复方甘草酸苷对 EB 病毒感染所致肝炎患儿的病毒载量及肝功能的影响

李秀兰[1]，韩晓霞[2]
（1. 枣阳市妇幼保健院儿科，枣阳 441200；2. 枣阳市第一人民医院儿科，枣阳 441200）

摘要：目的 探讨复方甘草酸苷对 EB 病毒（EBV）感染所致肝炎患儿的病毒载量及肝功能的影响。**方法** 选取我院 2015 年 8 月到 2017 年 1 月间收治的 EBV 感染肝炎患儿 108 例，采用随机数字表法将其分为对照组和观察组，每组各 54 例。对照组静脉滴注更昔洛韦（5 mg/kg，一日 1 次）+ 还原型谷胱甘肽（一日 1 次 0.3 g 或 0.6 g），观察组在对照组基础上静脉滴注复方甘草酸苷注射液（1 ml/kg，一日 1 次）。所有患儿均连续治疗 2 周。比较两组患儿的不良反应发生率，同时比较两组患儿治疗前后的 EBV 载量、肝功能指标及 T 淋巴细胞亚群水平。**结果** 与治疗前相比，两组治疗后 EBV- DNA 拷贝数、血清谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）及碱性磷酸酶（AKP），$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 均有不同程度的改善，且差异有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。治疗后，观察组的外周血 EBV- DNA 拷贝数，血清 ALT、AST 及 AKP，$CD3^+$ 和 $CD8^+$ 低于对照组（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），$CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组（$P < 0.05$）。两组患儿的不良反应发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 复方甘草酸苷对 EBV 感染肝炎患儿，具有降低病毒载量，促进肝功能恢复，改善机体免疫功能的作用，且治疗中不良反应少，值得临床推广应用。

关键词：复方甘草酸苷；EB 病毒；肝炎；儿童；肝功能
中图分类号：R575.1；R725.1；R932 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)07-0484-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.07.010

Effects of compound glycyrrhizin on viral load and liver function in the hepatitis children caused by EB virus infection

LI Xiu-lan[1], HAN Xiao-xia[2]
(*1. Department of Pediatric, Zaoyang Maternal and Child Health Care Hospital, Zaoyang 441200;*
2. Department of Pediatric, Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang 441200, China)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of compound glycyrrhizin on viral load and liver function in the hepatitis children caused by EB virus (EBV) infection. ***Methods*** A total of 108 cases of children with EBV infection hepatitis in our hospital from August 2015 to January 2017, who were randomly divided into control group and observation group, as 54 cases in each group. The control group was treated with ganciclovir (5 mg/kg, once a day) plus reduced glutathione (GSH, 0.3 g or 0.6 g, once a day). On this basis, the observation group was additionally treated with compound glycyrrhizin injection (1 ml/kg, once a day). Both groups were treated for 2 weeks. The incidence of adverse drug reactions, and the EBV load, liver function and T lymphocyte subsets levels before and after the treatment in two groups were compared. ***Results*** Compared with before treatment, the EBV-DNA copy number, serum ALT, AST and AKP, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were improved in varying degrees, and the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). After treatment, the peripheral blood EBV-DNA copy number, serum ALT, AST and AKP, $CD3^+$ and $CD8^+$ of the observation group were significantly lower than those of control group ($P<0.05$ or $P<0.01$), the $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ of observation group were higher than those of control group ($P<0.05$). The incidence rate of adverse drug reactions had no difference between two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Compound glycyrrhizin can reduce viral load and promote the recovery of liver function in the hepatitis children caused by EBV infection, and improve immune function with less adverse drug reactions.

Key words: compound glycyrrhizin; EB virus; hepatitis; children; liver function

收稿日期：2018-02-05；**修回日期：**2018-04-01
作者简介：李秀兰，主治医师，研究方向：儿科呼吸疾病的临床诊断和治疗。

EB 病毒（EBV）侵入人体后可终身潜伏，也可导致细胞溶解、死亡，造成宿主细胞的恶性转变，与恶性肿瘤（鼻咽癌、淋巴系统肿瘤）、传染性单核细胞增多症、肝炎等疾病发生密切相关[1]。相关研究结果显示，高达 90.0% 以上人群曾感染 EBV，其中儿童 EBV 感染较为常见，可导致多系统、器官受损，以肝功能损害最为常见。EBV 感染可引起急性肝功能损害诱发急性肝炎，进一步可导致重症肝炎，严重危害患者生命健康[2]。EBV 所致肝炎患者的症状及预后与 EBV 载量、免疫功能有密切联系，随着血清 EBV 载量升高，患者器官损害、病情严重程度及死亡率明显增加[3]。

因患儿生理的特殊性，EBV 感染所致的肝炎患儿的治疗方案选择需综合考虑疗效、不良反应等因素，最大限度地保证安全性[4]。复方甘草酸苷是一种常用的保肝、降酶及抗炎药物，能够降低机体转氨酶、促进肝功能恢复[5]。但关于复方甘草酸苷治疗 EBV 感染的肝炎患儿的报道较少，本研究探讨复方甘草酸苷治疗 EBV 感染的肝炎患儿，对 EBV 载量、肝功能及免疫功能影响，旨在为临床使用提供指导。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取我院 2015 年 8 月至 2017 年 1 月间收治的 EBV 感染的肝炎患儿 108 例。纳入标准：①符合《实用儿科学》关于 EBV 感染的诊断标准[6]；②符合肝炎诊断标准；③无合并严重的心脑血管、肝肾肺等器官组织疾病；④均自愿参加并签署知情同意书。排除标准：①合并甲型、乙型、丙型肝炎病毒或巨细胞病毒等感染的肝炎；②药物性、酒精性肝炎或自身免疫性肝炎；③入院前 1 个月内接受系统性抗病毒、免疫调节或降酶等药物治疗；④合并血液系统、内分泌系统或免疫系统疾病；⑤治疗依从性较差、未完成本研究治疗；⑥对本研究药物过敏者。

1.2 药品

复方甘草酸苷注射液，商品名：美能，生产厂家：卫材（中国）药业有限公司，生产批号：171205，规格：20 ml×10 支。更昔洛韦，商品名：罗恒，生产厂家：山东罗欣药业集团股份有限公司，生产批号：1410416、16081453、17060310，规格：0.25 g×10 支 / 盒。注射用还原型谷胱甘肽，商品名：阿拓莫兰，生产厂家：重庆药友制药有限公司，生产批号：15041152、16093823、1710262，规格：0.6 g×10 支 / 盒。

1.3 方法

采用随机数字表法将患儿分为对照组和观察组，每组各 54 例。对照组患儿静脉滴注更昔洛韦一日 5 mg/kg，同时还原型谷胱甘肽加入 5.0% 葡萄糖注射液中静脉滴注，体质量＜ 20 kg，一日 1 次 0.3 g，体质量≥ 20 kg，一日 1 次 0.6 g；观察组患儿在此基础上静脉滴注复方甘草酸苷注射液，1 ml/kg，一日 1 次。所有患儿均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标

①记录及比较两组患儿治疗前后的外周血 EBV-DNA 拷贝数；②记录及比较两组患儿治疗前后的谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、碱性磷酸酶（AKP）水平；③记录及比较两组患儿治疗前后的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平；④观察并比较两组患儿的皮疹、肝区隐痛、乏力、呕吐、纳差等不良反应发生情况。

抽取患者外周空腹静脉血 5.0 ml，置于 3 000 r/min 离心机中 10 min，分离出血清后，放置于－ 60 ℃冰箱保持待测。采用西门子 ADVIA 2400 型全自动生化分析仪（宁波珈诚生物科技股份有限公司）检测血清 ALT、AST 及 AKP 水平，采用流式细胞仪（BD 公司）检测外周血 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 计数，并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值，采用 ABI 7500 型实时荧光聚合酶链反应定量仪（ABI 公司）检测外周血 EBV-DNA 拷贝数。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以例或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

对照组中男性 29 例，女性 25 例，年龄在 1 ～ 13 岁，平均年龄为（6.39±1.82）岁；观察组中男性 28 例，女性 26 例，年龄在 2 ～ 14 岁，平均年龄为（6.51±1.77）岁。两组患儿性别和年龄比较，差异均

无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

2.2 治疗前后外周血 EBV- DNA 拷贝数比较

表 1 显示，两组治疗前的外周血 EBV- DNA 拷贝数差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。与治疗前相比，两组治疗后 EBV- DNA 拷贝数下降，且差异有统计学意义（$P < 0.01$），观察组治疗后的外周血 EBV- DNA 拷贝数明显低于对照组（$P < 0.01$）。

表 1 两组治疗前后的外周血 EBV-DNA 拷贝数比较

（$\bar{x}\pm s$，$n = 54$，单位：$\times 10^3$ copies/ml）

Table 1 Comparison of peripheral blood EBV-DNA copy number between two groups before and after treatment

（$\bar{x}\pm s$，$n=54$，unit: $\times 10^3$ copies/ml）

组别	EBV- DNA拷贝数	
	治疗前	治疗后
对照组	20.17±2.90	10.29±1.62**
观察组	21.24±2.84	3.72±0.68**△△

与治疗前相比，**$P < 0.01$；与对照组治疗后相比，△△$P < 0.01$

vs before treatment, **$P < 0.01$; *vs* control group after treatment, △△$P < 0.01$

2.3 治疗前后肝功能指标比较

表 2 显示，两组治疗前的血清 ALT、AST 及 AKP 水平差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。与治疗前相比，两组治疗后 ALT、AST 及 AKP 水平下降，差异有统计学意义（$P < 0.01$），观察组治疗后的 ALT、AST 及 AKP 水平明显低于对照组（$P < 0.01$）。

2.4 治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较

表 3 显示，两组治疗前的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。与治疗前相比，两组治疗后 $CD3^+$、$CD8^+$ 水平下降，$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平上升，且差异有统计学意义（$P < 0.05$），观察组治疗后的 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 水平较对照组改善明显（$P < 0.05$）。

2.5 不良反应发生率比较

表 4 显示，观察组患儿皮疹、肝区隐痛、乏力、呕吐及纳差等不良反应总发生率为 12.96%，相应的对照组为 20.37%，两组比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

3 讨论

EBV 感染后攻击 B 淋巴细胞，引起脓毒血症或异常淋巴细胞浸润，可造成多器官、系统损伤，其中肝脏是常见的受损脏器。EBV 感染后患者肝脏累及率可达 80.0% ～ 90.0%，其中以 7 岁以上儿童发病最为常见，实验室检查可见 ALT 升高（100 ～ 200 U/L），亦可伴 AST 和 AKP 升高，通常在发病后

表 2 两组治疗前后的肝功能指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n = 54$，单位：U/L）

Table 2 Comparison of liver function indexes between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，$n=54$，unit: U/L）

组别	ALT		AST		AKP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	145.92±38.41	82.44±20.50**	187.26±50.86	89.31±22.16**	156.43±40.48	81.20±19.42**
观察组	148.21±38.73	45.15±15.63**△△	188.93±51.24	48.90±16.45**△△	158.20±41.27	52.07±14.85**△△

与治疗前相比，**$P < 0.01$；与对照组治疗后相比，△△$P < 0.01$

vs before treatment, **$P < 0.01$; *vs* control group after treatment, △△$P < 0.01$

表 3 两组治疗前后的 T 淋巴细胞亚群比较（$\bar{x}\pm s$，$n = 54$）

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，$n = 54$）

组别	$CD3^+$/%		$CD4^+$/%		$CD8^+$/%		$CD4^+/CD8^+$	
（$n=54$）	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	81.29±7.42	69.02±5.95*	24.36±4.91	29.98±5.41*	35.88±7.26	31.75±6.84*	0.73±0.14	0.86±0.21*
观察组	82.30±7.54	53.33±5.41*△	23.97±5.04	37.16±5.52*△	35.72±7.37	25.41±6.02*△	0.70±0.13	1.25±0.24*△

与治疗前相比，*$P<0.05$；与对照组治疗后相比，△$P<0.05$

vs before treatment, *$P<0.05$; *vs* control group after treatment, △$P<0.05$

表 4　两组患儿的不良反应比较［n = 54，单位：n(%)］

Table 4　Comparison of adverse drug reactions between two groups ［n=54，unit: n(%)］

组别	皮疹	肝区隐痛	乏力	呕吐	纳差	总发生率(%)
对照组	1(1.85)	2(3.70)	4(7.41)	1(1.85)	3(5.56)	20.37
观察组	0(0.00)	2(3.70)	3(5.56)	1(1.85)	2(3.70)	12.96

2 ～ 4 周至峰值，因此常被作为肝损害诊断和病情评估指标 [7]。

EBV 感染所致的肝损害如不及时治疗，可发展为重症肝炎，危及患儿生命。抗病毒、免疫调节及保肝治疗是 EBV 感染的肝炎患儿主要治疗原则。肝功能损害患儿机体还原型谷胱甘肽大量消耗，且合成降低，导致蛋白质巯基被氧化，引起相关酶活性降低出现肝损害。还原型谷胱甘肽是一种含巯基的小分子肽类物质，具有解毒、灭活激素及促胆酸代谢等功能，具有较好的保肝作用。复方甘草酸苷是临床常用的保肝类药物，在病毒性肝炎等慢性肝病中广泛应用，其能有效清除自由基，减轻肝细胞膜及线粒体结构和功能损伤，抑制线粒体释放转氨酶，预防肝细胞凋亡，起到保肝作用 [8]。研究表明，复方甘草酸苷还能调节辅助性 T 细胞 (Th) 1/Th2 失衡，增强患者免疫功能，促进病情恢复 [9]。本研究结果显示，观察组患者治疗后的外周血 EBV- DNA 拷贝数明显低于对照组，同时血清 ALT、AST 及 AKP 水平明显低于对照组，提示复方甘草酸苷在降低 EB 病毒载量同时还能有效改善患者肝功能。

EBV 感染所致肝损害的病理机制尚未明确定论，EBV 本身不具备损害肝细胞、血管内皮细胞的作用，且损害程度与 EBV 含量并无相关性，而肝损害的病理机制是因肝小叶、门管区单核淋巴细胞浸润（多为 $CD3^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞），进而造成肝实质点状坏死伴胆汁淤积 [10]。本研究结果表明，观察组治疗后的 $CD3^+$ 和 $CD8^+$ 明显低于对照组，$CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 明显高于对照组，提示复方甘草酸苷具有较强的免疫调节作用。同时本研究两组患儿未出现严重的不良反应，表明其治疗安全性可靠。

本研究为单中心小样本研究，所纳入病例数较少，且缺乏远期观察指标，对远期患儿影响尚未明确，需在进一步工作中完善。

4　结论

综上所述，复方甘草酸苷对 EBV 感染的肝炎患儿，具有降低病毒载量，促进肝功能恢复，改善机体免疫功能的作用，且治疗不良反应低，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] 陈静, 顾晶. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒感染的治疗进展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(3): 140-143.

[2] Iroezindu MO, Agbaji OO, Daniyam CA, *et al*. Liver function test abnormalities in Nigerian patients with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus co-infection[J]. Int J STD AIDS, 2013, 24(6): 461-467.

[3] 杨友道, 林青. EB 病毒抗-VCA IgM 阳性患者病毒标志物及肝功能检查结果分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志电子版, 2014, 20(6): 785-788.

[4] 强春倩, 荆国红, 徐学彩, 等. 104 例 EB 病毒感染肝功能损害患者的临床特点及预后分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志电子版, 2014, 15(3): 410-413.

[5] 滕旭, 许玲芬, 孙梅, 等. 复方甘草酸苷治疗儿童 EB 病毒感染所致肝功能损害的疗效观察[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(3): 182-185.

[6] 胡亚美, 江载芳, 诸福棠. 实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1175-1176.

[7] 叶丽静, 张婧, 叶颖子, 等. 急性 EB 病毒感染患儿肝功能损害临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(22): 1713-1716.

[8] 朱三甫, 胡姗姗. 复方甘草酸苷的临床应用[J]. 安徽医药, 2011, 15(2): 235-238.

[9] 陈旭娥, 周雅, 李红梅. 复方甘草酸苷对斑秃患者 Th1/Th2 型细胞因子水平的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(1): 93-94.

[10] Chou R, Hartung D, Rahman B, *et al*. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(2): 114-123.

（责任编辑：赵绪韬）