

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.025>

## 复方甘草酸苷治疗乙型肝炎肝硬化的疗效及对血清 IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 和 MMP-2 水平的影响

袁媛, 陈洁, 杨雪梅, 邓兰

(成都医学院第一附属医院感染科, 成都 610500)

**[摘要]** 目的: 研究复方甘草酸苷治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效及对血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 和MMP-2水平的影响。方法: 选取成都医学院第一附属医院感染科2017年1月至2018年12月期间收治的90例乙型肝炎肝硬化患者分为观察组( $n=45$ )和对照组( $n=45$ )。观察组在对照组治疗的基础上加用复方甘草酸苷, 检测生化指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转氨酶(glutamyltransferase, GGT)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肝纤维化指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(Laminin, LN)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)和III型前胶原(type III procollagen, PC-III)水平以及细胞因子IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 和MMP-2水平。结果: 治疗后, 两组ALT, GGT及TBIL水平均显著降低(均 $P<0.05$ ), 观察组ALT, GGT及TBIL均显著低于对照组(均 $P<0.05$ )。治疗后, 两组患者LN, HA, IV-C及PC-III水平均显著降低(均 $P<0.05$ ), 观察组LN, HA, IV-C及PC-III均显著低于对照组(均 $P<0.05$ )。治疗后, 两组血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2均显著降低(均 $P<0.05$ ), 观察组IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2均显著低于对照组(均 $P<0.05$ )。结论: 复方甘草酸苷能够改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能, 降低血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2的水平。

**[关键词]** 复方甘草酸苷; 乙型肝炎肝硬化; IL-17; IL-6; TGF- $\beta$ ; MMP-2

## Efficacy of compound glycyrrhizin in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its effect on serum levels of IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ and MMP-2

YUAN Yuan, CHEN Jie, YANG Xuemei, DENG Lan

(Department of Infectious Disease, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**Abstract** **Objective:** To study the efficacy of compound glycyrrhizin in the treatment of patients with hepatitis B cirrhosis and the effect on serum levels of IL-17, IL-6, TGF- $\beta$  and MMP-2. **Methods:** Ninety patients with hepatitis B cirrhosis who were treated between January 2017 and December 2018 in Department of Infectious Diseases of

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-20

通信作者 (Corresponding author): 袁媛, Email: 14334202@qq.com

基金项目 (Foundation item): 四川省医学会感染性肝病(深圳健安)专项科研课题(2017SZJA09)。This work was supported by the Special Scientific Research Project of Infectious Liver Disease (Shenzhen Jian'an) of Sichuan Medical Association, China (2017szja09).

the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College were divided into an observation group ( $n=45$ ) and a control group ( $n=45$ ). In the observation group, the compound glycyrrhizin was added on the basis of the treatment of the control group. The levels of the biochemical indicators, including alanine aminotransferase (ALT), glutamyltransferase (GGT), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL); the liver fibrosis indicators, hyaluronic acid (HA), Laminin (LN), type IV collagen (IV-C) and type III procollagen (PC-III); and the cytokines, IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2 were detected. **Results:** After the treatment, the levels of ALT, GGT, and TBIL in the two groups were significantly reduced ( $P<0.05$ ). After the treatment, the levels of ALT, GGT, and TBIL in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of LN, HA, IV-C and PC-III in the two groups of patients were significantly reduced ( $P<0.05$ ). In the observation group, LN, HA, IV-C, and PC-III were significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the serum levels of IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , and MMP-2 in both groups were significantly reduced ( $P<0.05$ ). The serum IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Compound glycyrrhizin can improve the liver function and reduce the levels of IL-17, IL-6, TGF- $\beta$  and MMP-2 in patients with hepatitis B cirrhosis.

**Keywords** compound glycyrrhizin; hepatitis B cirrhosis; IL-17; IL-6; TGF- $\beta$ ; MMP-2

在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是导致肝硬化的主要原因<sup>[1]</sup>。事实上, 乙型肝炎肝硬化的发生与病毒导致的持续损伤和机体过度组织修复有关, 免疫系统在其中起至关重要的作用, 不适当的免疫反应可激活纤维生成途径而促进肝硬化的发生、发展, 辅助性T淋巴细胞17(Th17)在免疫反应中发挥了重要作用。近年的研究<sup>[2]</sup>表明: 白介素-17(interleukin-17, IL-17)是Th17分泌的主要细胞因子, Th17/IL-17细胞轴在机体中起促炎和促纤维化的作用。Th17/IL-17轴通过招募中性粒细胞和单核细胞以及通过诱导肝细胞或外周血细胞中的IL-23和IL-6的表达发挥促炎作用; IL-17与肝细胞表达的IL-17受体结合后增加转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )和基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)等促炎因子的表达; 此外, IL-17还诱导肝细胞向成纤维细胞的转化, 促进细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的合成。复方甘草酸苷具有抗炎、抗纤维化及免疫调节的作用<sup>[3]</sup>。本研究通过观察复方甘草酸苷治疗乙型肝炎肝硬化患者后的肝功能、肝纤维化指标及血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2水平的变化, 探讨复方甘草酸苷对肝硬化的治疗作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选标准: 患者均符合《肝硬化中西医结合

诊疗共识》中的相关诊断标准<sup>[1]</sup>, 排除合并其他肝炎病毒感染、自身免疫性疾病、HIV感染、肿瘤、慢性肾脏病及其他严重全身性疾病。本研究获得成都医学院第一附属医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。研究前采用Bonferroni法进行样本量估算, 样本量 $\geq 80$ 。选取本院感染科2017年1月至2018年12月期间收治的90例乙型肝炎肝硬化患者, 采用随机、对照、双盲的方法将上述患者分为观察组与对照组, 每组45例。观察组男25例, 女20例, 年龄( $49.61\pm 10.67$ )岁。肝功能Child-Pugh分级: A级5例, B级20例, C级20例。对照组男27例, 女18例, 年龄( $51.74\pm 11.82$ )岁。肝功能Child-Pugh分级: A级6例, B级22例, C级17例。两组性别、年龄、肝功能等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

对照组使用恩替卡韦(江苏正大天晴药物股份有限公司, 口服, 0.5 mg/d)抗病毒治疗及一般保肝(甘草酸二胺氯化钠250 mL/d, 还原性谷胱甘肽1.2 g/d)治疗, 治疗组在对照组的基础上口服复方甘草酸苷(西安利君制药有限责任公司, 25 mg/片), 每次3片, 3次/d, 两组均连续治疗6个月。

#### 1.2.2 检测指标

于治疗前及疗程结束后(治疗后)采用全自动生化分析仪检测血生化指标, 包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、白蛋白(albumin,

ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL); 采用化学发光免疫法检测血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN), IV型胶原(type IV collagen, IV-C)和III型前胶原(type III procollagen, PC-III)水平; 采用ELISA法检测血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2水平。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析, 采用Shapiro-Wilk检验计量资料是否符合正态分布, 符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 采用重复测量方差比较组内不同时间点肝功能、肝纤维化、炎性指标的差异; 不符合正态分布的资料采用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示, 采用广义估计方程。两组间不同时间点序列的指标符合正态分布的比较采用独立样本 $t$ 检验, 两组非正态分布资料采用Mann-Whitney秩和检验, 所有检验均为双侧检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后肝功能水平的比较

治疗前, 两组ALT, GGT, ALB及TBIL水平比

较差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。治疗后, 两组ALT, GGT及TBIL水平较治疗前均降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), ALB较治疗前的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组ALT、GGT及TBIL水平均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组治疗后的ALB无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标的比较

治疗前, 两组LN, HA, IV-C及PC-III水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表2)。治疗后, 两组LN, HA, IV-C及PC-III水平较治疗前均降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组LN, HA, IV-C及PC-III水平均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.3 两组患者治疗前后血清 IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2 水平的比较

治疗前, 两组IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表3); 治疗后, 两组IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2水平较治疗前均降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 观察组IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ , MMP-2水平均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 两组患者治疗前后肝功能水平( $n=45$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Liver function level of the 2 groups before and after the treatment ( $n=45$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	GGT/(U·L <sup>-1</sup> )	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	TBIL/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )
观察组				
治疗前	52.53 $\pm$ 11.29	48.67 $\pm$ 13.87	36.15 $\pm$ 6.87	19.07 $\pm$ 6.46
治疗后	27.23 $\pm$ 7.28	38.17 $\pm$ 11.96	36.27 $\pm$ 7.62	13.09 $\pm$ 5.18
<i>F</i>	42.324	39.495	1.073	31.340
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.396	<0.001
对照组				
治疗前	54.14 $\pm$ 12.97	49.93 $\pm$ 12.15	36.97 $\pm$ 7.19	18.08 $\pm$ 6.94
治疗后	35.16 $\pm$ 10.15	44.97 $\pm$ 10.24	37.08 $\pm$ 6.64	15.70 $\pm$ 5.91
<i>F</i>	38.013	7.420	1.342	15.501
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.132	<0.001
治疗前				
<i>t</i>	0.628	0.458	0.553	0.700
<i>P</i>	0.532	0.648	0.582	0.458
治疗后				
<i>t</i>	4.329	2.897	0.537	2.228
<i>P</i>	<0.001	0.005	0.592	0.028

表2 两组治疗前后血清肝纤维化指标水平( $n=45$ ,  $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Serum level of liver fibrosis index in the 2 groups before and after the treatment ( $n=45$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	LN/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	HA/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	IV-C/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	PC-III/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )
观察组				
治疗前	197.06 $\pm$ 43.56	224.67 $\pm$ 44.96	162.22 $\pm$ 40.15	177.84 $\pm$ 47.86
治疗后	91.56 $\pm$ 22.29	85.88 $\pm$ 23.32	63.76 $\pm$ 20.81	115.02 $\pm$ 37.60
<i>F</i>	33.273	43.024	34.152	51.018
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组				
治疗前	204.28 $\pm$ 48.09	234.16 $\pm$ 49.71	166.93 $\pm$ 42.34	179.06 $\pm$ 43.89
治疗后	117.07 $\pm$ 25.27	137.81 $\pm$ 38.40	91.73 $\pm$ 25.89	133.36 $\pm$ 38.87
<i>F</i>	25.636	8.096	30.666	33.987
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
治疗前				
<i>t</i>	0.746	0.950	0.514	0.126
<i>P</i>	0.457	0.345	0.290	0.900
治疗后				
<i>t</i>	5.078	7.734	5.649	2.275
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.025

表3 两组患者治疗前后血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 和MMP-2水平( $n=45$ ,  $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Serum levels of IL-17, IL-6, TGF- $\beta$  and MMP-2 in the 2 groups before and after treatment ( $n=45$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-17/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	IL-6/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	TGF- $\beta$ /( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	MMP-2/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
观察组				
治疗前	74.79 $\pm$ 13.29	104.39 $\pm$ 34.73	64.31 $\pm$ 19.97	73.11 $\pm$ 18.56
治疗后	42.68 $\pm$ 18.32	75.34 $\pm$ 18.94	40.61 $\pm$ 13.34	31.34 $\pm$ 11.68
<i>F</i>	42.823	12.342	23.980	40.727
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组				
治疗前	72.04 $\pm$ 14.70	101.88 $\pm$ 31.25	63.32 $\pm$ 22.07	75.78 $\pm$ 18.48
治疗后	56.26 $\pm$ 20.91	88.77 $\pm$ 22.66	52.89 $\pm$ 17.47	42.77 $\pm$ 12.69
<i>F</i>	17.046	10.238	15.210	38.245
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
治疗前				
<i>t</i>	0.931	0.360	0.223	0.684
<i>P</i>	0.354	0.719	0.824	0.496
治疗后				
<i>t</i>	3.277	3.732	3.758	4.446
<i>P</i>	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

肝硬化是大多数慢性肝病的常见最终结局<sup>[4]</sup>, 在全球范围内有较高的发病率和病死率, 成为影响全球健康的主要问题之一。在我国, 60%的肝硬化是由HBV感染所致<sup>[1]</sup>。肝硬化的发生是一种持续的组织损伤和持续、过度的组织修复的结果<sup>[5]</sup>。

复方甘草酸苷是临床常用的抗炎保肝药物, 甘草酸苷、半胱氨酸和甘氨酸的复合制剂, 能降低转氨酶, 改善肝组织损伤, 具有抗氧化、抗炎、稳定肝细胞膜以及免疫调节、预防纤维化和类固醇作用<sup>[6-7]</sup>。ALT, GGT, ALB和TBIL等是常用的肝功能指标, 在肝细胞受损时, 由于细胞膜通透性的增加, 肝细胞合成功能及处理胆红素的能力下降, 导致血浆ALT, GGT和TBIL升高, ALB下降, 因此, 这些指标能有效的反映肝的炎症状态及肝细胞的损伤程度。LN, HA, IV-C及PC-III是常用的评估肝纤维化的指标, 其水平与肝纤维化严重程度密切相关。复方甘草酸苷治疗可使慢性乙型肝炎患者ALT, AST, TBIL显著降低, HA, LN等肝纤维化指标改善, IL-6等炎症因子水平较治疗前降低<sup>[8]</sup>; 可有效改善酒精性肝硬化患者的肝功能及肝纤维化情况<sup>[9]</sup>; 复方甘草酸苷联合恩替卡韦可明显降低乙肝早期肝硬化患者外周血中肝纤维化指标以及GP73及Fn的表达, 其降低趋势与瞬时肝弹性F值趋势相同, 说明复方甘草酸苷联合恩替卡韦可能通过其抗病毒、改善肝细胞相互之间粘连等作用, 从而改善或逆转早期肝纤维化<sup>[10]</sup>。本研究发现: 观察组治疗后ALT, GGT, TBIL较治疗组显著下降, 肝功较治疗前明显改善; 观察组LN, HA, IV-C及PC-III水平均低于对照组, 说明复方甘草酸苷能显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能水平、降低肝纤维化指标数值。蒋梦真<sup>[11]</sup>报道, 复方甘草酸苷能够进一步改善乙肝肝硬化患者的ALT, AST, TBIL水平, 还可增强抗病毒效果。李红等<sup>[12]</sup>发现: 复方甘草酸苷显著改善乙肝肝硬化腹水患者的ALT, AST和TBIL水平。高志荣等<sup>[13]</sup>研究表明: 复方甘草酸苷能显著改善乙肝肝硬化患者的肝纤维化指标, 延缓肝纤维化进展。

在病毒性肝炎中, 存在于抗原呈递细胞(树突状细胞、巨噬细胞和单核细胞)表面的Toll样受体识别病毒颗粒, 从而导致其活化<sup>[14]</sup>, 通过激活NF- $\kappa$ B和/或MAPK信号通路, 产生促炎细胞因子IL-1, IL-6, IL-21和IL-23, 从而促进Th17的分化和IL-17的产生。IL-17的受体广泛分布于肝细

胞上, IL-17与其受体结合后可激活IL-6和TGF- $\beta$ 的基因表达、增加I型胶原蛋白的基因表达, 此外, IL-17还可通过NF- $\kappa$ B和Stat3信号通路上调MMPs(MMP2, MMP3和MMP9)的表达, 并增加基质金属蛋白酶组织抑制剂1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP1)的表达和相关蛋白质的产生, 这些共同作用导致ECM的产生和降解减少。研究<sup>[15-16]</sup>发现: 乙型肝炎肝硬化血清IL-17水平明显升高, IL-17水平与TBIL、ALT和Child-Pugh分级呈正相关, 与ALB呈负相关, 提示IL-17可能在乙型肝炎肝硬化的发生、发展过程中起着重要的作用。IL-6为体内重要的致炎性细胞因子, 可促进细胞分化、加速急性期蛋白质的合成、促进细胞外基质增加, 并参与机体的炎症反应。胥松等<sup>[17]</sup>研究发现: 乙型肝炎肝硬化患者血清IL-6表达水平与对照组相比明显增高, 且随着Child-Pugh分级升高而增加, 提示IL-6在乙型肝炎肝硬化的发生发展过程中起重要作用。TGF- $\beta$ 是导致肝纤维化的重要细胞因子, 能抑制肝细胞再生, 诱导肝细胞凋亡, 促进肝星状细胞的活化以及增加ECM的合成和减少降解, 可上调肝星状细胞对I, III, IV型胶原及HA、LN的表达<sup>[18]</sup>。赵秀娟等<sup>[19]</sup>的研究发现: 肝硬化患者TGF- $\beta$ 1的表达明显增高, 且随着肝纤维化病理分期逐渐升高, 证明TGF- $\beta$ 1水平与肝纤维化发展密切相关。MMPs在组织重塑和修复过程中起重要作用, MMP-2是MMPs家族的成员之一, 可降解窦周基底膜中的IV型胶原支架, 基底膜的破坏改变了Disse间隙中肝星状细胞生存的微环境, 又促进了肝星状细胞的激活, 其水平的升高能够提高多型胶原降解速率, 参与了肝纤维化的进展。研究<sup>[20]</sup>发现: MMP-2在乙型肝炎肝硬化患者中表达增高, 随着病情的加重呈上升趋势, 其可能参与了乙型肝炎肝硬化的发生、发展。另有研究<sup>[21]</sup>指出, MMP2在肝内HBV特异性CD8T淋巴细胞应答和介导病毒肝内清除中能够发挥关键作用。目前对MMP2水平与肝硬化治疗效果之间的研究相对较少。本研究发现: 两组患者治疗后IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2水平较治疗前均有所下降, 观察组IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2显著低于对照组, 说明复方甘草酸苷能降低乙型肝炎肝硬化患者IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2等细胞因子的水平。彭福江等<sup>[8]</sup>报道, 复方甘草酸苷不仅能显著降低乙肝肝硬化患者的肝纤维化水平, 还能降低炎症因子IL-6, IL-2以及TNF $\alpha$ 的水平。

综上所述, 复方甘草酸苷治疗乙型肝炎肝硬化患者能有效改善患者肝功能, 对减轻肝纤维

化有一定的效果; IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 及MMP-2等细胞因子参与了乙型肝炎肝硬化的发生、发展过程, 而复方甘草酸苷能降低这些细胞因子的表达, 复方甘草酸苷可能通过降低这些细胞因子的表达而发挥抗炎、抗纤维化的作用。

## 参考文献

- 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.  
LIU Chenghai, WEI Beihai, YAO Shukun. Consensus on diagnosis and treatment of liver cirrhosis with integrated traditional Chinese and Western Medicine[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2011, 19(4): 277-279.
- Paquissi FC. Immunity and fibrogenesis: the role of Th17/IL-17 axis in HBV and HCV-induced chronic hepatitis and progression to cirrhosis[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1195.
- 朱娅鸽, 刘锦峰. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化患者疗效及其对血清BGP水平的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 872-875.  
ZHU Yage, LIU Jinfeng. Therapeutic efficacy of adenosine methionine and glycyrrhizin combination in treatment of patients with alcoholic cirrhosis and its effect on serum BGP levels[J]. Journal of Practical Liver Diseases, 2019, 22(6): 872-875.
- Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2016, 388(10049): 1081-1088.
- Ge J, Yu YZ, Li T, et al. IL-17A G197A gene polymorphism contributes to susceptibility for liver cirrhosis development from patients with chronic hepatitis B infection in Chinese population[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9793-9798.
- 高学松, 高丽丽, 芦红萍, 等. 复方甘草酸苷改善慢性乙型肝炎患者肝脏炎症的机制研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 52-55.  
GAO Xuesong, GAO Lili, LU Hongping, et al. The mechanism research of compound glycyrrhizin attenuates inflammation of the liver in patients with chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Disease. Electronic Version, 2015, 9(4): 52-55.
- Li JY, Cao HY, Liu P, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 872139.
- 彭福江, 张天晓, 袁美蓉, 等. 复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎患者肝功能、肝纤维化指标及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 485-488.  
PENG Fujiang, ZHANG Tianxiao, YUAN Meirong, et al. Influence of compound glycyrrhizin on liver functions, liver fibrosis indexes and inflammatory factors of patients with chronic hepatitis B[J]. Journal of Hainan Medical College, 2017, 23(4): 485-488.
- 张欣. 复方甘草酸苷对酒精性肝硬化患者肝功能及肝纤维化的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 212-213.  
ZHANG Xin. Effect of compound glycyrrhizin on liver function and fibrosis in patients with alcoholic cirrhosis[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2018, 30(10): 212-213.
- 郑岳, 杨丽敏, 王晋升. 复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗乙肝患者早期肝硬化的临床研究[J]. 现代医学, 2019, 47(3): 255-259.  
ZHENG Yue, YANG Limin, WANG Jinsheng. Clinical study of compound glycyrrhizin combined with entecavir in the treatment of early cirrhosis in patients with hepatitis B[J]. Modern Medical Journal, 2019, 47(3): 255-259.
- 蒋梦真. 复方甘草酸苷对阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化患者肝功能及抗病毒疗效的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 621-624.  
JIANG Mengzhen. The effect of Compound Glycyrrhizin on the liver function and antiviral effect of adefovir dipivoxil combined with lamivudine in the treatment of hepatitis B cirrhosis[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 29(6): 621-624.
- 李红, 李宪, 唐维, 等. 复方甘草酸苷联合普萘洛尔治疗肝硬化顽固性腹水的效果[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 422-424.  
LI Hong, LI Xian, TANG Wei, et al. The effect of compound glycyrrhizin combined with propranolol in the treatment of refractory ascites due to cirrhosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(2): 422-424.
- 高志荣, 李青松, 滕晓生. 复方甘草酸苷片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(9): 1490-1492.  
GAO Zhirong, LI Qingsong, TENG Xiaosheng. Observation on the efficacy of compound glycyrrhizin tablets combined with entecavir in the treatment of hepatitis B cirrhosis[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2019, 19(9): 1490-1492.
- Lu X, Xu Q, Bu X, et al. Relationship between expression of toll-like receptors 2/4 in dendritic cells and chronic hepatitis B virus infection[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9): 6048-6055.
- 张志峰, 孙业富, 夏爱萍. 血清IL-17及IL-22对HBV相关肝硬化失代偿期的诊断价值[J]. 河南医学研究, 2018, 27(12): 2124-2126.  
ZHANG Zhifeng, SUN Yefu, XIA Aiping. The diagnostic value of serum IL-17 and IL-22 in HBV-related decompensated cirrhosis[J]. Henan Medical Research, 2018, 27(12): 2124-2126.
- 施敏, 魏珏, 孟文颖, 等. 乙型肝炎肝硬化患者外周血IL-35和IL-17的表达及意义[J]. 肝脏, 2014, 19(1): 15-19.  
SHI Min, WEI Jue, MENG Wenying, et al. Expression and significance of interleukin-35 and interleukin-17 in the blood of patients with

- hepatitis B related liver cirrhosis[J]. Chinese Hepatology, 2014, 19(1): 15-19.
17. 胥松, 顾行军, 杨国旗, 等. 慢性乙肝与肝硬化患者血清IL-2、IL-6、IL-10、ChE和HA变化临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(15): 1986-1988.  
XU Song, GU Xingjun, YANG Guoqi, et al. Clinical value of serum IL-2, IL-6, IL-10, ChE and HA changes in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(15): 1986-1988.
18. 阮晚云, 吴亚云. TGF- $\beta$ 受体与肝纤维化的研究现状[J]. 重庆医学, 2019, 48(14): 2455-2463.  
RUAN Wanyun, WU Yayun. Status research of TGF- $\beta$  receptor and liver fibrosis[J]. Chongqing Medicine, 2019, 48(14): 2455-2463.
19. 赵秀娟, 金大鹏, 张小云, 等. 慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清TLR4、TGF- $\beta$ 1和IL-17水平及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(4): 581-584.  
ZHAO Xiujuan, JIN Dapeng, ZHANG Xiaoyun, et al. Serum TLR4, TGF- $\beta$ 1 and IL-17 levels in patients with chronic hepatitis B and hepatitis B-induced liver cirrhosis[J]. Journal of Practical Hepatology, 2018, 21(4): 581-584.
20. 张晨曦. 慢性乙型病毒性肝炎患者及肝硬化患者血清MMP-2、TGF- $\beta$ 1和Cys-C水平及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院, 2017, 38(19): 2267-2269.  
ZHANG Chenxi. Serum levels of MMP-2, TGF- $\beta$ 1 and Cys-C in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis and their clinical significance[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2017, 38(19): 2267-2269.
21. 李海军. MMP2/MMP9介导的CD100剪切在促进肝内HBV特异性CD8 T淋巴细胞应答和介导病毒的肝内清除中发挥关键作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1575.  
LI Haijun. MMP2 / MMP9 mediated CD100 cleavage plays a key role in promoting intrahepatic HBV specific CD8 T lymphocyte response and mediated virus clearance[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(7): 1575.

**本文引用:** 袁媛, 陈洁, 杨雪梅, 邓兰. 复方甘草酸苷治疗乙型肝炎肝硬化的疗效及对血清IL-17, IL-6, TGF- $\beta$ 和MMP-2水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 2085-2091. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.025

**Cite this article as:** YUAN Yuan, CHEN Jie, YANG Xuemei, DENG Lan. Efficacy of compound glycyrrhizin in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its effect on serum levels of IL-17, IL-6, TGF- $\beta$  and MMP-2[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 2085-2091. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.025