

视黄醇脂对慢性酒精性肝病患者肝脏纤维化的抑制作用

刘中宏, 郑长青, 李春明

■背景资料

肝纤维化是多种慢性肝损伤的不良结局, 进一步发展可发展成肝硬化, 严重影响人们的生活质量。随着我国人民生活质量的提高, 由于饮酒所造成的肝纤维化日益增多。目前肝纤维化的药物治疗种类有限, 且处于探讨阶段, 有些药物如秋水仙碱, 皮质类固醇副作用较大, 因此有必要找到一种安全、有效的抗肝纤维化的药物。

刘中宏, 郑长青, 中国医科大学附属二院消化内科 辽宁省沈阳市 110004

李春明, 哈尔滨市第一医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150010

通讯作者: 刘中宏, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属二院消化内科。

liuzhonghong@medmail.com.cn

收稿日期: 2005-11-23 接受日期: 2005-12-08

Effect of vitamin A on hepatic cirrhosis in patients with chronic alcoholic liver disease

Zhong-Hong Liu, Chang-Qing Zheng, Chun-Ming Li

Zhong-Hong, Chang-Qing Zheng, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Chun-Ming Li, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Harbin, Harbin 150010, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Hong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. liuzhonghong@medmail.com.cn

Received: 2005-11-23 Accepted: 2005-12-08

Abstract

AIM: To prove the inhibitory effect of vitamin A (Vit A) on the formation of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease (ALD).

METHODS: Fifty patients were assigned into Vit A and Haganpian treatment group (controls). After corresponding treatment for 6, 12 and 18 mo, the levels of serum procollagen III peptide (PIII P) and hyaluronic acid (HA) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: After 18 mo of the Vit A treatment, the levels of PIII P ($16.9 \pm 6.8 \mu\text{g/L}$ vs $28.2 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$) and HA ($132.3 \pm 71 \mu\text{g/L}$ vs $210.0 \pm 87 \mu\text{g/L}$) were significantly decreased as compared with those before the treatment (both $P < 0.01$), and there was also significant difference between the treatment group and the control group (PIII P: $16.9 \pm 6.8 \mu\text{g/L}$ vs $23.6 \pm 9.6 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; HA: $132.3 \pm 71 \mu\text{g/L}$ vs $192.0 \pm 97 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Vit A can suppress hepatic fibrogenesis of ALD patients, and the mechanism may be related to its inhibition on the release of collagen.

Key Words: Vitamin A; Collagen; Procollagen III peptid; Hyaluronic acid

LIU ZH, Zheng CQ, Li CM. Effect of vitamin A on hepatic cirrhosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(2):234-237

摘要

目的: 证明维生素A(Vit A)对慢性酒精性肝病(ALD)患者的肝脏纤维化形成有抑制作用, 为肝纤维化的治疗提供一条简便有效的新途径。

方法: 选择58例ALD患者, 采用临床观察的方法, 通过外源性的给予Vit A, 以酶联免疫吸附法检查ALD患者血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)及血清透明质酸(HA)的变化。

结果: Vit A可以降低ALD患者血清Ⅲ型前胶原肽及血清透明质酸水平。Vit A治疗后18 mo, 血清Ⅲ型前胶原肽($16.9 \pm 6.8 \mu\text{g/L}$ vs $28.2 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$)及透明质酸($132.3 \pm 71 \mu\text{g/L}$ vs $210.0 \pm 87 \mu\text{g/L}$)水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.01$), 且较对照组也有显著降低(PⅢP: $16.9 \pm 6.8 \mu\text{g/L}$ vs $23.6 \pm 9.6 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$; HA: $132.3 \pm 71 \mu\text{g/L}$ vs $192.0 \pm 97 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。

结论: Vit A可以抑制ALD患者肝脏纤维化的形成, 其机制可能是Vit A参与肝星状细胞(HSC)的代谢, 从而抑制胶原的释放。

关键词: 视黄醇脂; 胶原; 血清Ⅲ型前胶原肽; 血清透明质酸

刘中宏, 郑长青, 李春明. 视黄醇脂对慢性酒精性肝病患者肝脏纤维化的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2006;14(2):234-237
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/234.asp>

0 引言

肝纤维化是多种慢性肝损伤的不良结局, 进一步发展可形成肝硬化。目前肝纤维化的药物治

疗种类有限, 且处于探讨阶段, 有些药物如秋水仙碱、皮质类固醇等药物副作用较大. Vit A参与肝星状细胞(HSC)的代谢进而影响肝脏纤维化形成方面的研究日益受到人们的重视. 故探明Vit A与肝脏纤维化的关系可为肝纤维化的治疗提供一条简便有效的新途径.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2002-01/2004-01的住院及门诊患者中慢性酒精性肝病(ALD)患者58例. 均为男性患者, 年龄35-76岁, 饮酒量在40-80 g/d, 5-10 a. 诊断标准参考吴晶新临床诊断标准^[1]. 随机分成二组: 对照组26例, 治疗组32例. 各组的年龄及饮酒量无显著性差异.

1.2 方法 对照组给予护肝片, 治疗组给予Vit A, 每日25 000单位治疗. 二组分别于试验前和后6、12、18分别测定血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)和血清透明质酸(HA), 进行用药前后的自身对照以及组间对照. 观察期间嘱患者严格戒酒, 如不能严格戒酒者为剔除病例.

血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)及血清透明质酸(HA)测定方法: 采用上海海研医学生物技术中心试剂盒, 酶联免疫吸附法.

统计学处理 所有数据采用SAS统计软件进行方差分析、*t*检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

药物组及对照组血清PⅢP治疗前的水平分别为 28.2 ± 9.7 $\mu\text{g/L}$ 和 25.1 ± 10.2 $\mu\text{g/L}$, 两组间无差异, 而治疗后18 mo分别为 16.9 ± 6.8 $\mu\text{g/L}$ 和 23.6 ± 9.6 $\mu\text{g/L}$, 差异显著($P < 0.01$), 药物组治疗前后行自身对照, 差异显著($P < 0.01$), 而对照组治疗前后行自身对照, 无差异(表1).

药物组及对照组血清HA治疗前的水平分别为 210.0 ± 87 $\mu\text{g/L}$ 和 198.4 ± 92 $\mu\text{g/L}$, 两组间无差异, 而治疗后18 mo分别为 132.3 ± 71 $\mu\text{g/L}$ 和 192.0 ± 97 $\mu\text{g/L}$, 差异显著($P < 0.05$), 药物组治疗前后行自身对照, 有明显下降($P < 0.01$), 对照组行自身对照, 无差异(表2).

3 讨论

3.1 肝纤维化治疗现状 肝硬化目前的治疗现状不容乐观, 为解决这一难题国内外学者进行了大量研究, 但目前的药物治疗如秋水仙碱、干扰素、皮质类固醇、前列腺素E类似物等等均处于探索阶段, 国内学者李定国*et al*^[2]对汉防己甲素

进行了研究, 结果发现该物质能明显抑制细胞内DNA及胶原合成, 但将Vit A应用于ALD的临床治疗方面的研究国内未见报道.

3.2 血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)、透明质酸(HA)与肝脏纤维化 长期以来, 肝脏纤维化的诊断依赖肝脏组织检查. 虽然有人报道测定单胺氧化酶、氨基葡萄糖苷酶、脯氨酸及游离羟脯氨酸等也有助于肝脏纤维化的诊断, 但因敏感度或特异性较差, 逐步被淘汰. 近年来, 国内外大量研究表明PⅢP能可靠地反映肝脏纤维化的程度和活动性, 是观察抗肝脏纤维化的指标^[3]. 胶原蛋白在肝纤维化时可增加至50%左右, 其中以I型和Ⅲ型为主, 在肝纤维化过程中I型、Ⅲ型胶原是肝纤维间隔的重要来源, 新形成的I型、Ⅲ型胶原形成纤维束, 并沿这些细胞呈树枝状分布, 形成新的纤维间隔. 另外, 成熟的I型、Ⅲ型胶原由于细胞变性、坏死所致的网状纤维支架的塌陷加重了肝纤维化^[4]. 透明质酸(HA)是含有大量多糖的大分子物质, 在肝纤维化活动期, 血清中含量最多的是HA, HA可加速胶原蛋白聚合成前胶原纤维的横纹周期, 并能影响到前胶原的粗细, 促进胶原蛋白分子的聚合过程. HA对HSC细胞有激活作用, 表现为HSC细胞骨架蛋白增加及胶原合成增加. 因此, HA可以反映肝脏的损伤程度和肝纤维化的发展变化^[5], 并发现HA升高的幅度与肝脏纤维化改变程度呈正相关^[6].

3.3 Vit A对肝脏纤维化的影响 肝脏纤维化的实质是由于胶原和其他细胞外基质(ECM)的合成与降解失衡, 导致在肝内过量沉积. 在肝硬化时, ECM合成大于降解, 并在肝内过量沉积, 其中I型胶原增加8-10倍, Ⅲ型胶原增加3-4倍, 而Ⅳ型胶原增多达50倍, 其他各种糖蛋白(LN、FN)、蛋白多糖(PG)增多达10-20倍.

细胞外基质(ECM)成分主要来源于肝星状细胞(HSC), 而HSC又在机体Vit A储存和代谢中起着重要作用. Vit A即视黄醇, 视黄醇脂是Vit A在体内的代谢衍生物, 正常情况下, 肝脏储存80%以上的Vit A类, 而其中80%甚至90%以上的Vit A类以视黄醇脂的形式储存于HSC中, Vit A与HSC的关系日益受到重视, 国外大量资料表明其关系密切. 肝纤维化时肝内及HSC内Vit A类含量下降^[7], 缺乏Vit A可以促进肝纤维化, 细胞因子和化学因子收缩性增加^[8], 其中以 α -平滑肌肌动蛋白显著增殖, 合成大量ECM为特征^[9]. 目前认为HSC是肝纤维化时ECM的最主要的来源细胞, 他的活化是肝纤维化发生的关键. 而Vit A类可阻

■创新盘点

本文证明维生素A对慢性酒精性肝病患者的肝脏纤维化形成有抑制作用, 为肝纤维化的治疗提供一条简便有效的新途径.

■名词解释

视黄醇脂: Vit A在体内的代谢衍生物, 正常情况下, 肝脏储存有机体内80%以上的Vit A类, 主要以视黄醇脂的形式储存于肝星状细胞中。

表1 治疗前后血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP) (mean ± SD, μg/L)

组别	治疗前	治疗后 (mo)		
		6	12	18
药物组	28.2 ± 9.7 (n = 32)	27.6 ± 9.1 (n = 30)	22.1 ± 9.9 (n = 27)	16.9 ± 6.8 ^{bd} (n = 24)
对照组	25.1 ± 10.2 (n = 26)	24.6 ± 9.8 (n = 25)	24.1 ± 11.0 (n = 23)	23.6 ± 9.6 (n = 20)

治疗后^d*P* < 0.01 vs 对照组; 药物组治疗后^b*P* < 0.01 vs 治疗前。

表2 治疗前后血清透明质酸(HA) (mean ± SD, μg/L)

组别	治疗前	治疗后 (mo)		
		6	12	18
药物组	210.0 ± 87 (n = 32)	201.2 ± 68 (n = 30)	167.6 ± 83 (n = 27)	132.3 ± 71 ^{ab} (n = 24)
对照组	198.4 ± 92 (n = 26)	190.2 ± 89 (n = 25)	188.3 ± 97 (n = 23)	192.0 ± 97 (n = 20)

治疗后^a*P* < 0.05 vs 对照组; 药物组治疗后^b*P* < 0.01 vs 治疗前。

止肝纤维化的形成, 体外研究^[10,11]也表明, 激活的HSC内Vit A类含量降低, 补充外源性Vit A类可使HSC获得Vit A类, 抑制其增殖、激活而降低ECM的产生。

HSC最初于1876年由kuffer采用氯化金染色方法首次发现, 以后的大量研究发现HSC不论在正常肝脏, 还是在纤维化的肝脏与胶原代谢关系密切。荧光显微镜和化学分析都证实了在慢性肝病、肝硬化患者的肝脏中Vit A的总量下降。

故我们有理由认为储存Vit A与HSC合成胶原呈负相关。其机制可能是由于Vit A以脂滴的形式占据了细胞质的空间, 使其他细胞器的活动受到限制, 因而纤维的合成与分泌受到限制。目前对HSC激活的调控及生物学效应的研究很多, 当肝脏受到理化及生物因素刺激时, 肝星状细胞失去类维生素A, 旺盛增殖, 合成和分泌大量的细胞外基质(ECM)成分, 如胶原、蛋白多糖、糖蛋白等, 细胞的结构也由星形转变为具有发达的粗面内质网和高尔基复合体的成纤维细胞样细胞或肌成纤维细胞^[12], 正常肝脏中HSC处于静息状态, 增殖活性很低, 肝损伤及各种慢性肝病时被激活, 表型发生改变: 由静息细胞转变为移行细胞, 然后转化为肌成纤维细胞样细胞^[13]。而激活的HSC的凋亡是肝纤维化得以逆转的中心事件^[14,15]。

总之, 肝纤维化的发生机制是一个非常复杂的病理过程, 涉及许多不同水平的调节, 越来

越多的研究表明HSC是ECM的主要来源, 在肝损伤时HSC的活化伴随着基质合成的增加, 可能是肝纤维化发生的关键因素。近年来, 在肝纤维化形成机理研究中又引入了信号转导的新概念, 这将使该领域的研究进入一个深的层次。

本实验结果显示ALD患者口服Vit A 18 mo以后PIIIP和HA含量明显下降, 而对照组无明显变化, 从而证明Vit A能够减轻ALD患者肝脏纤维化。

4 参考文献

- 1 郑芝田, 林三仁. 胃肠病学. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 1175
- 2 李定国, 陆汉明, 陈颖伟. 汉防己甲素抗肝纤维化研究进展. 世界华人消化杂志 1999; 7: 171-172
- 3 Ballardini G, Faccani A, Bianchi FB, Fallani M, Patrono D, Capelli M, Pisi E. Steroid treatment lowers hepatic fibroplasia, as explored by serum amino-terminal procollagen III peptide, in chronic liver disease. *Liver* 1984; 4: 348-352
- 4 Guluvov MV, Stoyanov HD, Juliano VAE. Immunohistochemical detection of collagen type III and IV in relation with transformation Ito cells in liver sinusoids of patients with reactive biliary hepatitis]. *Acta-Histochem* 1999; 101 :213
- 5 李春辉, 潘理会. 肝纤维化发生机制的研究进展. 承德医学院学报 2005; 22: 62
- 6 张鲁榕, 孔宪涛. 透明质酸在疾病中改变的研究进展. 国外医学消化系疾病分册 1991; 11: 26
- 7 Nanni G, Majorani F, Maloberti G, Canepa C, Casu A. Action of chronic CC14 on the retinol and dolichol content of rat liver parenchymal and non-parenchymal cells. *Life Sci* 2000; 67: 2293-2304
- 8 Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, Lindquist JN, Stefanovic B, Burchardt E, Yamauchi M, Gillan A, Rippe RA. New aspects of hepatic fibrosis. *J Hepatol*

- 2000; 32: 32-38
- 9 Lee KS, Lee SJ, Park HJ, Chung JP, Han KH, Chon CY, Lee SI, Moon YM. Oxidative stress effect on the activation of hepatic stellate cells. *Yonsei Med J* 2001; 42: 1-8
- 10 Ohata M, Lin M, Satre M, Tsukamoto H. Diminished retinoic acid signaling in hepatic stellate cells in cholestatic liver fibrosis. *Am J Physiol* 1997; 272: G589-G596
- 11 Vicente CP, Fortuna VA, Margis R, Trugo L, Borojevic R. Retinol uptake and metabolism, and cellular retinol binding protein expression in an *in vitro* model of hepatic stellate cells. *Mol Cell Biochem* 1998; 187: 11-21
- 12 Malik R, Selden C, Hodgson H. The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 425-431
- 13 Bissell DM. The origin of hepatic myofibroblasts. *Journal of Hepatology* 2002; 37: 298
- 14 Wright MC, Issa R, Smart DE, Trim N, Murray GI, Primrose JN, Arthur MJ, Iredale JP, Mann DA. Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2001; 121: 685-698
- 15 Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S, Wilkins B, Iredale J. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 2000; 156: 1235-1243

■同行评价

本研究通过外源性给与维生素A, 观察其对慢性酒精性肝病患者血清Ⅲ型前胶原肽及血清透明质酸的变化, 探讨维生素A对肝脏纤维化形成的抑制作用, 较准确反映研究内容的科学意义, 科学结果明确, 有系统的理论分析和有价值的科学结论。

电编 李琪 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

技法与经验

《世界华人消化杂志》2006年设置“技法与经验”专栏, 及时报道微创、内镜下治疗消化病新的技术和方法及成熟的经验。我们热烈欢迎各位作者踊跃投稿, 免费刊登彩色照片。写作格式如下:

结肠镜下黏膜剥离切除术

0 引言

1 技术方法

1.1 原理

1.2 适应证

1.3 器材准备

1.4 步骤

1.5 实例

2 结果

3 讨论

3.1 并发症

3.2 优点和缺点

3.3 经验与技巧

4 参考文献