

肝力新注射液的研制和治疗研究

方红英 张萍萍(杭州 310014 杭州市第六人民医院)

甘草从古至今,广为药用,其天然药物的活性研究,引起国内外学者的广泛关注,近年来药理和临床研究发现甘草酸及其衍生物具有保肝、解毒、抗炎、抗过敏及抗微生物等多种生物学作用^[1,2]。甘草的主要作用成份为甘草酸,本院经过十多年的潜心研究发现,原植物提取的主要成份是 β -甘草酸,并通过特殊工艺研制出 α -甘草酸,且做成医院制剂肝力新注射液,经5年的临床使用证明疗效确切,不良反应少,不愧为治疗慢性乙肝的良药,现介绍如下:

1 肝力新注射液制备方法

1.1 处方

α -甘草酸 0.6,氯化钠 8.5,加注射用水适量,制成1000.0ml。

1.2 制备

取 α -甘草酸、氯化钠分别溶于注射用水中,用氢氧化钠(1mol/L)调PH5.5-8.5加活性炭0.2,继续加热至100℃,最后添加注射用水至1000 ml,脱炭、粗滤、精滤至澄明、灌装、密封,112℃热压灭菌30分种即得。

2 质量控制

2.1 性状 本品为无色、无臭、具有甜味的澄明溶液,不含任何附加剂。

2.2 鉴别 取本品2 ml加20%三氯醋酸氯仿3滴,置水浴蒸干,残留物呈红紫色。

2.3 检查 PH值5.5-8.5,考察三种不同PH值对澄明度的影响,结果如下(表1):

表 1

PH	澄明度
5.53	75.42%
7.04	91.53%
8.32	97.60%

2.4 热原 依法检查^[3],剂量根据家兔体重 2ml/kg,应符合规定。

2.5 其它 应符合中国药典 2000 年版注射剂项下有关的规定。

2.6 含量测定 精密吸取本品 4.0ml 置 50 ml 量瓶中,加水至刻度,摇匀,用同批溶剂为空白对照,照分光光度法在 252±2nm 处测定最大吸收度,按 E_{1%}^{1cm} 为 125 计算即得,应为标示量的 90.0——110.0%。

3 治疗情况

3.1 病例选择 86 例随机配对作为治疗组和对照组,分别采用肝力新注射液和强力宁注射液治疗,配对情况见表 2:

表 2 治疗前分组配对情况

	治疗组	对照组	P 值
例数	43	43	
男/女	38/5	38/5	
年龄(岁)	31.29±6.23	33.49±8.24	P>0.05
病程(月)	24.32±23.12	29.62±27.63	P>0.05
CAH(例)*	28	28	
CPH(例)*	15	15	
ALT(IU.L ⁻¹)*	228.23±107.88	234.51±113.63	P>0.05
肝活检(例)	17	14	

两组各项指标,经统计学处理,均无显著性差异。

* CAH 慢性活动性肝炎 CPH 慢性迁延性肝炎 ALT 血清转氨酶

3.2 治疗方法 肝力新注射液(本院制剂室生产)150mg : 250ml ivgtt/q·d。强力宁注射液(本院制剂室生产)150mg 加入 250ml 生理盐水中 ivgtt/q·d。疗程 60 天,治疗过程中除 VB、VC 外,不用其它护肝药。

3.3 疗效判断与结果

3.3.1 疗效判断 降酶的显效标准,指治疗结束后降至正常停药后三个月或更长时间无反跳现象。有效系指疗程结束后降至正常,停药后部分病人有反跳现象,再次用药仍有效者。无效系指疗程结束不下降或稍有下降者。

3.3.2 结果 血清转氨酶(ALT)恢复正常时间(表 3)以治疗组下降较快,两组血清 ALT 恢复正常的比例也以治疗组较为显著,治疗结束(60 天),治疗组有 81.4% 病例 ALT 均已恢复正常而对照组仅为 60.5%(P<0.01),治疗组在 15—30 天内下降极为迅速(P<0.005)。

表 3 随机配对组血清 ALT 恢复正常时间

	治疗组			对照组			P 值
	例数	正常数	%	例数	正常数	%	
7 天	34	5	14.7	29	5	17.2	>0.5
15 天	43	14	32.5	43	9	20.9	>0.05
30 天	43	22	51.1	43	17	39.5	>0.05
60 天	43	35	81.4	43	26	60.5	<0.01

3.3.3 随访结果 降酶疗效情况见表 4:

表 4 两种药物治疗后 6 个月随访结果

	治疗组	对照组	P 值
随访病例数	35	26	
血清 ALT 持续正常	23	10	<0.01
血清 ALT 反跳	5	5	<0.05
重复治疗有效	5	5	<0.05
无效	7	6	<0.05

3.3.4 疗效评价 治疗组显效率 65.7%,对照组显效率 38.5%,两者有显著性差异,治疗组总有效率 80.0%,对照组 57.7%,两者有显著性差异。

4 讨论

4.1 PH 值可影响注射液的澄明度,因为在酸性条件下,甘草酸水解形成不溶于水的苷元。

4.2 肝力新有明显的降酶作用,降酶速度及幅度均优于强力宁(P<0.01)。两种药物治疗后 6 个月随访结果,两药都有反跳现象,继续治疗仍有效,采用减量法可减少或者避免反跳现象。最近临床研究表明,甘草酸对丙型肝炎也有效,同时还具有抗肝纤维化和显著抑制二乙基亚硝胺(NDEA)介导的肝细胞癌^[4,5]。另外还具有激素样作用,无激素副作用,可作为糖皮质激素的替代药物,用于治疗变态反应性疾病,结缔组织病及自身免疫反应密切相关的疾病,理论上讲可以用于治疗各种原因所致的炎症性疾病,不良反应少,临床应用前景十分广阔^[6]。立体异构体作用机理有待于进一步研究。

参考文献

1 吴锡铭.甘草酸二铵的药动学和药效学的研究进展[J].中国药
学杂志,1987,22(8):449.
2 方红英,吕坚,吴锡铭.β 环糊精对甘草酸二铵胶囊体外溶出度
和体内生物利用度的影响[J].现代应用药学,1995,12(3):56.
3 中国药典[S].二部,2000.
4 Shiota G,Harada K,Ishida M,etal. Inhibition of hepatocellular
carcinoma by glycyrrhizin in diethylnitro-Samine-treated mice.
Carcinogenesis, 1999,20(1): 59.
5 Wang J, Guo J, Lin S. Inhibitory of glycyrrhizin on NF-Kappa
B binding activity in CCL4 plus ethanol induced liver cirrhosis in
rate. Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih,1999,7(1): 42.
6 郝飞.甘草酸国外研究进展[J].中国药房,2001,12(8):500.

收稿日期:2002-07-04