

· 论著 ·

复方甘草酸苷片结合大剂量泼尼松治疗自身免疫性肝炎的疗效及对T细胞亚群的影响

张玉华 杜世奇 秦建增*

河南省解放军联勤保障部队第九八八医院 消化肝病科 (河南 郑州 450007)

【摘要】目的 探讨复方甘草酸苷片结合大剂量泼尼松治疗自身免疫性肝炎的临床效果。**方法** 选取2018年9月至2020年10月收治自身免疫性肝炎患者112例,采用随机数字表法将其分为对照组、观察组,每组56例,对照组予以大剂量泼尼松,观察组予以复方甘草酸苷片+大剂量泼尼松,对两组总体疗效,相关生化指标, T细胞亚群水平, 安全性进行比较。**结果** 治疗总有效率观察组(91.07%)相较于对照组(75.00%), 明显较高($P<0.05$); 治疗前, 谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、免疫球蛋白G(IgG)水平组间比较, 无明显差异($P>0.05$), 治疗6个月后, 相较于同期对照组, 观察组上述指标水平下降更明显($P<0.05$); 治疗前, CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺水平组间比较, 无明显差异($P>0.05$), 治疗6个月后, 相较于同期对照组, 观察组上述指标改善更明显($P<0.05$); 不良反应发生率观察组、对照组分别为17.86%、14.29%, 组间比较, 无明显差异($P>0.05$)。**结论** 复方甘草酸苷片结合大剂量泼尼松治疗自身免疫性肝炎, 可增强疗效, 调节T细胞亚群水平, 未明显增加不良反应, 值得推广。

【关键词】 自身免疫性肝炎; 复方甘草酸苷片; 泼尼松; T细胞亚群

【中图分类号】 R575.1; R979.9

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.021

Efficacy of Compound Glycyrrhizin Tablets Combined with High-dose Prednisone in the Treatment of Autoimmune Hepatitis and Its Influence on T Cell Subsets

ZHANG Yu-hua, DU Shi-qi, QIN Jian-zeng*

Department of Gastroenterology and Hepatology, No.988 Hospital of Joint Service Support Force of PLA, Zhengzhou, 450007, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of compound glycyrrhizin tablets combined with high-dose prednisone in the treatment of autoimmune hepatitis. **Methods** A total of 112 patients with autoimmune hepatitis were selected from Sep 2018 to Oct 2020, used random number table method, grouped them into control group and observation group, 56 cases in the each group, control group given high-dose prednisone, observation group given compound glycyrrhizin tablets + high-dose prednisone. Compared the Overall efficacy, the related biochemical indicators, the T cell subsets, the security between the two groups. **Results** The total effective in the observation group (91.07%) was significantly higher than the control group (75.00%) ($P<0.05$). Before treatment, the alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST) and immunoglobulin G (IgG) levels were compared between the groups, no significant difference ($P>0.05$), after 6 months of treatment, compared with the control group at the same period, the above indicators decreased more significantly in the observation group ($P<0.05$). Before treatment, the CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺ levels were compared between the groups, no significant difference ($P>0.05$), after 6 months of treatment, compared with the control group at the same period, the above indicators improvement more significantly in the observation group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group were 17.86% and 14.29% respectively, no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Compound glycyrrhizin tablets combined with high-dose prednisone in the treatment of autoimmune hepatitis can enhance the curative effect, regulate the level of T cell subsets, and do not significantly increase the adverse reactions, worthy of promotion.

Keywords: Autoimmune Hepatitis; Compound Glycyrrhizin Tablets; Prednisone; T Cell Subsets

自身免疫性肝炎是因自身免疫反应介导的肝实质炎症, 近年来该病检出率呈上升趋势, 其中女性患者较多^[1]。自身免疫性肝炎起病隐匿, 临床表现复杂, 易反复发作, 若未及时予以有效干预, 可发展为肝硬化甚至肝功能衰竭。目前临床治疗自身免疫性肝炎以调节机体免疫功能、减轻肝脏炎症、改善肝功能为主, 而免疫抑制是重要治疗方法, 其中泼尼松为临床常用免疫抑制剂。但大剂量泼尼松治疗可引起较多不良反应, 且存在减量困难或减量后复发等情况, 因此可考虑联合其他新型药物治疗^[2]。本研究为进一步探寻自身免疫性肝炎最佳治疗方案, 将复方甘草酸苷片与大剂量泼尼松相结合, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2018年9月至2020年10月我院收治的自身免疫性肝炎患者112例纳入研究。

纳入标准: 符合《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》中1型自身免疫性肝炎诊断标准^[3]; 年龄已满18岁; 巯基嘌呤甲基

转移酶(TPMT)活性完全缺乏; 免疫抑制治疗指征明确; 均为初治患者; 签署知情同意书。排除标准: 合并其他肝病; 重要脏器功能不全; 肝硬化失代偿期患者; 精神疾病患者; 有酒精、药物依赖史; 处于哺乳期、妊娠期; 合并内分泌、血液系统疾病; 对本研究药物过敏者。112例采用随机数字表法, 分为对照组、观察组, 每组56例。对照组: 男/女构成比17/39例; 年龄22~65岁, 平均年龄(47.75±8.91)岁; 病程8~79个月, 平均(38.28±9.04)个月; 观察组: 男/女构成比20/36例; 年龄19~66岁, 平均年龄(48.18±9.12)岁; 病程7~81个月, 平均(38.64±8.91)个月。两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 有可比性。研究获伦理委员会审批。

1.2 方法 对照组予以醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司规格5mg/片 批准文号H33021207), 起始剂量20mg/次, 口服, 3次/d, 4周内逐渐减少剂量至20mg/d, 并以该剂量维持治疗。观察组醋酸泼尼松片用药剂量、方法与对照组一致, 同时予以复方甘草酸苷片(北京凯因科技股份有限公司 规格25mg/片 批准文

【第一作者】张玉华, 女, 主治医师, 主要研究方向: 消化肝病治疗工作。E-mail: 1129112172@qq.com

【通讯作者】秦建增, 男, 主治医师, 主要研究方向: 消化肝病治疗。E-mail: 1599157589@qq.com

号H20083001), 50mg/次, 餐后口服, 3次/d。两组均治疗6个月观察疗效。

1.3 观察指标 (1)总体疗效: 参考美国肝病研究学会发布的《成人和儿童自身免疫性肝炎的诊断和治疗指南》^[4]进行评估, 显效: 治疗后, 患者血清免疫球蛋白G、肝功能指标情况与治疗前比较, 改善50%以上, 临床症状、体征明显好转; 有效: 经治疗后, 患者血清免疫球蛋白G、肝功能指标情况与治疗前比较, 改善30%以上, 但未超50%, 临床症状、体征有所好转; 无效: 治疗后, 未达上述标准。总有效率=(有效+显效)/n·100%。(2)肝功能及IgG水平: 采集两组患者4ml晨起肘静脉血(空腹装填), 经离心处理, 离心半径、时间、速率分别为8cm、12min、2500r/min, 取上层血清, 以7600型全自动生化仪(日本日立公司)测定谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)水平; 以IMMAGE800型全自动特定蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特公司)测定免疫球蛋白G(IgG)水平。(3)T细胞亚群: 采集两组患者3ml晨起空腹肘静脉血, 经离心处理, 离心半径、时间、速率分别为10cm、10min、3000r/min, 取上层血清, 以FACScalibur型流式细胞仪(美国BD公司)测定CD4+、CD8+、CD4+CD25+水平。(4)安全性: 记录疗程开始后不良反应。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验; 计数资料以率[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组总体疗效比较 观察组、对照组治疗总有效率分别为91.07%、75.00%, 两组比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 两组肝功能及IgG水平比较 治疗前, ALT、TBIL、AST、IgG水平组间比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 同组治疗前、治疗6个月后上述指标水平比较, 治疗6个月后上述指标水平组间比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 两组T细胞亚群比较 治疗前, CD4+、CD8+、CD4+CD25+水平组间比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 同组治疗前、治疗6个月后上述指标水平比较, 治疗6个月后上述指标水平组间比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 两组安全性比较 观察组、对照组不良反应发生率分别为17.86%、14.29%, 组间比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表1 两组治疗总有效率比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	56	22(39.29)	29(51.79)	5(8.93)	51(91.07)
对照组	56	17(30.36)	25(44.64)	14(25.00)	42(75.00)
χ^2					5.134
P					0.023

表2 两组治疗前、治疗6个月后血清ALT、TBIL、AST、IgG水平比较

组别	n	ALT(U/L)		TBIL(μ mol/L)		AST(U/L)		IgG(g/L)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
观察组	56	214.52 $\pm$ 18.69	51.42 $\pm$ 7.35a	68.34 $\pm$ 9.22	21.56 $\pm$ 4.39a	148.23 $\pm$ 11.67	33.85 $\pm$ 4.92a	29.64 $\pm$ 4.58	13.57 $\pm$ 2.16a
对照组	56	217.46 $\pm$ 19.38	59.84 $\pm$ 8.01a	69.05 $\pm$ 9.17	27.12 $\pm$ 4.83a	149.68 $\pm$ 12.14	40.36 $\pm$ 5.13a	29.81 $\pm$ 4.63	16.34 $\pm$ 2.49a
t		0.817	5.796	0.409	6.375	0.644	6.854	0.195	6.289
P		0.416	0.000	0.684	0.000	0.521	0.000	0.846	0.000

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05

表3 两组治疗前、治疗6个月后血清 CD4+、CD8+、CD4+CD25+水平比较

组别	n	CD4+(%)		CD8+(%)		CD4+CD25+(%)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
观察组	56	53.57 $\pm$ 8.26	39.41 $\pm$ 5.04a	31.52 $\pm$ 4.87	20.43 $\pm$ 4.28a	4.18 $\pm$ 0.75	9.63 $\pm$ 1.87a
对照组	56	54.16 $\pm$ 8.33	44.92 $\pm$ 5.38a	31.94 $\pm$ 4.92	24.17 $\pm$ 4.35a	4.16 $\pm$ 0.71	8.22 $\pm$ 1.95a
t		0.376	5.593	0.454	4.586	0.145	3.905
P		0.707	0.000	0.651	0.000	0.885	0.000

注: 与同组治疗前比较, *P<0.05

表4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	血压上升	肌肉痛	恶心呕吐	感染	消化道溃疡	发生率
观察组	56	1(1.79)	1(1.79)	4(7.14)	2(3.57)	2(3.57)	10(17.86)
对照组	56	0(0.00)	0(0.00)	3(5.36)	3(5.36)	2(3.57)	8(14.29)
χ^2							0.265
P							0.607

3 讨论

自身免疫性肝炎是一种以循环中存在自身抗体, 伴随高免疫球蛋白G、 γ -球蛋白血症, 肝组织学特征性改变为主要特点的慢

性肝脏炎症病变, 患者临床表现多无特异性, 该病发病机制目前尚未完全清楚, 有研究认为, 遗传、环境、免疫等因素在该病中发生中起到重要作用^[5-6]。自身免疫性肝炎可引起肝纤维化改变, 破坏肝脏功能, 对患者身心健康有较大危害, 需及时予以诊治。免疫抑制是目前治疗自身免疫性肝炎有效方法, 其中泼尼松与硫唑嘌呤联用是标准治疗方案, 但部分患者不适用硫唑嘌呤, 则选择大剂量泼尼松单独给药方式治疗^[7]。

泼尼松适作为中效糖皮质激素, 具有抗炎、免疫抑制、抗过敏等药理作用, 其能通过降低免疫球蛋白与细胞表面受体结合能力, 减少单核细胞、T细胞、嗜酸性细胞数量, 使细胞介导的免疫反应得到抑制, 从而减少免疫复合物通过基底膜, 最终产生免疫抑制效果; 同时, 泼尼松可减少白细胞、巨噬细胞在炎症部位

的集聚,并抑制炎症介质合成与释放,起到较好抗炎作用^[8]。但单纯给予泼尼松治疗,存在疗效不佳情况,因此可考虑与其他具有免疫调节作用的药物相结合。复方甘草酸苷片是一种肝保护剂,主要成分包括甘氨酸、甘草酸苷、蛋氨酸及甘草酸单铵盐,其中甘草酸苷具有非特异性免疫调节作用,能对T细胞活化予以调节;同时,复方甘草酸苷片能对炎症介质予以抑制,起到较强抗炎作用;另一方面,其能保护肝细胞结构、功能,促进肝细胞增殖,减轻肝脏病理损害。

复方甘草酸苷片在多种肝病治疗中均有运用,有报道证实,其对于酒精性肝病、乙型肝炎、脂肪性肝病等有确切疗效^[9-11]。但目前国内关于复方甘草酸苷片联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎的报道较少。本研究将两种药物联合应用于临床,总有效率组间比较,观察组明显较高,同时,相较于同期对照组,观察组治疗后ALT、TBIL、AST、IgG水平下降更明显,提示复方甘草酸苷片与大剂量泼尼松结合,可增强疗效,进一步改善肝功能,降低IgG水平,考虑原因为复方甘草酸苷片可发挥抗炎、免疫调节、肝保护等多重药理机制,与泼尼松产生良好协同效应,从而能促进病情恢复。有报道发现,自身免疫性肝炎患者T细胞亚群存在明显异常^[12-13],另有学者指出,在T细胞协同作用下,浆细胞可分泌大量抗体,同肝细胞膜上抗原形成免疫复合物,从而诱发肝细胞损伤、凋亡^[14]。因此,对自身免疫性肝炎患者T细胞亚群予以监测,可为病情评估、疗效判断提供从参考。CD4+、CD8+可反应细胞免疫功能状况,CD4+CD25+是具有免疫调节功能的CD4+T细胞亚群,可抑制自身反应性T细胞活化、增殖^[15]。本研究中,与同期对照组相比,上述指标观察组治疗后改善更明显,可能与复方甘草酸苷片应用后,可发挥更好免疫调节作用有关。安全性方面,两组不良反应发生率无明显差异,表明在大剂量泼尼基础上加上复方甘草酸苷片,不明显增加毒副作用。

综上所述,对自身免疫性肝炎患者实施复方甘草酸苷片结合大剂量泼尼松治疗,可获得确切效果,同时能对T细胞亚群表达予以调节,安全性良好,具有较高临床价值。

参考文献

- [1] 王绮夏,马雄.自身免疫性肝炎的研究现状与展望[J].临床肝胆病杂志,2020,36(4):721-723.
- [2] 李树倩,周璐,张洁,等.熊去氧胆酸联合免疫抑制剂治疗自身免疫性肝炎的疗效分析[J].中华消化杂志,2015,35(11):767-770.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J].临床肝胆病杂志,2016,32(1):9-22.
- [4] Mack C L, Adams D, Assis D N, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2019, 72(1): 671-722.
- [5] 张克慧,李勇.自身免疫性肝病病因病理机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(10):180-185.
- [6] Herkel J, Carambia A, Lohse A W. Autoimmune hepatitis: Possible triggers, potential treatments[J]. J Hepatol, 2020, 55(1): 171-182.
- [7] Beretta-Piccoli B T, Mieli-Vergani G, Vergani. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33): 6030-6048.
- [8] Pape S, Gevers T J, Belias M, et al. Prednisolone Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis[J]. Clin Gastroenterol H, 2019, 17(10): 2068-2075.
- [9] 张建集,白格兰,边缓缓,等.口服复方甘草酸苷片联合静脉注射川芎嗪对酒精性肝病病人T淋巴细胞的影响[J].安徽医药,2020,24(7):1453-1456.
- [10] 郑岳,杨丽敏,王晋升.复方甘草酸苷片联合替比夫定治疗乙肝患者早期肝硬化临床研究[J].陕西医学杂志,2018,47(9):1174-1177.
- [11] 李毓雯,胡毓华,朱甜甜,等.复方甘草酸苷片治疗儿童非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J].中国当代儿科杂志,2017,19(5):505-509.
- [12] 吴志敏,杨永煌,卞相丽.儿童和青少年自身免疫性肝炎患者外周血淋巴细胞亚群变化及其临床意义探讨[J].实用肝脏病杂志,2020,23(3):352-355.
- [13] 陈芳琴,陶叶海.自身免疫性肝炎患者T淋巴细胞活化指标检测价值探讨[J].中国卫生检验杂志,2017,27(9):1281-1283.
- [14] Kimura N, Yamagiwa S, Sugano T, et al. Possible involvement of CCR7(-) PD-1(+) follicular helper T cell subset in the pathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017, 33(1): 298-306.
- [15] 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.

(收稿日期:2021-09-25)

(上接第40页)

- [4] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166.
- [6] Kumashiro N, Erion D M, Zhang D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(39): 16381-16385.
- [7] Byrne C D, Targher G. NAFLD: A multisystem disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(1): 47-64.
- [8] 赵正历,冯玉俊,耿建林,等.利拉鲁肽联合胰岛素注射液治疗2型糖尿病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(18):2765-2768.
- [9] 安康,李舍予. BMJ快速推荐《SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂治疗成人2型糖尿病的临床实践指南》解读[J].中国全科医学,2021,24(26):3269-3275.
- [10] 沈扬,林锦俊,赵禹.达格列净对2型糖尿病合并脂肪肝患者肝功能的改善效果观察[J].中国实用医药,2020,15(25):130-132.
- [11] 逢琪琪,王美荣,高倩,等.达格列净或吡格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效比较[J].中国新药与临床杂志,2020,39(11):675-679.
- [12] 王彪,吴燕,周芬,等.达格列净联合利拉鲁肽对2型糖尿病伴肥胖患者胰岛素抵抗及血清炎症因子水平的影响[J].中国药业,2021,30(13):47-50.
- [13] Kuchay M S, Krishan S, Mishra S K, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized

- controlled trial (E-LIFT Trial). Diabetes Care 2018, 41: 1801-1808
- [14] Eriksson J W, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study[J]. Diabetologia, 2018, 61(9): 1923-1934.
- [15] Henry R R, Thakkar P, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(12): 2258-2265.
- [16] Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: A 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(10): 936-948.
- [17] 张咪,梁伟,许祥.利拉鲁肽和达格列净治疗超重及肥胖2型糖尿病患者的疗效及安全性比较[J].中国糖尿病杂志,2021,29(7):503-507.
- [18] 李丽艳,利拉鲁肽、达格列净联合二甲双胍片治疗2型糖尿病的症状转归分析及对体重的影响[J].中国处方药,2021,19(11):105-107.

(收稿日期:2022-06-17)