

异甘草酸镁预防恶性肿瘤化疗药致肝损伤的有效性和安全性的系统评价

吴玉娇*, 张 晶, 杨艳玲(恩施土家族苗族自治州中心医院临床药学科, 湖北 恩施 445000)

中图分类号 R975⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0333-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.018

摘要 目的:系统评价异甘草酸镁在恶性肿瘤患者化疗中预防化疗药致肝损伤的有效性和安全性。方法:检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed 和 Cochrane 图书馆等数据库,检索从建库起至 2020 年 12 月针对异甘草酸镁预防恶性肿瘤患者使用化疗药发生肝损伤的临床研究[研究组患者使用异甘草酸镁注射液,对照组患者使用其他种类护肝药(硫普罗宁、谷胱甘肽及甘草酸二铵等);结局指标包括肝功能异常发生率,丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)等指标水平以及不良反应发生率]。采用 Cochrane 偏倚风险评价表对纳入的文献进行方法学质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入 13 篇文献,累计 1 418 例患者。Meta 分析结果显示,研究组患者的肝功能异常发生率($RR=0.44, 95\%CI=0.33\sim0.59, P<0.000\ 01$)、ALT 水平($MD=-10.81, 95\%CI=-14.20\sim-7.43, P<0.000\ 01$)、ALP 水平($MD=-15.56, 95\%CI=-20.78\sim-10.34, P<0.000\ 01$)和 TBIL 水平($MD=-4.00, 95\%CI=-5.24\sim-2.77, P<0.000\ 01$)均明显低于对照组,上述差异均有统计学意义。安全性方面,研究组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=0.72, 95\%CI=0.37\sim1.38, P=0.32$)。结论:预防性使用异甘草酸镁在降低恶性肿瘤化疗药致肝功能异常发生率和改善 ALT、ALP、TBIL 水平等方面的效果优于其他护肝药,且不增加不良反应,具有临床应用价值。

关键词 异甘草酸镁;恶性肿瘤;药物性肝损伤;Meta 分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Magnesium Isoglycyrrhizinate in the Prevention of Liver Injury Induced by Chemotherapy

WU Yujiao, ZHANG Jing, YANG Yanling(Dept. of Clinical Pharmacy, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Hubei Enshi 445000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate in the prevention of liver injury induced by chemotherapy. **METHODS:** CNKI, Wanfang database, VIP database, PubMed and the Cochrane library were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of magnesium isoglycyrrhizinate in the prevention of liver injury induced by chemotherapy [the study group was given magnesium isoglycyrrhizinate injection, while the control group received other kinds of hepatoprotective drugs (tiopronin, glutathione, diammonium glycyrrhizinate); outcome indicators included the incidence of abnormal liver function, the levels of alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBIL) and the incidence of adverse drug reactions]. Cochrane Bias Risk Assessment Scale was used to evaluate the methodological quality of the included literature. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** Totally 13 literature were extracted, including 1 418 patients. Meta-analysis showed that the incidence of abnormal liver function ($RR=0.44, 95\%CI=0.33\sim0.59, P<0.000\ 01$), levels of ALT ($MD=-10.81, 95\%CI=-14.20\sim-7.43, P<0.000\ 01$), ALP ($MD=-15.56, 95\%CI=-20.78\sim-10.34, P<0.000\ 01$) and TBIL ($MD=-4.00, 95\%CI=-5.24\sim-2.77, P<0.000\ 01$) in the study group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the study group and the control group ($RR=0.72, 95\%CI=0.37\sim1.38, P=0.32$). **CONCLUSIONS:** The effects of prophylactic use of magnesium isoglycyrrhizinate in reducing the incidence of abnormal liver function induced by chemotherapy and improving levels of ALT, ALP, TBIL is better than that of other liver protective drugs, and does not increase the incidence of adverse drug reactions, which has clinical application value.

KEYWORDS Magnesium isoglycyrrhizinate; Tumour; Drug-Induced liver injury; Meta-analysis

我国恶性肿瘤患者不断增多,手术、辅助放疗及化疗仍是目前恶性肿瘤的主要治疗手段。抗肿瘤化疗药本身、其代谢产物及患者自身特殊体质往往使得抗肿瘤药对机体产生一系

列的毒性反应。肝脏是药物聚集、转化或代谢为其他产物的重要器官,也是一些药物的主要靶器官,因此,在化疗过程中易发生药物性肝损伤^[1-2]。药物性肝损伤可致化疗方案的更换、化疗药的减量或延迟化疗,从而延缓患者治疗,导致病情进展^[3]。联合应用护肝药是否可以预防化疗导致的药物性肝

*主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:835012896@qq.com

损伤尚无定论。本研究收集异甘草酸镁预防恶性肿瘤患者使用化疗药发生肝损伤的临床研究文献,通过荟萃分析(Meta 分析)方法进行系统定量分析,为异甘草酸镁能否预防化疗药所致肝损伤提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:国内外有关使用异甘草酸镁预防恶性肿瘤患者使用化疗药发生肝损伤的临床对照研究,文种为中英文。
- 1.1.2 研究对象:具有明确的细胞或组织病理学诊断依据,确诊为恶性肿瘤的患者;明确使用全身抗肿瘤化疗药;年龄≥18岁;预估生存期>3个月;化疗前肝功能正常,无肝转移、病毒性肝炎及其他肝脏疾病。
- 1.1.3 干预措施:研究组患者使用异甘草酸镁注射液,对照组使用其他护肝药(硫普罗宁、甘草酸二铵、谷胱甘肽、肌酐、多烯磷脂酰胆碱、门冬氨酸钾镁及复方二氯醋酸二异丙胺);给药方式为静脉滴注。两组患者均进行常规化疗。
- 1.1.4 结局指标:(1)主要结局指标为肝功能异常发生率,依据为世界卫生组织化疗药急性及亚急性毒性反应分度标准。(2)血清丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)是用于诊断和指导药物性肝损伤分型的主要指标,因此,本研究采用肝功能生物化学指标 ALT、ALP 和 TBIL 为次要指标。(3)根据不良反应发生情况评价用药安全性。
- 1.1.5 排除标准:综述性文献;重复性文献;原始文献中研究设计不严谨、样本信息不清以及疗效判定标准不规范等;研究组患者干预措施为异甘草酸镁,但对照组患者未使用其他护肝药的文献;联合应用护肝药的研究。

1.2 文献检索策略

检索的主要文献数据库包括中国知网、万方数据库、维普网、PubMed and the Cochrane library 等,检索从建库至 2020 年 12 月针对异甘草酸镁预防肿瘤患者使用化疗药发生肝损伤的临床研究。中文检索词包括“异甘草酸镁”“肿瘤”和“药物性肝损伤”;英文检索词包括“Magnesium isoglycyrrhizinate”“Drug-induced liver injury”“DILI”“Cancer”和“Tumour”。

1.3 资料提取与方法学质量评价

由 2 名研究人员根据上述纳入与排除标准对检索出的文献进行独立阅读全文,以确定是否纳入研究,并交叉核对,对有异议的文献通过讨论或由第 3 名研究者决定是否最终纳入。对最终纳入的研究采用 Excel 软件提取并录入资料,包括作者姓名及发表年份、研究对象、总病例数、研究组与对照组病例数、具体的干预措施及明确的评价指标。采用 Cochrane 偏倚风险表,从是否采用随机方法、是否分配隐藏及是否运用盲法、是否有完整的结局数据、是否选择性报告研究结果以及是否存在其他偏倚来源等方面评价所纳入文献的质量,每条标准根据文献具体描述情况以“低风险”“高风险”和“未知风险”进行评价。

1.4 统计学方法

遵循 Meta 分析步骤,完善文献检索、资料提取。若研究设有对照组,研究组为异甘草酸镁,对照组有空白对照和其他护肝药,Meta 分析时则剔除空白对照组即未使用护肝药组;若对照组有异甘草酸镁联合应用其他护肝药,Meta 分析时亦剔除该组,仅纳入单独使用其他护肝药的对照组;若对照组为

谷胱甘肽和多烯磷脂酰胆碱,研究组为异甘草酸镁,研究结局指标为二分类变量,Meta 分析时先合并对照组的相关数据。运用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析,其中连续性数据分析结果通过均差(MD)和 95%置信区间(CI)报告,二分类数据的分析结果通过相对危险度(RR)和 95%CI 报告, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。纳入的研究间如无明显异质性($P\geq 0.1, I^2\leq 50\%$),运用固定效应模型进行统计分析;反之,则运用随机效应模型进行统计分析,并对可能造成异质性的来源进行分析。采用漏斗图评价是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献的基本特征

进行相关文献检索,初检出 449 篇文献,排除 361 篇与选题不符的文献,排除 46 篇重复文献,初步纳入 42 篇文献;然后排除 29 篇不符合纳入标准的文献(包括联合应用护肝药 3 篇、干预措施不符合 14 篇、综述与评论 5 篇、硕士学位论文毕业论文 3 篇和疗效判断标准不明确 4 篇);最终纳入 13 篇文献^[3-15],均为中文文献。纳入文献的基本特征见表 1。其中,5 篇文献^[5-6,11-12,14]设有多组对照,研究组为异甘草酸镁,对照组有空白对照和其他护肝药;2 篇文献^[5-6]的对照组有异甘草酸镁联合应用其他护肝药;文献^[4]的对照组为谷胱甘肽和多烯磷脂酰胆碱,研究组为异甘草酸镁,该研究结局指标为二分类变量肝功能异常发生率和不良反应发生率。

2.2 纳入文献的方法学质量评价

纳入 13 篇文献^[3-15]中,10 篇^[3-5,7-9,11-13,15]为随机对照试验(其中 1 篇^[4]采用随机数字法进行分组,1 篇^[5]采用计算机随机分组),3 篇^[6,10,14]未提及是否随机分组;所有研究均未提及是否采用盲法及分配隐藏,评价为“未知风险”;纳入研究未有数据缺失,结局指标报告完整;是否有其他偏倚评价为“未知风险”,见图 1—2。

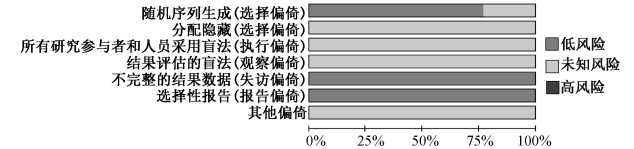


图 1 纳入研究的风险偏倚比重图
Fig 1 Risk bias of included literature

2.3 Meta 分析结果

- 2.3.1 肝功能异常发生率:9 篇文献^[3-7,11-12,14-15]报告了肝功能异常发生率,涉及的研究间无异质性($P=0.90, I^2=0\%$),因此 Meta 分析运用固定效应模型。统计结果显示,研究组患者化疗过程中肝功能异常发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.44, 95\%CI=0.33\sim 0.59, P<0.000\ 01$),见图 3。
- 2.3.2 ALT:8 篇文献^[3,6,8-10,13-15]报告了 ALT 水平对比结果,涉及的研究间具有较大统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=90\%$),因此 Meta 分析运用随机效应模型。统计结果显示,研究组患者的 ALT 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-10.81, 95\%CI=-14.20\sim -7.43, P<0.000\ 01$),见图 4。敏感性分析发现,文献^[3]、文献^[15]的研究对异质性的影响大,剔除上述 2 项研究后,剩余研究间无异质性($P=0.44, I^2=0\%$),运用固定效应模型再次进行 Meta 分析,结果显示,研究组患者的 ALT 水平明显低于对照组,差异有统计学意义

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	疾病类型	总病例数(研究组/对照组)	干预措施		结局指标
			研究组	对照组	
闫玉兰等(2015年) ^[3]	胃肠道肿瘤	216 (114/102)	化疗首日给予异甘草酸镁 200 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗首日给予谷胱甘肽 1.2 g, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	①②③④⑤
李琴等(2017年) ^[4]	胃肠道肿瘤	128 (46/82)	化疗首日给予异甘草酸镁注射液 100 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗首日给予 42 例患者注射用还原型谷胱甘肽 1.2 g, 静脉滴注, 1 日 1 次; 另给予 40 例患者多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次; 疗程均为 7 d	①⑨
任发燕等(2020年) ^[5]	胃癌	100 (50/50)	化疗首日给予异甘草酸镁注射液 100 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗首日给予多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	①
王辉等(2013年) ^[6]	胃癌	93 (46/47)	化疗首日给予异甘草酸镁 100 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 14 d	化疗首日给予甘草酸二铵 150 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 14 d	①②③④⑤⑦
郑光辉等(2013年) ^[7]	恶性肿瘤	126 (63/63)	化疗首日给予异甘草酸镁 150 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗首日给予甘草酸二铵 150 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	①
郑锦忠等(2016年) ^[8]	胃肠道肿瘤	64 (32/32)	化疗首日给予异甘草酸镁 150 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗首日给予甘草酸二铵 150 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	②③⑤
杨瑞玲等(2015年) ^[9]	乳腺癌	60 (30/30)	化疗第 3 日给予异甘草酸镁 100 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗第 3 日给予硫普罗宁 0.2 g, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	②③⑨
杨健舟等(2011年) ^[10]	血液肿瘤	78 (39/39)	化疗首日给予异甘草酸镁 150 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 14 d	化疗首日给予肌酐注射液 200 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 14 d	②③⑤⑧⑨
王苗(2018年) ^[11]	食管癌	65 (33/32)	给予异甘草酸镁注射液 200 mg, 静脉滴注	给予复方二氯醋酸二异丙胺注射液 80 mg, 静脉滴注	①⑨
宋玮(2011年) ^[12]	乳腺癌	80 (40/40)	化疗首日给予异甘草酸镁 100 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 4 d	化疗首日给予以硫普罗宁 0.2 g, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 4 d	①⑨
王宝利等(2014年) ^[13]	妇科肿瘤	120 (60/60)	化疗首日给予异甘草酸镁 100 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次	化疗首日给予门冬氨酸钾镁 20 ml, 静脉滴注, 1 日 1 次	②③④⑤⑨
杨忠毅等(2019年) ^[14]	白血肿瘤	120 (60/60)	给予异甘草酸镁 200 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次	给予还原型谷胱甘肽 1.8 g, 静脉滴注, 1 日 1 次	①②③④⑤
黄景慧等(2017年) ^[15]	胃肠道肿瘤	168 (84/84)	化疗首日给予异甘草酸镁 200 mg, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	化疗首日给予谷胱甘肽 1.2 g, 静脉滴注, 1 日 1 次, 疗程 7 d	①②③④⑤

注:①肝功能异常发生率;②ALT;③天冬氨酸转氨酶;④ALP;⑤TBIL;⑥直接胆红素;⑦γ-谷氨酰转肽酶;⑧血清白蛋白;⑨药品不良反应

Note:①abnormal liver function; ②ALT; ③AST; ④ALP; ⑤TBIL; ⑥DBIL; ⑦GGT; ⑧ALB; ⑨adverse drug reactions

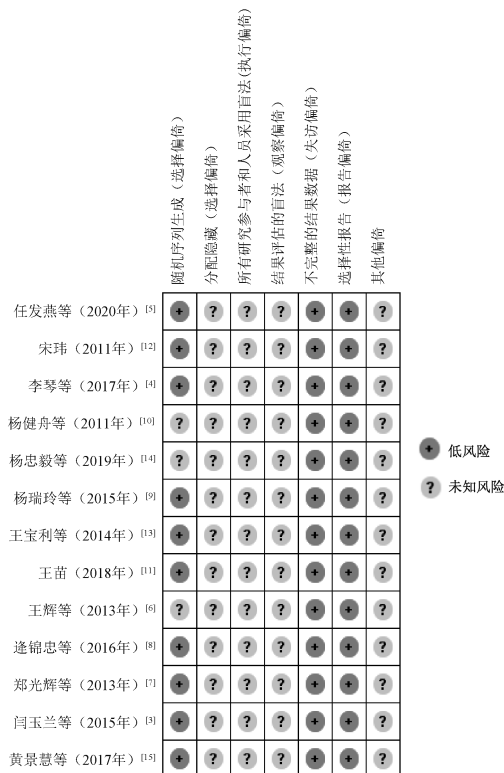


图 2 纳入研究的风险偏倚图

Fig 2 Summary of risk bias of included literature

($MD = -12.33$, $95\%CI = -13.51 \sim -11.16$, $P < 0.00001$)。

2.3.3 ALP:5 篇文献^[3,6,13-15]报告了 ALP 水平对比结果,涉及的

研究间具有较大异质性($P = 0.04$, $I^2 = 61\%$),因此 Meta 分析运用随机效应模型。统计结果显示,研究组患者的 ALP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -15.56$, $95\%CI = -20.78 \sim -10.34$, $P < 0.00001$),见图 5。敏感性分析发现,文献[14]的研究对异质性的影响大,剔除该研究后,剩余研究间无异质性($P = 0.47$, $I^2 = 0\%$),运用固定效应模型再次进行 Meta 分析,结果显示,研究组患者的 ALP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -12.15$, $95\%CI = -15.34 \sim -8.95$, $P < 0.00001$)。

2.3.4 TBIL:7 篇文献^[3,6,8,10,13-15]报告了 TBIL 水平比较结果,涉及的研究间具有较大异质性($P = 0.003$, $I^2 = 70\%$),因此 Meta 分析运用随机效应模型。统计结果显示,研究组患者的 TBIL 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -4.00$, $95\%CI = -5.24 \sim -2.77$, $P < 0.00001$),见图 6。敏感性分析发现,文献[15]的研究对异质性的影响大,剔除该研究后,剩余研究间异质性较小($P = 0.34$, $I^2 = 11\%$),运用固定效应模型再次进行 Meta 分析,结果显示,研究组患者的 TBIL 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -3.41$, $95\%CI = -3.95 \sim -2.87$, $P < 0.00001$)。

2.3.5 不良反应发生率:6 篇文献^[4,9-13]报告了不良反应发生情况,其中,研究组患者均未发生严重不良反应;文献[12]的对照组 1 例患者发生过敏性休克的严重不良反应,经处理后好转。涉及的研究间异质性较小($P = 0.23$, $I^2 = 27\%$),因此 Meta 分析运用固定效应模型。统计结果显示,两组患者不良反应发生率的差异不具有统计学意义($RR = 0.72$, $95\%CI = 0.37 \sim 1.38$, $P = 0.32$),见图 7。

2.3.6 发表偏倚:针对肝功能异常发生率绘制漏斗图,结果显

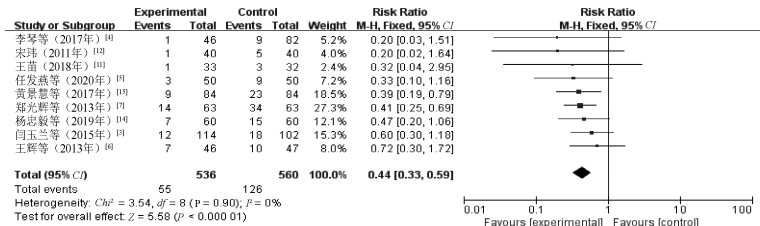


图3 两组患者肝功能异常发生率比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of incidence of abnormal liver function between two groups

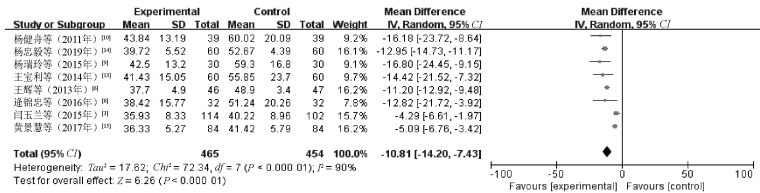


图4 两组患者ALT水平比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of level of ALT between two groups

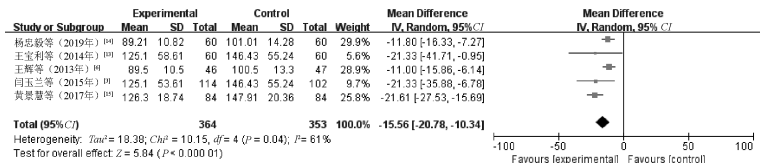


图5 两组患者ALP水平比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of level of ALP between two groups

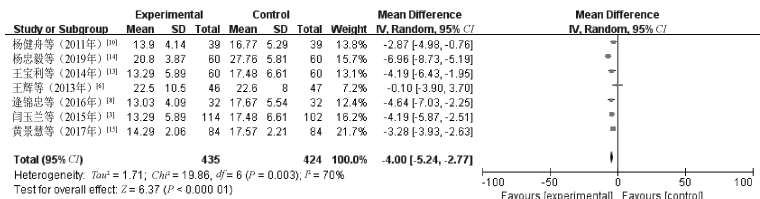


图6 两组患者TBI水平比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of level of TBI between two groups

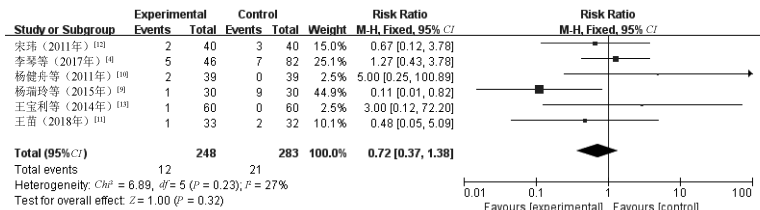


图7 两组患者不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups

示,漏斗图分布不呈左右对称性,纳入的研究较少,提示所纳入研究可能存在一定的发表偏倚,见图8。

3 讨论

药物性肝损伤是指人体在使用药物的过程中,由药物或活性代谢物引起的直接毒性作用,或由人体对药物及其代谢物的特异质反应所致肝功能损害或异常^[16]。部分患者可发生不可逆肝损伤、暴发性肝衰竭,甚至危及生命。有文献报道,抗肿瘤药及其代谢产物可因免疫介导直接损伤肝细胞,也可因为患者代谢异常,如遗传多态性所致药物代谢酶的活性降低,使得药物原形和中间代谢产物增加,直接损伤肝细胞,从而导致肝细胞变性,甚至坏死^[3]。

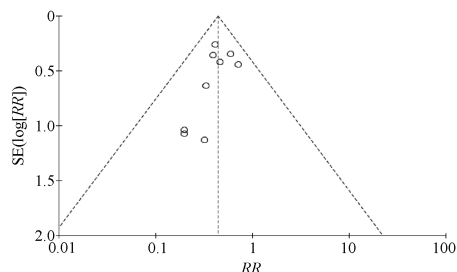


图8 肝功能异常发生率的漏斗图

Fig 8 Funnel plot of incidence of abnormal liver function

本研究结果表明,与其他护肝药比较,预防性使用甘草

酸镁可明显降低化疗过程中肝功能异常发生率,明显降低生化指标 ALT、ALP 及 TBIL 水平,可能与异甘草酸镁的药理机制相关。异甘草酸镁为第 4 代甘草酸制剂,具有类似肾上腺皮质激素的非特异性抗炎作用,具有保护肝细胞膜、改善肝功能的多重作用^[17]。药理实验结果证明,异甘草酸镁可针对炎症通路,抑制 3 条炎症通路相关炎症反应信号的活性,下调炎症通路上游相关促炎因子的表达,减少核因子 κ B 过度表达诱发的炎症反应,阻断炎症通路下游;同时,其能够促进肝细胞的增殖,抑制肝星形细胞的形成而抑制肝纤维化的发生,从而发挥免疫调节功能,减轻肝脏的病理损害,改善受损的肝细胞功能^[17-18]。

本研究亦存在一定局限性。Meta 分析结果显示,ALT、ALP 和 TBIL 指标涉及的研究间统计学异质性较大,故进行相应的敏感性分析。阅读文献发现,纳入的研究对象不完全一致,患者所患肿瘤类型不完全一致,所用化疗药不尽相同,另外,干预措施中研究组异甘草酸镁的剂量和对照组其他护肝药种类、剂量、疗程不一致,均可能导致各研究间的统计学异质性。对报告了肝功能异常发生率的 9 项研究绘制漏斗图,结果显示,漏斗图不呈左右对称,说明可能有阴性结果尚未发表;纳入的文献是否采用盲法研究尚未交待清楚,可能使得结果存在一定偏倚。期待纳入更多高质量、大样本、多中心研究,对异甘草酸镁预防化疗药所致肝损伤提供更多证据。

本研究中所纳入的研究对象均为我国肿瘤患者,在一定程度上避免了基因多态性对结果的影响;纳入的肿瘤患者范围广,涉及病种多,使用的化疗药种类繁多。本研究结果显示,抗肿瘤化疗过程中使用异甘草酸镁,能够预防化疗药所致肝损伤,明显降低肝功能异常发生率,具有临床使用价值。但临床预防性使用异甘草酸镁的指征、给药时间和疗程等,尚需进一步探讨。

参考文献

[1] 方凯,许健,徐可,等. 化疗药物致肝损伤的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(3):677-679.
[2] 丁晓霞,白兆琴,冯晶,等. 肺癌患者化疗后发生药物性肝损伤的临床分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(11):1558-1560,1563.
[3] 闫玉兰,莫永森,张冬梅. 异甘草酸镁对化疗药物致初治胃肠道

肿瘤患者肝损害的预防作用[J]. 中华肝脏病杂志,2015,25(3):204-208.

[4] 李琴,李玲. 3 种药物预防胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的临床观察和经济学评价[J]. 中国药房,2017,28(29):4042-4045.
[5] 任发燕,王超,谭喜堂,等. 异甘草酸镁预防胃癌化疗药物致肝损伤的药物经济学评价[J]. 中国药房,2020,31(13):1613-1617.
[6] 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.
[7] 郑光辉,刘宏,闫建强. 异甘草酸镁预防肿瘤化疗致肝功能损伤的临床观察[J]. 中国医药指南,2013,11(29):157.
[8] 逢锦忠,徐林,王光军,等. 异甘草酸镁在胃肠道恶性肿瘤化疗中的保肝作用[J]. 临床普外科电子杂志,2016,4(2):38-40.
[9] 杨瑞玲,耿翠芝,栗飞. 异甘草酸镁与硫普罗宁在乳腺癌术后化疗过程中保肝作用的比较[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2015,18(2):249-252.
[10] 杨健舟,吕美锟,夏炎春. 异甘草酸镁对血液肿瘤化疗药物性肝损害的防治作用[J]. 中国初级卫生保健,2011,25(11):101-102.
[11] 王苗. 异甘草酸镁防治食管癌化疗中所致肝损伤的疗效研究[J]. 海峡药学,2018,30(1):122-123.
[12] 宋玮. 异甘草酸镁与硫普罗宁在乳腺癌化疗中预防肝损伤作用的比较[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(9):73-75.
[13] 王宝利,崔建东. 异甘草酸镁在妇科恶性肿瘤术后辅助化疗时护肝作用研究[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(8):1939-1940.
[14] 杨忠毅,曹江. 不同预防性保肝用药方案对急性髓系白血病首次化疗后肝损伤的影响[J]. 中国药物警戒,2019,16(4):203-207.
[15] 黄景慧,尤冬山,陈欣,等. 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[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(11):1485-1487.
[16] 马百灵,卢沅,田蒋为,等. 药物性肝损伤临床诊断方法研究进展[J]. 药学研究,2019,38(3):159-162.
[17] 张振,马磊,李芳芳,等. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽防治化疗药致肝损伤的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(9):1182-1184.
[18] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(2):152-162.

(收稿日期:2020-07-20)

(上接第 332 页)

参考文献

[1] 张江林. 类风湿关节炎的骨质疏松研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(8):503-505.
[2] Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2012,1;CD008922.
[3] Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease[J]. Expert Rev Clin Immunol,2014,10(11):1519-1530.
[4] 邢燕,毕宏焱,张倩楠,等. 骨质疏松常用中成药介绍[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(1):83-85,96.
[5] 倪力刚,王伟,李春雯,等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松性髋部骨折的研究近况[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(11):1014-1018.
[6] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [N/OL]. [2020-10-29]. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>.
[7] 罗晓光,曾萍萍,闫兵. 仙灵骨葆胶囊治疗类风湿关节炎继发骨

质疏松症的临床观察[J]. 中医临床研究,2018,10(4):78-80.
[8] 马凤英. 仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎继发骨质疏松症 37 例[J]. 西部中医药,2018,31(2):98-100.
[9] 周锦良. 仙灵骨葆胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎继发骨质疏松症的效果[J]. 数理医药学杂志,2019,32(4):596-597.
[10] 朱海波,何忠斌. 甲氨蝶呤联合仙灵骨葆胶囊治疗类风湿性关节炎继发骨质疏松症的疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2019,38(7):32-33.
[11] 王桂倩,廖星,章轶立,等. 仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松症随机对照试验的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国中药杂志,2017,42(15):2829-2844.
[12] 刘宝忠. 中医治疗骨质疏松症的研究和进展[J]. 内蒙古中医药,2014,33(2):116-118.
[13] 敖威,薛文武,杨伟毅,等. 补肾健脾化痰中药对原发性骨质疏松症 4 种证型患者生存质量的影响[J]. 新中医,2013,45(9):64-67.
[14] 杜倩,王哲,覃乃茹,等. 仙灵骨葆胶囊致不良反应 185 例文献分析[J]. 中国药房,2017,28(27):3785-3787.
[15] 章轶立,廖星,刘福梅,等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价[J]. 中国中药杂志,2017,42(15):2845-2856.

(收稿日期:2020-10-29)