证实为阿昔洛韦

$\Delta$  通讯作者, Tel: (023) 68757872; E-mail: likailong1966@163.com.

所致 ARF 的患者 122 例,资料包括患者性别、年龄、甘草酸 18 $\alpha$  体的使用情况和甘草酸 18 $\alpha$  体以外的其他药物使用情况,以及首次进行血液透析(hemodialysis,HD)治疗前和出院前最后一天的肝、肾功能,血常规,24 h 尿蛋白定量(U<sub>p</sub>/24 h),尿沉渣镜检红细胞计数(UEC),平均透析时间(AH)及住院日(AD)等。

**1.2 方法** 将入选病例按是否使用甘草酸 18 $\alpha$  体治疗分为甘草酸组 and 对照组。甘草酸 18 $\alpha$  体(正大天晴制药有限公司提供,批号为 200001302)使用方法为 20 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 静脉滴注。两组患者从性别、年龄、甘草酸 18 $\alpha$  体以外的其他药物使用情况等方面进行比较分析;对两组患者肝、肾功能,血常规,U<sub>p</sub>/24 h,UEC,AH 和 AD 等进行对比分析,同组患者治疗前和出院前最后一次(治疗后)肝、肾功能,血常规,U<sub>p</sub>/24 h 和 UEC 等进行比较分析。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS11.5 统计软件分析数据,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料用  $\chi^2$  检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

122 例阿昔洛韦所致 ARF 患者中使用甘草酸 18 $\alpha$  体治疗的患者 73 例(甘草酸组),未使用甘草酸 18 $\alpha$  体治疗的患者 49 例(对照组)。两组患者在性别、年龄、甘草酸 18 $\alpha$  体以外的其他药物使用情况等方面均具有可比性,甘草酸 18 $\alpha$  体以外的其他药物包括抗生素、低分子肝素、肾素血管紧张素抑制剂(RASI,如 ACEI 和 ARB)的使用率等(表 1)。首次 HD 治疗前甘

草酸组和对照组血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、U<sub>p</sub>/24 h、UEC 差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 2);两组患者出院前最后一次肝、肾功能和 U<sub>p</sub>/24 h 均恢复正常,WBC、PLT、Hb 与首次检查结果比较差异无统计学意义,两组间比较差异也无统计学意义(*P* > 0.05,表 2),UEC 分别为(6.70 ± 4.40)、(8.20 ± 5.10)个/μL,较首次检查结果显著降低(*P* < 0.01,表 2),而两组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。但甘草酸组的 AH [(24.20 ± 8.40)h]和 AD [(28.60 ± 6.70)d]显著少于对照组 [(32.40 ± 11.30)h 和 (37.70 ± 16.60)h],差异有统计学意义(*P* < 0.01)。

表 1 两组患者相关项目比较

项目	甘草酸组	对照组	<i>P</i>
男性(%)	63.00	65.30	>0.05
女性(%)	37.00	34.70	>0.05
平均年龄(岁)	52.60	55.10	>0.05
抗生素使用率(%)	68.40	72.30	>0.05
低分子肝素使用率(%)	100.00	100.00	>0.05
RASI 使用率(%)	36.60	38.60	>0.05
ACEI 使用率(%)	22.40	23.50	>0.05
ARB 使用率(%)	14.20	15.10	>0.05

表 2 两组患者治疗前、后相关指标比较

观察指标	甘草酸组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BUN(mmol/L)	35.20 ± 12.20 <sup>b</sup>	4.70 ± 2.20 <sup>ab</sup>	31.80 ± 14.50	4.30 ± 3.40 <sup>a</sup>
Scr(μmol/L)	867.20 ± 147.70 <sup>b</sup>	110.80 ± 21.60 <sup>ab</sup>	718.50 ± 173.20	105.10 ± 26.40 <sup>a</sup>
AST(U/L)	120.30 ± 63.70 <sup>b</sup>	25.50 ± 11.70 <sup>ab</sup>	116.60 ± 71.20	28.20 ± 10.10 <sup>a</sup>
ALT(U/L)	98.70 ± 52.30 <sup>b</sup>	18.60 ± 14.40 <sup>ab</sup>	92.70 ± 61.20	21.70 ± 14.80 <sup>a</sup>
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	6.50 ± 2.40 <sup>b</sup>	7.30 ± 2.80 <sup>b</sup>	7.20 ± 2.60	6.80 ± 2.10
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	150.40 ± 25.60 <sup>b</sup>	146.80 ± 32.40 <sup>b</sup>	156.30 ± 41.80	150.90 ± 32.70
Hb(g/L)	12.20 ± 3.30 <sup>b</sup>	10.80 ± 3.60 <sup>b</sup>	12.70 ± 2.80	11.60 ± 3.20
U <sub>p</sub> /24 h(g/24 h)	1.62 ± 0.77 <sup>b</sup>	0.08 ± 0.04 <sup>ab</sup>	1.57 ± 0.81	0.10 ± 0.03 <sup>a</sup>
UEC(个/μL)	125.60 ± 32.30 <sup>b</sup>	6.70 ± 4.40 <sup>ab</sup>	117.80 ± 52.40	8.20 ± 5.10 <sup>a</sup>

a: *P* < 0.01,与治疗前比较;b: *P* > 0.05,与对照组同时时间点比较。

**3 讨 论**

阿昔洛韦在临床上主要用于治疗单纯疱疹病毒感染、带状疱疹、免疫缺陷者水痘等。其常见的不良反应有注射部位的炎症或静脉炎、皮肤瘙痒等,近年来由阿昔洛韦引发的 ARF 有增加趋势<sup>[1]</sup>。阿昔洛韦所致 ARF 机制与阿昔洛韦引起急性肾小管坏死、间质性肾炎、阿昔洛韦结晶致肾小管阻塞以及肾脏血流动力学异常改变等因素有关<sup>[2]</sup>。阿昔洛韦致 ARF 是可逆性的,及时停药、水化治疗和 HD 治疗是阿昔洛韦所致 ARF 治疗的基本措施。本文回顾性分析了甘草酸 18 $\alpha$  体对 73 例阿昔洛韦所致 ARF 的辅助治疗作用,发现在基本治疗措施相同的条件下,辅以甘草酸 18 $\alpha$  体治疗,可显著减少阿昔洛韦所致 ARF 患者的平均 AH,并缩短患者的平均 AD(*P* < 0.01)。

甘草酸具有抗炎、免疫调节、病毒抑制、抗溃疡、抗变态反

应等作用,临床应用广泛。基础研究发现,甘草酸对大鼠梗阻性肾病具有一定的治疗作用<sup>[4]</sup>,甘草酸的肾脏保护机制可能通过以下途径实现:(1)抑制肾间质炎症细胞的浸润和成纤维细胞增殖以及 I 型胶原(Col I)、III 型胶原(Col III)的合成<sup>[4]</sup>;(2)抗氧化、增强氧自由基的清除作用<sup>[5]</sup>;(3)调节肾小管间质血管内皮细胞生长因子(VEGF)和转化生长因子(TGF-β<sub>1</sub>)的表达,抑制肾间质纤维化的发生<sup>[6]</sup>;(4)下调肾间质中核转录因子(NF-κB)的表达,抑制肾间质纤维化的发生<sup>[7]</sup>;(5)通过上调肾脏细胞周期调节蛋白 p21 的表达,减轻肾小管坏死,从而对缺血再灌注损伤肾脏产生保护作用<sup>[8]</sup>;(6)通过上调肾脏 p53 表达,抑制 NF-κB 的表达,减轻肾小管坏死,而对缺血再灌注损伤肾脏产生保护作用<sup>[9]</sup>。甘草酸 18 $\alpha$  体对阿(下转第 3698 页)

析显示,半月板修整术与半月板部分切除术的比例占大多数(92.95%),而半月板完全切除占 6.12%,半月板缝合仅占 0.92%。行半月板缝合后,术后康复时间将显著增加,且不排除缝合失败、愈合欠佳而需再次手术的可能。故在本组中未使用半月板缝合技术。

部队官兵日常训练强度大,膝半月板损伤发生率较高,且多较年轻<sup>[14]</sup>,治疗处理不当将影响功能恢复及部队战斗力。关节镜下等离子刀治疗膝半月板损伤,对于提升临床治疗效果、减少术后康复时间较常规关节镜治疗具有显著优势<sup>[15]</sup>,适合在为部队服务的临床工作中广泛应用。

#### 参考文献:

- [1] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale[J]. *Am J Sports Med*, 1982, 10(3): 150-154.
- [2] McNally EG, Nasser KN, Dawson S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the clinical management of the acutely locked knee[J]. *Skeletal Radiol*, 2002, 31(10): 570-573.
- [3] 林海, 谢小平. 关节镜技术在治疗膝关节盘状半月板损伤中的应用[J]. *泸州医学院学报*, 2010, 33(4): 447-448.
- [4] 卢长巍. 等离子刀在膝关节镜手术中的应用[J]. *微创医学*, 2009, 4(4): 401-403.
- [5] 肖洪, 张怡五, 王青, 等. 关节镜辅助下半月板钩刀髁胫束松解术治疗弹响髌 13 例[J]. *重庆医学*, 2010, 39(15): 2020-2021, 2024.
- [6] 李洪波, 杨文凯, 唐智明. 关节镜下应用等离子刀行粘连

松解术治疗膝关节粘连[J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2010, 50(2): 92-93.

- [7] 王远辉, 张忠杰, 徐扬博, 等. 关节镜下应用等离子刀治疗半月板损伤[J]. *四川医学*, 2007, 28(5): 525-526.
- [8] 张鹏, 张卫国. 等离子刀在关节镜手术中的应用[J]. *郧阳医学院学报*, 2009, 28(6): 630-631.
- [9] 范宁, 金先跃. 关节镜下等离子刀治疗膝关节炎的研究进展[J]. *华夏医学*, 2008, 21(2): 389-391.
- [10] 徐绍东, 李卫红, 李雄, 等. 低温等离子体汽化融切技术在微创关节外科的临床应用[J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4(17): 42-43.
- [11] Englund M. The role of the meniscus in osteoarthritis genesis[J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93(1): 37-43.
- [12] 鲁木, 江涛. 关节镜下膝关节半月板损伤的治疗[J]. *临床骨科杂志*, 2010, 13(4): 419-421.
- [13] 戴刚, 张卫东, 王东武, 等. 关节镜下手术治疗膝半月板损伤 478 例流行病学调查分析[J]. *重庆医学*, 2006, 35(13): 1168-1170.
- [14] 陈伟南, 李宏, 刘富华, 等. 军事训练致膝半月板损伤的关节镜下手术治疗[J]. *骨与关节损伤杂志*, 2003, 18(1): 24-26.
- [15] 袁海涛, 黄宗贵. 运用等离子刀行有限清理术治疗膝骨关节炎的疗效分析[J]. *广西医科大学学报*, 2009, 26(5): 755-756.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-07-12)

(上接第 3695 页)

昔洛韦所致 ARF 之所以具有积极的辅助治疗作用, 是通过上述甘草酸的多种肾脏保护机制实现的, 相关临床证据也表明甘草酸具有降低尿蛋白的排泄、改善肾功能、延缓终末肾衰竭进展的作用<sup>[10-11]</sup>。

综上所述, 甘草酸 18 $\alpha$  体对阿昔洛韦所致 ARF 有积极的辅助治疗作用, 且不良反应小, 患者耐受性好, 可作为阿昔洛韦引起 ARF 治疗的有效辅助手段。

#### 参考文献:

- [1] 闵然星, 陈鸣. 阿昔洛韦致急性肾功能衰竭文献分析[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(22): 28-29.
- [2] 李开龙, 张建国, 何娅妮, 等. 阿昔洛韦致急性肾功能衰竭 1 例[J]. *重庆医学*, 2003, 32(4): 458-468.
- [3] Yokozawa T, Liu ZW, Chen CP. Protective effects of glycyrrhizae radix extract and its compounds in a renal hypoxia (ischemia)-reoxygenation (reperfusion) model[J]. *Phytomedicine*, 2000, 6(6): 439-445.
- [4] 李开龙, 贾昆霞, 张建国, 等. 甘草酸对实验性梗阻性肾病大鼠的保护作用[J]. *第三军医大学学报*, 2001, 23(5): 573-575.
- [5] 焦文建, 李笑宏, 徐潮, 等. 甘草酸对大鼠急性缺血/再灌

注肾损伤的保护作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(3): 50-51.

- [6] 王会玲, 张金元. 甘草酸对大鼠慢性马兜铃酸肾损害的保护作用及其机制研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(4): 305-308.
- [7] 李开龙, 张建国, 王慧民, 等. 甘草酸 18 $\alpha$  体对梗阻性肾病大鼠肾间质中 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2004, 20(1): 31-33.
- [8] 李开龙, 何娅妮, 王惠明, 等. 甘草酸 18 $\alpha$  体对缺血再灌注损伤后肾小管上皮细胞 p21 蛋白表达的影响[J]. *重庆医学*, 2008, 37(22): 2550-2552.
- [9] 李开龙, 何娅妮, 赵玲, 等. 甘草酸 18 $\alpha$  体上调 p53 的表达保护肾脏缺血再灌注损伤的实验研究[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(22): 2078-2081.
- [10] 宋明爱, 闫灵芝, 王小雪. 复方甘草酸苷对慢性肾脏疾病蛋白尿和肾功能的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2009, 30(1): 82-83.
- [11] Shaikh ZA, Tang W. Protection against chronic cadmium toxicity by glycine[J]. *Toxicology*, 1999, 132(2/3): 139-146.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-06-22)