

熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵治疗自身免疫性肝炎的临床研究

曹德龙¹, 曹海芳², 王晓霞³, 刘成君⁴

1. 青海省第四人民医院 药械科, 青海 西宁 810000
2. 青海省第四人民医院 肝病科, 青海 西宁 810000
3. 青海大学 校医务室, 青海 西宁 810016
4. 青海省药品采购中心 供应监督科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 探讨熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵胶囊治疗自身免疫性肝炎的临床效果。**方法** 选取青海省第四人民医院2015年3月—2017年3月收治的自身免疫性肝炎患者118例,随机分为对照组(59例)和治疗组(59例)。对照组口服甘草酸二铵胶囊,3粒/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服熊去氧胆酸胶囊,1粒/次,3次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者肝纤维化指标、炎症因子和T淋巴细胞水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为79.66%,显著低于治疗组的94.92%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)和层黏连蛋白(LN)水平均显著降低($P < 0.01$),且治疗组上述肝纤维化指标比对照组下降更明显($P < 0.01$)。治疗后,两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6水平较治疗前均显著下降($P < 0.01$),IL-10水平显著升高($P < 0.01$),且治疗后治疗组上述炎症因子改善水平明显优于对照组($P < 0.01$)。治疗后,两组患者外周血Th17细胞百分率、Th17/Treg比率均显著降低($P < 0.01$),Treg细胞百分率均显著升高($P < 0.01$),且治疗后治疗组T淋巴细胞水平明显优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵胶囊治疗自身免疫性肝炎更有效缓解患者症状体征,改善自身免疫功能和肝功能。

关键词: 熊去氧胆酸胶囊; 甘草酸二铵胶囊; 自身免疫性肝炎; 肝纤维化; 层黏连蛋白; 免疫功能; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2615-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.032

Clinical study on Ursodeoxycholic Acid Capsules combined with diammonium glycyrrhizinate in treatment of autoimmune hepatitis

CAO De-long¹, CAO Hai-fang², WANG Xiao-xia³, LIU Cheng-jun⁴

1. Department of Drug and Equipment, the 4th People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China
2. Department of Hepatology, the 4th People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China
3. School Clinic, Qinghai University, Xining 810016, China
4. Supply Oversight Section, the Drug Procurement Center of Qinghai Province, Xining 810000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ursodeoxycholic Acid Capsules combined with diammonium glycyrrhizinate in treatment of autoimmune hepatitis. **Methods** Patients (118 cases) with autoimmune hepatitis in the 4th People's Hospital of Qinghai Province from March 2015 to March 2017 were randomly divided into control (59 cases) and treatment (59 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Diammonium Glycyrrhizinate Capsules, 3 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ursodeoxycholic Acid Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the indicators of liver fibrosis, inflammatory cytokines and T lymphocyte levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.66%, which was significantly lower than 94.92% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the HA, PCIII, and LN levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and these liver fibrosis indicators in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the TNF- α and IL-6 levels in two groups were significantly

收稿日期: 2018-02-26

作者简介: 曹德龙(1984—), 本科, 主管药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: wenedy@163.com

decreased ($P < 0.01$), and IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.01$), and these inflammatory cytokines in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the percentage of Th17 cells in peripheral blood and Th17/Treg in two groups were significantly decreased ($P < 0.01$), and percentage of Treg cells was significantly increased ($P < 0.01$), and the T lymphocyte levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.01$).

Conclusion Ursodeoxycholic Acid Capsules combined with diammonium glycyrrhizinate in treatment of autoimmune hepatitis can relieve the symptoms and signs, improve the autoimmune functions and liver function.

Key words: Ursodeoxycholic Acid Capsules; Diammonium Glycyrrhizinate Capsules; autoimmune hepatitis; liver fibrosis; LN; immune function; TNF- α

自身免疫性肝炎是由异常免疫介导的慢性肝损伤性病变,多发于中老年女性,临床表现为血浆球蛋白上升、抗体阳性、肝细胞损伤、肝组织出现纤维化改变等^[1]。自身免疫性肝炎患者若未得到有效治疗易发展为肝硬化或急性肝病,死亡率显著上升。现代医学指出甘草酸二铵具有调节免疫、抗脂质过氧化、抗炎等作用,疗效明确,且耐受性好,是临床常用的保肝药物^[2]。熊去氧胆酸是近年来治疗自身免疫性肝炎的常用药物,能够通过促进载体蛋白与肝细胞相互作用及胞外分泌来抑制胆汁淤积,还可通过阻断淋巴细胞生成白细胞介素、免疫球蛋白发挥免疫调节作用^[3]。因此,本研究对自身免疫性肝炎患者采用熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵胶囊进行治疗,取得满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取青海省第四人民医院 2015 年 3 月—2017 年 3 月收治的 118 例自身免疫性肝炎患者为研究对象,均符合自身免疫性肝炎诊断标准^[4],且所有患者自愿受试,签订知情同意书。其中男 46 例,女 72 例;年龄 41~68 岁,平均年龄(54.17±6.82)岁;病程 1~8 年,平均病程(4.76±1.09)年;病情分期:活动期 69 例,缓解期 49 例。

排除标准:由脂肪性肝病、病毒性肝炎等其他原因导致的肝损伤患者;合并严重心、脑、肾、胃肠道或造血系统疾病者;近期接受过免疫抑制剂等其他药物治疗者;对本研究治疗不耐受者;伴有精神障碍、认知功能障碍等无法配合治疗与检查而使疗效无法判定者;中途退出治疗等临床资料不全者。

1.2 药物

甘草酸二铵胶囊由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 140905101、161105102;熊去氧胆酸胶囊由 Losan Pharma GmbH 生产,规格 250 mg/粒,产品批号 14C26836L、16C31340L。

1.3 分组及治疗方法

随机将 118 例患者分成对照组(59 例)和治疗组(59 例),其中对照组男 24 例,女 35 例;年龄 41~65 岁,平均年龄(53.07±6.59)岁;病程 2~8 年,平均病程(4.90±1.21)年;病情分期:活动期 36 例,缓解期 23 例。治疗组男 22 例,女 37 例;年龄 43~68 岁,平均年龄(55.73±7.01)岁;病程 1~7 年,平均病程(4.62±1.03)年;病情分期:活动期 33 例,缓解期 26 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的常规治疗,包括保肝、降酶、对症治疗及营养支持等。对照组在此基础上口服甘草酸二铵胶囊,3 粒/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服熊去氧胆酸胶囊,1 粒/次,3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈:食欲不振、肝区不适等症状消失,特异性自身免疫性抗体转阴,肝功能恢复;好转:上述症状减轻,特异性自身免疫性抗体滴度降低,肝功能改善;无效:以上症状、特异性自身免疫性抗体滴度、肝功能均未见好转。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

运用放射免疫法测定治疗前及治疗 3 个月后每位患者血清肝纤维化指标水平,包括透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、层黏连蛋白(LN)。采取酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-10 水平。采用多色流式细胞术对所有患者治疗前后外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)与调节性 T 细胞(Treg)细胞百分率进行检测,并计算 Th17/Treg 比率。

1.6 不良反应

详细记录每位患者用药期间因药物而致的副作用,包括腹泻、皮疹、低血钾等。

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 21.0 处理数据，计数资料以%表示，运用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 27 例，好转 20 例，无效 12 例，总有效率为 79.66%；治疗组治愈 35 例，好转 21 例，无效 3 例，总有效率为 94.92%，两组的总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组肝纤维化指标比较

治疗后，两组患者血清 HA、PCIII、LN 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；且治疗后治疗组上述肝纤维化指标比对照组下降更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

2.3 两组炎症因子比较

治疗后，两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平较治疗前均显著下降，IL-10 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；且治疗后治疗组上述炎症因子水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞水平比较

治疗后，两组外周血 Th17 细胞百分率、Th17/Treg 比率均显著降低，Treg 细胞百分率均显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)；且治疗后治疗组 T 淋巴细胞水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间，对照组发生腹泻 1 例，低血钾 2 例，不良反应发生率为 5.08%，治疗组发生腹泻 2 例，皮疹 1 例，低血钾 1 例，不良反应率为 6.78%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	27	20	12	79.66
治疗	59	35	21	3	94.92*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on indicators of liver fibrosis between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	PCIII/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	LN/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	59	治疗前	250.71 \pm 49.71	232.77 \pm 62.90	169.58 \pm 38.41
		治疗后	159.87 \pm 37.60**	157.07 \pm 34.29**	106.35 \pm 29.86**
治疗	59	治疗前	245.64 \pm 47.58	225.43 \pm 58.61	165.72 \pm 40.69
		治疗后	125.42 \pm 23.76***	110.8 \pm 26.71***	137.40 \pm 32.54***

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：*** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory cytokines levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-10/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	59	治疗前	147.80 \pm 33.95	52.45 \pm 7.30	34.61 \pm 6.24
		治疗后	103.29 \pm 20.71**	38.73 \pm 4.21**	63.46 \pm 9.22**
治疗	59	治疗前	152.43 \pm 35.64	51.08 \pm 7.19	35.27 \pm 6.48
		治疗后	51.57 \pm 9.82***	31.42 \pm 4.04***	75.10 \pm 10.71***

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：*** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 4 两组 T 淋巴细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on T lymphocyte levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Th17 百分率/%	Treg 百分率/%	Th17/Treg
对照	59	治疗前	4.42 ± 1.08	2.91 ± 0.88	1.51 ± 0.62
		治疗后	1.39 ± 0.45**	4.37 ± 1.59**	0.34 ± 0.11**
治疗	59	治疗前	4.37 ± 1.15	2.87 ± 0.92	1.49 ± 0.65
		治疗后	0.96 ± 0.23**▲▲	6.53 ± 1.61**▲▲	0.16 ± 0.07**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

3 讨论

自身免疫性肝炎是由自身免疫介导、累及肝脏实质的肝脏炎性疾病, 临床特征包括小叶性肝炎、汇管区淋巴细胞浸润、肝脏慢性损伤及纤维化等。自身免疫性肝炎的发病机制尚未明确, 可能与遗传、药物等化学物质诱发、细菌、病毒有关, 且机体免疫功能缺陷常在自身免疫性肝炎的发病及病理发展中起重要作用^[6]。目前自身免疫性肝炎的治疗以改善肝功能、抑制肝纤维化程度、调节免疫功能、缓解临床症状为主, 最终目标为无需药物治疗并可维持缓解状态。甘草酸二铵为卵磷脂与甘草提取物的混合物, 有免疫调节、抗炎、抗变态反应、抗脂质过氧化和保护肝细胞膜等药理作用^[7]。

传统中医并无自身免疫性肝炎的病名, 可归属于“胁痛”“血证”“鼓胀”“积聚”“肝着”等范畴。中医学认为本病病位在肝胆脾, 患者气血本虚, 外受湿邪热毒, 加之情郁内伤、饮食不当, 以致本虚标实、肝络郁滞, 治疗原则应以活血通络、疏肝理气为主。本研究选用熊去氧胆酸胶囊, 其主要成分熊去氧胆酸为中药熊胆的提取物, 具有平肝明目、清热解毒的功效, 对改善肝功能、肝纤维化程度及免疫功能具有积极作用, 广泛应用于自身免疫性肝炎、胆囊炎等疾病的临床治疗中。研究证实熊去氧胆酸具有降低血脂、保护肝脏、清除自由基、抗氧化、抑制毒性胆酸对细胞损害、抗炎、稳定线粒体膜、缓解肝纤维化、调节免疫功能等多重药理作用^[8]。本研究显示, 治疗组治疗后临床总有效率达 94.92%, 明显高于对照组的 79.66%, 说明熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵胶囊对消除自身免疫性肝炎患者症状体征、改善肝功能与体液免疫等更有利。肝纤维化是自身免疫性肝炎重要的病理生理过程, 早期有效、规范的治疗可预防/逆转肝纤维化^[9]。血清 HA、PCIII、LN 浓度可作为评估患者肝纤维化

程度的敏感指标, 且其含量越高表示患者肝纤维化程度越严重^[10]。本研究中治疗组治疗后血清 HA、PCIII、LN 水平较对照组同期显著降低, 提示自身免疫性肝炎采取本联合方案治疗在延缓、阻断或逆转肝纤维化方面优势更突出。

自身免疫性肝炎属慢性肝炎的一种, 以肝脏炎症性病变为主要特征。血清 TNF- α 水平与自身免疫性肝炎患者肝功能损伤呈正相关, 高浓度 TNF- α 可引发肝细胞凋亡^[11]。自身免疫性肝炎患者血清 IL-6、IL-10 均处于高表达状态, 其中 IL-6 为促炎因子, 可诱发级联反应, 加重肝损伤, IL-10 属抗炎因子, 具有抑制 Th1 细胞合成炎症细胞因子、促进 B 细胞增殖等作用, 其浓度上升可视为代偿性升高, 以维持机体免疫平衡^[12]。本研究显示与对照组治疗后相比, 治疗组同期血清 TNF- α 、IL-6 水平显著降低, IL-10 水平显著升高, 说明熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵胶囊更有助于恢复自身免疫性肝炎患者机体促炎/抗炎平衡。自身免疫性肝炎患者外周血中 Th17 细胞和 Treg 细胞比例失衡, 表现为 Th17 细胞比例上升, Treg 细胞下降, 引发患者自身免疫功能紊乱, 进而参与疾病的发生发展^[13]。本研究显示与对照组相比, 治疗组治疗后外周血 Th17 细胞百分率、Th17/Treg 比率显著降低, Treg 细胞百分率显著升高, 可见自身免疫性肝炎采取本联合方案更有利于调节患者机体 Th17/Treg 平衡, 延缓疾病进展。

综上所述, 熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵胶囊治疗自身免疫性肝炎更能有效缓解患者症状体征, 调控机体促炎/抗炎及自身免疫功能平衡, 延缓或逆转肝纤维化, 显著改善肝功能, 疗效切实, 且安全可靠。

参考文献

- [1] Czaja A J. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions [J]. *Gut*

- Liver*, 2016, 10(2): 177-203.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其衍生物的抗炎和抗变态反应研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 359-364.
- [3] 杨大明, 潘亮, 施公胜, 等. 熊去氧胆酸抗免疫性大鼠肝纤维化作用的研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2004, 13(5): 492-494.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(8): 556-558.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 83-84.
- [6] 梁德娇, 梁列新, 张法灿. 自身免疫性肝炎的病因及发病机制研究进展 [J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(6): 393-396.
- [7] 代亚军, 田海滨. 甘草酸二铵治疗肝损伤的药理研究及临床应用 [J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(A1): 21-22.
- [8] 刘直. 熊去氧胆酸的药理作用 [J]. 西北药学杂志, 1989, 4(4): 11-12.
- [9] 李青权, 李婉玉. 自身免疫性肝炎患者肝纤维化的预防和逆转 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(5): 416.
- [10] 马德佳, 何新发, 李燕妮. HA、PC-III、IV-C及LN对肝纤维化的诊断价值 [J]. 广西医学, 2011, 33(3): 312-314.
- [11] 高会霞, 刘玉珍, 袁文芳. 自身免疫性肝炎患者调节性T细胞及相关细胞因子与肝功能损伤的相关性研究 [J]. 河北医药, 2011, 33(24): 3728-3729.
- [12] 刘妍, 闫惠平, 冯霞, 等. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者六种细胞因子分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11): 1025-1026.
- [13] 王君, 王学良, 席新龙. Th17细胞和Treg及相关细胞因子在自身免疫性肝炎患者外周血中的表达 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(4): 812-814.