

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.046

◇ 药物与临床 ◇

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

张建集¹, 白格兰², 边缓缓¹, 刘振中¹, 吴月红¹, 任飞¹作者单位:¹石家庄市第五医院急诊科, 河北, 石家庄 050021;²河北省儿童医院重症监护室, 河北, 石家庄 050021

摘要:目的 探讨复方甘草酸苷片联合川芎嗪对酒精性肝病病人 T 淋巴细胞亚群的影响和临床疗效。方法 选择 2016 年 9 月至 2018 年 9 月在石家庄市第五医院治疗的酒精性肝病病人 116 例, 按照随机数字表法分为两组, 各 58 例。对照组病人均采用川芎嗪治疗(120 mg 川芎嗪加入至 250 mL 葡萄糖注射液, 静脉滴注, 1 次/日), 观察组病人均在对照组基础上采用复方甘草酸苷片治疗(饭后口服, 每次 50 mg, 3 次/日)。两组均接受 28 d 的连续治疗, 用药剂量依据病人年龄、症状等酌情加减。比较两组 T 淋巴细胞亚群[成熟 T 淋巴细胞(CD₃⁺)、诱导性 T 细胞/辅助性 T 细胞(CD₄⁺)、抑制性 T 细胞/细胞毒性 T 细胞(CD₈⁺)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV 型胶原(CL-IV)]、细胞因子水平[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、转化生长因子-β(TGF-β1)、白细胞介素-6(IL-6)、瘦素(LP)]与肝功能指标[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、γ-谷氨酰基转移酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]。结果 治疗 28 d 后, 观察组 CD₃⁺(63.71±9.92)% 与 CD₄⁺(38.99±8.26)% 高于对照组(59.37±9.68)%、(35.75±6.12)%, CD₈⁺(28.63±5.62)% 水平低于对照组(31.35±6.17)%, LN(52.44±13.65) μg/L、HA(39.75±10.69) μg/L、CL-IV(69.88±14.55) μg/L、TNF-α(235.95±67.28) pg/L、TGF-β1(94.35±20.76) mg/L、IL-6(54.99±12.08) pg/L、LP(4.38±1.59) μg/L、AST(40.96±12.08) U/L、GGT(36.28±14.53) U/L 与 ALT(39.24±10.97) U/L 水平均低于对照组 LN(52.44±13.65) μg/L、HA(39.75±10.69) μg/L、CL-IV(69.88±14.55) μg/L、TNF-α(235.95±67.28) pg/L、TGF-β1(94.35±20.76) mg/L、IL-6(54.99±12.08) pg/L、LP(4.38±1.59) μg/L、AST(40.96±12.08) U/L、GGT(36.28±14.53) U/L 与 ALT(39.24±10.97) U/L 水平, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论 酒精性肝病病人在川芎嗪治疗基础上, 采用复方甘草酸苷片治疗, 可有效改善 T 淋巴细胞亚群水平, 利于控制肝纤维化, 调节细胞因子水平, 改善肝功能。

关键词:肝疾病, 酒精性; T 淋巴细胞亚群; 川芎嗪; 层黏连蛋白; 胶原 IV 型; 肿瘤坏死因子 α; 瘦素; 蛋白质-D-天门冬氨酸-L-异天门冬氨酸甲基转移酶; 复方甘草酸苷片

Effects of oral compound glycyrrhizin tablets combined with intravenous injection of tetramethylpyrazine on T lymphocytes in patients with alcoholic liver disease

ZHANG Jianji¹, BAI Gelan², BIAN Huanhuan¹, LIU Zhenzhong¹, WU Yuehong¹, REN Fei¹Author Affiliations:¹Department of Emergency, The Fifth Hospital Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050021, China;²Intensive Care Unit, The Children's Hospital Hebei, Shijiazhuang, Hebei 050021, China

Abstract: Objective To explore the effect of Compound Glycyrrhizin Tablets and Tetramethylpyrazine on T lymphocyte subsets in patients with alcoholic liver disease. **Methods** A total of 116 patients with alcoholic liver disease treated in the Fifth Hospital Shijiazhuang from September 2016 to September 2018 were enrolled in the study. According to the random number table, they were divided into two groups, with 58 cases in each group. The patients in the control group were treated with Ligustrazine (120 mg Ligustrazine added to 250 ml glucose injection, intravenous drip, once a day), whereas those in the observation group were treated with Compound Glycyrrhizin Tablets plus treatment given to the control group (take orally after meals, 50mg each time, 3 times/day). Both groups received continuous treatment for 28 days, and the dosage was increased or decreased according to the patient's age and symptoms. The T lymphocyte subsets (CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₈⁺) and liver fibrosis indexes [Laminin (LN), hyaluronic acid (HA) and type IV collagen (CL-IV)], cytokine levels [tumor necrosis factor-α (TNF-α), transforming growth factor-β (TGF-β1), interleukin-6 (IL-6) and leptin (LP)] and liver function indicators [aspartate aminotransferase (AST), γ-glutamyl transferase (GGT) and alanine aminotransferase (ALT)] were compared between the two groups. **Results** After 28 days of treatment, the CD₃⁺ (63.71±9.92)% and CD₄⁺ (38.99±8.26)% of the observation group were higher than those of the control group (59.37±9.68)%, (35.75±6.12)%, respectively, and the CD₈⁺ (28.63±5.62)% level was lower than that in the control group (31.35±6.17)%, LN

(52.44±13.65) $\mu\text{g/L}$, HA (39.75±10.69) $\mu\text{g/L}$, CL-IV (69.88±14.55) $\mu\text{g/L}$, TNF- α (235.95±67.28) pg/L , TGF- β 1 (94.35±20.76) mg/L , IL-6 (54.99±12.08) pg/L , LP (4.38±1.59) $\mu\text{g/L}$, AST (40.96±12.08) U/L, GGT (36.28±14.53) U/L and ALT (39.24±10.97) U/L levels of the observation group were lower than those of the control group LN (52.44±13.65) $\mu\text{g/L}$, HA (39.75±10.69) $\mu\text{g/L}$, CL-IV (69.88±14.55) Mg/L , TNF- α (235.95±67.28) pg/L , TGF- β 1 (94.35±20.76) mg/L , IL-6 (54.99±12.08) pg/L , LP (4.38±1.59) $\mu\text{g/L}$, AST (40.96±12.08) U/L, GGT (36.28±14.53) U/L and ALT (39.24±10.97) U/L, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with alcoholic liver disease, Compound Glycyrrhizin Tablets combined with Ligustrazine can help improve the levels of T lymphocyte subsets and control the level of liver fibrosis, regulate cytokine levels and improve their liver function.

Key words: Liver diseases, alcoholic; T-Lymphocyte subsets; Tetramethylpyrazine; Laminin; Collagen type IV; Tumor necrosis factor-alpha; Leptin; Protein D-aspartate-L-isoaspartate methyltransferase; Compound glycyrrhizin tablets

酒精性肝病是因长时间大量饮酒而诱发的一种肝脏疾病。有研究表明,在重度饮酒者中,约80%左右患有不同程度的脂肪肝,其中约10%~35%将进一步发展为酒精性肝病,还有部分病人很有可能进展为肝硬化^[1-3]。此外,酗酒可导致广泛肝细胞坏死,严重时还可能导致肝功能衰竭,危及生命安全^[4]。现阶段,临床除协助病人戒酒以及对症治疗外,尚无特效治疗方案。酒精性肝病其发病主要与乙醇、乙醛、还原型辅酶A以及自由基有密切关系,被乙醇损害的肝细胞可释放永久性刺激物—Mallory小体,而Mallory是指肝细胞玻璃样变时,胞质中细胞中间丝前角蛋白变性,是完全抗原,可在肝内形成免疫复合物,引起机体的免疫反应从而导致机体出现肝坏死和纤维化。T淋巴细胞亚群的测定是检测机体细胞免疫功能的重要指标,基于此,本研究进一步探讨复方甘草酸苷片对酒精性肝病病人T淋巴细胞亚群与细胞因子的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年9月至2018年9月在石家庄市第五医院治疗的酒精性肝病病人116例,按照随机数字表法分为两组,各58例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人及其近亲属均自愿签署知情同意书。两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可对比性。见表1。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《酒精性肝病诊疗指南(2010年1月修订)》^[5]内相关诊断标准者;②存在乏力、肝区不适等症状者;③经肝脏B超、CT等检查确

诊者;④每日酒精摄入量 ≥ 80 g者;⑤对本研究使用的复方甘草酸苷片等药物无过敏史者。

1.2.2 排除标准 ①自身免疫性肝炎、药物性肝炎、病毒性肝炎、中毒性肝损伤、肝癌者;②凝血功能障碍者;③合并代谢性疾病、内分泌系统疾病者;④严重器质性病变者;⑤表达障碍或精神疾病者;⑥慢性心衰者。

1.3 方法 对照组:将120 mg川芎嗪(贵州拜特制药有限公司,生产批号20181005)加入至250 mL葡萄糖注射液中,静脉滴注,1次/日。观察组:川芎嗪滴注方式、剂量与对照组相同,并且饭后口服复方甘草酸苷片(北京凯因科技股份有限公司,生产批号180408),每次50 mg,3次/日。两组均需接受为期28 d的连续治疗,用药剂量可依据病人年龄、症状等酌情加减。

1.4 评价指标 治疗前与治疗28 d后,经索尼SP6800型流式细胞分析仪测定成熟T淋巴细胞(CD_3^+)、诱导性T细胞/辅助性T细胞(CD_4^+)、抑制性T细胞/细胞毒性T细胞(CD_8^+);经北京华夏远洋科技有限公司提供的对应试剂盒测定层粘连蛋白(LN)与透明质酸(HA),上海广锐生物科技有限公司提供的试剂盒测定IV型胶原(CL-IV)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β 1)、白细胞介素-6(IL-6)、瘦素(LP);雷杜Chemray240型全自动生化分析仪与对应试剂盒测定天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据处理

表1 酒精性肝病116例一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	饮酒年限/ (年, $\bar{x} \pm s$)	平均酒精 摄入/(g/d, $\bar{x} \pm s$)	疾病类型/例		
		男	女				酒精性肝硬化	酒精性肝炎	酒精性脂肪肝
对照组	58	52	6	49.13±3.46	18.61±2.23	191.62±51.32	9	19	30
观察组	58	50	8	48.92±3.38	18.43±2.10	183.41±50.92	10	17	31
$t(\chi^2)$ 值		(0.325)		0.331	0.448	0.865	(0.180)		
P 值		0.569		0.742	0.655	0.389	0.914		

理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间用非独立样本 t 检验,组内用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T淋巴细胞亚群 治疗前,两组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 与 CD_8^+ 水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗28 d后,观察组 CD_3^+ 与 CD_4^+ 高于对照组, CD_8^+ 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 酒精性肝病116例治疗前后两组T淋巴细胞亚群对比/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+
对照组	58			
治疗前		55.63±8.72	32.31±7.63	33.95±4.76
治疗后		59.37±9.68	35.75±6.12	31.35±6.17
t 值		5.916	5.470	5.387
P 值		0.000	0.000	0.000
观察组	58			
治疗前		55.39±8.31	31.79±7.25	34.12±6.78
治疗后		63.71±9.92	38.99±8.26	28.63±5.62
t 值		9.005	8.739	9.928
P 值		0.000	0.000	0.000
两组比较 t, P 值				
治疗前		0.153, 0.879	0.378, 0.706	0.162, 0.872
治疗后		2.384, 0.019	2.399, 0.018	2.482, 0.015

注: CD_3^+ 为成熟T淋巴细胞, CD_4^+ 为诱导性T细胞/辅助性T细胞, CD_8^+ 为抑制性T细胞/细胞毒性T细胞

2.2 肝纤维化指标 治疗前,两组LN、HA与CL-IV水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗28 d后,观察组LN、HA与CL-IV水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 酒精性肝病116例治疗前后两组病人肝纤维化指标对比/($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	LN	HA	CL-IV
对照组	58			
治疗前		140.85±29.17	173.52±24.67	149.88±30.29
治疗后		79.45±19.82	82.61±17.83	105.13±25.34
t 值		13.392	22.276	12.096
P 值		0.000	0.000	0.000
观察组	58			
治疗前		138.68±28.65	178.09±25.13	151.86±30.21
治疗后		52.44±13.65	39.75±10.69	69.88±14.55
t 值		22.094	39.214	18.892
P 值		0.000	0.000	0.000
两组比较 t, P 值				
治疗前		0.403, 0.688	0.989, 0.325	0.352, 0.725
治疗后		8.550, 0.000	15.701, 0.000	9.188, 0.000

注:LN为层粘连蛋白,HA为透明质酸,CL-IV为IV型胶原

2.3 细胞因子 治疗前,两组TNF- α 、TGF- β 1、IL-6与LP水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗28 d后,观察组TNF- α 、TGF- β 1、IL-6与LP水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 酒精性肝病116例治疗前后两组细胞因子水平对比/($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α / (pg/L)	TGF- β 1/ (mg/L)	IL-6/ (pg/L)	LP/ ($\mu\text{g/L}$)
对照组	58				
治疗前		379.81±102.35	358.73±83.09	179.83±35.92	15.18±4.22
治疗后		287.51±72.36	153.82±36.85	83.09±12.37	6.82±2.11
t 值		9.000	17.761	18.607	13.612
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	58				
治疗前		388.62±92.83	367.89±80.25	182.67±38.15	14.96±3.52
治疗后		235.95±67.28	94.35±20.76	54.99±12.08	4.38±1.59
t 值		11.783	25.721	23.711	21.318
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000
两组比较 t, P 值					
治疗前		0.486, 0.628	0.604, 0.547	0.412, 0.681	0.306, 0.760
治疗后		3.974, 0.000	10.707, 0.000	12.375, 0.000	7.056, 0.000

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,TGF- β 1为转化生长因子- β ,IL-6为白细胞介素-6,LP为瘦素

2.4 肝功能指标 治疗前,两组AST、GGT与ALT水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗28 d后,观察组AST、GGT与ALT水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 酒精性肝病病人116例治疗前后两组肝功能指标对比/(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AST	γ -GGT	ALT
对照组	58			
治疗前		287.65±35.87	237.65±40.83	276.19±25.73
治疗后		83.39±23.15	81.33±19.16	79.18±16.29
t 值		34.372	28.381	53.475
P 值		0.000	0.000	0.000
观察组	58			
治疗前		285.39±38.62	240.19±41.08	272.28±24.67
治疗后		40.96±12.08	36.28±14.53	39.24±10.97
t 值		49.521	35.919	64.284
P 值		0.000	0.000	0.000
两组比较 t, P 值				
治疗前		0.326, 0.745	0.334, 0.739	0.835, 0.406
治疗后		12.374, 0.000	14.267, 0.000	15.487, 0.000

注:AST为天门冬氨酸氨基转移酶, γ -GGT为 γ -谷氨酰基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶

3 讨论

酒精性肝病为严重威胁人类肝功能水平的疾病之一,其病理改变包括酒精性肝炎、肝纤维化以及肝硬化^[6-7]。目前,临床对酒精性肝病的发病机制尚未完全明确,可能与性别、种族差异、遗传多态性、免疫因素等多种因素存在密切关联,为多种因素共同作用的结果^[8-9]。现阶段,临床治疗酒精性肝病的方法包括改善营养、促进肝细胞增生、戒酒、逆转肝纤维化等,但治疗效果并不理想^[10-11]。

川芎嗪是由川芎中提取出的一种生物碱性单体,且该药品具有抗脂质过氧化损伤、保护肝细胞、抑制肝纤维化以及控制储脂细胞的效果,酒精性肝病病人肝纤维化的形成为其慢性化的重要环节,分析其实质可能与细胞因子网络等因素不断激活肝星状细胞,致使细胞外基质出现异常沉淀现象有关^[12-13]。TGF- β 1可有效促进细胞外基质沉淀以及合成,且可抑制其降解,易诱导纤维化形成;LP的增高同样为致使肝纤维化的重要使动因子。本研究结果显示,TNF- α 、TGF- β 1、IL-6与LP水平均低于对照组,提示酒精性肝病病人在川芎嗪治疗基础上,采用复方甘草酸苷片治疗,具有控制细胞因子水平的积极作用。T细胞亚群处于稳定状态为维持人体细胞免疫功能的关键所在,故T淋巴细胞亚群的检测在临床研究疾病的发病机理、疗效观察以及预后判断等方面均有重要意义^[14-16]。其中,CD₃⁺为成熟T细胞的标志,可有效代表总T细胞;CD₄⁺主要表达于辅助T细胞;CD₈⁺为协同受体的T细胞受体的跨膜糖蛋白,正常生理状态下,CD₄⁺与CD₈⁺之间可相互制约与协调,以处于动态平衡状态^[12-17]。本研究中,观察组CD₃⁺与CD₄⁺高于对照组,CD₈⁺水平低于对照组,提示该治疗方案可有效调节细胞因子水平。此外,观察组LN、HA与CL-IV水平均低于对照组,AST、GGT与ALT水平均低于对照组,提示复方甘草酸苷片具有控制肝纤维化,提高肝功能水平的效果。推测这可能是因为复方甘草酸苷片的相关成分包括盐酸半胱氨酸、甘氨酸、甘草酸等。研究发现甘草酸苷能够抑制花生四烯酸代谢酶的活性,进而可起到免疫抑制以及控制炎症反应的效果^[18]。甘草酸苷在机体体内代谢产物能够在机体内竞争性抑制类固醇激素的灭活并减缓其代谢,从而发挥其类固醇样作用。甘草酸苷代谢产物还可以选择性地抑制补体系统的激活途径,降低循环免疫复合物水平,从而发挥抗补体活性的作用,从而起到改善肝功能,发挥保护肝细胞膜作用^[19]。

综上所述,在川芎嗪治疗基础上,酒精性肝病病人采用复方甘草酸苷片治疗,效果较为显著,可

有效控制炎症,抑制肝纤维化,利于保护肝功能,改善免疫功能,促使病人疾病转归。

参考文献

- [1] 李倩楠,戴光荣,马权,等.酒精性肝病与自噬的研究进展[J].安徽医药,2016,20(12):2222-2225.
- [2] 高祀龙,刘颖,刘曼,等.酒精性肝病肠菌变化与肝功能的相关性研究[J].广东医学,2017,38(16):2484-2486.
- [3] 叶茂聪,李阳,肖丽,等.155例酒精性肝病临床特征分析[J].实用肝脏病杂志,2017,20(1):60-64.
- [4] 徐贝贝,李银玲,王炳元.酒精性肝病相关危险因素的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2017,25(5):397-400.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[J].中华内科杂志,2010,49(4):357-360.
- [6] 叶茂聪,李阳,肖丽,等.泰州地区273例酒精性肝病患者的实验室检查特征分析[J].肝脏,2018,23(2):133-135,187.
- [7] 余静,易斌,冯佳,等.酒精性肝病危险因素研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(1):112-114.
- [8] 赵玉芝,张国顺,孟冬梅,等.乙型肝炎病毒感染合并酒精性肝病并发肝衰竭危险因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(4):391-392.
- [9] 符宝林,符星.还原型谷胱甘肽和复方甘草酸单铵治疗酒精性肝炎的疗效[J].西南国防医药,2017,27(5):503-505.
- [10] 俞婕婕,翁明钢,梁赣锋,等.双歧杆菌四联活菌片联合谷氨酰胺对酒精性肝硬化患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J].中国微生态学杂志,2017,29(2):186-188.
- [11] 刘凯南,徐文军,陈军.水飞蓟宾胶囊联合常规治疗对酒精性肝病伴早期肝纤维化病变患者血清氧化损伤和肝功能的影响[J].中国药房,2018,29(5):686-689.
- [12] 魏华,叶志伟.中西医结合治疗酒精性肝病的临床观察[J].湖北中医药大学学报,2017,19(2):60-62.
- [13] 焦桂林,赵晓蕊,欧阳洪,等.复方甘草酸苷联合激素降阶梯治疗38例重型酒精性肝炎的临床疗效观[J].肝脏,2017,22(9):818-820.
- [14] 吴瑞红,李婉玉.阻断程序性细胞死亡受体1和T淋巴细胞免疫球蛋白及黏蛋白域包含蛋白3可恢复急性酒精性肝炎患者的天然和适应性免疫反应[J].临床肝胆病杂志,2015,31(4):555.
- [15] 高伟华,葛宽雪,向晓星.辅助性T淋巴细胞17和调节性T淋巴细胞及其平衡改变与非酒精性脂肪性肝病的关系[J].临床肝胆病杂志,2018,34(6):1347-1350.
- [16] 何周桃,徐灿霞,韩向阳,等.益生菌对非酒精性脂肪性肝病肠菌影响[J].中国老年学杂志,2017,37(23):5878-5880.
- [17] 谭慧珍,刘恩,司徒树标.丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化的疗效研究[J].安徽医药,2018,22(4):769-772.
- [18] 冯香艳,冯增涛,马玉卓.复方甘草酸苷片治疗自身免疫性肝炎-原发性胆汁肝硬化重叠综合征的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(3):240-243.
- [19] 牛素梅,张驰,钱智磊.复方甘草酸苷治疗利福平所致药物性肝损伤的药学监测与临床评价[J].中国药事,2018,32(5):647-650.

(收稿日期:2019-02-21,修回日期:2020-03-20)