

茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎的临床研究

张宝芹, 王柏青, 孙光斌

天津市第五中心医院 消化科, 天津 300450

摘要: **目的** 探讨茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2016年5月在天津市第五中心医院接受治疗的自身免疫性肝炎患者84例, 根据治疗方案的差别分为对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组患者口服熊去氧胆酸胶囊, 250 mg/次, 3次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注茵栀黄注射液, 10 mL加入10%葡萄糖溶液250 mL, 2次/d。两组患者均连续治疗8周。评价两组患者临床疗效, 同时比较两组丙氨酸转氨酶(ALT)、天氨酸转氨酶(AST)、直接胆红素(DBIL)和总胆红素(TBIL)等肝功能, 以及透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)和IV型胶原(IV-C)等肝纤维化指标和血清IgG、IgM水平变化。**结果** 治疗后, 两组患者总有效率分别为76.19%、92.86%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组ALT、AST、DBIL和TBIL水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后治疗组肝功能水平优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清HA、LN、PC-III和IV-C均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组肝纤维化指标比对照组降低的更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清IgG、IgM水平均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组免疫学指标降低程度更显著, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎具有很好的临床效果, 能够促进肝功能改善, 还可改善肝纤维化, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 茵栀黄注射液; 熊去氧胆酸胶囊; 自身免疫性肝炎; 临床疗效; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶; 直接胆红素; 透明质酸

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)11-1792-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.025

Clinical study on Yinzhihuang Injection combined with ursodeoxycholic acid in treatment of autoimmune hepatitis

ZHANG Bao-qin, WANG Bai-qing, SUN Guang-bin

Department of Gastroenterology, The Fifth Center Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yinzhihuang Injection combined with ursodeoxycholic acid in treatment of autoimmune hepatitis. **Methods** Patients (84 cases) with autoimmune hepatitis in the Fifth Center Hospital of Tianjin from May 2015 to May 2016 were divided into the control (42 cases) and treatment (42 cases) groups according to different treatments. The patients in the control group were *po* administered with Ursodeoxycholic Acid Capsules, 250 mg/time, three times daily. The patients in the treatment group were *iv* administered with Yinzhihuang Injection on the basis of the control group, 10 mL added into 10% glucose solution 250 mL, twice daily. The patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of liver functions including ALT, AST, DBIL, and TBIL, and liver fibrosis indexes including HA, LN, PC-III, and IV-C, also serum IgG and IgM levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.19% and 92.86%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ALT, AST, DBIL, and TBIL levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver functions in the treatment group were significant better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, serum HA, LN, PC-III, and IV-C levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the liver fibrosis indexes in the treatment group were significant lower than those in the control group, with significant

收稿日期: 2016-07-02

作者简介: 张宝芹 (1975—), 硕士, 主治医师, 研究方向为肝病, 尤其是自身免疫性肝病。Tel: 15122732282 E-mail: zbzq_tj@sina.com

difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, serum IgG and IgM levels were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the decrease degree of the two indexes in the treatment group was more significant than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yinzhihuang Injection combined with ursodeoxycholic acid has a significant clinical effect in treatment of autoimmune hepatitis, can significantly improve the liver function and hepatic fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Yinzhihuang Injection; Ursodeoxycholic Acid Capsules; autoimmune hepatitis; clinical efficacy; ALT; AST; DBIL; HA

自身免疫性肝炎为慢性肝细胞炎症,是以小叶性肝炎及汇管区淋巴浆细胞浸润为特征,伴有血清自身抗体、高丙种免疫球蛋白血症、肝组织慢性纤维化改变的反应性肝病^[1],该病若得不到及时有效的治疗最终将进展为肝硬化、肝衰竭以至死亡^[2]。临床上常采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗自身免疫性肝炎,虽然可控制病情,但其副作用较大。因此,寻找积极有效的治疗措施对提高患者生存质量是极为重要的。熊去氧胆酸具有保护肝细胞、稳定细胞膜、抗氧化和调节免疫等作用^[3]。茵栀黄注射液具有清热解毒、利湿、退黄的功效^[4]。本研究采用茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2016年5月在天津市第五中心医院接受治疗的82例自身免疫性肝炎患者为研究对象,所有患者均符合自身免疫性肝炎诊断标准^[5]。其中男43例,女39例;年龄25~70岁,平均年龄(55.58 ± 2.34)岁;病程0.5~11年,平均病程(5.42 ± 1.47)年。

排除标准:其他型肝炎重叠感染患者;伴有严重肝肾功能不全者;近期应用过糖皮质激素及免疫抑制剂等药物者;孕妇及哺乳期妇女;伴有消化道出血者;伴有精神障碍及不配合治疗者;未签署知情协议书者。

1.2 药物

熊去氧胆酸胶囊由中山百灵生物技术有限公司生产,规格250 mg/粒,产品批号150415;茵栀黄注射液由朗致集团万荣药业有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号150322。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组,每组各41例。其中对照组男22例,女19例;年龄25~70岁,平均年龄(55.54 ± 2.31)岁;病程1~10年,平均病程(5.38 ± 1.39)年。治疗组男21例,

女20例;年龄26~70岁,平均年龄(55.52 ± 2.26)岁;病程0.5~11年,平均病程(5.35 ± 1.42)年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予保肝、免疫抑制剂、营养支持及对症治疗。对照组患者口服熊去氧胆酸胶囊,250 mg/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注茵栀黄注射液,10 mL加入10%葡萄糖溶液250 mL,2次/d。两组患者均连续治疗8周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患者相关临床症状及体征较前明显改善,肝功能指标较前改善超过50%,血清免疫球蛋白也较前改善超过50%;有效:治疗后患者相关临床症状及体征较前有所改善,肝功能指标较前改善超过30%,血清免疫球蛋白也较前改善超过30%;无效:治疗后患者相关临床症状及体征较前没有改善甚至加重,肝功能指标及血清免疫球蛋白不降或升高。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后丙氨酸转氨酶(ALT)、天氨酸转氨酶(AST)、直接胆红素(DBIL)和总胆红素(TBIL)等肝功能;采用放射免疫法检测治疗前后两组患者透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、III型前胶原(PC-III)和IV型胶原(IV-C)等肝纤维化指标;采用免疫荧光法检测两组患者血清IgG和IgM水平。

1.6 不良反应

对两组治疗过程中可能由药物引起的恶心呕吐、腹泻、便秘、头晕头痛、皮疹等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学处理,治疗前后肝功能指标、肝纤维化指标、免疫学指标的比较采用 t 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 14 例, 总有效率为 76.19%; 治疗组显效 24 例, 有效 15 例, 总有效率为 92.86%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者肝功能比较

治疗后, 两组患者血清 ALT、AST、DBIL 和

TBIL 水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组上述肝功能指标降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肝纤维化指标比较

治疗后, 两组患者血清 HA、LN、PC-III 和 IV-C 均比同组治疗前明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些观察指标比对照组降低的更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	18	14	10	76.19
治疗	42	24	15	3	92.86*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 2 Comparison on liver functions between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	DBIL/(μmol·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	217.64 ± 34.56	143.50 ± 28.47	136.44 ± 58.74	76.41 ± 8.63
	治疗后	57.72 ± 6.77*	47.83 ± 5.36*	51.55 ± 7.46*	48.53 ± 3.42*
治疗	治疗前	217.55 ± 34.42	143.36 ± 28.39	136.42 ± 58.62	76.44 ± 8.67
	治疗后	36.27 ± 6.18*▲	36.15 ± 5.38*▲	16.72 ± 4.23*▲	32.72 ± 3.46*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment

表 3 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 3 Comparison on liver fibrosis indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	HA/(μg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)	PC-III/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	273.74 ± 81.21	182.26 ± 49.64	211.45 ± 53.57	195.34 ± 35.29
	治疗后	132.42 ± 34.28*	149.46 ± 38.54*	163.47 ± 36.48*	157.46 ± 24.55*
治疗	治疗前	273.72 ± 81.15	182.20 ± 49.62	211.43 ± 53.62	195.37 ± 35.24
	治疗后	96.13 ± 34.23*▲	113.61 ± 38.13*▲	101.31 ± 36.62*▲	105.67 ± 24.53*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment

2.4 两组患者免疫学指标比较

治疗后, 两组患者血清 IgG、IgM 水平均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组免疫学指标降低程度更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中两组患者均未出现便秘、皮疹、恶心呕吐、头晕头痛、腹泻等不良反应情况。

3 讨论

自身免疫性肝炎是由自身免疫反应介导的慢性

表 4 两组患者免疫学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 4 Comparison on immunological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	30.53 ± 9.42	5.47 ± 2.36
	治疗后	21.26 ± 6.75*	3.16 ± 1.33*
治疗	治疗前	30.56 ± 9.38	5.45 ± 2.33
	治疗后	15.74 ± 6.48*▲	1.53 ± 1.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after the treatment

进行性肝脏炎症性疾病,是以小叶性肝炎和汇管区淋巴浆细胞浸润,及伴有血清自身抗体、高丙种免疫球蛋白血症、肝组织慢性纤维化改变为临床特征的反应性肝病^[1],严重病例若不得到及时有效治疗可快速进展为肝硬化和肝衰竭^[2]。熊去氧胆酸可以减少肝细胞溶解,同时减少由毒性胆酸所致细胞凋亡,能够稳定线粒体膜,进而防止小胆管膜、基底膜等发生损害,以及使得谷胱甘肽和含硫醇蛋白的水平增加,起到保护肝细胞氧化损伤的作用^[3]。从茵陈、栀子、黄芩苷、金银花等提取活性成分制备的茵栀黄注射液具有清热解毒、利湿、退黄的功效^[4]。其中茵陈具有清除湿热、黄疸作用,金银花、黄芩具有清热解毒功效,栀子具有消除烦闷功效。药理研究表明^[7],茵栀黄注射液具有降低四氯化碳和D-半乳糖胺所致肝损伤,起到保肝作用,并可提高腹腔巨噬细胞吞噬能力,起到增强免疫作用。此外,对肝炎病毒及多种细菌有抑制作用,还可增强对细菌毒素的排泄作用。因此,本研究对自身免疫性肝炎患者采用茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗,取得了满意的效果。

肝细胞损伤程度同血清中ALT水平有着密切关系,ALT水平的高低是反映肝细胞损伤及坏死的一个重要指标。肝细胞中超过80%的AST是位于线粒体内的,而ALT则位于线粒体外,在发生急性肝炎时,血清中ALT、AST水平明显升高,可高于正常值的50倍,因此,ALT、AST的水平在一定程度上反映了肝细胞的损伤程度和数量,而TBIL及DBIL的增高常反映肝细胞对游离胆红素的摄取或结合发生障碍^[8]。而HA、LN、PC-III和IV-C是反映肝组织纤维化程度的指标^[9]。IgG、IgM表达的检测对自身免疫性肝炎的诊断具有较高的敏感性和特异性^[10]。

本研究中,治疗后,对照组的总有效率为76.19%,显著低于治疗组的92.86%。与治疗前相比,治疗后两组血清ALT、AST、ALB及TBIL均显著降低($P<0.05$),但治疗组具有更明显的降低水平($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清HA、LN、PC-

III和IV-C都比同组治疗前明显降低($P<0.05$),但治疗组降低的更明显($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清IgG、IgM水平均较同组治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗组降低的更显著($P<0.05$)。说明茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎效果确切,且具有很好的肝保护作用。

综上所述,茵栀黄注射液联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎具有很好的临床效果,不仅能促进肝功能改善,还有助于肝纤维化指标的改善,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王绮夏,苗琪,肖潇,等.自身免疫性肝炎患者临床病理学特点的性别差异比较[J].中华肝脏病杂志,2012,20(5):340-343.
- [2] 邱德凯.重视对自身免疫性肝病的早期诊断和治疗[J].中华肝脏病杂志,2012,20(5):321-323.
- [3] 刘直,李瑜.简述熊去氧胆酸的药理作用[J].中成药,1990,12(1):33-34.
- [4] 陈辉扬,陈军,温平康.茵栀黄注射液的药理作用与临床应用评价[J].药品评价,2005,2(2):122-124.
- [5] 张世斌,阎惠平,陶明玲,等.自身免疫性肝炎评分诊断标准的临床应用研究[J].临床肝胆病杂志,2002,18(16):330-332.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:176-178.
- [7] 任永申,张萍,鄢丹,等.茵栀黄注射液对体外四氯化碳致肝细胞损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(18):115-117,121.
- [8] 熊克宫,陈丽芳,魏大海,等.自身免疫性肝炎患者外周血T细胞PD-1的表达及与肝功能指标的相关性[J].海峡药学,2016,28(2):242-245.
- [9] 马勇,丁体龙,袁福华,等.褪黑素对自身免疫性肝炎大鼠肝星状细胞透明质酸、III型前胶原分泌及I型胶原mRNA表达的抑制作用[J].肝脏,2008,13(3):235-237.
- [10] Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology, 2013, 57(5): 1931-1941.