

· 论著 ·

异甘草酸镁联合腺苷蛋氨酸治疗肝衰竭患者疗效与价值^{*}

韩一梅 陈志娟 孙斌 张珺 王成 张辉

(汉中市中心医院, 陕西 汉中 723000)

【摘要】 **目的** 探讨异甘草酸镁(MGIG)联合腺苷蛋氨酸(SAMe)治疗肝衰竭患者疗效与价值。**方法** 选择本院 2015 年 2 月~2020 年 9 月诊治的肝衰竭患者 129 例,随机数字表法分为对照组(64 例)和研究组(65 例),对照组给予 MGIG 联合还原型谷胱甘肽治疗,研究组给予 MGIG 联合 SAMe 治疗。比较两组患者治疗前后血浆总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALb)、凝血酶原指标和炎症因子水平变化,比较两组并发症发生率,并评估其疗效。**结果** 研究组患者治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗前两组患者血浆 TBil、ALT、ALb 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组血浆 TBil 水平低于对照组,ALT、ALb 水平高于对照组(均 $P < 0.05$);治疗前两组患者凝血酶原指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)水平低于对照组,凝血酶原活动度(PTA)水平高于对照组(均 $P < 0.05$);治疗前两组患者炎症因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平显著低于对照组,IL-10 水平显著高于对照组($P < 0.05$);两组患者肝性脑病、电解质紊乱、自发性腹膜炎以及上消化道出血发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但研究组患者腹水发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** SAMe 联合 MGIG 在肝衰竭患者治疗中具有较高的应用价值,可改善肝功能和凝血功能,减轻炎症反应,减少并发症,其联合应用疗效优于单一用药。

【关键词】 异甘草酸镁;腺苷蛋氨酸;肝衰竭;总胆红素;丙氨酸氨基转移酶;白蛋白

【中图分类号】 R575.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 026

Curative effect and value of magnesium isoglycyrrhizinate combined with S-adenosylmethionine in the treatment of patients with liver failure

HAN Yimei, CHEN Zhijuan, SUN Bin, ZHANG Jun, WANG Cheng, ZHANG Hui

(Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, Shanxi, China)

【Abstract】 **Objective** To study the curative effect and value of magnesium isoglycyrrhizinate (MGIG) combined with S-adenosylmethionine (SAMe) in the treatment of patients with liver failure. **Methods** 129 patients with liver failure diagnosed and treated in the hospital were selected for the study between February 2015 and September 2020. The patients were divided into control group (64 cases) and study group (65 cases) by random number table method. The patients in the control group were treated with MGIG combined with reduced glutathione, while the patients in the study group were treated with MGIG combined with SAMe. Changes in the levels of plasma total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALb), prothrombin indicators and inflammatory factors before and after treatment, and the incidence of complications were compared between the two groups. Curative effect was evaluated. **Results** The total effective rate of treatment in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the levels of plasma TBil, ALT, and ALb between the two groups. After treatment, the plasma TBil level in the study group was lower than that in the control group, while the levels of ALT and ALb were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in prothrombin indicators between the two groups. After treatment, the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in the study group were shorter than those in the control group, and the prothrombin ac-

基金项目:陕西省卫生计生科研基金项目(2016E035)

通信作者:张辉,副主任医师,E-mail:Kanbe99799@163.com

引用本文:韩一梅,陈志娟,孙斌,等.异甘草酸镁联合腺苷蛋氨酸治疗肝衰竭患者疗效与价值[J].西部医学,2022,34(6):908-912. DOI:10.

3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 026

tivity (PTA) was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the levels of inflammatory factors between the two groups. After treatment, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the study group were significantly lower than those in the control group, and the IL-10 level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidences of hepatic encephalopathy, electrolyte imbalance, spontaneous peritonitis and upper gastrointestinal bleeding showed no significant differences between the two groups, but the incidence of ascites in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** SAME combined with MGIG is of high application value in the treatment of patients with liver failure, which can improve liver function and coagulation function, alleviate inflammation, and reduce complications in the patients. The effect of combined treatment is better than that of single medication.

【Key words】 Magnesium isoglycyrrhizinate; S-adenosylmethionine; Liver failure; Total bilirubin; Alanine aminotransferase; Albumin

肝衰竭是由肝炎病毒、药物性肝损伤等多种原因引起的肝细胞大面积坏死,其发生会影响肝脏合成、解毒、代谢等多种功能的发挥,从而导致人体正常新陈代谢出现障碍,主要表现为黄疸、凝血功能障碍、腹水等临床症状^[1-2]。目前对于肝衰竭的内科治疗尚无特效药物和手段,而肝移植也因肝资源缺乏、费用昂贵等问题应用较为局限。异甘草酸镁(Magnesium isoglycyrrhizinate, MGIG)是甘草酸的手性异构体,具有减轻炎症反应,改善肝功能,稳定肝脏细胞膜等药理学作用,在临床中被广泛应用于肝硬化、慢性乙肝等肝损伤疾病治疗中^[3]。腺苷蛋氨酸(S-Adenosylmethionine, SAME)是存在于人体组织以及体液中的一种生理活性因子,具有转甲基、转巯基作用,同时其“丙氨化”效应可通过与表面生长因子共同作用促进肝细胞再生^[4]。已有研究表明补充外源性 SAME 可有效缓解黄疸,促进肝功能恢复^[5]。上述两种药物作为保肝药物已广泛应用于临床,但有学者认为肝衰竭发生后,肝脏已出现器质性变化,此时再谈保肝为时已晚^[6]。血浆总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALb)和凝血酶原指标均是反映人体肝功能的重要指标^[7]。本研究探讨 MGIG 联合 SAME 治疗肝衰竭患者疗效,以期为临床治疗提供参考,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 2 月~2020 年 9 月诊治的肝衰竭患者 129 例,随机数字表法分为对照组(64 例)和研究组(65 例)。纳入标准:①符合肝衰竭诊断标准^[8]。②患者精神、认知功能均正常。③心、肺、肾等重要器官无严重病变。排除标准:①合并冠心病、高血压等慢性疾病。②合并恶性肿瘤。③妊娠期、哺乳期女性。④因血友病、先天性遗传等其他原因导致的凝血功能障碍者。⑤既往存在肝移植手术者。本研究经本院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意。

1.2 方法 对照组:给予 MGIG(连云港润众制药有限公司,国药准字 H20051941)联合还原型谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司,国药准字 H20050667)治疗,取 MGIG 150 mg 与 250 mL 的 5% 葡萄糖溶和,静脉滴注,1 次/d;还原型谷胱甘肽 400 mg/次,3 次/d。研究组:给予 MGIG 联合 SAME (ABBOTT LABORATORIES DE MEXICO, S. A. DE C. V, 国药准字 J20171064)治疗,MGIG 用药方法同对照组,取还原型谷胱甘肽 1000 mg 溶于 250 mL 的 5% 葡萄糖中,静脉滴注,1 次/d。两组均治疗 4 周,然后观察疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 参照相关文献^[9],显效:恶心呕吐、食欲减退等症状消失,黄疸消退,肝功能、凝血功能等指标基本恢复正常;好转:临床症状明显缓解, TBil 降低程度 $> 50\%$, 肝功能、凝血功能明显好转;无效:临床症状无明显缓解或恶化,肝功能持续恶化。总有效率 = (显效病例数 + 好转病例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血浆 TBil、ALT、ALb 水平 于治疗前后抽取患者空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测血浆 TBil、ALT、ALb 水平。

1.3.3 凝血酶原指标 于治疗前后抽取患者空腹静脉血,采用血细胞分析仪检测凝血酶原指标,包括凝血酶原活动度(Prothrombin activity, PTA)、凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)。

1.3.4 炎症因子 于治疗前后抽取患者空腹静脉血,以 3000 r/min 的速度离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和 IL-10 水平,试剂盒由上海联迈生物工程有限公司提供。

1.3.5 并发症和药物不良反应 统计两组患者治疗后并发症情况,如肝性脑病、腹水、电解质紊乱等。

1.4 统计学分析 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 或连续性校正 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	疾病类型(亚急性肝衰竭 /慢急性肝衰竭/慢性肝衰竭)
观察组	65	34/31	45.29±7.94	21/29/15
对照组	64	36/28	46.56±8.34	24/27/13

2.2 两组患者疗效比较 研究组患者治疗总有效率

显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者疗效比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Comparison of curative effect between the two groups

组别	n	显效	好转	无效	总有效率
研究组	65	29(44.62)	32(49.23)	4(6.15)	61(93.85) ^①
对照组	64	25(39.06)	27(42.19)	12(18.75)	52(81.25)

注:与对照组比较,① $P < 0.05$

2.3 两组患者血浆 TBil、ALT、ALb 水平比较 治疗前两组患者血浆 TBil、ALT、ALb 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后研究组血浆 TBil 水平低于对照组, ALT、ALb 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者血浆 TBil、ALT、ALb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of plasma TBIL, ALT and ALB levels between the two groups

组别	n	TBil($\mu\text{mol/L}$)		Alb(U/L)		ALT(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	65	251.53±86.41	67.59±10.92 ^{①②}	30.58±3.74	37.04±4.37 ^{①②}	275.31±103.43	46.95±17.68 ^{①②}
对照组	64	249.27±72.54	72.18±9.32 ^②	31.64±3.91	35.36±4.19 ^②	273.68±105.57	53.21±15.23 ^②

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与同组治疗前比较,② $P < 0.05$

2.4 两组患者凝血酶原指标比较 治疗前两组患者凝血酶原指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治

疗后研究组 PT、APTT 水平低于对照组, PTA 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者凝血酶原指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of prothrombin indexes between the two groups

组别	n	PT (S)		APTT (s)		PTA ($\times 10^{-2}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	65	26.68±1.94	21.41±1.43 ^{①②}	62.46±2.68	40.15±2.49 ^{①②}	36.51±6.43	51.56±7.42 ^{①②}
对照组	64	27.22±2.12	22.52±1.48 ^②	61.83±3.07	41.81±3.16 ^②	35.92±6.27	48.86±6.87 ^②

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与同组治疗前比较,② $P < 0.05$

2.5 两组患者炎症因子水平比较 治疗前两组患者炎症因子水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治

疗后研究组 TNF- α 、IL-6 水平显著低于对照组, IL-10 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory factors between the two groups

组别	n	TNF- α (mg/L)		IL-6(ng/L)		IL-10(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	65	342.82±36.49	128.73±28.37 ^{①②}	32.15±9.08	9.19±1.56 ^{①②}	93.14±12.25	131.68±15.13 ^{①②}
对照组	64	340.64±40.82	151.42±29.19 ^②	31.86±8.78	12.34±2.87 ^②	94.08±11.67	126.37±12.34 ^②

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与同组治疗前比较,② $P < 0.05$

2.6 两组患者并发症比较 两组患者肝性脑病、电解质紊乱、自发性腹膜炎以及上消化道出血发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但研究组患者腹水发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

3 讨论

肝衰竭是临床上最严重的肝病类型, 具有病情凶险、进展迅速、预后差等特点。流行病学调查显示我国肝衰竭病因主要以病毒性肝炎为主, 其次是药物、寄生虫感染、自身免疫性疾病等^[10]。该病较难治

愈,即使患者症状缓解,也会存在不同程度的肝功能不全,若给予积极有效的治疗,在无严重并发症的情况下,可生活数年甚至十余年。但若肝功能出现急剧恶化,患者也可能在数天或数周内死亡。肝移植被证

实是治疗肝衰竭的有效方式,患者 5 年存活率高达 70% 以上^[11],但受适应症、肝脏资源等因素限制,难以广泛普及。故临床仍有待于寻找科学有效、易于普及的肝衰竭治疗方案。

表 6 两组患者并发症比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 6 Comparison of complications between the two groups

组别	<i>n</i>	肝性脑病	腹水	电解质紊乱	自发性腹膜炎	上消化道出血
研究组	65	2(3.08)	11(16.92) ^①	3(4.62)	4(6.15)	5(23.08)
对照组	64	6(9.38)	21(32.81)	9(14.06)	6(9.38)	10(15.63)

注:与对照组比较,① $P < 0.05$

既往研究表明当肝脏发生病变时,肝细胞膜结构和酶活性会发生改变,其中包括 SAME 合成障碍,而 SAME 的合成减少,会导致转甲基、转巯基作用障碍,最终导致肝细胞内胆汁淤积、解毒功能减弱,从而加重肝细胞损伤^[12-13]。故对于肝病患者,补充外源性 SAME 十分必要,国外研究表明约 60% 的肝病患者经该方案治疗后效果较好^[14]。MGIG 作为第四代甘草酸衍生物,与以往的甘草酸制剂相比,药物动力学和药效学作用均更为突出,不仅可抗炎、解毒、抗氧化,还可保护肝细胞膜,增强肝细胞功能^[15]。目前已有研究证实 SAME、MGIG 联合用于癌症患者药物诱导的肝毒性治疗中可达到优于单药的效果^[16]。本研究结果显示研究组患者治疗总有效率显著高于对照组,与既往研究结果相一致。血浆 TBil、ALT、ALb 均是反应机体肝功能情况的重要指标,本研究结果显示治疗后研究组血浆 TBil 水平低于对照组,ALT、ALb 水平高于对照组,进一步证实了 MGIG 联合 SAME 可较好的改善肝衰竭患者肝功能。分析其原因,两种药物联合,可通过两种不同的作用机制保护肝脏,发挥 1+1>2 的效果,其中 MGIG 的活性代谢产物单 18 α 异构体甘草次酸,具有更强的保肝抗炎、抗氧化等多种功效,同时还能稳定肝细胞膜,减轻肝细胞的炎症和坏死^[17];而 SAME 可通过促进肝细胞甲基化,促进肝细胞 DNA 的合成,并诱导肝细胞的有丝分裂,促进肝细胞再生^[18]。Yan L 等^[19]研究还表明 SAME 可促进白蛋白 mRNA 的合成,促进肝脏蛋白的合成,并促进细胞中内质网、线粒体等细胞器数量增多,并抑制细胞内脂质过氧化,保护线粒体,从而保护肝细胞。

肝脏是维持凝血与抗凝平衡的重要器官,人体中的大部分凝血因子均是在肝脏内合成的,同时,肝脏还具有灭活和清除活化凝血因子的作用。有研究发现,慢性肝衰竭患者存在明显的凝血功能异常,凝血因子合成减少、消耗增加,导致纤溶亢进,进而引起不同程度的凝血功能紊乱^[20-21]。本研究中,治疗后研究

组 PT、APTT 水平低于对照组,PTA 水平高于对照组,提示 MGIG 联合 SAME 可促进患者凝血功能的改善,推测其原因可能与患者肝功能的改善有关。TNF- α 是经单核巨噬细胞合成、分泌的炎症因子,IL-6 可调节机体炎症反应,促进其他炎症因子的表达,而 IL-10 是抗炎因子,可抑制单核细胞释放炎症介质^[22]。上述因子在正常人体内表达水平较低,但肝衰竭患者因疾病存在持续的应激反应,易刺激炎症因子产生瀑布级联反应,加剧疾病的进展^[23]。本研究中,治疗后研究组 TNF- α 、IL-6 水平显著低于对照组,IL-10 水平显著高于对照组,提示 MGIG 联合 SAME 可有效降低肝衰竭患者炎症反应。既往已有研究表明 MGIG 对白细胞的趋化功能具有较强的抑制活性,对于炎症相关疾病具有较好的治疗效果^[24];一项研究显示 SAME 及其代谢物可阻断脂多糖诱导 TNF- α 、IL-6 的表达^[25],另 SAME 的合成代谢产物 5-甲硫腺苷可通过抑制 TNF- α 、一氧化氮的合成刺激 IL-10 的生成^[26],具体途径可能是通过增加谷胱甘肽在体内的合成,并帮助后者进一步提高脂多糖诱导的抑炎因子 IL-10 的 mRNA 水平^[27],故笔者认为 SAME 对肝脏的抗炎作用是通过增强 IL-10 的合成、抑制 TNF- α 、IL-6 的释放来起效的,从而使受炎症因子刺激的肝细胞死亡率显著降低。此外,本研究对肝衰竭的并发症进行统计分析,结果显示研究组患者腹水发生率显著低于对照组,提示 SAME 联合 MGIG 可通过控制疾病进展减少并发症。

4 结论

本研究结果提示,SAME 联合 MGIG 在肝衰竭患者治疗中具有较高的应用价值,可改善肝功能和凝血功能,减轻炎症反应,减少并发症,其联合疗效优于单一用药。本研究的局限之处在于未针对肝衰竭患者的疾病严重程度进行分层分析,同时受研究时间限制,未对远期疗效进行深入探讨,有待于今后进一步研究。

【参考文献】

- [1] 王志先,王仲敏,高艳霞,等. 妊娠期肝衰竭病因研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 118-122.
- [2] 章晓红,王宗强,刘润兵,等.《2020 美国重症医学会指南—ICU 成人急性和慢加急肝衰竭管理》更新解读[J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1721-1727.
- [3] WANG Y, WANG Z, GAO M, *et al.* Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2102-2111.
- [4] 叶艳菊,俞建平,徐玉敏,等. 熊去氧胆酸联合 S-腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积型药物性肝损伤的疗效分析[J]. 肝脏, 2017, 22(12): 1090-1093.
- [5] MORA S I, GARCÍA-ROMÁN J, GÓMEZ-NÁNEZ I, *et al.* Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(8): 893-900.
- [6] DONG V, NANCHAL R, KARVELLAS C J. Pathophysiology of Acute Liver Failure[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(1): 24-29.
- [7] HE M M, FANG Z, HANG D, *et al.* Circulating liver function markers and colorectal cancer risk: A prospective cohort study in the UK Biobank[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(8): 1867-1878.
- [8] FLAMM S L, YANG Y X, SINGH S, *et al.* American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3): 644-647.
- [9] 吴刚,陈文,邓存良,等. 小剂量血浆置换序贯血浆灌流对慢加急性肝衰竭患者疗效观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(25): 3281-3283.
- [10] WEILER N, SCHLOTMANN A, SCHNITZBAUER A A, *et al.* The Epidemiology of Acute Liver Failure[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(4): 43-50.
- [11] 王兴强,刘懿禾,于立新,等. 肝移植治疗慢加急性肝衰竭 3 级临床疗效初步分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(5): 325-328.
- [12] CZARNECKA A M, HILGIER W, ZIELISKA M. S-Adenosylmethionine Deficiency and Brain Accumulation of S-Adenosylhomocysteine in Thioacetamide-Induced Acute Liver Failure[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2135.
- [13] MURRAY B, BARBIER-TORRES L, FAN W, *et al.* Methionine adenosyltransferases in liver cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(31): 4300-4319.
- [14] NOUREDDIN M, SANDER-STRUCKMEIER S, MATO J M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(2): 46-63.
- [15] 高瑕,冯同,李万成. 异甘草酸镁对肺纤维化大鼠的保护作用及机制研究[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(3): 1-5.
- [16] 陈宏伟,杨孙虎. 异甘草酸镁联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸对原发性肝癌介入术后肝功能及预后的影响[J]. 医学临床研究, 2020, 37(2): 199-202.
- [17] WANG W, LI X, XU J. Magnesium isoglycyrrhizinate attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharides induced acute liver injury of rat via regulation of the p38-MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(3): 262-267.
- [18] VINCENZI B, RUSSO A, TERENCE A, *et al.* The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 130: 70-77.
- [19] YAN L, LIANG X, HUANG H, *et al.* S-Adenosylmethionine Affects Cell Cycle Pathways and Suppresses Proliferation in Liver Cells[J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4368-4379.
- [20] BLASI A, CALVO A, PRADO V, *et al.* Coagulation Failure in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure and Decompensated Cirrhosis: Beyond the International Normalized Ratio[J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2325-2337.
- [21] CHOUDHURY A, KUMAR M, SHARMA B C, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome in acute-on-chronic liver failure: Relevance of 'golden window': A prospective study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(12): 1989-1997.
- [22] INTAGLIATA N M, DAVIS J P E, CALDWELL S H. Coagulation Pathways, Hemostasis, and Thrombosis in Liver Failure[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(5): 598-608.
- [23] CASULLERAS M, ZHANG I W, LÓPEZ-VICARIO C, *et al.* Leukocytes, Systemic Inflammation and Immunopathology in Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2632.
- [24] XIE C, LI X, ZHU J, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses LPS-induced inflammation and oxidative stress through inhibiting NF- κ B and MAPK pathways in RAW264. 7 cells[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(3): 516-524.
- [25] 李选发,唐婧英,徐志新,等. 体外循环心脏手术患者肝功能的表达水平及腺苷蛋氨酸的干预机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(8): 139-142.
- [26] YU W, WANG Z, ZHANG K, *et al.* One-Carbon Metabolism Supports S-Adenosylmethionine and Histone Methylation to Drive Inflammatory Macrophages[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(6): 1147-1160.
- [27] 林成,王同彪,李岳勇,等. 甘草酸镁联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损伤患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(2): 232-235.

(收稿日期: 2021-06-15; 修回日期: 2021-12-03; 编辑: 王小菊)