

## β胡萝卜素对酒精性肝纤维化的防治效果

潘洁, 万德芬, 吴小友, 胡红丁, 冯耀, 万莉萍

### ■背景资料

酒精性肝纤维化是以胶原为主的细胞外基质合成和降解的失衡, 导致其在肝内过度沉积的结果。肝星状细胞激活在肝纤维化期间是引起胶原过度沉积的主要原因, 并具有贮存维生素A脂滴的生理作用。慢性酒精摄入可减少肝脏视黄酸的浓度, 减弱视黄酸的信号传递, 肝星状细胞在向肌成纤维细胞的转化过程中, 胞质中的维生素A脂滴逐渐丢失, 而视黄酸与视黄醛是维生素A类在人体的中间代谢产物, 由此推论维生素A类可抑制肝星状细胞的活化。

潘洁, 万德芬, 胡红丁, 冯耀, 万莉萍, 南昌市医学科学研究所 江西省南昌市 330001

吴小友, 南昌市医科所附属医院 江西省南昌市 330001  
潘洁, 副研究员, 主要从事生物化学、免疫学实验室方面的研究。

江西省科技支撑计划基金项目资助, No. 赣财教2008-212-5  
作者贡献分布: 潘洁组织该课题的实验室研究工作, 参与肝纤维化生化指标的检测; 万德芬完成课题的总体设计、课题实施指导、统计数据分析及论文撰写; 吴小友完成病例的彩超检查; 胡红丁、冯耀及万莉萍完成实验室操作、提供实验数据。

通讯作者: 万德芬, 研究员, 330001, 江西省南昌市, 南昌市医学科学研究所. wdf50@163.com  
电话: 0791-5203402

收稿日期: 2010-11-12 修回日期: 2011-01-14

接受日期: 2011-01-21 在线出版日期: 2011-03-18

### Preventive and therapeutic effects of oral β-carotene against alcoholic liver fibrosis

Jie Pan, De-Fen Wang, Xiao-You Wu, Hong-Ding Hu, Yao Feng, Li-Ping Wang

Jie Pan, De-Fen Wang, Hong-Ding Hu, Yao Feng, Li-Ping Wang, Nanchang Institute of Medical Sciences, Nanchang 330001, Jiangxi Province, China

Xiao-You Wu, the Affiliated Hospital of Nanchang Institute of Medical Sciences, Nanchang 330001, Jiangxi Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Jiangxi Province, No. Jiangxi Finance Education [2008]212 Number 5

Correspondence to: De-Fen Wang, Nanchang Institute of Medical Sciences, Nanchang 330001, Jiangxi Province, China. wdf50@163.com

Received: 2010-11-12 Revised: 2011-01-14

Accepted: 2011-01-21 Published online: 2011-03-18

### Abstract

**AIM:** To observe the preventive and therapeutic effects of oral β-carotene against alcoholic liver fibrosis (ALF).

**METHODS:** A total of 203 patients, 67 patients with alcoholic liver fibrosis, 62 patients with chronic hepatitis-associated fibrosis, and 74 patients with non-alcoholic liver fibrosis, were included in this study. One hundred and twenty healthy volunteers were used as controls. Serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type IV procollagen (IV-C), procollagen peptide III (PCIII),

connective tissue growth factor (CTGF), platelet derived growth factor-BB (PDGF-BB), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) were measured and color Doppler ultrasound were adopted to conduct intra-group and inter-group comparisons to analyze the preventive and therapeutic effects of oral β-carotene against ALF.

**RESULTS:** Before treatment, there were significant differences in serum HA, LN, IV-C, and PCIII between patients with liver fibrosis and normal controls ( $P < 0.01$ ) as well as between patients with S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub> liver fibrosis and those with S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> disease ( $P < 0.05$ ). After treatment, although statistical differences were still noted in serum IV-C between patients with S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> liver fibrosis and normal subjects ( $95.57 \pm 15.47, 100.16 \pm 13.70, 96.89 \pm 16.41$  vs  $84.05 \pm 24.16$ , all  $P < 0.05$ ), there were no significant differences in other parameters among different groups. Before treatment, there were significant differences in serum CTGF, PDGF-BB, TIMP-1, and TGF-β1 between patients with liver fibrosis and normal controls ( $P < 0.01$ ) as well as between patients with S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub> liver fibrosis and those with S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> disease ( $P < 0.05$ ). After treatment, although statistical differences were still noted in serum CTGF and PDGF-BB between patients with S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> liver fibrosis and normal subjects ( $7.74 \pm 1.87, 7.68 \pm 1.72, 7.65 \pm 1.84$  vs  $4.53 \pm 1.21; 3.51 \pm 0.66, 3.30 \pm 0.65, 3.38 \pm 0.58$  vs  $2.81 \pm 0.57$ , all  $P < 0.01$ ), there were no significant differences in other parameters among different groups. Color Doppler ultrasound showed that oral β-carotene could improve ALF.

**CONCLUSION:** Oral β-carotene has preventive and therapeutic effects against ALF.

**Key Words:** Alcoholic liver fibrosis; β-carotene; Chronic hepatitis fibrosis; Non-alcoholic liver fibrosis

Pan J, Wang DF, Wu XY, Hu HD, Feng Y, Wang LP. Preventive and therapeutic effects of oral β-carotene against alcoholic liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(8): 800-806

### ■同行评议者

吴俊华, 副主任医师, 南京大学医学院功能评价中心

## 摘要

**目的:** 研究 $\beta$ 胡萝卜素防治酒精性肝纤维化患者的效果。

**方法:** 203例受试者, 其中酒精性肝纤维化67例, 非酒精性肝纤维化74例, 慢性肝炎肝纤维化患者62例。另选60例健康体检者。采用肝纤维化血清透明质酸(HA)、层黏蛋白(LN)、IV型前胶原(IV-C)、III型前胶原肽(PCIII)、血清结缔组织生长因子(CTGF)、血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)、金属蛋白酶抑制剂-1(TIM P-1)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、彩超进行组内组间比较, 分析 $\beta$ 胡萝卜素防治酒精性肝纤维化患者的效果。

**结果:** HA、LN、IV-C、PCIII在肝纤维化S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者治疗前较健康体检者均有显著性差异(均 $P < 0.01$ )。治疗后, 除IV-C( $\mu\text{g/L}$ ) S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者较健康体检者有统计学差异外(95.57 $\pm$ 15.47, 100.16 $\pm$ 13.70, 96.89 $\pm$ 16.41 vs 84.05 $\pm$ 24.16, 均 $P < 0.05$ ), 其他均无差异。CTGF、PDGF-BB、TIM P-1、TGF- $\beta$ 1在肝纤维化S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者治疗较健康体检者均有统计学差异(均 $P < 0.01$ )。治疗后, 除CTGF( $\mu\text{g/L}$ )、PDGF-BB( $\mu\text{g/L}$ ) S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者较健康体检者有统计学差异外(7.74 $\pm$ 1.87, 7.68 $\pm$ 1.72, 7.65 $\pm$ 1.84 vs 4.53 $\pm$ 1.21; 3.51 $\pm$ 0.66, 3.30 $\pm$ 0.65, 3.38 $\pm$ 0.58 vs 2.81 $\pm$ 0.57, 均 $P < 0.01$ ), 其他均无差异。彩超显示酒精性肝纤维化患者 $\beta$ 胡萝卜素治疗后有所改善。

**结论:**  $\beta$ 胡萝卜素对酒精性肝纤维化患者有防治的效果, 并与 $\beta$ 胡萝卜素防治慢性肝炎肝纤维化患者、非酒精性肝纤维化患者的效果基本一致。

**关键词:** 酒精性肝纤维化;  $\beta$ 胡萝卜素; 慢性肝炎肝纤维化; 非酒精性肝纤维化

潘洁, 万德芬, 吴小友, 胡红丁, 冯耀, 万莉萍.  $\beta$ 胡萝卜素对酒精性肝纤维化的防治效果. 世界华人消化杂志 2011; 19(8): 800-806

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/800.asp>

## 0 引言

酗酒和酒精依赖是当今世界范围内一个重要的公共卫生问题。近年来, 我国嗜酒人群呈上升的趋势, 酒精性肝病的发病率已仅次于病毒性肝炎而居第2位, 其危害日益受到医学界的重视<sup>[1]</sup>。酒精性肝纤维化(alcoholic liver fibrosis, ALF)是在乙醇刺激下肝脏内弥漫性细胞外基质

(extracellular matrix, ECM)(特别是胶原)过度沉积所致。当少量乙醇使得肝实质损害时, 肝脏纤维增生是机体对于肝实质损伤的一种修复反应。一旦病因去除则过多的ECM被降解, 肝组织内细胞与基质成分恢复正常, 因而不产生肝脏纤维化。但长期大量饮酒所致的持续或反复的肝实质坏死可引起纤维结缔组织大量增生, 而其降解活性相对或绝对不足, 因此大量ECM沉积下来形成肝纤维化<sup>[2]</sup>。ALF是酒精性肝病向肝硬化发展的一个重要病理过程, 且尚有可逆性, 因而是阻断酒精性肝病向肝硬化发展的关键。我们采用 $\beta$ 胡萝卜素防治ALF, 在临床上有一定的效果。为了了解 $\beta$ 胡萝卜素防治ALF及其他病因引起的肝纤维化的作用, 本研究对 $\beta$ 胡萝卜素防治ALF、肝炎引起的肝纤维化及非ALF进行对照分析, 研究结果分析如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 203例受试者, 男133例, 女70例, 年龄26-60(平均45.12 $\pm$ 16.54)岁。其中ALF<sup>[3]</sup>67例, 慢性肝炎肝纤维化<sup>[4]</sup>患者62例, 非ALF<sup>[5]</sup>74例。另选60例健康体检者, 男39例, 女21例, 年龄27-58(44.12 $\pm$ 16.73)岁。203例病理检查纤维化分期, S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>期118例, S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期85例。血清肝纤维化4项指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、IV型前胶原(IV-procollagen, IV-C)、III型前胶原肽(procollagen peptide III, PCIII)采用放射免疫分析仪(西安FJ-2008P型)测定。血清结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)、生物素-亲和素ELISA测定试剂盒购自Rapidbio Lab, California USA; 金属蛋白酶抑制剂-1(inhibitor of metalloproteinase-1, TIM P-1)、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)ELISA试剂盒购自Invitrogen公司。Bio-Rad Model 680酶联仪, 购自美国Bio-Rad公司。彩超所用仪器为PHILIPS HD3型彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为C5-2 MHz。天然 $\beta$ 胡萝卜素10 mg/粒(广州佛山海力士药业公司产)。

## 1.2 方法

**1.2.1 入选标准:** 参照2002年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病组南京的诊断标准和日本的诊断标准制定。(1)有长期饮酒史, 一般超过5年, 折合酒精量 $>40$  g/d, 女性略低; 或2 wk内有暴饮史;(2)过度饮酒出现肝损伤的临床

## ■ 研究前沿

ALF是酒精性肝硬化的早期阶段, 是酒精性肝病发展为酒精性肝硬化的中间阶段和必经之路。肝纤维化的可逆性已经得到共识, ALF是酒精性肝病的研究热点之一。

### ■相关报道

王念跃等用ELISA法检测慢性肝炎患者血清中的CTGF,发现其与肝纤维化程度明显相关。

表现,影像学诊断为ALF者;(3)肝活体组织检查符合ALF组织学改变者,病变的主体:a.中央静脉周围纤维化;b.肝细胞周围纤维化;c.从肝细胞囊开始的星芒状纤维化.出现其中1项或全部;(4)未见明显炎细胞浸润和肝细胞坏死者;(5)血清HBsAg阳性但HBV-DNA阴性者;(6)年龄范围为25-70岁;(7)合并脂肪肝的纤维化(即脂肪肝加肝纤维化)病例亦归入此类.注:肝纤维化的定性诊断:a.据临床和实验室检查很难诊断ALF在未作肝活检情况下,应结合临床影像学检查结果.测定门静脉、脾静脉内径,可间接了解肝纤维化的有无,门静脉主干内径 $>13\text{ mm}$ ,脾静脉内径 $>8\text{ mm}$ 时,排除测量时的影响因素,提示有门脉高压的形成,肯定已有肝纤维化的存在;b.肝和/或脾大;(8)没有采用任何措施抗纤维化治疗.

1.2.2 病例排除标准:(1)年龄在25岁以下或70岁以上者;(2)妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;(3)血清HBsAg阳性,HBV-DNA阳性者;(4)血清学检测证实有HCV感染、自身免疫性肝炎、淤胆性肝炎或隐源性肝炎者;(5)合并肝癌、肝性脑病、水电解质及酸碱平衡紊乱、消化道出血、感染等严重并发症者;(6)肝功能失代偿期患者;(7)原发性和/或继发性心脑血管、肺、肾、内分泌、神经和血液系统疾病者;(8)精神异常不能表达自身感受者.

1.2.3 组织样本取材:外科医生在腹腔镜下,使用电刀取得肝组织(直径1-2 cm),由病理医师作出肝组织病理学诊断.纤维化分期按文献[6]报道,分为纤维化程度高( $S_2$ - $S_4$ )和纤维化程度低( $S_0$ - $S_1$ ).

1.2.4 血清指标检测:肝取组织后第2天,受试者空腹从肘静脉采血5 mL,1 500 r/min,离心15 min,取血清置4℃冰箱保存.

1.2.5 彩超检查:受检者空腹8 h以上.由固定的1位检查医师操作.对肝脏内部回声的观察,尽量选择最易观察的右肋缘下扫查.采用以下4种超声附加方法:(1)二次谐波频率为5.0 MHz;(2)放大大局部图像;(3)降低增益使肝实质降至低回声水平;(4)采用患者吸气后屏气状态下连续扫查.综合采用上述方法观察肝实质回声评价标准分为3级:(1)肝回声均匀,比脾、肾回声增高;(2)肝回声不均匀,前段增高,远场衰减,整个肝区透声性差,似有一层“薄雾”;(3)肝回声不均匀,光点增粗,肝呈小结节样改变.

1.2.6 治疗方法:天然β胡萝卜素10 mg/粒,每日2次,每次1粒,空腹口服.每3 mo一疗程,一疗程

后停药7 d,再服一疗程,共计6 mo.ALF患者戒酒后行以上治疗.

**统计学处理** 采用SPSS12.0软件包计算,数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,组内(健康体检者、ALF、非ALF、慢性肝炎肝纤维化同时比较)比较用单因素方差分析,组间比较(健康体检者、ALF、非ALF、慢性肝炎肝纤维化分别两两比较)用 $q$ 检验, $\alpha = 0.05$ , $\alpha = 0.01$ .

## 2 结果

2.1 ALF的病理分期  $S_0$ :无肝纤维化; $S_1$ :无汇管区扩大纤维化及局限窦周纤维化; $S_2$ :汇管区周围纤维化或纤维间隔形成,小叶结构保留; $S_3$ :大量纤维间隔形成伴小叶结构紊乱,无肝硬化; $S_4$ :可能的或肯定伴有肝硬化形成(图1).

2.2 HA、LN、IV-C、PCⅢ检测 HA、LN、IV-C、PCⅢ肝纤 $S_0$ - $S_1$ 、 $S_2$ - $S_4$ 期患者治疗前组内、组间(各型与健康体检者比)均有显著性差异.治疗后,除IV-C  $S_2$ - $S_4$ 期患组内、组间(各型与健康体检者比)有统计学差异外,其他均无差异(表1).

2.3 CTGF、PDGF-BB、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1检测 CTGF、PDGF-BB、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1肝纤维化 $S_0$ - $S_1$ 、 $S_2$ - $S_4$ 期患者治疗前组内、组间(各型与健康体检者比)均有统计学差异.治疗后,除CTGF、PDGF-BB  $S_2$ - $S_4$ 期患者组内、组间(各型与健康体检者比)有统计学差异外,其他均无差异(表2).

2.4 彩超检查 治疗前:肝脏左右叶呈弥漫性、密集的细小点状,远区衰减,似有一层“薄雾”.肝内血管明显减少,纹理不清,肝脏大小正常.肝内、外血管粗细不均(图2).治疗后:肝回声较均匀,未见“薄雾”样改变(图3).

## 3 讨论

肝脏是乙醇代谢的主要器官,摄入人体内的乙醇80%-90%由肝脏代谢,乙醇氧化过程中产生的乙醛及其乙醛-蛋白质加合物等能降低肝细胞内谷胱甘肽的浓度,使其清除氧自由基的作用减弱.使库普弗细胞在大量的氧自由基及产生的脂质过氧化物的作用下活化并释放大量细胞因子刺激肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)合成胶原;此外,乙醇还可通过低氧刺激HSC活化并分泌胶原.HSC增殖、活化导致ECM在Disse间隙中沉积,使肝内皮细胞窗孔直径减小,导致肝毛细血管瘤化,加重肝中央小静脉缺氧并加速肝纤维化的形成.阿拓莫兰在人体内通过

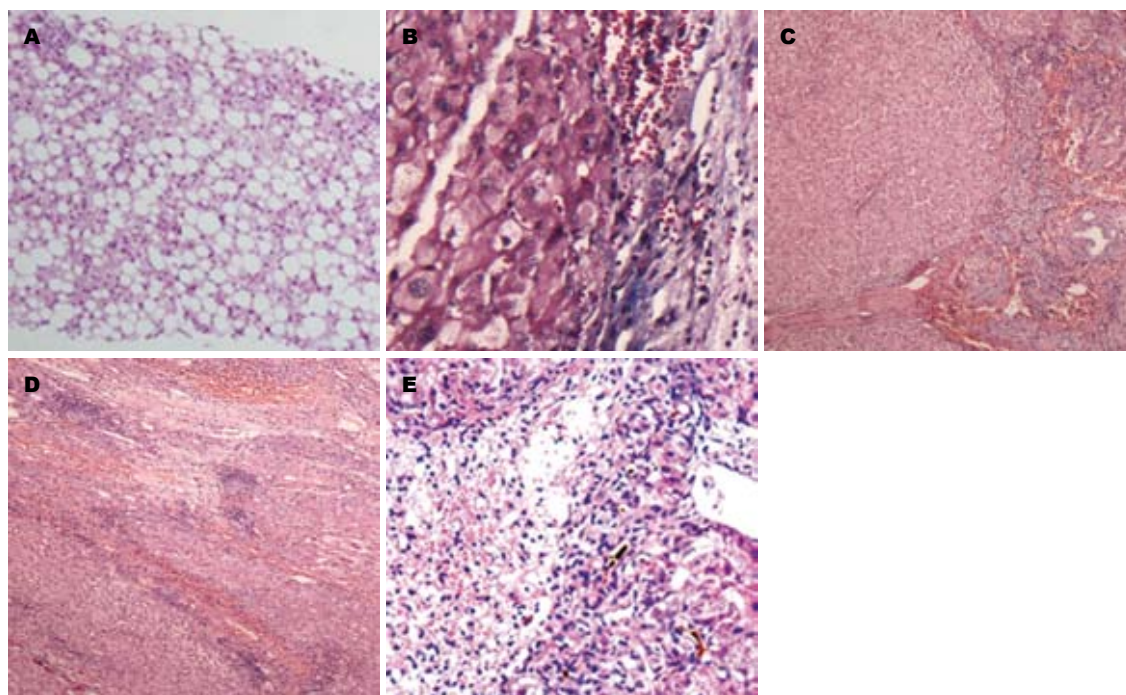


图 1 ALF(HE  $\times 100$ ). A: S<sub>0</sub>期; B: S<sub>1</sub>期; C: S<sub>2</sub>期; D: S<sub>3</sub>期; E: S<sub>4</sub>期.

#### ■应用要点

$\beta$ 胡萝卜素对酒精性肝纤维化患者有防治的效果, 并与 $\beta$ 胡萝卜素防治慢性肝炎肝纤维化患者、非酒精性肝纤维化患者的效果基本一致.

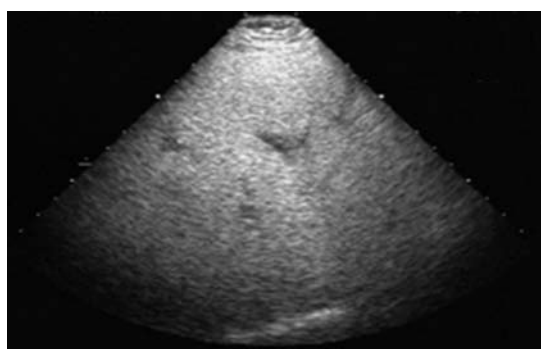


图 2 治疗前彩超显示中度ALF患者的图像.



图 3 治疗后彩超显示中度ALF患者的图像.

抗氧化、缓解氧应激、中和氧自由基、激活SH酶的作用而广泛应用于酒精性肝炎的治疗<sup>[7,8]</sup>.

ALF是酒精性肝病的一种, 发病机制较为复杂, 目前尚不清楚, 可能与酒精及其代谢产物对肝脏的毒性作用、氧化应激、内毒素、免疫异常等多种因素有关<sup>[9]</sup>, 是酒精性脂肪肝、酒精性肝炎进一步恶化导致的以胶原为代表的ECM成分过度增生、沉积的纤维增生性疾病<sup>[10]</sup>. ALF是酒精性肝硬化的早期阶段, 是酒精性肝病发展为酒精性肝硬化的中间阶段和必经之路. 肝纤维化的可逆性已经得到共识, ALF是酒精性肝病的研究热点之一.

目前西药对肝纤维化的治疗主要针对纤维化过程的某些重要环节用药物进行干预, 获得了一定的疗效, 但目前大多数化学药物仍处在动物实验或临床试验阶段, 尚缺乏理想的药物

和方法. 近年研究较多的肝纤维化基因治疗主要是以肝纤维化发病的相关基因和抑制炎症反应发展作为治疗的靶位, 通过各种分子生物学手段影响TGF- $\beta$ 1、干扰素(interferon, IFN)、肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)等在肝纤维化发病中发挥作用的基因的表达以减缓或阻断肝纤维化进程; 此外, 增加黑色素刺激素 $\alpha$ (melanin-stimulating hormone  $\alpha$ , MSH- $\alpha$ )炎症抑制因子的表达或减少尿激酶型纤溶酶原的激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)-HGF成熟刺激因子的表达也可以抑制肝纤维化进程<sup>[11]</sup>. 但是这些研究还处于分子生物学阶段, 其临床应用价值有待进一步验证.

近年来, 中医药治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察研究的报道逐渐增多, 进一步从临床角度验证中医药抗纤维化的有效性. 大黄



## ■同行评价

本文具有较高的学术价值和应用价值,但创新性一般.

表 1  $\beta$ 胡萝卜素对血清肝纤4项指标的影响 (mean  $\pm$  SD)

	<i>n</i>	HA( $\mu$ g/L)	LN(kU/L)	IV-C( $\mu$ g/L)	PC III (ng/L)
健康体检者	60	20.79 $\pm$ 10.26	0.91 $\pm$ 0.28	84.05 $\pm$ 24.16	0.47 $\pm$ 0.29
S <sub>0</sub> -S <sub>1</sub>					
酒精性肝纤维化治疗前	39	37.10 $\pm$ 8.95 <sup>b</sup>	1.05 $\pm$ 0.20 <sup>b</sup>	132.60 $\pm$ 53.51 <sup>b</sup>	0.80 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup>
酒精性肝纤维化治疗后		20.53 $\pm$ 7.65	0.92 $\pm$ 0.26	83.79 $\pm$ 23.84	0.49 $\pm$ 0.27
非酒精性肝纤维化治疗前	43	36.29 $\pm$ 8.13 <sup>b</sup>	1.02 $\pm$ 0.19 <sup>b</sup>	130.12 $\pm$ 49.87 <sup>b</sup>	0.76 $\pm$ 0.23 <sup>b</sup>
非酒精性肝纤维化治疗后		20.47 $\pm$ 8.42	0.89 $\pm$ 0.26	85.40 $\pm$ 26.17	0.46 $\pm$ 0.28
慢性肝炎肝纤维化治疗前	36	37.94 $\pm$ 9.02 <sup>b</sup>	1.07 $\pm$ 0.23 <sup>b</sup>	136.25 $\pm$ 63.04 <sup>b</sup>	0.84 $\pm$ 0.26 <sup>b</sup>
慢性肝炎肝纤维化治疗后		20.19 $\pm$ 7.53	0.90 $\pm$ 0.28	84.62 $\pm$ 25.36	0.47 $\pm$ 0.27
S <sub>2</sub> -S <sub>4</sub>					
酒精性肝纤维化治疗前	28	51.69 $\pm$ 13.41 <sup>b</sup>	1.41 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>	156.74 $\pm$ 53.74 <sup>b</sup>	1.09 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>
酒精性肝纤维化治疗后		23.43 $\pm$ 6.11	0.96 $\pm$ 0.14	95.57 $\pm$ 15.47 <sup>a</sup>	0.51 $\pm$ 0.14
非酒精性肝纤维化治疗前	31	49.80 $\pm$ 12.35 <sup>b</sup>	1.42 $\pm$ 0.22 <sup>b</sup>	157.19 $\pm$ 53.27 <sup>b</sup>	1.13 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>
非酒精性肝纤维化治疗后		22.52 $\pm$ 6.71	0.88 $\pm$ 0.19	100.16 $\pm$ 13.70 <sup>b</sup>	0.51 $\pm$ 0.15
慢性肝炎肝纤维化治疗前	26	55.64 $\pm$ 14.27 <sup>b</sup>	1.37 $\pm$ 0.23 <sup>b</sup>	157.27 $\pm$ 52.75 <sup>b</sup>	1.01 $\pm$ 0.36 <sup>b</sup>
慢性肝炎肝纤维化治疗后		21.11 $\pm$ 6.25	0.96 $\pm$ 0.22	96.89 $\pm$ 16.41 <sup>b</sup>	0.54 $\pm$ 0.15

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 健康体检者.

表 2  $\beta$ 胡萝卜素对血清CTGF、PDGF-BB、TIMP-1、TGF- $\beta_1$ 的影响 (mean  $\pm$  SD)

	<i>n</i>	CTGF( $\mu$ g/L)	PDGF-BB( $\mu$ g/L)	TIMP-1( $\mu$ g/L)	TGF- $\beta_1$ (ng/L)
健康体检者	60	4.53 $\pm$ 1.21	2.81 $\pm$ 0.57	136.86 $\pm$ 56.24	15.40 $\pm$ 5.22
S <sub>0</sub> -S <sub>1</sub>					
酒精性肝纤维化治疗前	39	6.01 $\pm$ 1.10 <sup>b</sup>	3.26 $\pm$ 0.51 <sup>b</sup>	163.01 $\pm$ 28.41 <sup>b</sup>	18.89 $\pm$ 5.31 <sup>b</sup>
酒精性肝纤维化治疗后		4.51 $\pm$ 0.62	2.84 $\pm$ 0.32	128.49 $\pm$ 33.31	15.63 $\pm$ 3.5
非酒精性肝纤维化治疗前	43	6.28 $\pm$ 1.12 <sup>b</sup>	3.36 $\pm$ 0.45 <sup>b</sup>	161.53 $\pm$ 27.09 <sup>ab</sup>	19.38 $\pm$ 4.12 <sup>b</sup>
非酒精性肝纤维化治疗后		4.47 $\pm$ 0.71	2.83 $\pm$ 0.31	138.42 $\pm$ 37.82	14.51 $\pm$ 2.61
慢性肝炎肝纤维化治疗前	36	5.84 $\pm$ 1.06 <sup>b</sup>	3.34 $\pm$ 0.51 <sup>b</sup>	166.12 $\pm$ 23.80 <sup>ab</sup>	19.51 $\pm$ 4.04 <sup>b</sup>
慢性肝炎肝纤维化治疗后		4.40 $\pm$ 0.64	2.85 $\pm$ 0.29	143.57 $\pm$ 32.52	15.26 $\pm$ 2.95
S <sub>2</sub> -S <sub>4</sub>					
酒精性肝纤维化治疗前	28	13.43 $\pm$ 3.46 <sup>b</sup>	7.57 $\pm$ 1.19 <sup>b</sup>	211.67 $\pm$ 61.03 <sup>b</sup>	21.52 $\pm$ 6.06 <sup>b</sup>
酒精性肝纤维化治疗后		7.74 $\pm$ 1.87 <sup>b</sup>	3.51 $\pm$ 0.66	147.66 $\pm$ 31.24	16.84 $\pm$ 3.53
非酒精性肝纤维化治疗前	31	11.71 $\pm$ 3.66 <sup>b</sup>	7.36 $\pm$ 1.85 <sup>b</sup>	196.51 $\pm$ 50.98 <sup>b</sup>	20.65 $\pm$ 5.83 <sup>b</sup>
非酒精性肝纤维化治疗后		7.68 $\pm$ 1.72 <sup>b</sup>	3.30 $\pm$ 0.65	150.17 $\pm$ 30.08	17.13 $\pm$ 3.48
慢性肝炎肝纤维化治疗前	26	11.39 $\pm$ 3.70 <sup>b</sup>	6.63 $\pm$ 1.37 <sup>b</sup>	204.41 $\pm$ 44.06 <sup>b</sup>	21.06 $\pm$ 5.53 <sup>b</sup>
慢性肝炎肝纤维化治疗后		7.65 $\pm$ 1.84 <sup>b</sup>	3.38 $\pm$ 0.58	149.37 $\pm$ 28.10	16.72 $\pm$ 3.62

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 健康体检者.

座虫丸是东汉名医张仲景《金匱要略》中的著名方剂,主治“五劳虚极羸瘦,腹胀不能食,食伤、忧伤、饮伤、房劳伤、饥伤、经络营血伤,内有干血,肌肤甲错,两目黯黑”的“干血癆”.虽然该方并非专为治疗肝硬化而设.但其遣方用药与中医认为肝纤维化的本质是肝血淤阻、湿热未尽,治疗应活血化瘀、清泻湿热、解毒的观点十分吻合.另外,研究发现,酒精性肝病预后和戒酒密切相关,戒酒在脂肪变性、急性

肝炎、脂质过氧化、炎症和胶原沉积中都发挥着作用,具有代表性的对酒精性肝病的治疗都是以完全戒酒作为治疗的起点<sup>[12]</sup>.针对ALF,长期彻底的戒酒是治疗的首要措施,是决定预后的关键性因素,戒酒数周至数月后,临床和病理表现有明显改善<sup>[13]</sup>,戒酒可明显提高患者的生存质量<sup>[14]</sup>.

目前,准确判断肝纤维化程度主要依靠肝组织病理学检测,肝穿刺活检从理论上说虽然

是诊断肝纤维化、肝硬化的金标准,但在实际临床操作时往往由于患者的依从性和可重复性差,执行起来有相当大的难度,而且肝穿刺活检也同样存在诸如容易出现取材误差等问题,因此人们一直致力于寻找血清学指标来联合监测肝纤维化的发展进程.研究表明,血清中HA、LN、PC-III、IV-C从不同侧面反映了肝纤维化及肝细胞实质性损伤程度,有利于全面反映肝纤维化的发展变化,联合检测上述指标,可明显提高肝纤维化诊断的准确性与可靠性,能反映肝内炎症活动及肝细胞变性坏死情况,对临床诊断、治疗有重要实用价值<sup>[15]</sup>.

肝纤维化时,肝内及HSC内VitA的含量及视黄酸受体一类维生素AX受体-a mRNA水平降低,缺乏维生素A(vitamin A, VitA)可促进肝纤维化,同时VitA可阻止肝纤维化的形成<sup>[16-19]</sup>.其阻止肝纤维化形成的机制可能有:(1)调节HSC的增殖和分化<sup>[20]</sup>;(2)影响胶原等ECM的合成;(3)影响ECM的降解<sup>[21]</sup>.由此可以推论,VitA阻止肝纤维化的作用是通过调节ECM而产生的.ECM一项重要的生理作用是贮存VitA脂滴,ECM在向肌成纤维细胞转化的过程中,脂质中的VitA脂滴逐渐丢失,可见VitA对ECM的转化有抑制作用<sup>[22]</sup>.采用VitA逆转肝纤维化国外已有大量的报道,但由于VitA中起主要作用的物质是视黄醇<sup>[23]</sup>,这种物质过量产生毒性,因此我们采用VitA前体物质 $\beta$ 胡萝卜素逆转肝纤维化.

本研究采用 $\beta$ 胡萝卜素胶囊治疗不同分期的ALF患者与健康体检者、肝炎肝纤维化患者、非ALF患者比较,通过血清HA<sup>[24]</sup>、LN、IV-C、PCIII、CTGF、PDGF-BB、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1与彩超检查来判断 $\beta$ 胡萝卜素逆转肝纤维化的效果.HA、LN、IV-C、PCIII为肝纤维化诊断指标已被国内外许多学者的研究结果证实<sup>[25-28]</sup>,由于他的非创伤性特点,现已广泛用于临床.我们的研究表明,HA、LN、IV-C、PCIII肝纤S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者治疗前组内、组间(各型与健康体检者比)均有显著性差异.治疗后,除IV-C S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患组内、组间(各型与健康体检者比)有统计学差异外,其他均无差异.研究显示, $\beta$ 胡萝卜素胶囊治疗不同分期的ALF患者的肝纤4项指标的结果相似,除S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者IV-C指标治疗后有所改善但未恢复正常外,其他指标均恢复了正常.

一些研究显示,某些细胞因子在HSC活化以及ECM生成中起着非常关键的作用,其中

TGF- $\beta$ 1是肝纤维化进展中重要的细胞因子,在肝纤维化组织中TGF- $\beta$ 1明显增加<sup>[29]</sup>,TGF- $\beta$ 1诱导的ECM产生等功能是通过下游效应元件CTGF的基因起作用的<sup>[30]</sup>.使用免疫组织化学和Northern blot以及分子探针技术已证实,肝纤维化组织中CTGF表达水平明显高于正常肝组织<sup>[31]</sup>.王念跃等<sup>[32]</sup>用ELISA法检测慢性肝炎患者血清中的CTGF,发现其和肝纤维化程度明显相关.本项研究表明CTGF、PDGF-BB、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1在肝纤维化S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者治疗前组内、组间(各型与健康体检者比)均有统计学差异.治疗后,除CTGF、PDGF-BB S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者组内、组间(各型与健康体检者比)有统计学差异外,其他均无差异.这说明 $\beta$ -胡萝卜素防治ALF的作用与防治慢性肝炎肝纤维化、非ALF的效果相近.除CTGF、PDGF-BB在S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期患者组内、组间(各型与健康体检者比)不能恢复正常外,其他指标均可恢复正常.

本研究通过彩超评价ALF患者的效果,观察结果显示1例S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>期ALF患者治疗后肝回声较均匀,未见“薄雾”样改变,进一步证明了 $\beta$ 胡萝卜素防治ALF有一定的效果.

本研究从血清HA、LN、IV-C、PCIII、CTGF、PDGF-BB、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1与彩超检查结果证明了 $\beta$ 胡萝卜素对S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>期ALF患者均有逆转肝纤维化的作用.且 $\beta$ 胡萝卜素的治疗效果在ALF、肝炎肝纤维化、非ALF的患者中没有统计学差异.由于肝纤维化存在难逆转和难治疗的现状,因此在肝损伤早期即阻断其进展将有更重要的意义<sup>[33]</sup>.

#### 4 参考文献

- 1 江正辉,王泰玲.酒精性肝病.第1版.北京:中国医药科技出版社,2001:289
- 2 刘晨第,邹金海,李春英,宋慧,魏思忱,陈霞.大黄(糜)虫丸联合戒酒治疗酒精性肝纤维化的临床研究.现代中西医结合杂志 2009; 18: 1359-1360
- 3 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.中华肝脏病杂志 2006; 14: 164-166
- 4 蔡卫民,张彬彬.慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗.世界华人消化杂志 2003; 11: 789-791
- 5 葛宇黎,孙慧伶,雷水贤.非酒精性脂肪性肝病患者血清肝纤维化指标观察.放射免疫学杂志 2009; 22: 23-25
- 6 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).临床肝胆病杂志 2010; 26: 229-231
- 7 赵巍,白浩,臧志栋,钟备.还原型谷胱甘肽治疗酒精性脂肪肝病疗效观察.中华肝脏病杂志 2003; 11: 685
- 8 高改琴.还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病的疗效观察.铁道医学 2001; 29: 403-404

- 9 王玲, 孙妮弋, 姜玲, 魏伟. 酒精性肝病动物模型的研究进展. 安徽医药 2010; 14: 745-748
- 10 李丰衣, 叶永安, 孙劲晖, 张道明, 赵贤俊, 巴图得力根, 李群伟. 199例酒精性肝硬化临床资料分布研究. 中华中医药学刊 2009; 27:13-15
- 11 陈莎燕, 曾令兰. 肝纤维化的基因治疗现状. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 387-388
- 12 陈欢欢, 蔡东联. 酒精性肝病治疗方法进展. 肠外与肠内营养 2006; 13: 109-112
- 13 毛忠懿, 胡坚方. 酒精性肝硬化诊治的研究进展. 江西医药 2007; 42: 176-178
- 14 王巍. 酒精性肝病的诊断和治疗. 辽宁医学杂志 2010; 24: 162-163
- 15 林英辉. 血清肝纤维化指标在慢性肝病诊断中的应用. 中国热带医学 2007; 7: 1803-1804
- 16 Floreani A, Baragiotta A, Martines D, Naccarato R, D'odorico A. Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 353-358
- 17 黄湛镡, 赵志新, 江元森. 肝纤维化的研究进展. 实用医学杂志 2004; 20: 717-718
- 18 Vitaglione P, Morisco F, Caporaso N, Fogliano V. Dietary antioxidant compounds and liver health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004; 44: 575-586
- 19 艾永华, 但自力. 哌唑嗪长期给药对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响. 实用医学杂志 2008; 24: 723-725
- 20 Naves MM, Silveira ER, Dagli ML, Moreno FS. Effects of beta-carotene and vitamin A on oval cell proliferation and connexin 43 expression during hepatic differentiation in the rat(1). *J Nutr Biochem* 2001; 12: 685-692
- 21 潘越峻, 石裕明. 血清透明质酸和IV型胶原与肝纤维化病理的相关性分析. 实用医学杂志 2000; 16: 832-833
- 22 Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology* 2000; 31: 1094-1106
- 23 Knook DL, Bosma A, Seifert WF. Role of vitamin A in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 Suppl 1: S47-S49
- 24 Eboumbou C, Steghens JP, Abdallahi OM, Mirghani A, Gallian P, van Kappel A, Qurashi A, Gharib B, De Reggi M. Circulating markers of oxidative stress and liver fibrosis in Sudanese subjects at risk of schistosomiasis and hepatitis. *Acta Trop* 2005; 94: 99-106
- 25 李保森, 辛绍杰, 张双福, 邹正升, 毛远丽. 对几种肝纤维化诊断指标的评价. 中华实验和临床病毒学杂志 2000; 14: 289
- 26 舒欣, 徐启桓, 李刚, 姚集鲁. 慢性肝炎肝纤维化血清学指标与肝组织病理的相关性分析. 中山医科大学学报 2000; 21: 391-393, 396
- 27 张岱, 王念跃, 史玉领, 房国祥. 6项指标在肝纤维化评估中的临床应用. 临床检验杂志 2009; 27: 280-282
- 28 郑利平, 潘爱萍. 乙肝患者血清学标志物与肝纤维化的关系. 广东医学 2008; 29: 1143-1145
- 29 丁宁, 李岩. 转化生长因子beta1和结缔组织生长因子在肝纤维化中的表达. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2521-2526
- 30 李招云, 李婉红, 王乐见. 肝病患者血清转化生长因子beta1的检测及其意义. 实用医学杂志 2005; 21: 2646-2647
- 31 Paradis V, Dargere D, Vidaud M, De Gouville AC, Huet S, Martinez V, Gauthier JM, Ba N, Sobesky R, Ratzu V, Bedossa P. Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 968-976
- 32 王念跃, 张岱, 杨成保. 血清结缔组织生长因子对慢性肝病的诊断价值. 临床检验杂志 2009; 27: 28-30
- 33 黄娟娟, 李兵, 曹力波, 欧阳林旗, 刘世坤. 酒精对HBV转基因小鼠肝脏的损伤作用及其机制. 中国药理学通报 2010; 26: 372-376

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## *WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR* 6 本期刊 被 PMC 收录

本刊讯 我们于2010-08-17收到PubMed Central(PMC)的通知, 经过美国国立医学图书馆机构咨询委员会The Literature Selection Technical Review Committee评定, 决定*WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR* 6本期刊被PMC收录. PMC是一个提供生命科学期刊文献的全文数据库, 他是由隶属美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)的国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)所创建与管理的. (常务副总编辑: 张海宁 2010-08-17)