

甘草酸二铵胶囊联合双环醇片治疗自身免疫性肝炎对免疫学指标及肝纤维化程度的影响

雷凯雄*

南华大学附属第一医院感染科，衡阳市 421001

【摘要】

目的：探讨甘草酸二铵胶囊联合双环醇片治疗自身免疫性肝炎对免疫学指标及肝纤维化程度的影响。

方法：选取本院收治的 80 例自身免疫性肝炎患者作为研究对象，使用随机数字表法分为两组（ $n = 40$ ），对照组单用甘草酸二铵胶囊，联合组在对照组基础上加用双环醇片，对比两组治疗前后的免疫学指标、肝纤维化指标、临床疗效等。

结果：联合组治疗后的 ALT、AST 水平及肝硬度均显著低于对照组（ $p < 0.05$ ）。两组治疗后的 IgG、 γ 球蛋白水平均显著降低（ $p < 0.05$ ），但组间比较无显著性差异（ $p > 0.05$ ）。联合组治疗后的症状总积分显著低于对照组（ $p < 0.05$ ）。联合组的治疗总有效率为 87.50%，显著高于对照组的 60.00%（ $p < 0.05$ ）。

结论：甘草酸二铵胶囊联合双环醇片治疗自身免疫性肝炎能够有效调节患者的免疫功能，减轻肝纤维化程度，提高临床疗效。

关键词：自身免疫性肝炎；双环醇片；甘草酸二铵胶囊；肝纤维化



<http://imrf.oajrc.org>
OPEN ACCESS

DOI: 10.20900/imrf.20170002

Published: 2017-12-26

通讯作者：雷凯雄，单位：衡阳市南华大学附属第一医院；邮箱：leigaixiong@163.com.

ABSTRACT

Objective: To investigate the influences of diammonium glycyrrhizinate capsules combined with bicyclol tablets in the treatment of autoimmune hepatitis on immunological indicators and the degree of liver fibrosis.

Methods: 80 patients with autoimmune hepatitis were divided into two groups by random number table ($n = 40$). The control group was treated with diammonium glycyrrhizinate alone. The combined group increased bicyclol tablets on the basis of the control group. Then compared the immunological indicators, liver fibrosis indicators, clinical efficacy and so on between the two groups.

Results: The levels of ALT, AST and liver cirrhosis in the combined group were significantly lower than those in the control group ($p < 0.05$). After treatment, the levels of IgG and γ -globulin in both groups were significantly decreased ($p < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($p > 0.05$). The total score of symptoms in the combined group was significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). The total effective rate of the combination group was 87.50 %, which was significantly higher than that of the control group (60.00 %, $p < 0.05$).

Conclusion: Diammonium glycyrrhizinate capsules combined with bicyclol tablets in the treatment of autoimmune hepatitis can effectively regulate the immune function, reduce the degree of liver fibrosis and improve clinical efficacy.

Key words: Autoimmune hepatitis; Bicyclol tablets; Diammonium glycyrrhizinate capsules; Hepatic fibrosis

自身免疫性肝炎 (AIH) 是临床较为常见的一种肝脏炎症病变, 其是由自身免疫系统攻击肝脏组织所引起的, 研究认为本病的发生与遗传因素有着密切联系^[1]。AIH 好发于女性, 免疫学特点主要为自身抗体阳性, 免疫球蛋白 G、 γ 球蛋白、血浆总球蛋白水平升

高。本病通常难以自发缓解, 患者若得不到及时有效的治疗, 其 10 年生存率将明显降低, 并且 AIH 患者有可能进展为肝硬化甚至肝癌, 从而严重影响患者的生存质量^[2]。免疫抑制剂、糖皮质激素是临床治疗 AIH 的一线药物, 但是多数症状较轻的 AIH 患者并不完全适宜进行免疫抑制治疗, 而长时间使用激素药物又容易产生多种不良反应, 所以临床有必要寻找一种更为安全、有效的治疗方案。本院在 AIH 的临床治疗中, 联合应用甘草酸二铵胶囊与双环醇片取得了较为满意的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院在 2015 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 80 例 AIH 患者作为研究对象。纳入标准: 符合 AIH 诊断标准 (《美国自身免疫性肝炎诊疗指南》^[3]); 无激素治疗绝对指征; 病理炎症分级 $< G2$ 级; AST (谷草转氨酶) /ALT (谷丙转氨酶) 高于正常上限值的 2~5 倍; 血清 γ 球蛋白水平低于正常上限值的 2 倍; 患者对研究知情了解并签署了知情同意书。排除标准: 脂肪肝、病毒性肝炎等原因造成的肝损伤; 感染巨细胞病毒、HIV (人类免疫缺陷病毒) 者; 伴有严重脑、心、肺、肾疾病者; 入组前 1 个月应用过可影响免疫功能、肝功能的药物者; 对实验用药不耐受或过敏者; 处于哺乳期、妊娠期、备孕期者。使用随机数字表法分为两组 ($n = 40$): 对照组男 8 例, 女 32 例, 年龄 43~63 岁, 平均 (54.6 ± 14.6) 岁, 病程 1~16 个月, 平均 (5.6 ± 2.4) 个月; 联合组男 6 例, 女 34 例, 年龄 37~58 岁, 平均 (52.5 ± 13.1) 岁, 病程 2~18 个月, 平均 (6.3 ± 1.4) 个月。两组的一般资料比较组间无明显差异 ($p > 0.05$), 可作比较。

1.2 方法

两组患者均采取降酶、保肝、退黄等常规治疗措施。在此基础上，对照组应用甘草酸二铵胶囊（江苏正大天晴药业股份有限公司，国药准字 H10940191），口服给药，剂量 150mg/次，3次/d，持续用药 6 个月；联合组联合应用甘草酸二铵胶囊与双环醇片（北京协和药厂，国药试字 H20010009），甘草酸二铵胶囊的用法、用量同对照组，双环醇片口服给药，剂量 25mg/次，3次/d，持续用药 6 个月。

1.3 观察指标

（1）治疗前后，分别采集血液标本进行肝功能指标及免疫指标检测，其中肝功能指标包括 ALT、AST、ALP（碱性磷酸酶）、TbIL（总胆红素）；免疫指标包括 IgG（免疫球蛋白 G）、 γ -球蛋白。（2）治疗前后分别使用瞬时弹性记录仪进行肝硬度检测。（3）观察患者治疗前后的临床症状变化，选取出现频率最高的几种症状（尿黄、腹胀、纳差、乏力）进行评分，分别计 0 分（无症状）、2 分（轻度症状）、4 分（中度症状）、6 分（重度症状）。

1.4 疗效评价

根据临床症状、体征及肝功能变化进行疗效评价。结果分为显效（临床症状、体征完全或基本消失，肝功能正常）、有效（临床症状、体征明显改善，肝功能指标明显改善但未达到正常标准）、无效（临床症状无改善，肝功能指标无明显变化）。总有效 = 显效 + 有效。

1.5 统计学方法

研究数据运用 SPSS20.0 软件进行处理，计数资料 ($n, \%$) 比较进行 χ^2 检验，计量资料 ($\bar{x} \pm s$) 比较进行 t 检验， $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标、肝硬度

两组治疗前的各项肝功能指标、肝硬度值比较均无显著差异 ($p > 0.05$)；两组治疗后的 ALT、AST、TbIL、ALP、肝硬度均明显降低，联合组的 ALT、AST 水平及肝硬度均显著低于对照组 ($p < 0.05$)。两组治疗后的 TbIL、ALP 值比较无显著差异 ($p > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后的肝功能指标、肝硬度变化 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TbIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)	肝硬度 (kPa)
联合组	治疗前	145.3 \pm 28.6	130.6 \pm 38.2	17.7 \pm 6.4	103.3 \pm 38.6	6.5 \pm 0.8
	治疗后	33.6 \pm 9.8 ^{ab}	34.3 \pm 9.2 ^{ab}	11.1 \pm 3.7 ^a	68.8 \pm 25.3 ^a	3.6 \pm 0.7 ^{ab}
对照组	治疗前	146.4 \pm 27.7	128.8 \pm 40.5	18.2 \pm 7.6	105.0 \pm 41.7	6.4 \pm 0.9
	治疗后	52.4 \pm 18.5 ^a	47.5 \pm 14.8 ^a	12.0 \pm 6.2 ^a	70.6 \pm 27.5 ^a	4.9 \pm 0.8 ^a

注：与本组治疗前比较，^a $p < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^b $p < 0.05$ 。

2.2 免疫指标

两组治疗前 IgG、 γ 球蛋白组间无明显差异 ($p > 0.05$)；治疗后的 IgG、 γ 球蛋白水平均显著降低 ($p < 0.05$)，但组间比较无显著性差异 ($p > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后的免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG (g/L)		γ 球蛋白 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	40	20.5 \pm 2.5	16.7 \pm 1.1	36.7 \pm 7.3	26.8 \pm 2.3
对照组	40	19.8 \pm 3.3	16.8 \pm 1.2	36.9 \pm 6.2	26.4 \pm 2.7
t		1.069	0.389	0.132	0.713
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2.3 症状积分

两组治疗后的症状总积分均较治疗前显著降低，联合组治疗后的症状总积分显著低于对照组 ($p < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后的症状总积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
联合组	40	18.8 \pm 3.7	2.1 \pm 1.3
对照组	40	17.9 \pm 4.4	7.8 \pm 2.5
t		0.991	12.794
p		> 0.05	< 0.05

治疗期间，两组均未发生严重不良反应，联合组有 2 例发生血压升高，对照组有 1 例发生低血钾，停药后症状消退，组间对比无显著差异 ($p > 0.05$)。

表 4 两组的临床疗效对比 (n, %)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 /%
联合组	40	29	6	5	87.50
对照组	40	18	6	16	60.00
χ^2					7.813
p					< 0.05

2.4 临床疗效

联合组的治疗总有效率为 87.50%，显著高于对照组的 60.00% ($p < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

AIH 是一种较难治愈的肝脏炎性反应疾病，目前临床尚未完全明确 AIH 的发病原因，

多认为其与药物及个体因素有关^[4]。AIH的肝组织学改变表现为小叶及汇管区炎症、桥样或碎屑样坏死，淋巴细胞及浆细胞浸润，并且有很大一部分患者都存在着肝纤维化改变。临床治疗AIH的目标以缓解临床症状，改善肝功能，减轻组织学炎症，减少肝细胞损害为主。激素是临床公认的治疗AIH的有效药物，大量临床研究都显示糖皮质激素对重症AIH具有显著疗效，能够有效延长患者的生存时间。但是糖皮质激素在实际的临床应用中却有诸多不足，美国肝病协会年会制定的免疫抑制剂治疗绝对指征为AST/ALT水平超过10倍正常上限值，或者超过5倍正常上限值且 γ 球蛋白水平超过2倍正常上限值，而对于症状较轻或无症状的AIH患者，实施免疫抑制剂治疗则应当考虑到可能可能产生的风险^[5]。关于轻症及无症状AIH患者是否应使用糖皮质激素治疗尚存争议，这是因为经糖皮质激素治疗后能够获得理想治疗效果的仅有2/5，而近15%的患者对常规治疗的反应都不敏感，虽然其组织学、实验室指标有所改善，但却很难达到理想终点，并且还有1/10~2/10的患者对免疫抑制剂完全不敏感，即便是的大剂量糖皮质激素治疗也无法改善其组织学指标，同时药物副反应表现明显。另一方面，长期进行激素治疗容易产生多种毒副反应，而这些不良反应的发生可让1/10左右的患者无法耐受，所以治疗效果并不理想。

甘草酸二铵的主要成分为 α 体甘草酸，其能结合肾上腺皮质激素代谢酶，促进体内肾上腺皮质激素分泌，从而发挥抗变态反应、抗炎、免疫调节等激素类似作用，对多种非特异性炎症反应产生广泛抑制作用。临床实践经验显示，少数患者在应用甘草酸制剂后

会出现血压上升、血钾降低、钠潴留等不良反应，所以临床在用药期间要密切监测患者情况，以保障患者用药安全。双环醇片为联苯结构衍生物，其具有良好的抗炎、保肝作用，是临床治疗慢性肝炎的常用药。双环醇能够有效抑制IL-1、TNF- α 、NF- κ B等炎症因子的表达，清除体内自由基，拮抗脂质过氧化，从而减轻肝损伤，保护肝功能。有文献报道^[6]，临床治疗慢性乙型肝炎时，在进行抗病毒治疗的基础上加用双环醇片治疗后，患者的肝组织炎症坏死及肝功能均显著改善。在安全性方面，临床试验结果显示双环醇片无严重不良反应，其对青少年、成年人均有较好的安全性。本次研究中，联合应用甘草酸二铵胶囊与双环醇片的联合组，治疗后的ALT、AST水平均显著低于对照组，症状总积分显著低于对照组($p < 0.05$)。这说明甘草酸二铵胶囊联合双环醇片治疗AIH能够有效促进症状消退，改善患者的肝功能，这与国内相关文献报道^[7]结论一致。两组治疗后的IgG、 γ 球蛋白水平均显著降低，说明甘草酸二铵胶囊单用或与双环醇片联用均能有效改善AIH患者的免疫功能，增强机体免疫力。在肝纤维化程度方面，联合组治疗后的肝硬度显著低于对照组，这说明甘草酸二铵胶囊联合双环醇片能够有效抑制AIH患者的肝纤维化进展，这与张建伟等^[8]的文献报道结果相符。在治疗效果方面，联合组的治疗总有效率显著高于对照组($p < 0.05$)，说明甘草酸二铵胶囊与双环醇片能够有效发挥协同作用，提高临床疗效。

综上所述，甘草酸二铵胶囊联合双环醇片治疗自身免疫性肝炎能够有效调节患者的免疫功能，减轻肝纤维化程度，改善肝功能，其临床疗效确切，值得推广。

参考文献

1. 孙海英, 范晓萍, 沈丹等. 双环醇联合易善复治疗酒精性脂肪肝病疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(12): 256.
2. 凌青霞, 金宏慧, 郑建铭等. 甘草酸二铵脂质复合物肠溶胶囊与甘草酸二铵胶囊对照治疗慢性病毒性肝炎 687 例荟萃分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(6): 411-415.
3. 彭福江. 甘草酸二铵胶囊联合替比夫定治疗 30 例慢性乙型病毒性肝炎临床体会 [J]. 中国药物经济学, 2014, (3): 79-80.
4. 吴伟光. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. 医学信息, 2015, (39): 385-386.
5. 王宏伟, 樊民强. 多烯磷脂酰胆碱与甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效 [J]. 中国实用医药, 2015, (17): 172-173.
6. 顾锡炳, 杨小娟, 蒋祥虎等. 苦参素联合甘草酸二铵对慢性乙型肝炎患者细胞免疫影响的研究 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(2): 108-110.
7. 杜元平. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗慢性病毒性肝炎 50 例 [J]. 中国药业, 2015, (15): 108-109.
8. 张建伟, 喻玲. 甘草酸二铵肠溶胶囊预防抗结核药物致肝功能损害的疗效观察 [J]. 中国医药, 2011, 06(9): 1092-1093.