

雷公藤多苷片联合泼尼松治疗儿童自身免疫性肝炎的临床研究

蔡思铭, 岑红霞, 廖赵妹, 陈剑标

海南医学院第二附属医院 儿科二区, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨雷公藤多苷片联合泼尼松治疗儿童自身免疫性肝炎的疗效, 以及其对淋巴细胞亚群的影响。**方法** 选取海南医学院第二附属医院儿科2018年2月—2020年4月收治的自身免疫性肝炎患儿92例作为研究对象, 依据治疗方式将92例患儿分为对照组和观察组, 每组46例。对照组口服醋酸泼尼松片, 2 mg/(kg·d), 2次/d, 最大剂量<60 mg/d。观察组在对照组基础上口服雷公藤多苷片, 1 mg/(kg·d), 3次/d, 剂量<30 mg/d。两组均治疗3个月。观察两组患儿的临床疗效, 比较两组治疗前后的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及血清免疫球蛋白(Ig) G、IgM和球蛋白水平, 和调节性T细胞(Treg)和白细胞介素-10(IL-10)水平。**结果** 治疗后, 观察组临床治疗有效率为91.3%, 显著高于对照组的74.0% ($P<0.05$)。治疗后, 两组ALT和AST水平均显著降低 ($P<0.01$); 且观察组ALT和AST水平显著低于对照组 ($P<0.01$)。治疗后, 两组血清IgG、IgM和球蛋白均显著降低 ($P<0.05$), 且观察组血清IgG、IgM和球蛋白显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组Treg细胞比例和IL-10水平均显著性升高 ($P<0.05$), 且观察组Treg细胞比例和IL-10水平显著高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 雷公藤多苷片联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎的临床疗效显著, 可显著升高患儿Treg细胞比例和IL-10因子水平, 使用安全。

关键词: 雷公藤多苷片; 泼尼松; 自身免疫性肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 天冬氨酸氨基转移酶; 调节性T细胞; 白细胞介素-10

中图分类号: R979.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 02-0398-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.023

Clinical study of Tripterygium Glycosides Tablets combined with prednisone in treatment of children with autoimmune hepatitis

CAI Siming, CEN Hongxia, LIAO Zhaomei, CHEN Jianbiao

No.2 Pediatric District, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Tripterygium Glycosides Tablets combined with prednisone in treatment of children with autoimmune hepatitis and its effect on lymphocyte subsets. **Methods** A total of 92 children with autoimmune hepatitis admitted to the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from February 2018 to April 2020 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the 92 children were divided into control group and observation group, with 46 cases in each group. Children in the control group were *po* administered with Prednisolone Acetate Tablets, 2 mg/(kg·d), twice daily, with the maximum dose < 60 mg/d. Children in the observation group were *po* administered with Tripterygium Glycosides Tablets on the basis of control group, 1 mg/(kg·d), three times daily, dose less than 30 mg per day. Both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy of two groups was observed. The levels of ALT, AST, IgG, IgM, globulin, Treg and IL-10 before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the clinical effective rate of observation group was 91.3%, which was significantly higher than 74.0% of control group ($P<0.05$). After treatment, ALT and AST levels in two groups were significantly decreased ($P<0.01$), but the levels of ALT and AST in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.01$). After treatment, serum IgG, IgM and globulin in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the serum IgG, IgM and globulin in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the proportion of Treg cells and the level of IL-10 in two groups were significantly increased ($P<0.05$), and the proportion of Treg cells and the level of IL-10 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Tripterygium Glycosides Tablets combined with prednisone has significant clinical efficacy in treatment of autoimmune hepatitis, which can significantly increase the proportion of Treg cells and the level of IL-10 factor in children, and it is safe to use.

Key words: Tripterygium Glycosides Tablets; prednisone; autoimmune hepatitis; ALT; AST; Treg cell; IL-10

收稿日期: 2020-09-12

第一作者: 蔡思铭(1990—), 女, 海南万宁人, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科。E-mail: caism1990@163.com

自身免疫性肝炎是一种慢性炎症性肝病,最近的流行病学研究显示,全世界自身免疫性肝炎的发病率呈上升趋势^[1],自身免疫性肝炎发病机制仍未阐明,尚缺乏特效的治疗药物,糖皮质激素是其一线用药,但有部分患者对激素无反应,而且长期大量使用会带来一系列的副作用,特别是对儿童患者生长发育会造成不良影响^[2-3]。雷公藤多苷是具有抗炎、免疫调节作用的卫矛科植物雷公藤根提取物,临床上用于多种自身免疫性疾病的临床治疗^[4]。本研究观察雷公藤多苷片联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎患儿的临床疗效,并分析其对患儿淋巴细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取海南医学院第二附属医院儿科2018年2月—2020年4月收治的自身免疫性肝炎患儿92例。男29例,女63例;年龄3~15岁,平均 (8.52 ± 1.34) 岁;病程4~25个月,平均 (10.58 ± 1.52) 个月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合自身免疫性肝病的相关诊断标准^[5],年龄>3岁,患儿监护人签订知情同意书。

排除标准:合并病毒性、药物性、遗传代谢性肝炎,心、肺、脑、肾等重要脏器严重功能障碍患儿,曾使用激素或者雷公藤多苷治疗患儿。

1.3 治疗方法

对照组患者口服醋酸泼尼松龙片(山东新华制药股份有限公司,5 mg/片,批号20171103、201904021),2 mg/(kg·d),2次/d,最大剂量<60 mg/d。观察组在对照组基础上口服雷公藤多苷片(鲁南厚普制药有限公司,10 mg/片,批号20170326、20191112),1 mg/(kg·d),3次/d,剂量<30 mg/d。两组均治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价^[6] 完全缓解:临床症状消失,肝功能、免疫学指标恢复正常;部分缓解:临床症状、肝功能、免疫学指标显著改善;治疗抵抗:临床症状、肝功能、免疫学指标无改善或者加重。

治疗有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.4.2 血清学指标 采集患儿治疗前后2 mL空腹静脉血,使用上海掌动医疗科技有限公司生产OTA-400型全自动生化分析仪检测患儿的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及血清IgG、IgM和球蛋白水平。ALT和AST检测使用荧光比色法,检测试剂盒购自美国Abcam公司(批号:

ab105134、ab105123),IgG、IgM和球蛋白使用ELISA法检测,检测试剂盒购自北京杰辉博高生物科技有限公司(批号:20171122、20181214、20180512、20190104),严格按照试剂盒说明书操作,完成检测。

1.4.3 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)和白细胞介素-10(IL-10)因子检测 流式细胞仪检测患儿治疗前和疗程结束后外周血Treg细胞比例,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测IL-10因子表达。抽取患儿静脉外周血2 mL,用密度梯度离心法分离淋巴细胞,室温下1 500 r/min离心20 min,吸取中间淋巴细胞层,加入FITC-CD4⁺和PE-CD25⁺抗人抗体(德国euromimmun公司,批号20170612、20170714)4℃染色20 min,使用美国BD Biosciences公司生产Faccanato II流式细胞仪对上述处理样本进行检测,仪器自带BD DIVA软件4.1对数据进行分析,CD4⁺CD25⁺T细胞为Treg细胞。抽取患儿静脉外周血2 mL,室温下3 500 r/min离心15 min,取上清使用ELISA法检测IL-10,试剂盒购自北京杰辉博高生物科技有限公司(批号20181210),严格按照试剂盒说明书操作,显色后使用日立公司7600-020型自动生化分析仪完成吸光度值检测,然后对照试剂盒提供的标准品计算各样品IL-10的水平。

1.4.4 不良反应 治疗期间,观察两组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

SPSS 22.0统计软件处理实验数据,计量资料比较采用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

依据治疗方式将92例患儿分为对照组和观察组,每组46例。对照组男15例,女31例;年龄3~14岁,平均 (8.51 ± 1.36) 岁;病程6~22个月,平均 (10.53 ± 1.48) 个月。观察组男14例,女32例;年龄3~15岁,平均年龄 (8.54 ± 1.33) 岁;病程4~25个月,平均 (10.64 ± 1.56) 个月。两组患儿在性别、年龄、病程方面差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组临床治疗有效率为91.3%,显著高于对照组的74.0%($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后,两组ALT和AST水平均显著减低($P < 0.01$);且观察组ALT和AST水平显著低于对照组($P < 0.01$),见表2。

2.4 两组血清IgG、IgM和球蛋白比较

治疗后,两组血清IgG、IgM和球蛋白均显著减低($P<0.05$),且观察组血清IgG、IgM和球蛋白显著低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.5 两组Treg细胞比例和IL-10水平比较

治疗后,两组Treg细胞比例和IL-10水平均显著性升高($P<0.05$),且观察组Treg细胞比例和IL-10

水平显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

2.6 两组临床不良反应分析

观察组出现皮肤瘙痒2例、恶心1例、腹泻1例,头晕1例,不良反应发生率为10.9%,对照组出现恶心1例、呕吐1例,便秘1例、头晕1例,不良反应发生率为8.7%,两组临床不良反应发生率无显著性差异,两组均未出现其他影响治疗的严重不良反应。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	治疗抵抗/例	有效率/%
对照	46	16	18	12	74.0
观察	46	20	22	4	91.3*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of liver function indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	212.44±36.12	93.17±13.14**	254.16±37.32	97.04±12.54**
观察	46	217.56±34.25	71.48±8.22***	247.83±37.61	73.12±8.35***

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 两组血清IgG、IgM和球蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum IgG, IgM and globulin between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IgG/(mg·L ⁻¹)		IgM/(mg·L ⁻¹)		球蛋白/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	24.06±3.14	16.24±2.05*	4.92±0.82	3.22±0.53*	41.63±6.14	31.15±3.06*
观察	46	23.82±3.11	11.37±1.62**	4.83±0.86	2.14±0.36**	42.02±6.08	24.57±2.13**

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 treatment

表4 两组Treg细胞比例和IL-10水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of Treg cell ratio and IL-10 level between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	Treg细胞/%		IL-10/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	3.16±0.52	6.23±1.02*	6.17±1.14	12.73±1.35*
观察	46	3.22±0.47	10.53±1.16**	6.24±1.18	22.36±1.62**

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 treatment

3 讨论

自身免疫性肝炎是一种由未知的发病机制或病因引起的慢性肝病,随着影像和检验技术发展,

自身免疫性肝炎的报道逐渐增多。自身免疫性肝炎的治疗方法主要是对症支持和以激素为主的免疫抑制治疗^[7]。本病病程长,易反复,激素的长期使用可能对患儿生长发育带来负面影响,因此辅助用药治疗,一直是儿科医生努力研究的方向^[8]。雷公藤多苷系环氧二萜内酯类化合物,脂溶性强,口服易吸收,进入体内后可以发挥免疫调节、抗炎作用,在自身免疫性肝炎治疗中也具有良好的应用效果^[9],雷公藤多苷儿科用药多见于肾病治疗,具有“中草药激素”的美称^[10-11],也有学者将其用于儿童自身免疫性肝炎治疗,发现其在儿童自身免疫性肝炎中的临床治疗效果^[12],本研究采用雷公藤多苷片联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎患儿,结果显示

观察组肝功能和免疫指标改善显著优于对照组,临床疗效分析也显示观察组显著高于对照组,说明了雷公藤多苷有利于自身免疫性肝炎患儿的临床治疗。

免疫细胞亚群的紊乱已成为自身免疫性肝炎发生发展的一个重要研究课题,Treg细胞属于T淋巴细胞亚群,具有调节抗原呈递细胞和免疫效应细胞的功能,在免疫系统的稳态调节中起着重要作用^[13]。研究显示自身免疫性肝炎患者中Treg细胞比例显著减低,而且将CD4⁺CD25⁺ Treg细胞敲除的T细胞移植到裸鼠体内可诱发自身免疫性肝炎疾病的发生^[14],Treg细胞通过释放IL-10因子抑制免疫效应细胞的激活,以Treg细胞为靶向的治疗可以显著降低自身免疫性肝炎患者的免疫炎症反应^[15],戴媛媛等^[16]研究显示,雷公藤多苷片可以通过调节Treg细胞,抑制佐剂性关节炎大鼠的炎症反应,减轻模型大鼠的足跖肿胀。本研究发现治疗后观察组Treg细胞比例和IL-10因子表达水平显著高于对照组,说明雷公藤多苷也能调节自身免疫性肝炎患儿的Treg细胞比例,雷公藤多苷增强激素对自身免疫性肝炎患儿的临床疗效可能与此相关。儿科用药安全性也是需要关注的事情,本研究中严格控制雷公藤多苷剂量,未发现影响治疗的严重不良反应,使用安全。雷公藤多苷含有少量的生物碱,是其治疗带来毒副作用的主要原因,本研究中严格控制雷公藤多苷剂量,未发现影响治疗的严重不良反应,杜颖等^[12]使用雷公藤多苷联合异甘草酸镁治疗儿童自身免疫性肝炎,也未发现影响治疗的严重临床不良反应,上述结果说明了雷公藤多苷儿科用药的安全性。

综上所述,雷公藤多苷片联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎的临床疗效显著,可以显著升高患儿Treg细胞比例和IL-10因子水平,使用安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update [J]. Gut Liver, 2020, 14(4): 430-438.
- [2] 卢晓霞. 自身免疫性肝炎临床、免疫学及病理学特征分析 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(12): 1, 4.
Lu X X. Analysis of clinical, immunological and pathological characteristics of autoimmune hepatitis [J]. Med Diet Health, 2020, 18(12): 1, 4.
- [3] 张雅静, 吴东洋, 王利兵, 等. 熊去氧胆酸联合醋酸泼尼松片治疗原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1195-1197, 1201.
- [4] Zhang Y J, Wu D Y, Wang L B, et al. Clinical study of ursodeoxycholic acid combined with prednisone acetate tablets in the treatment of primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(10): 1195-1197, 1201.
- [5] 刘方. 雷公藤多苷的药理研究及临床应用 [J]. 中成药, 2002, 24(5): 385-387.
- [6] Liu F. Pharmacological study and clinical application of tripterygium glycosides [J]. Chin Tradit Pat Med, 2002, 24(5): 385-387.
- [7] Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(2): 345-360.
- [8] 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.
- [9] Sun C X. The Clinical Diagnosis of Disease is Based on the Cure and Improvement Criteria [M]. Beijing: Military Science Publishing House, 2002: 83-84.
- [10] Moon A M, Spiritos Z, King L Y, et al. Immunosuppression in autoimmune hepatitis: is there an end game? [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(4): 498-501.
- [11] 那熹, 王伟, 何建青. 儿童自身免疫性肝炎临床特点及疗效分析 [J]. 肝脏, 2020, 25(6): 588-590.
- [12] Na X, Wang W, He J Q. Clinical characteristics and curative effect of autoimmune hepatitis in children [J]. Chin Hepatol, 2020, 25(6): 588-590.
- [13] 尚瑞, 吴军. 雷公藤多甙、硫唑嘌呤联合甘草酸二铵治疗自身免疫性肝炎患者初步临床研究 [J]. 实用肝病杂志, 2017, 20(3): 290-293.
- [14] Shang R, Wu J. Preliminary clinical study of tripterygium glycosides, azathioprine combined with diammonium glycyrrhizinate in the treatment of patients with autoimmune hepatitis [J]. J Pract Hepatol, 2017, 20(3): 290-293.
- [15] 袁薪蕙, 王保和, 杜犀. 雷公藤多苷片治疗肾病综合作用机制的网络药理学研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3209-3214.
- [16] Yuan X H, Wang B H, Du X. Network pharmacology study on action mechanism of Tripterygium Glycosides Tablets in treatment of nephrotic syndrome [J]. Drugs Clin, 2019, 34(11): 3209-3214.
- [17] 傅奕, 陈帮明, 李鑫, 等. 益肾化湿颗粒联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的疗效研究 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 6045-6049.
- [18] Fu Y, Chen B M, Li X, et al. Clinical efficacy and safety

- evaluation of diabetic nephropathy treatment with Yishen Huashi Granule combined with Tripterygium wilfordii polyglycosides Tablet [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(23): 6045-6049.
- [12] 杜 颖, 姜志红, 吴雅玲. 雷公藤多甙联合异甘草酸镁治疗儿童自身免疫性肝炎疗效及其对血清 IL-17 和 CXCL10 水平的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 348-351.
- Du Y, Jiang Z H, Wu Y L. Effect of Tripterygium wilfordii polyglycoside combined with magnesium isoglycyrrhizinate on serum IL-17 and CXCL10 levels in children with autoimmune hepatitis [J]. J Pract Hepatol, 2020, 23(3): 348-351.
- [13] Liu Y L, Yan W M, Yuan W, et al. Treg/Th17 imbalance is associated with poor autoimmune hepatitis prognosis [J]. Clin Immunol, 2019, 198: 79-88.
- [14] Chen J, Liu W, Zhu W. Foxp3⁺ treg cells are associated with pathological process of autoimmune hepatitis by activating methylation modification in autoimmune hepatitis patients [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6204-6212.
- [15] Lei W, Jian L. Changes of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells, FoxP3 in adjuvant arthritis rats with damage of pulmonary function and effects of Tripterygium glycosides tablet [J]. Int J Rheumatol, 2012, 2012: 348450.
- [16] 戴媛媛, 高 寒, 刘嫦钦, 等. 雷公藤多甙对实验性结肠炎大鼠 Th17/Treg 细胞分化和平衡的影响 [J]. 胃肠病学, 2020, 25(2): 84-89.
- Dai Y Y, Gao H, Liu C Q, et al. Effect of tripterygium glycosides on differentiation and balance of Th17 / Treg cells in rats with experimental colitis [J]. Chin J Gastroenterol, 2020, 25(2): 84-89.

[责任编辑 高 源]