

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.023

熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎疗效及对血清免疫球蛋白的影响

王园园

(辽宁省大连市第六人民医院, 辽宁 大连 116033)

摘要:目的 探讨熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝炎(AIH)疗效及对血清免疫球蛋白的影响。方法 选取医院2014年12月至2016年6月收治的AIH患者116例,按治疗方式的不同分为观察组和对照组,各58例。两组患者均给予泼尼松及硫唑嘌呤免疫抑制剂治疗,观察组患者联合熊去氧胆酸治疗。结果 观察组的治疗总有效率为89.66%,高于对照组的74.14% ($\chi^2=4.710$, $P=0.030$);治疗后,两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)水平均较治疗前降低,白蛋白(ALB)水平均较治疗前上升($P<0.05$),且观察组ALT、AST、TBil、ALP、 γ -GT水平较对照组下降明显($P<0.05$),ALB水平比较无差异($P>0.05$);两组患者免疫球蛋白(IgM和IgG)均较治疗前下降($P<0.05$),且观察组优于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应总发生率比较(6.90%比5.17%)无明显差异($\chi^2=0.152$, $P=0.697$)。结论 熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗AIH临床疗效显著,可有效改善肝功能,降低血清免疫球蛋白水平,安全、可靠。

关键词:熊去氧胆酸;泼尼松;硫唑嘌呤;自身免疫性肝炎;血清免疫球蛋白;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0067-03

Clinical Effect of Ursodeoxycholic Acid Combined with Prednisone and Azathioprine in the Treatment of Autoimmune Hepatitis and Its Effect on Serum Immunoglobulin

WANG Yuanyuan

(Dalian Sixth People's Hospital, Dalian, Liaoning, China 116033)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of ursodeoxycholic acid combined with prednisone and azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis(AIH) and its effect on serum immunoglobulin. **Methods** Totally 116 patients with AIH admitted to our hospital from December 2014 and June 2016 were selected and divided into the observation group and the control group according to the different treatment methods, 58 cases in each group. The patients in the two groups were treated with prednisone and azathioprine immunosuppressive agents, on this basis, the patients in the observation group were given ursodeoxycholic acid. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.66%, which was higher than 74.14% of the control group ($\chi^2=4.710$, $P=0.030$). After treatment, the levels of alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), serum total bilirubin(TBil), alkaline phosphatase(ALP), γ -glutamyl transpeptidase(γ -GT) in the two groups were lower than those before treatment, and the levels of ALB in the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of ALT, AST, TBil, ALP and γ -GT in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), but there was no significant difference in the level of albumin(ALB) between the two groups ($P>0.05$). The levels of immunoglobulin(IgM and IgG) in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were better than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of adverse reactions between the two groups (6.90% vs. 5.17%, $\chi^2=0.152$, $P=0.697$). **Conclusion** Ursodeoxycholic acid combined with prednisone and azathioprine is effective in the treatment of patients with AIH, it can effectively improve the liver function and reduce the level of serum immunoglobulin, which is safe and reliable.

Key words: ursodeoxycholic acid; prednisone; azathioprine; autoimmune hepatitis; serum immunoglobulin; clinical effect

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是指自身免疫反应异常所介导的肝实质炎性反应性病变,表现为慢性肝组织纤维化改变、高丙种免疫球蛋白血症、血清自身抗体异常等^[1-2],若不及时干预会发展为肝硬化、肝衰竭甚至死亡^[3]。糖皮质激素联合免疫抑制剂是治疗AIH的有效治疗方式,大部分患者疗效较好^[4]。熊去氧胆酸具有调节免疫、抗氧化、维持细胞膜稳定及保护肝细胞的作用,临床常用于治疗重叠综合征和原发性

胆汁性肝硬化疾病^[5]。本研究中探讨了熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗AIH的疗效及对血清免疫球蛋白的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2010年版《美国肝病学会自身免疫性肝炎诊治指南》中相关诊断标准^[6];本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:神经、精神疾病;严重肝肾功能障碍;合并肝癌或其他肝脏疾病;近期应用过其他免疫调节剂、糖皮质激素;合并其他对肝功能有影响的疾病,如胆道疾病、恶性贫血;合并其他类型肝炎重叠感染。

病例选择与分组:选取我院2014年12月至2016年6月收治的AIH患者116例,按治疗方式的不同分为观察组和对照组,各58例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 58$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
观察组	25/33	49.53 $\pm$ 4.82	6.72 $\pm$ 2.36
对照组	22/36	50.12 $\pm$ 4.91	6.86 $\pm$ 2.38
t/χ^2 值	0.322	0.653	0.318
P 值	0.570	0.515	0.751

1.2 方法

两组患者入院后均给予退黄、保肝、营养支持等常规治疗。对照组患者给予免疫抑制剂治疗,主要包括口服醋酸泼尼松片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020682,规格为每片5mg),初始剂量为30mg/d,后根据美国肝病学会推荐的方法^[7]逐渐减至5~10mg的维持剂量;口服硫唑嘌呤片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31021423,规格为每片100mg)100mg/d。观察组患者在对照组患者治疗基础上加用熊去氧胆酸片(上海中西三维药业有限公司,国药准字H31021950,规格为每片50mg)13~15mg/(kg·d)。两组患者均治疗6~36个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采集清晨空腹静脉血5mL,收集于促凝管中,3000r/min高速离心约15min,取上清液,放入冷藏室,待测。采用日立ZX7M-7180型全自动生化分析仪对免疫球蛋白(IgM, IgA, IgG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、血清总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)等进行检测,严格按说明书进行规范操作。比较两组患者的临床疗效及不良反应发生情况。

疗效判定:显效,肝功能指标及血清免疫球蛋白较

治疗前明显改善;有效,肝功能指标及血清免疫球蛋白较治疗前改善超过30%;无效,肝功能指标及血清免疫球蛋白较治疗前无改善或加重。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组发生腹泻、头痛、呕吐、皮疹各1例,总发生率为6.90%(4/58);对照组发生腹泻、头痛、呕吐各1例,总发生率为5.17%(3/58)。两组比较,无统计学差异($\chi^2 = 0.152$, $P = 0.697$),经对症治疗或停药一段时间后自行缓解。两组患者肝肾功能、血尿便常规均未见异常。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 58$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	30(51.72)	22(37.93)	6(10.34)	52(89.66)*
对照组	24(41.38)	19(32.76)	15(25.86)	43(74.14)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.710$, * $P = 0.030 < 0.05$ 。

表3 两组患者免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 58$)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.56 $\pm$ 1.48	3.48 $\pm$ 1.36	29.58 $\pm$ 8.56	13.45 $\pm$ 3.78*	5.61 $\pm$ 2.33	2.31 $\pm$ 1.02*
对照组	3.55 $\pm$ 1.50	3.52 $\pm$ 1.41	30.02 $\pm$ 9.15	19.86 $\pm$ 5.86*	5.58 $\pm$ 2.35	3.89 $\pm$ 1.75*
t 值	0.036	0.156	0.267	7.001	0.069	5.941
P 值	0.971	0.877	0.790	<0.001	0.945	<0.001

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表4同。

3 讨论

AIH是一种以机体自身免疫反应异常为病变基础,而持续累及肝脏实质的自身肝脏炎症。以波动性黄疸、高血清免疫球蛋白、高水平的血清转氨酶为疾病特点的肝脏炎症性疾病。随着医疗水平的提高,检出率呈逐年上升趋势。AIH可发生于任意年龄段,女性多于男性^[8]。其发病机制公认为和遗传及化学物质、病毒、细菌诱发等多种因素共同作用相关^[9]。其中,遗传是主要因素,同时机体体液免疫反应和细胞免疫反应也在AIH发生和发展中有重要作用,而机体免疫调节异常是引起AIH

表4 两组患者临床观察指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 58$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		ALB(g/L)		ALP(U/L)		γ -GT(U/L)		TBil(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	176.82 $\pm$ 40.51	43.13 $\pm$ 8.98*	142.11 $\pm$ 25.53	39.52 $\pm$ 6.67*	32.12 $\pm$ 7.36	45.36 $\pm$ 8.89*	189.65 $\pm$ 45.62	109.63 $\pm$ 16.75*	178.65 $\pm$ 39.26	82.36 $\pm$ 10.67*	68.25 $\pm$ 15.23	19.58 $\pm$ 5.71*
对照组	177.58 $\pm$ 41.13	58.65 $\pm$ 10.38*	143.12 $\pm$ 26.89	48.53 $\pm$ 8.68*	32.58 $\pm$ 7.41	44.98 $\pm$ 8.91*	190.32 $\pm$ 46.12	141.52 $\pm$ 25.38*	179.12 $\pm$ 40.12	108.62 $\pm$ 13.65*	67.92 $\pm$ 14.85	28.68 $\pm$ 8.87*
t 值	0.100	8.612	0.207	6.268	0.335	0.230	0.079	7.987	0.064	11.543	0.118	6.570
P 值	0.920	<0.001	0.836	<0.001	0.738	0.819	0.937	<0.001	0.949	<0.001	0.906	<0.001

发生的病理基础^[10]。若不给予及时、有效的治疗,会增加肝硬化、肝衰竭等终末期肝病发生的危险性,从而引起死亡或需肝脏移植^[11]。AIH的治疗原则在于纠正自身免疫反应,缓解疾病活动期的组织学炎性表现、异常实验室指标及相关临床症状^[12]。AIH的标准方案为糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗^[13]。尽管对于大多数患者疗效较好,但是仍有小部分患者效果一般,且对于免疫抑制剂还存在减量困难或减量复发、不良反应等问题^[14],长时间应用免疫抑制剂会诱发其他疾病及恶性肿瘤的发生,增加了临床治疗的难度^[15]。

熊去氧胆酸是近年发现的有免疫调节作用的新型药物,安全性高^[16],具有调节免疫、抗氧化、维持细胞膜稳定及保护肝细胞的作用。AIH患者存在白细胞介素4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)等炎性因子水平异常增高表达现象,而熊去氧胆酸对B淋巴细胞产生的免疫球蛋白具有抑制作用,可抑制活化的T淋巴细胞分泌IFN- γ ,IL-4及氧自由基的产生^[17]。熊去氧胆酸还可减轻刀豆蛋白A诱导的免疫性肝损伤,降低血清转氨酶水平,避免肝脏坏死^[18]。熊去氧胆酸对细胞内的糖皮质激素受体还有激活作用,并可协助其转运到细胞核内,而激活的糖皮质激素受体对靶基因的表达有调控作用,从而可间接地调节AIH患者肝内的自身免疫反应^[19]。对于病情较轻的AIH患者,单用熊去氧胆酸治疗也能使炎性反应及肝功能指标显著改善。对不能耐受免疫抑制剂或免疫抑制剂治疗无效的患者,在应用熊去氧胆酸治疗可得到组织学及生化化学缓解。其和免疫抑制剂联用时还可减少糖皮质激素的用量,从而可减少相关不良反应及糖皮质激素减量的早期复发,可作为糖皮质激素的助减剂^[20]。本研究结果显示,观察组疗效及治疗前后的肝功能、免疫球蛋白水平改善程度均优于对照组($P < 0.05$),表明熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗AIH可提高疗效,在改善肝功能、调节免疫力方面可起到协同作用,且不会增加不良反应。

综上所述,熊去氧胆酸联合泼尼松及硫唑嘌呤治疗AIH临床疗效显著,可有效改善肝功能,降低血清免疫球蛋白水平,安全、可靠。

参考文献:

- [1] 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,2015,34(11):767-770.
- [2] 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].实用肝脏病杂志,2017,20(3):290-293.
- [3] 马雄,邱德凯.自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J].肝脏,2015,21(12):969-982.
- [4] 白晓莉,管斌,朱建荣.熊去氧胆酸联合泼尼松龙治疗原

发性胆汁性肝硬化合并干燥综合征[J].贵阳医学院学报,2017,42(2):226-229.

- [5] 罗碧芬,魏来.造血干细胞移植后新发自身免疫性肝炎临床特点,诊断与治疗[J].中国实用内科杂志,2016,36(12):1060-1063.
- [6] 刘复娜,刘江奎,沈毅慧.泼尼松龙联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者疗效初步研究[J].实用肝脏病杂志,2017,20(4):443-446.
- [7] 罗碧芬,魏来.肝移植后新发自身免疫性肝炎[J].中华肝脏病杂志,2016,24(2):147-151.
- [8] XIANG M, LIU T, TAN W, et al. Effects of kinsenoside, a potential immunosuppressive drug for autoimmune hepatitis, on dendritic cells/CD₈⁺ T cells communication in mice[J]. Hepatology, 2016, 64(6): 2135-2150.
- [9] 杜莹,方蕾.中药汤剂/中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效的Meta分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(1):68-73.
- [10] 刘伟,胡可佳,张继东.低分子肝素联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能、免疫功能及妊娠结局的影响[J].海南医学院学报,2017,23(23):3255-3258.
- [11] 冯晓霞,梁海林,聂苑霞.补益方联合免疫治疗对自身免疫性肝炎患者外周血T细胞中PD-1/PD-L1表达量的影响[J].海南医学院学报,2017,23(14):1900-1902.
- [12] 钟启华,周桂琴,王宪波,等.自身免疫性肝炎非激素疗法的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):378-381.
- [13] 谢函君,叶志伟.温肾补肝法治疗自身免疫性肝炎26例临床观察[J].中国中西医结合消化杂志,2016,23(5):400-402.
- [14] 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].实用肝脏病杂志,2017,20(3):290-293.
- [15] 万琦兵,陈礼荣.疏肝祛风清血法联合泼尼松治疗自身免疫性肝炎30例[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(4):249-250.
- [16] 吴辉辉,杨光辉,郑琪,等.益赛普联合泼尼松龙治疗类风湿关节炎合并自身免疫性肝炎肝硬化1例报告[J].临床肝胆病杂志,2016,32(10):1969-1971.
- [17] 张红霞,周璐,王邦茂,等.抗炎保肝药在自身免疫性肝炎治疗中的应用进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(3):588-592.
- [18] LI J, XIA Y, LIU T, et al. Protective effects of astaxanthin on ConA-induced autoimmune hepatitis by the JNK/p-JNK pathway-mediated inhibition of autophagy and apoptosis[J]. Plos One, 2015, 10(3): 112-114.
- [19] 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,2015,34(11):767-770.
- [20] 孙国平,王海飞.口服泼尼松及硫唑嘌呤致乙型肝炎病毒携带者肝功能衰竭1例[J].中国临床药理学杂志,2016,20(6):393.

(收稿日期:2018-07-13)