DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.11

熊去氧胆酸联合糖皮质激素对自身免疫性肝炎患者 肝功能及外周血 CD4⁺、CD8⁺ 水平的影响

丘永芳, 邱梅花, 邱小辉

(龙岩市第二医院感染科, 福建龙岩 364000)

摘要: **目的** 探讨熊去氧胆酸(UDCA)联合糖皮质激素对自身免疫性肝炎(AIH)患者肝功能及外周血 CD4⁺、CD8⁺ 水平的影响。**方法** 选择 2021 年 6 月至 2024 年 6 月龙岩市第二医院收治的 98 例 AIH 患者,按随机数字表法分为两组。对照组($n=49$)采用糖皮质激素治疗,研究组($n=49$)在对照组基础上联合 UDCA 治疗。比较两组临床疗效、肝功能、肝纤维化指标以及外周血 CD4⁺、CD8⁺ 水平,并统计不良反应发生情况。**结果** 研究组治疗总有效率为 91.84% (45/49),明显高于对照组的 75.51% (37/49) ($P<0.05$)。研究组治疗后谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平分别为(36.82±5.15) U/L、(34.55±4.58) U/L、(32.84±3.34) μmol/L、(23.54±3.05) μmol/L,明显较对照组低($P<0.05$)。研究组治疗后透明质酸(HA)、层粘蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ⅣC)水平分别为(96.11±227.85) μg/L、(119.42±39.08) μg/L、(100.42±36.97) μg/L、(107.31±20.71) μg/L,明显较对照组低($P<0.05$)。研究组治疗后外周血 CD4⁺ 水平为(36.16±3.27)% ,明显较对照组高($P<0.05$) ;CD8⁺ 水平为(27.23±4.27)% ,明显较对照组低($P<0.05$)。两组治疗期间均无明显不良反应发生。**结论** AIH 患者采用 UDCA 联合糖皮质激素治疗的效果较好,利于改善患者肝功能,调节患者机体免疫状态,改善外周血 CD4⁺、CD8⁺ 水平,且联合用药安全性较高。

关键词: 自身免疫性肝炎; 熊去氧胆酸; 糖皮质激素; 肝功能; 免疫功能
中图分类号: R575.1

Impact of ursodeoxycholic acid combined with glucocorticoids on liver function and peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ levels in patients with autoimmune hepatitis

QIU Yongfang, QIU Meihua, QIU Xiaohui

(Infectious Diseases Department, Longyan Second Hospital, Longyan Fujian 364000, China)

ABSTRACT: Objective To explore the impact of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with glucocorticoids on liver function and peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ levels in patients with autoimmune hepatitis (AIH). **Methods** A total of 98 AIH patients admitted to Longyan Second Hospital from June 2021 to June 2024 were included and randomly divided into two groups. The control group ($n=49$) received glucocorticoid treatment, while the research group ($n=49$) received glucocorticoid combined UDCA treatment. Clinical efficacy, liver function, liver fibrosis indicators, and peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ levels were compared between the two groups, and adverse reactions were recorded. **Results** The total effective rate of the research group was 91.84% (45/49), significantly higher than the control group [75.51% (37/49)] ($P<0.05$). After treatment, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), and direct bilirubin (DBIL) in the research group were (36.82±5.15) U/L, (34.55±4.58) U/L, (32.84±3.34) μmol/L, and (23.54±3.05) μmol/L, respectively, which were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen (PCIII), and type IV collagen (IVC) in the research group were (96.11±227.85) μg/L, (119.42±39.08) μg/L, (100.42±36.97) μg/L, and (107.31±20.71) μg/L, respectively, which were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the CD4⁺ level in peripheral blood of the research group was (36.16±3.27)% , significantly higher than that of the control group; and the CD8⁺ level was (27.23±4.27)% , significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). There were no significant adverse reactions observed during the treatment period in both groups. **Conclusion** The combination of UDCA and glucocorticoids is effective for the treatment of AIH patients, improving liver function, regulating immune status, and improving peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ levels, with high safety.

Key words: Autoimmune hepatitis; Ursodeoxycholic acid; Glucocorticoids; Liver function; Immune function

作者简介: 丘永芳, E-mail: fujiquiyf@163.com

自身免疫性肝炎(AIH)是一种慢性进行性肝病,其典型病理特征在于自身免疫性抗体转阳、血清转氨酶升高等,以淋巴细胞、浆细胞为主要病理改变,临床早期并无显著症状表现,但若不及时治疗,易导致病情进展,引发实质性肝器官炎症反应,并造成肝组织纤维化等现象,严重者还会出现更严重的并发症^[1-2]。目前临床多采用糖皮质激素药物治疗,旨在缓解患者机体的免疫异常,抑制病情蔓延,虽有一定疗效,但服用后仍有部分患者存在免疫应答不佳现象^[3]。熊去氧胆酸(UDCA)是一种利胆类药物,具有改善胆汁淤积的功效,对促进免疫球蛋白合成、调节免疫以及稳定肝细胞等存在有益作用^[4]。基于此,本研究探讨 UDCA 联合糖皮质激素对 AIH 患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2021 年 6 月至 2024 年 6 月龙岩市第二医院收治的 98 例 AIH 患者,按随机数字表法将其分为对照组与研究组,各 49 例。对照组中男 21 例,女 28 例;体质量指数(BMI)18.36~26.35 kg/m²,平均(22.54±1.05)kg/m²;年龄 25~65 岁,平均(46.04±5.38)岁;病程 1~10 年,平均(6.77±1.74)年。研究组中男 19 例,女 30 例;BMI 18.54~27.02 kg/m²,平均(22.57±1.03)kg/m²;年龄 24~70 岁,平均(48.91±5.41)岁;病程 10 个月~10 年,平均(6.80±1.77)年。两组一般资料比较无统计学差异($P>0.05$)。本研究经龙岩市第二医院医学伦理委员会批准(审批号:202120425-75TY)。患者或家属对本研究知情同意。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合《自身免疫性肝炎诊断和治疗指南》^[5]中的 AIH 诊断标准;AIH 简化诊断积分 ≥ 7 分;病毒性肝炎标志物检测结果为阴;谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酸转氨酶(AST)等指标异常。(2)排除标准:入组前 1 个月内接受过相关免疫抑制剂治疗;合并心脑血管疾病;合并其他器质性病变;合并严重肝损伤或病毒性肝炎、药物性肝炎;治疗依从性较差;易过敏体质。

1.3 方法 两组患者入院后,均接受常规保肝护肝、营养支持等治疗,对照组口服醋酸泼尼松片(生产厂家:天津天药药业股份有限公司,国药准字:H12020689,规格:5 mg/片)治疗,根据患者体质量遵医嘱用药,初始剂量为 0.5 mg/(kg·d),持续治疗 4 周后,剂量 >15 mg/d 者减少 5 mg/周,剂量 ≤ 15 mg/d 者减少 2.5 mg/周,直至 7.5 mg/d 并维持。基于此,研究组联合熊去氧胆酸胶囊(生产厂家:Losan Pharma GmbH,进口药品注册证号:H20191059,规格:250 mg/粒)治疗,遵医嘱用药,剂量为 15 mg/(kg·d),口服。两组均持续治疗 12 周。

1.4 观察指标 (1)临床疗效:观察患者治疗前后症状体征、肝功能指标等变化情况,并参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[6]中的相关标准予以判定。具体如下:显效:患者治疗后疾病相关症状体征基本消失,肝功能水平较治疗前改善 $>50\%$,自身免疫性抗体检测结果为阴;有效:患者治疗后疾病相关症状体征有一定程度减轻,肝功能水平较治疗前改善 30%~50%,自身免疫性抗体滴度降低;无效:患者治疗后相关症状无可见性好转,肝功能水平较治疗前改善 $<30\%$,自身免疫性抗体检测无变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。(2)肝功能:分别于治疗前以及治疗后,采集患者外周静脉血 5 mL,放置于试剂管内送检实验室,以常规离心手段进行处理,4℃离心转速设置为 3500 r/min,半径设置为 10 cm,10 min 后获取血液样本上层血清,后采用贝克曼生化分析仪(生产厂家:Beckman Coulter K. K.,注册证编号:国食药监械(进)字 2011 第 2403311 号(更),型号:AU5800)完成对 ALT、AST、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)等检测。(3)肝纤维化:取患者外周血 5 mL,以上述相同方式离心处理,获取的上层血清用于测定两组透明质酸(HA)、层粘蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ⅣC)等水平,检测采用全自动化学发光免疫分析仪(生产厂家:安图实验仪器(郑州)有限公司,注册证编号:京械注准 20222220121,型号:AutoLumoA6000)完成。(4)外周血 CD4⁺、CD8⁺水平:分别于治疗前以及治疗后,采集患者外周静脉血 5 mL,以上述相同方式离心处理取上层血清,采用 BD 流式细胞仪(注册证编号:国械注进 20152403509)测定两组外周血淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺水平。(5)不良反应:统计两组治疗期间腹泻、腹胀、头晕、恶心、皮疹等发生例数。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组治疗总有效率明显较对照组高($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	49	14	23	12	37(75.51)
研究组	49	19	26	4	45(91.84)
χ^2					4.781
P					0.029

2.2 两组肝功能比较 研究组治疗后 ALT、AST、TBIL、DBIL 水平明显较对照组低 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.3 两组肝纤维化指标比较 研究组治疗后 HA、LN、PCⅢ、IVC 水平明显较对照组低 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 2 两组肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL($\mu\text{mol/L}$)		DBIL($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	128.27±13.21	49.15±6.44*	120.34±12.03	42.93±5.63*	74.89±8.43	46.07±3.65*	42.34±4.88	27.33±3.23*
研究组	49	129.34±13.66	36.82±5.15*	120.25±12.87	34.55±4.58*	75.02±8.40	32.84±3.34*	43.29±4.92	23.54±3.05*
t		0.394	10.467	0.036	8.083	0.077	18.718	0.960	5.972
P		0.694	<0.001	0.972	<0.001	0.939	<0.001	0.340	<0.001

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。ALT:谷丙转氨酶;AST:谷氨酸转氨酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素

表 3 两组肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	HA		LN		PCⅢ		IVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	272.34±63.74	129.32±30.58*	179.82±50.02	150.25±38.33*	210.27±51.08	151.52±37.15*	194.10±34.64	155.54±21.36*
研究组	49	272.27±63.62	96.11±227.85*	180.12±48.87	119.42±39.08*	209.64±50.53	100.42±36.97*	193.93±34.02	107.31±20.71*
t		0.005	5.621	0.030	3.943	0.061	6.825	0.025	11.348
P		0.996	<0.001	0.976	<0.001	0.951	<0.001	0.981	<0.001

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。HA:透明质酸;LN:层粘蛋白;PCⅢ:Ⅲ型前胶原;IVC:Ⅳ型胶原

2.4 两组外周血 CD4⁺、CD8⁺水平比较 研究组治疗后外周血 CD4⁺水平明显较对照组高,CD8⁺水平明显较对照组低 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.5 两组不良反应发生情况比较 两组肺结核患者治疗期间均无明显不良反应发生。

表 4 两组外周血 CD4⁺、CD8⁺水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	30.95±6.54	33.82±4.48*	31.10±5.78	29.02±4.47*
研究组	49	31.04±6.47	36.16±3.27*	31.08±5.81	27.23±4.27*
t		0.069	2.953	0.017	2.027
P		0.946	<0.001	0.986	0.045

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$

3 讨论

AIH 作为肝脏炎症性疾病,其发生主要与小叶型肝炎以及汇管区淋巴浆细胞浸润有关,上述因素是诱发肝脏炎症病变的关键,此外机体免疫状态在其病情进展中发挥着重要作用^[7]。据研究^[8-9]报道,在免疫反应介导作用下,患者多伴有不同程度的血清自身抗体以及高丙种免疫球蛋白改变,且随着免疫介质缺陷不断加剧,肝脏炎症损伤会逐渐进展为慢性纤维化改变,严重病例若得不到及时有效治疗,便会诱发肝硬化和肝衰竭,继而增加临床病死风险。因此,予以 AIH 患者合理、积极有效的治疗具有重要意义。

糖皮质激素单独应用是现阶段临床治疗本病的标准方案,其主要功效在于可通过调节机体免疫因子合成以抑制炎症介质大量释放,达到降低肝组织炎症反应的目的,但临床实践中发现,单药治疗存在较多问题,如减量困难或减量后病情反复等,且部分患者对药物的应答欠佳,致使炎症病变无法获得有效缓解^[10-11]。本研究结果中,相比于对照组,研究组治疗总有效率、CD4⁺水平明显较高,肝功能、肝纤维化各项指标水平及 CD8⁺水平明显较低。表明予以 AIH 患者 UDCA 联合糖皮质激素治疗,利于更有效地改善患者的肝功能和免疫状态。分析原因在于,UDCA 可作用于肝细胞内部,促进胆汁酸分泌和肝胆毒素排出,减少肝细胞凋亡,阻止炎症介导下的肝脏损伤,进而有效降低患者血清 TBIL 等表达水平;且其能够有效稳定患者肝细胞线粒体膜,拮抗小胆管膜,增加谷胱甘肽、含硫醇蛋白含量,以避免基底膜进一步损伤,达到保护肝细胞功能的目的^[12-13]。同时,UDCA 能够纠正人体淋巴细胞功能,通过提升自身杀伤细胞活性以保障机体理想的免疫调节状态,有效调节外周血 CD4⁺、CD8⁺的表达水平^[14]。此外,UDCA 与糖皮质激素都具有减轻炎症细胞浸润的功效,故二者联合用药可发挥协同增效作用,进一步阻止患者肝组织的病理改变,有效减轻患者肝细胞坏死,抑制病情进展^[15]。

综上所述,采用 UDCA 联合糖皮质激素治疗效果较好,利于改善 AIH 患者肝功能,调节其免疫状态,改善外周血 CD4⁺、CD8⁺水平,且联合用药安全性较高,故值得推广。

参考文献

- 赵红纪. 自身抗体联合生化检测指标检测在自身免疫性肝炎诊断的临床应用价值[J]. 临床医学工程, 2021, 28(9): 1247-1248.
- 朱吉, 王磊, 陈戈, 等. 健脾调肝方联合激素治疗自身免疫性肝炎的疗效及对肝功能的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1282-1285.
- 梅玲, 王玥媛, 周后凤, 等. 肿瘤坏死因子 α 抑制剂致药物诱导自身免疫性肝炎的文献分析[J]. 中国药房, 2023, 34(24): 3030-3035.
- 王大光, 邓琳琳, 薛红杰. 自拟茵陈三草汤联合熊去氧胆酸胶囊治疗 I 型自身免疫性肝炎 27 例临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(8): 21-24.
- 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 83-84.
- 周炎仪, 阳灿. 雷公藤多甙片联合异甘草酸镁治疗自身免疫性肝炎患者疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(3): 365-368.
- 王文荣, 杜园园, 李先法, 等. 自身免疫性肝病继发肾脏损害的临床病理分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(1): 25-28.
- Snijders RJALM, Stoeltinga AEC, Gevers TJG, *et al.* An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naive autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(4): 576-585.
- 杨宁, 田思远, 张苗, 等. 熊去氧胆酸联合糖皮质激素治疗伴自身免疫性肝炎特征原发性胆汁性胆管炎的效果分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(3): 72-77.
- 王园园. 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[J]. 中国药业, 2019, 28(5): 67-69.
- 周保仓, 曹亚伟, 刘泉, 等. 肝爽颗粒联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 135-138.
- 唐文哲, 林芳荣, 王忠玲. 黄芪建中汤加减联合熊去氧胆酸治疗自身免疫性肝炎临床疗效及对肝纤维化的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(2): 187-190.
- 余海忠, 李虎业, 夏文英, 等. 糖皮质激素联合腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸治疗药物性急性重度胆汁淤积性肝病的临床疗效[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(6): 872-876.
- 王志斌, 聂乐乐. 消炎利胆片联合熊去氧胆酸治疗胆囊结石术后患者临床效果观察[J]. 天津药学, 2024, 36(4): 57-60.
- (上接 43 页)
- Pun CK, Huang HC, Chang CC, *et al.* Fructooligosaccharides reverses hepatic vascular dysfunction and dysbiosis in rats with liver cirrhosis and portal hypertension[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(11): e14287.
- 李念, 李媛, 赵凯杰, 等. 调肝化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化代偿期疗效分析[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 169-172.
- 王洁冰, 唐平阳, 张晓兰, 等. 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 89-92.
- 禹硕, 宋睿, 邓凯, 等. 扶正化瘀片联合多烯磷脂酰胆碱治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者的疗效[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(3): 371-374.
- 胡会芬, 刘雯, 谭林. 富马酸替诺福韦联合扶正化瘀治疗对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化程度及免疫状态的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(4): 686-692.
- 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝病病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- 余雪, 丁春阳, 苏芳静. 乙肝抗纤汤联合恩替卡韦用于乙型肝炎硬化的治疗及对抗氧化指标的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 44-47.
- Hao S, Xu F, Wu LH, *et al.* Liver fibrosis index-based nomograms for identifying esophageal varices in patients with chronic hepatitis B related cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(45): 121-138.
- Le AK, Yang HI, Yeh ML, *et al.* Development and validation of a risk score for liver cirrhosis prediction in untreated and treated chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(1): 139-146.
- Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, *et al.* Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Bulevirtide in real-life[J]. *Liver Int*, 2021, 41(7): 1509-1517.
- 陈秋波, 周武娟, 谢艳霞, 等. 恩替卡韦联合复方益肝灵胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎效果[J]. 天津药学, 2021, 33(6): 33-37.
- 王柳青, 李雅静, 薛素娟, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 985-989.
- 王万娥, 谢夏阳, 翟雪珍, 等. 扶正化瘀片联合抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床疗效及其对肝脏硬度、肝纤维化的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(3): 561-567, 573.
- 李菊兰, 张华堂, 郑怡娟, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀片治疗乙型肝炎肝硬化患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(3): 402-405.