

舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病 专家共识（2020版）

舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病共识专家委员会



舒肝宁注射液（Shuganning Zhusheyeye, SGN）是由茵陈、栀子、黄芩、板蓝根和灵芝等5种中药材的提取物组合而成的一种纯中药注射剂，是在中国传统医学经典方剂——张仲景《伤寒杂病论》“茵陈蒿汤”基础上进一步研发的肝病治疗药物^[1-2]，在临床上被广泛用于治疗急慢性病毒性肝炎、药物性肝炎、胆汁淤积性肝炎、肝硬化和肝功能衰竭等肝脏疾病。为规范SGN的临床应用，本共识特就SGN上市应用20余年来相关基础和临床研究数据进行全面梳理及分析，并提炼出3条基础研究小结、10条临床应用共识和5条用药安全小结，供临床用药参考。

一、共识意见的循证医学证据等级及推荐强度

本共识参照“推荐分级的评估、制定和评价（Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, GRADE）”标准，将循证医学证据分为高质量（A）、中等质量（B）、低质量（C）和极低质量（D）4个等级，将共识意见强度分为强推荐（1级）和弱推荐（2级）两个等级（见表1）。

表1 循证医学证据等级和推荐意见强度等级

级别	含义说明
循证医学证据等级	
高质量（A）	估计效应值接近真实效应值，进一步研究不可能改变估计效应值的可信度
中质量（B）	估计效应值可能接近真实效应值，但进一步研究可能改变估计效应值的可信度
低质量（C）	估计效应值与真实效应值可能大不相同，进一步研究极有可能改变估计效应值的可信度
极低质量（D）	对效应值的任何估计都很不确定，估计效应值与真实效应值很可能完全不同
推荐意见强度等级	
强推荐（1级）	明确表明于措施施利大于弊，或者弊大于利
弱推荐（2级）	利弊不确定，或无论质量高低的证据均显示利弊相当

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.05.001

通信作者：程明亮，Email: chengml@21cn.com；于乐成，Email: gslsycy@163.com

二、文献检索

在中国知网（CNKI）、中国生物医学文献服务系统（CBM）、中文生物医学数据库（CMCC）、维普期刊服务平台（VIP）、万方数据库、荷兰医学文摘数据库（EMbase）和PubMed共7个数据库中检索2019年12月之前所有SGN相关文献。检索词为“舒肝宁注射液”、“Shuganning Zhusheyeye”和“Shuganning Injection”。通读全文后舍弃下列文献：①缺乏对照组；②肝病病因和病情程度陈述不清；③治疗方案不明确；④治疗前后肝脏生化指标等数据记录不详；⑤研究设计、结果和结论相近但样本量相对较小的文献；⑥重复发表的数据；⑦有明显复制他人数据的痕迹；⑧有瑕疵的Meta分析。检获文献情况见图1。

三、SGN对肝病疗效的实验研究

中国医学科学院肿瘤医院临床前药理中心^[2]将昆明小鼠分为生理盐水对照组（I组）、顺铂肝损伤模型组（II组）、顺铂-SGN生药41.5 g/kg组（III组）、20.8 g/kg组（IV组）和10.4 g/kg组（V组）各20只。II~V组小鼠于每周一和周四腹腔注射顺铂3 mg/kg，III~V组小鼠每周一至周五SGN灌胃各1次。10周后II~V组小鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）水平平均高于I组，其中II组与I组间差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）；但III组（SGN高剂量组）小鼠血清AST水平显著低于II组（模型组）（ $P < 0.05$ ），且III组小鼠肝组织病理学未发现II组所见的肝索界限不清、肝细胞浊肿、胞浆疏松化以及肝细胞明显嗜酸性变等改变。

贵州医科大学基础医学院^[3]将Wistar大鼠分为正常对照组、酒精性肝纤维化模型组、安络化纤丸阳性对照组（0.75 g/kg灌胃）、SGN高剂量组（腹腔注射4.8 ml/kg）、SGN中剂量组（2.4 ml/kg）和SGN低剂量组（1.2 ml/kg），每组8~10只。造模16周后给药，1次/d，连续8周。结果显示，不同剂

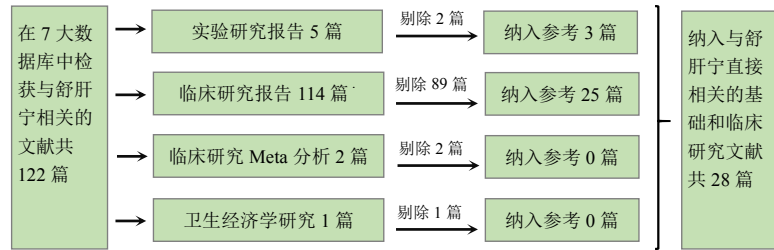


图1 与舒肝宁注射液（SGN）实验研究和临床应用相关的文献资料筛检及分类

量SGN组均可显著降低造模后大鼠的血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）和AST水平（与模型组相比， $P < 0.01$ ），以及异常升高的血清透明质酸（hyaluronic acid, HA）（与模型组相比， $P < 0.05$ ）、层粘蛋白（laminin, LN）（SGN高剂量组与模型组相比， $P < 0.01$ ；SGN中、低剂量组与模型组相比， $P < 0.05$ ）、III型前胶原（procollagen III, PC-III）（与模型组相比， $P < 0.05$ ）及IV型胶原（collagen IV, IV-C）（与模型组相比， $P < 0.05$ ）水平；病理可见SGN各剂量治疗组大鼠肝细胞变性和坏死减轻，中央静脉及汇管区胶原纤维增生显著减少，相邻肝窦间纤维联络基本消失。提示SGN对酒精性肝炎和肝纤维化具有阻遏甚至逆转作用。

成都中医药大学药理教研室^[4]将雄性昆明小鼠分为蒸馏水对照组、护肝片治疗组（12倍成人日剂量灌胃）、SGN高剂量治疗组（12倍成人日剂量）、SGN中剂量治疗组（6倍成人日剂量）和SGN低剂量治疗组（3倍成人日剂量），每组11~12只，1次/d，连续8 d。实验组小鼠从给予护肝片或SGN第4天起，以56度白酒8 ml/kg灌胃，2次/d，共5 d，末次灌胃1 h后检测；或末次给予护肝片或SGN 0.5 h后腹腔注射0.15%四氯化碳（CCl₄）或硫代乙酰胺（thiacetamide, TAA）50 mg/kg，禁食16 h后检测。结果表明，SGN可显著改善酒精、CCl₄和TAA所致急性肝损伤，降低血清ALT和AST水平（与模型组相比， $P < 0.05$ ），改善肝脏病理学损伤，减轻肝细胞疏松化、水肿、炎症细胞浸润以及库普弗细胞增生等病理改变。SGN高剂量组对肝损伤的防治效果优于中、低剂量组及护肝片组（ $P < 0.05$ ）。

[基础研究小结-1] 小鼠动物模型研究显示，适当剂量的SGN对顺铂等化疗药物所致肝损伤具有明显的防治效果。

[基础研究小结-2] 小鼠动物模型研究显示，适当剂量的SGN对酒精性肝炎和肝纤维化具有明显

的防治效果，能显著改善血清ALT和AST等生化指标及肝纤维化指标。

[基础研究小结-3] 小鼠动物模型研究显示，适当剂量的SGN对CCl₄或TAA等化学毒物所致肝损伤具有明显的防治效果。

四、SGN治疗肝病的临床研究

临床应用SGN治疗的肝病谱涉及急慢性病毒性肝炎（特别是伴黄疸者）、胆汁淤积性肝炎、药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）、酒精性肝病（alcoholic liver disease, ALD）、肝硬化、肝功能衰竭以及梗阻性黄疸梗阻解除术后续存肝损伤等。

（一）SGN对混杂类型肝病疗效的队列研究

由上海华山医院、瑞金医院、曙光医院及上海市公共卫生中心联合发布的一项队列研究^[1]，共入组206例肝病患者，其中急性病毒性肝炎44例、慢性病毒性肝炎127例、肝炎肝硬化25例，随机分为SGN治疗组（20 ml/d静脉滴注）和茵栀黄注射液对照组（20 ml/d静脉滴注）各103例，其他基础支持治疗相似。4周后SGN治疗组和茵栀黄注射液组患者血清总胆红素（total bilirubin, TBil）由基线均值（61.87 ± 21.13）μmol/L和（58.44 ± 19.65）μmol/L分别降至（16.64 ± 9.21）μmol/L和（26.98 ± 11.2）μmol/L，ALT由基线均值（296.96 ± 197.24）U/L和（287.94 ± 164.73）U/L分别降至（81.53 ± 45.61）U/L和（69.12 ± 49.58）U/L，AST由基线均值（228.33 ± 135.91）U/L和（114.52 ± 128.64）U/L分别降至（62.16 ± 41.90）U/L和（46.65 ± 37.69）U/L。SGN治疗组和茵栀黄注射液对照组均显示了较好疗效，总有效率相近（89.32% vs. 83.49%， $P > 0.05$ ），血清ALT降幅相当（72.55% vs. 75.99%， $P > 0.05$ ）；但SGN组AST和TBil平均降幅均显著高于茵栀黄组（72.78% vs. 59.26%，73.10% vs. 53.83%； $P < 0.01$ ）。

首都医科大学附属北京佑安医院^[5]将94例

肝病患者[包括急性肝炎、慢性肝炎;乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染或病原未明]分为治疗组44例(SGN 20 ml/d)和对照组50例(苦黄注射液30 ml/d), 基线特征和基础治疗相似, 均联用复方甘草酸苷60 ml/d静脉滴注。4周后治疗组和对照组总有效率分别为88.6%和80.0%, 差异有统计学意义($P > 0.05$)。

安徽医科大学第一附属医院^[6]将包含肝炎肝硬化、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、DILI和ALD等患者的肝病队列随机分为SGN治疗组(20 ml/d静脉滴注)和多烯磷脂酰胆碱(polyenphosphatidylcholine, PPC)注射液(肝得健)对照组(10 ml/d静脉滴注), 每组各60例, 基础治疗为门冬氨酸钾镁注射液和维生素等。2周后SGN治疗组和对照组患者血清TBil分别下降51.3%和39.0%、ALT下降80.0%和83.8%、AST下降64.4%和63.9%, 与治疗前相比差异均具有统计学意义($P < 0.01$), 但SGN组患者TBil降幅更为显著($P < 0.01$)。

[临床应用共识-1] 1项多中心研究及2项单中心研究显示, SGN对包含急慢性病毒性肝炎、DILI、ALD和肝炎肝硬化等在内的混合肝病队列疗效确切, 能显著缓解肝损伤, 改善临床症状, 降低患者血清TBil、ALT和AST等生化指标水平, 其降低TBil效果更为显著。(B1)

(二) SGN对急性黄疸型病毒性肝炎的疗效

延安大学医学院附属医院^[7]将162例急性黄疸型病毒性肝炎患者[甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、HBV、HEV感染等]随机分为治疗组84例(SGN 20 ml/d)和对照组78例[还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH) 1.2 g/d或多烯磷脂酰胆碱注射液20 ml/d], 均联合复方甘草酸苷1.38~1.84 g/d静脉滴注。治疗1个月后, 治疗组患者症状改善和肝功能恢复显著优于对照组($P < 0.05$), 黄疸消退更为显著($P < 0.05$)。提示SGN联用复方甘草酸苷对急性黄疸型病毒性肝炎的肝细胞损伤有显著保护作用。

聊城市第二人民医院^[8]采用SGN(20 ml/d静脉滴注)治疗急性黄疸型肝炎患者45例, 并以甘草酸二铵注射液(甘利欣)(30 ml/d静脉滴注)联合门冬氨酸钾镁(20 ml/d静脉滴注)治疗30例作对

照。治疗2周后, SGN组患者血清TBil水平由基线(101.24 ± 52.43) $\mu\text{mol/L}$ 降至(60.21 ± 20.11) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$), 对照组由基线(97.54 ± 48.23) $\mu\text{mol/L}$ 降至(80.62 ± 23.43) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$), SGN组患者黄疸恢复速度更快($P < 0.01$); 而治疗4周后两组患者TBil均基本恢复正常。宁夏石嘴山市一院^[9]总结SGN联合异甘草酸镁治疗35例急性黄疸型肝炎患者的总有效率以及血清TBil和ALT降低情况, 均显著优于GSH联合复方甘草酸苷注射液治疗30例急性黄疸型肝炎患者的疗效($P < 0.05$)。广西都安县医院^[10]应用SGN治疗聚集性发病的甲型急性黄疸型肝炎患者72例, 与60例未加用SGN患者相比, 患者症状、血清TBil和转氨酶水平均得到更为迅速和充分的改善($P < 0.01$)。

[临床应用共识-2] 4项单中心研究显示, SGN联合甘草酸制剂可用于治疗HAV、HEV、HBV及HCV感染等所致的急性黄疸型肝炎, 有效改善临床症状, 降低血清TBil和ALT等生化指标水平, 促进病情恢复; 其降低黄疸效果与相关临床研究中不含SGN的组别比较, 具有相对优势。(B1)

(三) SGN对慢性病毒性肝炎的疗效

由上海华山医院、瑞金医院、曙光医院、上海市公共卫生中心及浦东新区传染病医院联合进行的1项尚未发表的多中心随机开放试验《应用舒肝宁注射液治疗慢性病毒性肝炎的疗效研究》显示, 在基础治疗相似的情况下, 分别应用SGN和茵栀黄注射液治疗CHB患者各50例, 患者 $2 \text{ ULN} < \text{血清ALT} < 10 \text{ ULN}$, $2 \text{ ULN} < \text{血清TBil} < 5 \text{ ULN}$ 。结果显示两组患者的症状和主要生化指标均较治疗前显著改善($P < 0.05$), 而总有效率差异无统计学意义(分别为86%和82%, $P > 0.05$), 但SGN组患者TBil降幅显著优于对照组($P < 0.05$), 分别由基线值(51.87 ± 21.13) $\mu\text{mol/L}$ 和(48.44 ± 19.65) $\mu\text{mol/L}$ 下降了64%和44%。

南京市第二医院1项研究^[11]将95例CHB伴高胆红素血症患者随机分为SGN治疗组和门冬氨酸钾镁对照组, 两组患者均联用复方甘草酸苷治疗。治疗2周及4周后, 两组患者血清TBil、DBil、ALT及AST水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$), 且SGN组患者降幅显著优于对照组(治疗2周时, $P < 0.05$; 治疗4周时, $P < 0.01$)。厦门市中医院^[12]对80例CHB伴黄疸(肝胆湿热证)患者的治疗研究显示, 在两组均联用甘草酸二胺(250 ml/d静脉滴注4

周)的基础上,SGN治疗组(20 ml/d静脉滴注)患者血清TBil降低效果显著优于门冬氨酸钾镁注射液对照组(20 ml/d静脉滴注)($P < 0.05$),差异有统计学意义。

龙川县人民医院^[13]将重度CHB患者根据数字表法随机分为联合治疗组(SGN 10 ml/d+复方甘草酸苷注射液100 mg/d)和对照组(仅复方甘草酸苷注射液)各32例,基础治疗包括PPC和维生素等。治疗3周后,两组患者血清TBil、ALT、AST、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)以及HA、LN、PC-III和IV-C等肝纤维化指标均较治疗前显著改善,且联合组患者疗效优于对照组(P 均 < 0.05)。提示联用SGN和复方甘草酸苷对重度CHB患者疗效优于单用复方甘草酸苷。

西宁市第一人民医院^[14]联用恩替卡韦(entecavir, ETV)和SGN治疗62例CHB伴肝细胞性黄疸患者,并与单用ETV而其他基础治疗方案相似的另62例患者进行比较。治疗4周后两组患者血清TBil、DBil、ALT和AST在治疗前后组内对比、治疗后组间对比以及治疗的总有效率(分别为72.58%和37.10%),差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。提示SGN和ETV联用可有效地治疗重度CHB。

[临床应用共识-3] 1项多中心研究和4项单中心研究显示,SGN可作为慢性病毒性肝炎,特别是CHB伴黄疸患者综合治疗方案的重要组成部分之一。与对照组相比,含SGN的方案能更为有效地改善患者肝损伤,降低血清TBil、ALT和AST等生化指标水平。(B1)

(四) SGN对胆汁淤积性肝病的治疗作用

甘肃省人民医院^[15]联用SGN和熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)治疗50例淤胆型肝炎、单用UDCA治疗53例淤胆型肝炎患者,两组总有效率分别为94%和83%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。开封市第二人民医院^[16]对病毒性肝炎(HBV、HAV、HCV或HEV感染)伴重症淤胆型肝炎患者在常规保肝治疗和应用UDCA($10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)基础上,36例加用SGN 20 ml/d,另37例加用丹参注射液20 ml/d,静脉滴注2个月。治疗组和对照组患者总有效率分别为83.33%和67.57%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组和对照组患者血清TBil由基线均值[(173.7 ± 135.3) $\mu\text{mol/L}$ 和(171.2 ± 127.2) $\mu\text{mol/L}$]分别下降了86.8%和78.7%(治疗组: $P < 0.01$; 观察组:

$P < 0.05$),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、ALT和AST的降幅相近,治疗前后差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

黄石市中医院^[17]对56例病毒性肝炎伴重症淤胆型肝炎患者,在给予UDCA、甘草酸二铵注射液及门冬氨酸钾镁注射液等治疗基础上,分别给予SGN(20 ml/d静脉滴注)和丹参注射液(20 ml/d静脉滴注)治疗8周(各28例)。SGN治疗组和丹参注射液组总有效率分别为86%和68%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示对于嗜肝病毒感染相关的重症淤胆型肝炎,在以UDCA为基础治疗方案的同时,加用SGN有助于促进胆汁淤积和肝脏炎症的消退。

[临床应用共识-4] 3项单中心研究显示,对于淤胆型肝炎,特别是血清TBil $\geq 5 \text{ ULN}$ 的重症淤胆型肝炎,在给予以UDCA为基础治疗方案的同时,加用SGN有助于更好地促进胆汁和胆红素的排泄,促进胆汁淤积的缓解及肝脏炎症的消退,促进病情恢复。(B2)

(五) SGN对DILI的疗效

四川省肿瘤医院^[18]应用SGN(20 ml/d静脉滴注10 d)治疗26例由化疗药物(阿霉素、环磷酰胺、顺铂、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、长春新碱、依托泊苷、奥沙利铂、长春瑞和吉西他滨等)所致的轻度肝损伤($1.26 \text{ ULN} < \text{ALT} < 2.5 \text{ ULN}$)患者,并与20例仅口服肌苷和维生素C的患者比较。结果显示SGN组患者血清ALT水平改善程度显著优于对照组($P < 0.05$)。按照我国2015版《药物性肝损伤诊治指南》^[19],该研究入选的病例属于“血清肝脏生化指标异常”而非典型的肝细胞损伤型DILI(通常要求血清ALT $\geq 3 \text{ ULN}$),但其结果仍提示SGN对化疗药物所致肝脏生化指标异常具有一定的改善作用。

原兰州军区兰州总医院^[20]将62例晚期胃癌患者随机分为两组,均接受DCF(多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶)方案化疗。其中31例在DCF化疗的同时加用SGN,另31例静脉滴注维生素C作为对照。DCF化疗8天后两组患者血清ALT和TBil水平均较治疗前上升(SGN治疗组 $P < 0.05$; 对照组 $P < 0.01$),但SGN治疗组升幅显著低于对照组($P < 0.05$)。两种治疗方案对DCF化疗相关DILI的防治有效率分别为77.4%和38.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示SGN对预防晚期胃癌患者DCF

化疗相关的DILI颇有价值。

锦州市传染病医院^[21]对164例抗结核药物相关DILI患者随机给予SGN 6 ml/d或GSH 1.2 g/d静脉滴注3周后,两组患者ALT由基线均值(326 U/L vs. 334 U/L)分别下降了61.1%和30.2% ($P < 0.05$), AST由基线均值(226 U/L vs. 232 U/L)分别下降了53.1%和14.4% ($P < 0.05$); 总有效率分别为100%和87.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明SGN防治抗结核药物所致DILI效果显著。郟城县人民医院^[22]将60例DILI患者随机分为两组, 治疗组患者联用SGN 20 ml/d和GSH 1.8 g/d静脉滴注4周, 对照组患者给予甘草酸二胺注射液150 mg/d联用GSH 1.8 g/d静脉滴注4周。SGN治疗组和对照组患者血清TBil自基线(分别为101.2 $\mu\text{mol/L}$ 和100.5 $\mu\text{mol/L}$)的降幅在第2周分别为70.16%和49.65% ($P < 0.01$), 第4周分别为89.92%和78.91% ($P < 0.05$), 显示应用SGN组患者TBil降幅优于甘草酸二胺组。

[临床应用共识-5] 4项单中心研究显示, SGN能有效缓解或阻止肝毒性药物引起的肝脏生化指标异常或肝损伤, 降低血清TBil、ALT和AST水平, 有助于肿瘤化疗或抗结核治疗方案的顺利实施。(B1)

(六) SGN对酒精性脂肪性肝病 (alcoholic fatty liver disease, AFLD) 和非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的疗效

南华大学附属医院^[23]对22例AFLD和30例NAFLD (现改称为代谢相关性脂肪性肝病, MAFLD) 患者给予SGN 20 ml/d静脉滴注, 对另12例AFLD和6例NAFLD患者给予甘草酸二胺注射液 (甘利欣) 150 mg/d静脉滴注。治疗4周后, 两组患者血清TBil、ALT、AST、GGT、甘油三酯及总胆固醇水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.01$), 且SGN组患者指标降幅均显著优于甘利欣组 ($P < 0.01$)。但由于对照组例数过少, 该结论尚有待进一步验证。

[临床应用共识-6] 1项小样本单中心研究提示, SGN对AFLD和NAFLD可能具有降低血清TBil、改善肝酶和血脂水平的效果, 有待于进一步扩大样本进行验证。(C2)

(七) SGN对肝硬化的疗效

荆州市第二人民医院^[24]联用SGN和腺苷蛋氨酸 (S-adenosyl methionine, SAME) 治疗40例肝硬化伴黄疸的患者 (病因包括CHB、自身免疫性

肝病、AFLD或NAFLD等), 并与单用SAME治疗肝硬化伴黄疸的患者40例进行对比。结果显示, 联用SGN和SAME对患者血清TBil、总胆质酸、ALT及AST的改善幅度均优于单用SAME ($P < 0.05$)。

[临床应用共识-7] 1项单中心研究显示, 联用SGN和SAME治疗伴有黄疸的肝硬化患者, 较单用SAME可能更有效地降低此类患者血清TBil和ALT等生化指标水平, 改善临床症状, 促进病情恢复。(C2)

(八) SGN对肝功能衰竭患者的疗效

广西中医药大学第一附属医院^[25]将HBV相关慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF; 注: 原文表述为慢性肝衰竭, 但根据对疾病特征的描述应为ACLF) 患者随机分为观察组 (SGN 10 ml/d + 前列地尔10 $\mu\text{g/d}$ + 综合治疗) 和对照组 (综合治疗) 各30例。治疗4周后, 两组患者血清TBil均值分别由基线292.4 $\mu\text{mol/L}$ 和252.1 $\mu\text{mol/L}$ 下降60.8%和32.2% ($P < 0.05$); ALT分别由基线均值(239.7 U/L和212.0 U/L)下降74.7%和48.7% ($P < 0.05$)。以血清TBil和ALT下降2/3以上为“显效”, 下降超过1/2为“有效”, 则显效率分别为30.0%和16.7%, 总有效率分别为73.3%和46.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示在综合治疗基础上联用SGN和前列地尔, 可显著提高ACLF的疗效。

[临床应用共识-8] 1项单中心研究提示, 以SGN联合前列地尔作为肝功能衰竭患者内科综合治疗方案的组成之一, 可能有助于缓解临床症状, 促进血清TBil和ALT等肝脏生化指标的改善。(C2)

(九) SGN对梗阻性胆道疾病术后肝功能异常的辅助治疗

兰州大学第一医院^[26]将161例梗阻性黄疸患者在胆道梗阻解除术后分为两组, 85例患者采用常规保肝+SGN治疗 (20~30 ml/d静脉滴注), 对照组76例采用常规保肝治疗。治疗2周后, SGN组患者血清TBil、DBil、ALP和ALT水平较对照组显著下降 ($P < 0.05$), 两组患者肝脏生化指标完全复常率分别为54.1%和44.7% ($P > 0.05$), 总有效率分别为95.2%和84.2%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, SGN组患者外周血CD4⁺ T细胞、CD4⁺/CD8⁺ T、NK细胞数均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而两组CD8⁺ T细胞差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。提示梗阻性黄疸患者在胆道梗阻解除后加用SGN有助于提高机体免疫力,促进肝功能恢复和黄疸消退。

重庆市万州区第一人民医院^[27]将92例急性梗阻性化脓性胆管炎(acute obstructive suppurative cholangitis, AOSC)患者随机分为SGN治疗组和对照组各46例,均在抗感染和支持治疗基础上进行腹腔镜下胆囊切除及胆道探查术,SGN组患者于术后第1天开始加用SGN 20 ml/d静脉滴注,治疗1周后该组患者血清DBil和ALT水平显著低于对照组($P < 0.01$)。术后随访1年,SGN组患者未见结石残留等并发症,而对照组患者并发症发生率达13.04% ($P < 0.05$)。提示AOSC患者在腹腔镜下解除胆道梗阻后加用SGN可促进术后肝脏生化指标改善,有助于降低术后胆道并发症的发生率。

[临床应用共识-9] 2项单中心研究显示,梗阻性黄疸或梗阻性化脓性胆管炎患者在应用腹腔镜解除胆道梗阻后,给予抗感染等综合治疗的同时,加用SGN可提高机体免疫力,调节炎症反应,保护肝细胞,促进继发性肝损伤的恢复和肝脏生化指标的进一步改善,降低胆道并发症。(B1)

(十)SGN对原发性肝癌经肝动脉栓塞化疗术(transarterial chemoembolization, TACE)后肝功能异常的治疗价值

兰州大学第一医院1项研究^[28]对60例原发性肝癌患者给予奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、表柔比星与碘化油的乳化液局部栓塞化疗。TACE术后当日,30例给予SGN 8 ml/d联合GSH 2.4 g/d静脉滴注,另30例患者仅给予GSH,疗程为10 d。两组患者术后3 d时ALT、AST、TBil和DBil较术前显著升高($P < 0.05$),术后10 d时ALT、AST及TBil水平较术后3 d显著降低($P < 0.05$),联用SGN和GSH患者组患者降低更为显著($P < 0.05$)。

[临床应用共识-10] 1项单中心研究显示,原发性肝癌患者经肝动脉栓塞化疗术(TACE)后及时联用SGN和GSH,较单用GSH能更有效地预防或缓解TACE治疗相关的肝损伤。(B1)

五、SGN的合理用药、不良反应和安全性

根据2018年版SGN说明书,不建议SGN用于婴幼儿肝病患者。安徽省立医院1项调研^[29]显示,SGN的临床应用存在超适应症、溶媒剂量不足、给药剂量不足、疗程不合理以及联合用药过多等不合理使用现象。

根据上市后监测,SGN不良反应偶见或罕见。广东省药品不良反应监测中心和广东省药理学学会于2015年1月《舒肝宁注射液上市后安全性再评价总结报告》显示,SGN相关不良反应发生率极低,为1.25%~2.45%,多为皮疹,偶见全身过敏反应。SGN说明书提及的相关不良反应包括:皮肤过敏反应如各种皮疹;过敏性休克罕见;畏寒、寒战、发热、疼痛、乏力等流感样反应;恶心、呕吐、腹痛和腹泻等胃肠道反应;咳嗽、气喘和气促等呼吸系统反应;血压升高、心律失常、心悸、胸闷等心血管系统反应;头晕、头痛、麻木和抽搐等神经精神系统反应;注射部位疼痛和静脉炎等。

[用药安全小结-1] 应加强对SGN临床合理用药的管理,按说明书推荐的适应症、溶媒种类和剂量用药,以确保SGN的临床疗效和用药安全性。推荐用法为成人每次10~20 ml/d,10%葡萄糖注射液250~500 ml稀释,静脉滴注;宜从较小剂量开始,成人40~60滴/min,儿童10~20滴/min;症状缓解后可肌肉注射,2~4 ml/d。

[用药安全小结-2] SGN应即配即用,不宜长时间放置。SGN应单独静脉滴注或肌肉注射,不宜与其他药物在同一容器中混合应用,在应用时间上也应适当间隔,并注意观察药物相互作用。

[用药安全小结-3] 对SGN及其任何组分有过敏或其他严重不良反应病史者,应禁用SGN。使用过程中一旦发现SGN相关过敏反应,应及时停用,并给予适当的抗过敏处理。

[用药安全小结-4] SGN应在有抢救条件的医疗机构使用,以便在发生过敏性休克等罕见的严重不良反应时能得到及时正确的救治。

[用药安全小结-5] SGN禁用于婴幼儿患者。对于孕妇、儿童、老年人和体弱者,使用SGN也应慎重。如确需使用,应加强监测。

六、总结和展望

中医学认为,正气不足是病毒性肝炎的发病基础,感受疫毒之邪而发病,故解毒祛邪和扶正固本是中医治疗病毒性肝炎的基本原则。SGN的5种主要成分共同起到清热解毒、利湿退黄、益气扶正和保肝护肝的功效,切合伴血清ALT和TBil等肝损伤指标升高的急慢性病毒性肝炎的病因病机,故可用于治疗急慢性病毒性肝炎。

另一方面,现代药理学研究显示茵陈中的绿原酸具有解毒、消炎、利胆和抗纤维化等功效^[30-33],

栀子苷可抑制雷公藤苷和对乙酰氨基酚等所致肝毒性^[34-35]及酒精性肝脏脂肪变性等^[36],黄芩苷可调节氧化应激和炎症反应及抑制对乙酰氨基酚、酒精、内毒素、缺氧/复氧等诱导的肝损伤^[37-39],板蓝根提取物(富含核苷类化合物、生物碱、氨基酸和微量元素)可清热解毒、凉血利咽、提高免疫功能^[40],灵芝多糖和灵芝三萜类化合物具有调节免疫、抗炎、抗缺氧、调节糖脂代谢等功效,对包括肝脏在内的多系统器官均可产生相应保护作用^[41-43]。另有报道绿原酸和灵芝多糖对肝癌细胞有抑制作用^[44-45]。这些研究提示上述多种成分的组合具有调节免疫、抑制炎症反应、保护肝细胞、促进胆汁排泌、促使黄疸消退及抑制肝纤维化等活性。

多项单中心临床研究和少量多中心临床研究表明,基于上述各成分有机配伍的SGN,对急性或慢性肝炎(含病毒性肝炎、药物性肝炎、胆汁淤积性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝病等)、肝硬化、肝功能衰竭等均具有不同程度的抗炎、保肝和利胆等功效,且利胆退黄作用相对突出,总体安全性良好。今后有必要在真实世界中开展更大样本的多中心临床对照研究,以期进一步评估SGN对肝病的临床疗效和安全性。

执笔人:于乐成、程明亮

专家委员会名单(按姓氏拼音排序):

安纪红、成军、程明亮、池晓玲、邓存良、段钟平、甘大楠、过建春、郭朋、胡建华、季光、刘三都、卢秉久、陆荫英、彭勃、尚佳、王凯、王宪波、邬小萍、辛绍杰、杨东亮、于乐成、于岩岩、余祖江、张流、张玮、赵守松、赵文霞、赵英仁

参 考 文 献

[1] 陈明泉,李谦,张琼华,等.舒肝宁注射液治疗急性病毒性肝炎的临床疗效观察[J].肝脏,2007,12(3):194-196.
 [2] 张瑾.舒肝宁注射液对顺铂中毒小鼠肝脏损伤的保护作用[J].中国药房,2016,27(7):920-922.
 [3] 潘婷,张金娟,熊英,等.舒肝宁注射液对大鼠酒精性肝纤维化的防治作用研究[J].中国药房,2017,28(19):2624-2627.
 [4] 赵璐,曹南,刘晓帅,等.舒肝宁注射液对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J].中药药理与临床,2007,23(6):65-67.
 [5] 伍慧丽,谭永康,马列清,等.复方甘草酸苷联合舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎疗效观察[J].中国中医药信息杂志,2009,16(6):72-73.
 [6] 刘川贵,石海.舒肝宁,肝得健治疗肝功能损害疗效对比[J].安徽医药,2009,13(2):198-199.
 [7] 赵培东.舒肝宁与复方甘草酸苷配伍治疗急性黄疸型病毒性肝炎162例[J].陕西医学杂志,2010,39(9):1196-1197.

[8] 台杰,刘峰,杨潇然,等.舒肝宁注射液治疗急性黄疸型肝炎45例临床分析[J].临床内科杂志,2007,24(2):103.
 [9] 王小红,程玉娥,王煜.舒肝宁联合异甘草酸镁治疗急性黄疸型肝炎临床疗效观察[J].现代医药卫生,2011,27(24):3774-3775.
 [10] 韦秋玲.加用舒肝宁注射液治疗急性黄疸型甲型肝炎72例[J].广西中医药,2010,33(5):31-32.
 [11] 张斌,赵巍,王立蓉.舒肝宁注射液对慢性乙型病毒性肝炎高胆红素血症患者肝功能及胆红素的影响[J].中医导报,2014,20(16):71-73.
 [12] 肖志鸿,欧阳丽娟,阮清发.舒肝宁注射液治疗慢性乙肝黄疸40例[J].福建中医药,2009,40(2):15-16.
 [13] 丘其春,曾伟强,邓媛芳.舒肝宁联合复方甘草酸苷治疗慢性重度乙型肝炎的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2019,30(12):2063-2065.
 [14] 陈秀清,曹海芳.恩替卡韦联合舒肝宁治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症的临床观察[J].中成药,2018,41(9):2110-2112.
 [15] 李娟,袁作辉,魏小果,等.舒肝宁注射液联合熊去氧胆酸治疗淤胆型肝炎50例[J].西部中医药,2016,29(6):90-91.
 [16] 杨永俊.优思弗联合舒肝宁注射液治疗重症淤胆性肝炎的效果分析[J].肝脏,2014,16(10):800-801.
 [17] 程丹,刘文涛,黄新造.熊去氧胆酸和舒肝宁注射液治疗重症淤胆性肝炎的临床观察[J].湖北中医杂志,2012,34(11):10-12.
 [18] 魏阳,姚文秀,周行,等.舒肝宁治疗化疗药物所致肝损伤的临床疗效观察[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(2):9-11.
 [19] 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].中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-827.
 [20] 王凯,张百红,陈龙,等.舒肝宁注射液治疗晚期胃癌患者DCF方案治疗所致药物性肝损伤临床疗效观察[J].陕西中医,2016,37(2):133-134.
 [21] 郑楠.舒肝宁注射液用于治疗抗结核药物性肝损伤的临床效果[J].中国药物经济学,2017,12(11):43-45.
 [22] 潘永峰.舒肝宁联合还原型谷胱甘肽治疗药物性肝炎的临床疗效分析[J].实用肝脏病杂志,2009,12(4):281-283.
 [23] 傅念,阳学风,孟令引,等.舒肝宁注射液治疗酒精性与非酒精性脂肪肝疗效观察[J].中南医学科学杂志,2011,39(2):180-182.
 [24] 王健.舒肝宁联合腺苷蛋氨酸治疗肝硬化黄疸的疗效及安全性分析[J].临床合理用药杂志,2018,11(28):75-76.
 [25] 胡振斌,王凯萌,姚凡,等.前列地尔联合舒肝宁治疗慢性肝衰竭疗效观察[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(2):88-89,105.
 [26] 周文策,张全保,李汛,等.梗阻性黄疸术后应用舒肝宁注射液临床疗效观察[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(1):22-25.
 [27] 秦禄武,何龙海.三镜联合术联合静脉注射舒肝宁治疗梗阻性化脓性胆管炎46例[J].安徽医药,2016,20(9):1763-1766.
 [28] 杨学芳,李琳婵,王文辉.舒肝宁联合还原型谷胱甘肽治疗肝癌TACE术后肝损害的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(9):971-973.
 [29] 杨峰,高学坤,朱松,等.某院舒肝宁注射液临床使用情况及合理性评价[J].安徽医药,2017,21(11):2100-2102.
 [30] Naveed M, Hejazi V, Abbas M, et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research[J]. Biomed Pharmacother,2018,97:67-74.
 [31] Bhandarkar NS, Brown L, Panchal SK. Chlorogenic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced cardiovascular, liver, and metabolic changes in rats[J]. Nutr Res,2019,62:78-88.
 [32] Tan Z, Luo M, Yang J, et al. Chlorogenic acid inhibits cholestatic liver injury induced by α -naphthylisothiocyanate: involvement of STAT3 and NF κ B signalling regulation[J]. J Pharm

- Pharmacol,2016,68(9):1203-1213.
- [33] Shi H, Dong L, Jiang J, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Toxicology*,2013,303:107-114.
- [34] Yang S, Kuang G, Jiang R, et al. Geniposide protected hepatocytes from acetaminophen hepatotoxicity by down-regulating CYP 2E1 expression and inhibiting TLR 4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2019,74:105625.
- [35] Wang J, Miao M, Qu L, et al. Protective effects of geniposide against Tripterygium glycosides (TG)-induced liver injury and its mechanisms[J]. *J Toxicol Sci*,2016,41(1):165-173.
- [36] Wei J, Man Q, Ding C, et al. Proteomic investigations of transcription factors critical in geniposide-mediated suppression of alcoholic steatosis and in overdose-induced hepatotoxicity on liver in rats[J]. *J Proteome Res*,2019,18(11):3821-3830.
- [37] Shi L, Hao Z, Zhang S, et al. Baicalein and baicalin alleviate acetaminophen-induced liver injury by activating Nrf2 antioxidative pathway: The involvement of ERK1/2 and PKC[J]. *Biochem Pharmacol*,2018,150:9-23.
- [38] Huang Y, Sun M, Yang X, et al. Baicalin relieves inflammation stimulated by lipopolysaccharide via upregulating TUG1 in liver cells[J]. *J Physiol Biochem*,2019,75(4):463-473.
- [39] Wang H, Zhang Y, Bai R, et al. Baicalin attenuates alcoholic liver injury through modulation of hepatic oxidative stress, inflammation and sonic hedgehog pathway in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*,2016,39(3):1129-1140.
- [40] 潘以琳. 板蓝根有效提取物化学成分的研究及其不同产地的主成分分析[C]. 中国硕士学位论文全文数据库, 南京中医药大学, 2014年.
- [41] Qiu Z, Zhong D, Yang B. Preventive and therapeutic effect of Ganoderma (Lingzhi) on liver injury[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1182:217-242.
- [42] Chen YS, Chen QZ, Wang ZJ, et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of ganoderma lucidum polysaccharides against carbon tetrachloride-induced liver injury in Kunming mice[J]. *Pharmacology*,2019,103(3-4):143-150.
- [43] Hu Z, Du R, Xiu L, et al. Protective effect of triterpenes of Ganoderma lucidum on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and acute liver injury[J]. *Cytokine*,2020,127:154917.
- [44] Liu Y, Feng Y, Li YX, et al. Chlorogenic acid decreases malignant characteristics of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting DNMT1 expression[J]. *Front Pharmacol*,2020,11:867.
- [45] Yu Y, Qian L, Du N, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 through Akt signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*,2017,14(6):5903-5907.

(收稿日期: 2020-09-27)
(本文编辑: 孙荣华)

舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病共识专家委员会. 舒肝宁注射液治疗急性和慢性肝病专家共识(2020版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(5):353-360.