

• 论 著 •

熊去氧胆酸对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响

黄黎黎¹, 刘佐忠¹, 田文广¹, 袁 喆²

(1. 重庆医科大学附属永川医院感染科 402160; 2. 重庆医科大学附属第一医院感染科 400042)

摘要:目的 探讨熊去氧胆酸对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响。方法 选取慢性乙型肝炎肝硬化患者 74 例, 随机分为观察组 37 例和对照组 37 例, 对照组采取综合保肝治疗, 观察组在对照组基础上联合服用熊去氧胆酸片, 每次 250 mg, 每天 3 次, 连续治疗 6 个月。比较 2 组患者治疗前后总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、直接胆红素(DBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、血清清蛋白(ALB)水平; 并检测 2 组患者调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17) 占外周血 CD4⁺ 细胞比例, 最大直径(PVD)、平均流速(PVV)、脾静脉最大直径(SVD)、平均流速(SVV)。结果 治疗后, 2 组患者 TBIL、TBA、DBIL、GGT、ALT、AST、ALP、ALB 水平均显著低于治疗前, 治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组各指标水平显著低于对照组, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组 Treg 细胞水平、PVD、SVD 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Th17 细胞、Th17/Treg 比值、PVV、SVV 显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 熊去氧胆酸治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者疗效确切, 可改善肝功能指标, 延缓病情进展, 安全性高, 值得临床推广应用。

关键词:熊去氧胆酸; 乙型肝炎; 肝硬化; 肝功能

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 07. 023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)07-0972-04

Influence of ursodeoxycholic acid on hepatic function in patients with chronic hepatitis B cirrhosis

HUANG Lili¹, LIU Zuozhong¹, TIAN Wenguang¹, YUAN Zhe²

(1. Department of Infectious Diseases, Yongchuan Hospital Affiliated to Medical University Of Chongqing, Chongqing 402160, China; 2. Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To explore the influence of ursodeoxycholic acid on hepatic function in the patients with chronic hepatitis B cirrhosis. **Methods** A total of 74 cases of chronic hepatitis B cirrhosis were selected and randomly divided into observation group (37 cases) and control group (37 cases). The control group was given the comprehensive liver protecting treatment, on this basis the observation group was combined with oral ursodeoxycholic acid tablets, 250 mg each time, 3 times daily for continuous 6 months. The serum levels of total bilirubin(TBIL), total bile acid(TBA), direct bilirubin(DBIL), γ -glutamyl transpeptidase(GGT), alanine aminotransferase(ALT), aspartate amino shift enzyme(AST), alkaline phosphatase(ALP) and albumin(ALB) in the two groups were compared between before and after treatment, and the proportion of Treg and Th17 in peripheral blood CD4⁺ cells, maximum diameter(PVD), mean velocity(PVV), maximum diameter of splenic vein(SVD) and the mean velocity(SVV) were measured in the two groups. **Results** The TBIL, TBA, DBIL, GGT, ALT, AST, ALP and ALB levels after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment, the difference was statistically significant($P < 0.05$), and the levels of various indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). After treatment, the Treg cells, PVD and SVD levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the Th17 cells level, Th17/Treg ratio, PVV and SVV were significantly higher than those in the control group with statistical difference($P < 0.05$). **Conclusion** Ursodeoxycholic acid has exact effect in treating chronic hepatitis B cirrhosis, can improve the liver function indexes, delays the disease progress, has high safety, and is worth of clinical promotion.

Key words: ursodeoxycholic acid; hepatitis B; liver cirrhosis; liver function

乙型肝炎肝硬化是临床常见慢性进行性肝病, 主要发病机制为乙型肝炎病毒复制增殖造成肝组织长期炎症症状, 损伤细胞支架和细胞器, 抑制转运蛋白活性与三磷酸腺苷(ATP)酶, 长期高病毒载量, 导致弥漫性肝损伤^[1]。乙型肝炎肝硬化早期患者由于肝脏代偿功能较强, 无显著临床症状, 中后期临床表现为门静脉高压、肝功能受损及受累多系统, 晚期出现继发性

感染、上消化道出血、肝性脑病、腹腔积液、癌变等一系列并发症。乙型肝炎肝硬化由于组织细胞结构紊乱, 进而导致肝功能异常, 当前临床上尚无特效的治疗方法, 但通过有效抑制肝硬化病程进展可延长患者的预生存期, 亦可为肝移植提供宝贵时间^[2]。近年来, 具有补充外源性的熊去氧胆酸被认为是在众多治疗措施中较为有效的治疗手段, 有改善免疫功能和保护肝细

胞膜的作用^[3]。本研究通过应用熊去氧胆酸治疗乙型肝炎肝硬化,探讨其对肝功能及安全性的影响,旨在为临床治疗提供参考,现将研究成果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2015 年 2 月于重庆医科大学附属永川医院收治的慢性乙型肝炎肝硬化患者 74 例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组 37 例和对照组 37 例。观察组男 20 例,女 17 例;年龄 37~61 岁,平均(53.2±6.1)岁;Child-Pugh 等级评分为 A 级 12 例,B 级 13 例,C 级 12 例;病程 7~15 年,平均(9.6±4.3)年。对照组男 21 例,女 16 例;年龄 38~63 岁,平均(51.2±6.4)岁;Child-Pugh 等级评分为 A 级 11 例,B 级 13 例,C 级 13 例;病程 8~15 年,平均(10.2±3.7)年。2 组患者在性别、年龄、Child-Pugh 等级评分、病程、血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)及肝功能酶谱等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:(1)入选患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 版)中关于乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[4];(2)入选患者乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)呈阳性,乙型肝炎病毒 DNA≥107 copy/mL;(3)DBIL/TBIL>0.65,伴有不同程度的肝功能酶谱异常;(4)告知患者及家属治疗过程存在的风险,并签署知情同意书;(5)经医院伦理委员会审核批准。排除标准:(1)具有自身免疫性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝、肝衰竭及代谢性肝病;(2)肝类恶性肿瘤;(3)心、肺、肾功能异常者;(4)内分泌系统、造血系统严重病变者;(5)未能遵医嘱用药或中途退出试验者,临床资料不全者。

1.3 治疗方法 对照组采取综合保肝治疗,维生素 C 2.0 g+甘草酸二胺 150 mg+维生素 B6 0.2 g+还原型谷胱甘肽 1 200 mg,静脉滴注,每天 1 次,连续应用 4 周后,给予水飞蓟素胶囊 140 mg+维生素 C 200 mg,口服,每天 3 次,连续应用至 6 个月。观察组在对照组基础上联合服用熊去氧胆酸片(德国优思弗制药公司,生产批号 20140120),每次 250 mg,每天 3 次,连续治疗 6 个月。

1.4 观察指标 2 组患者分别于治疗前后清晨空腹采集外周肘静脉血 5 mL,分为 3 mL 和 2 mL 各 1 例。(1)采用日立 7600-020 全自动生化分析仪对 2 组患者治疗前后 TBIL、总胆汁酸(TBA)、DBIL、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、血清清蛋白(ALB)等肝功能指标进行检验。(2)采用 Becton-Dickson 公司流式细胞仪检测调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17)占外周血 CD4⁺ 细胞比例。(3)分别于治疗前后采用 ACCUSON 公司 SEQUOIA512 彩色超声检测仪,探头

频率 3.5~4.0 MHz,检测门脉最大直径(PVD)、平均流速(PVV)、脾静脉最大直径(SVD)、平均流速(SVV)的变化情况。(4)2 组患者随访时间 6 个月,并记录不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者胆红素水平变化情况 治疗后 2 组患者 TBIL、TBA、DBIL 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);其中观察组 TBIL、TBA、DBIL 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后肝功能变化情况 治疗后 2 组患者 GGT、ALT、AST、ALP、ALB 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);其中观察组 GGT、ALT、AST、ALP、ALB 水平降低程度显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 Treg、Th17 细胞比例变化情况 治疗后 2 组患者 Treg 细胞水平显著降低,Th17 细胞显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);其中观察组 Treg 细胞水平显著低于对照组,Th17 细胞、Th17/Treg 比值显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者门脉血流动力学指标变化情况 治疗后 2 组患者 PVD、SVD 显著降低,PPV、SVV 显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);其中观察组 PVD、SVD 显著低于对照组,PPV、SVV 显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者胆红素水平变化情况 (μmmol/L, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	时段	TBIL	TBA	DBIL
观察组	37	治疗前	73.81±18.29	146.17±43.62	45.72±20.41
		治疗后	20.61±9.37	57.28±22.43	23.63±10.11
对照组	37	治疗前	72.75±17.93	144.37±40.36	44.38±19.38
		治疗后	34.86±10.62	107.73±30.29	31.57±12.49
<i>t</i> (观察组内)			10.758	11.024	5.899
<i>P</i> (观察组内)			0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (对照组内)			9.460	4.417	3.379
<i>P</i> (对照组内)			0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (组间)			4.669	8.142	3.006
<i>P</i> (组间)			0.000	0.000	0.002

表 2 2 组患者治疗前后肝功能变化情况 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	时段	GGT(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	ALB(g/L)
观察组	37	治疗前	373.61±108.49	106.37±33.62	145.42±47.43	370.29±138.03	123.63±18.9
		治疗后	105.52±52.35	37.28±21.45	48.73±18.11	121.87±64.37	45.52±8.93
对照组	37	治疗前	372.45±117.95	104.57±30.36	144.78±49.28	368.72±128.93	124.76±17.14
		治疗后	154.36±60.52	77.73±20.24	91.37±22.39	231.67±110.38	76.84±15.38
<i>t</i> (观察组内)			13.538	10.538	11.584	9.922	22.729

续表 2 2 组患者治疗前后肝功能变化情况(±s)

组别	<i>n</i>	时段	GGT(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	ALB(g/L)
<i>P</i> (观察组内)			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (对照组内)			10.007	4.474	6.002	4.912	12.657
<i>P</i> (对照组内)			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (组间)			3.713	8.343	9.007	5.227	10.712
<i>P</i> (组间)			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 2 组患者治疗前后 Treg、Th17 细胞比例变化情况(±s)

组别	<i>n</i>	时段	Treg(%)	Th17(%)	Th17/Treg
观察组	37	治疗前	9.15±1.13	2.01±1.04	0.23±0.07
		治疗后	7.27±1.05	2.95±0.81	0.28±0.06
对照组	37	治疗前	9.11±1.07	2.02±1.06	0.22±0.12
		治疗后	8.54±1.04	2.41±0.87	0.39±0.08
<i>t</i> (观察组内)			7.414	4.338	3.299
<i>P</i> (观察组内)			0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (对照组内)			2.324	1.730	7.169
<i>P</i> (对照组内)			0.010	0.044	0.000
<i>t</i> (组间)			5.227	2.763	6.691
<i>P</i> (组间)			0.000	0.004	0.000

表 4 2 组患者门脉血流动力学指标变化情况(±s)

组别	<i>n</i>	时段	PVD(cm)	PVV(cm/s)	SVD(cm)	SVV(cm/s)
观察组	37	治疗前	1.47±0.05	10.31±1.65	0.98±0.11	10.32±1.13
		治疗后	1.20±0.06	15.34±1.37	0.71±0.06	12.46±1.07
对照组	37	治疗前	1.51±0.06	10.35±1.57	0.97±0.12	10.15±1.09
		治疗后	1.39±0.07	12.52±0.89	0.82±0.11	11.38±1.11
<i>t</i> (观察组内)			21.028	14.267	13.107	8.365
<i>P</i> (观察组内)			0.000	0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (对照组内)			7.917	7.314	5.605	4.809
<i>P</i> (对照组内)			0.010	0.000	0.000	0.000
<i>t</i> (组间)			12.536	10.499/0.004	5.340	4.261
<i>P</i> (组间)			0.000	0.004	0.000	0.000

2.5 2 组患者随访 6 个月并发症发生情况比较 2 组患者随访 6 个月发生自发性腹膜炎、消化道出血、原发性肝细胞癌及死亡等并发症,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 2 组患者并发症发生情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	自发性腹膜炎	消化道出血	原发性肝细胞癌	死亡
观察组	37	0(0.0)	1(2.7)	2(5.4)	0(0.0)
对照组	37	1(2.7)	2(5.4)	3(8.1)	1(2.7)
χ^2		2.737	0.938	0.579	2.737
<i>P</i>		0.098	0.332	0.447	0.098

3 讨 论

乙型肝炎肝硬化的主要发病机制是由各种刺激引起慢性

肝细胞损伤,导致炎性细胞释放大 量细胞因子,从而引起星状细胞发生分化、增殖和沉淀,最终形成大量的糖蛋白及胶原等细胞外基质,主要病理表现为肝脏纤维化^[5]。临床研究证实,在早期肝纤维化或肝硬化治疗中有效抑制乙型肝炎病毒,可维持细胞外基质形成与降解的平衡^[6]。乙型肝炎肝硬化患者均伴有不同程度的肝内淤胆,当胆汁淤积时,发生胆汁生成异常,易于导致胆汁酸及有毒性胆汁成分滞留,进而引起肝细胞损伤。因此,对于肝硬化患者均应给予抗病毒治疗,促进内源性胆汁酸的排除,抑制细胞凋亡^[7]。

刘红虹等^[8]报道称,早期乙型肝炎肝硬化防治关键是给予抗病毒治疗,熊去氧胆酸为一种亲水性胆汁酸,能够改变胆汁酸池中疏水胆汁和亲水胆汁酸的比例,有利于内源性胆汁酸排泄,改善胆汁淤积,缓解其对肝脏细胞损伤作用。李梦培等^[9]研究证实,熊去氧胆酸能够促进胆汁酸分泌至胆小管,缓解肝

内胆淤积症状,从而达到退黄的效果。本研究结果显示,熊去氧胆酸可有效降低 TBIL、TBA、DBIL 水平,促进胆酸盐排泄,减少细胞膜因脂溶性作用持续损伤,促进黄疸消退,这与赵立新等^[10]报道相一致。汪平莉等^[11]研究显示,熊去氧胆酸可改善免疫功能和保护肝细胞膜作用,作用机制与熊去氧胆酸调控蛋白质生物合成、细胞周期及凋亡相关。本研究结果亦显示,熊去氧胆酸可显著改善肝功能生化指标,GGT、ALT、AST、ALP、ALB 显著降低,提示熊去氧胆酸有利于肝脏功能恢复,抑制纤维化,减少肝损伤,有利于延缓疾病的进展,这与何峰等^[12]研究结论相一致。Treg 细胞、Th17 细胞水平在免疫防御中起到关键作用,乙型肝炎抗病毒治疗核心是降低 Treg 细胞,升高 Th17 细胞,诱发病毒免疫功能分化。临床研究证实,熊去氧胆酸使 HIF-1 α 表达上调,激活 mTOR 通路,抑制 Foxp3 表达,提高 Th17/Treg 比值水平^[13]。本研究显示,治疗后 2 组患者 Treg 细胞水平显著降低,Th17 细胞显著升高,其中观察组 Treg 细胞水平显著低于对照组,Th17 细胞显著高于对照组,Th17/Treg 比值高于对照组,提示熊去氧胆酸通过降低 Treg 细胞,增加 Th17 细胞,进而发挥抗病毒作用。赵骥越等^[14]研究认为,肝硬化患者肝功能损伤程度与 PVD、SVD 呈正比,与 PVV、SVV 呈反比。本研究结果表明,治疗后观察组 PVD、SVD 显著低于对照组,PVV、SVV 显著高于对照组,提示熊去氧胆酸可降低 PVD、SVD,提高 PVV、SVV,这与韩炎炎等^[15]报道相一致。此外,2 组患者治疗后随访 6 个月发现,观察组在自发性腹膜炎、消化道出血、原发性肝细胞癌、死亡并发病发生率均低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示熊去氧胆酸可延缓病情进展,有利于肝细胞保护,减少肝细胞损伤导致肝纤维化。

综上所述,熊去氧胆酸可改善乙型肝炎肝硬化肝功能,延缓病情发展,安全性好,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Chen S, Yin P, Zhao X, et al. Serum lipid profiling of patients with chronic hepatitis B, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma by ultra fast LC/IT-TOF MS[J]. Electrophoresis, 2013, 34(19): 2848-2856.

[2] 陈好, 田虹, 黄晓丽, 等. 肝硬化合并非静脉曲张性上消化道出血临床分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 35(2): 278-283.

[3] 毛华, 李瑞. 肝硬化门脉高压性胃病血清胃蛋白酶原的变化及意义[J]. 南方医科大学学报, 2014(1): 141-143.

[4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[5] Ieluzzi D, Covolo L, Donato F, et al. Progression to cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver-related mortality in chronic hepatitis B patients in Italy[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(5): 427-432.

[6] Lee HW, Kang W, Ahn SH, et al. Individual prediction model for lamivudine treatment response in hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5): 1049-1055.

[7] Zhang Q, Shang L, Zang Y, et al. α -Fetoprotein is a potential survival predictor in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B selected for liver transplantation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(5): 544-552.

[8] 刘虹虹, 福军亮, 徐军, 等. 123 例原发性胆汁性肝硬化临床表现与自身抗体谱[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(2): 233-237.

[9] 李梦培, 李静. 2 型糖尿病与乙型肝炎肝硬化相关原发性肝癌的关系[J]. 医学与哲学, 2016, 37(4): 44-46.

[10] 赵立新, 卢天虎, 庄海, 等. 回顾性分析拉米夫定联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 91-93.

[11] 汪平莉, 朱春丽. 拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎硬化的疗效及不良反应[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1378-1379.

[12] 何峰, 王慧, 刘超, 等. 恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化代偿期乙型肝炎应答、肝功能水平的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(13): 2121-2123.

[13] 施海燕, 许敏, 邓浩辉, 等. 脾脏硬度与接受抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张的关系[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(7): 1057-1060.

[14] 赵骥越, 张良, 邓宝成, 等. 牛磺熊去氧胆酸治疗丙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(2): 196-199.

[15] 韩炎炎, 戴晓波. 云芝肝泰胶囊辅助熊去氧胆酸片治疗原发性胆汁性肝硬化及对患者免疫学指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6812-6814.

(收稿日期: 2016-12-24 修回日期: 2017-01-15)

本刊开辟“学术前沿”栏目

为进一步提高刊物学术水平, 深度介绍、探讨国内外检验、输血及临床医学的最新成果、技术及其融合、发展趋势, 本刊现开辟“学术前沿”栏目。

“学术前沿”包含“专家述评”、“专题报道”两个子栏目。“专家述评”根据学科领域中的热点、焦点、难点问题, 对其发展现状、进展, 进行高水平的分析和评论。“专题报道”则遴选多篇稿件, 多角度、多方面地围绕系列主题进行报道。

“学术前沿”栏目将为国家或省部级专利、国家或省部级基金资助的科研论文、有重大学术价值或创新性的科研成果开辟“绿色通道”, 优先刊发, 择优刊发, 欢迎各专业的有关专家投稿。