

• 临床检验研究论著 •

# 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清肝纤维化指标及细胞因子的影响

李艳华<sup>△</sup>, 何春辉, 罗祖军, 王 强, 徐 凤

(广东省深圳市横岗人民医院检验科 518115)

**摘要:**目的 观察苦参素对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标及细胞因子的影响。方法 68 例慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组(一般保肝治疗+苦参素)和对照组(一般保肝治疗),治疗前后检测肝功能,用放射免疫法检测血清肝纤维化指标、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(CⅣ),应用 ELISA 法检测血清 TGF-β1、PAF、sICAM-1。结果 治疗组治疗前后 HA、LN、PC-Ⅲ、CⅣ、TGF-β1 及 PAF 水平较治疗前及对照组治疗后均显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 苦参素通过影响慢性乙型肝炎患者血清细胞因子 TGF-β1、PAF 发挥抗肝纤维化作用。

**关键词:**苦参素; 肝炎,乙型,慢性; 肝硬化; 细胞因子类

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)15-1811-02

## Influence of oxymatrine on serum fibrosis markers and cytokines in patients with chronic hepatitis B

Li Yanhua<sup>△</sup>, He Chunhui, Luo Zujun, Wang Qiang, Xu Feng

(Department of Clinical Laboratory, Henggang People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518115, China)

**Abstract: Objective** To observe the impact of oxymatrine on liver fibrosis and cytokines in patients with chronic hepatitis B patients. **Methods** 68 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into treatment group (general liver protection treatment + oxymatrine) and control group (general liver protection treatment), serum fibrosis markers were measured by radioimmunoassay before and after treatment, including hexadecenoic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen (PC-III) and collagen type IV (CIV), serum TGF-β1, PAF and sICAM-1 were detected by ELISA. **Results** Levels of HA, LN, PC-III, C IV, TGF-β1 and PAF in treatment group after therapy were significantly lower than those detected before treatment and those in control group detected before and after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Oxymatrine could anti-hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B by influence the levels of serum cytokines, TGF-β1 and PAF.

**Key words:** oxymatrine; hepatitis B, chronic; liver cirrhosis; cytokines

乙型病毒性肝炎(简称乙肝)是高发性、传染性疾病,严重危害人体健康。慢性乙肝患者若治疗不及时或治疗无效,极易发展成为肝纤维化,进而发展至肝硬化和肝癌。避免肝纤维化的发生对乙肝治疗极为重要。苦参素是中药苦豆子的活性成分之一,属于生物碱类成分,具有抗炎、抗病毒、抑制免疫、抗肿瘤等生物学作用。笔者对苦参素治疗慢性乙肝过程中抗肝纤维化效应的机制进行了初步探讨,结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2006 年 12 月至 2008 年 12 月住院的慢性乙型肝炎患者 68 例。随机分为治疗组 36 例,男 28 例,女 8 例,年龄 16~55 岁;对照组 32 例,男 26 例,女 6 例,年龄 17~57 岁。

**1.2 治疗方案** 对照组常规应用一般保肝治疗;治疗组在一般护肝治疗基础上加用苦参素:苦参素注射液(宁夏绿谷药业有限公司生产)600 mg 肌内注射每日 1 次,疗程 6 个月。治疗前后分别抽取肘静脉血。立即分离血清置于 -20℃ 冰箱保

存。所有病例均完成疗程,无不良反应发生。

### 1.3 观察治疗

**1.3.1 血清肝功能指标** 全自动生化检测仪检测 ALT、TBIL、ALB、PT 指标。

**1.3.2 血清肝纤维化指标** 透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)等,应用放射免疫法检测,试剂盒购自上海海军医学研究所。

**1.3.3 血清 TGF-β1、PAF、s-ICAM** 应用 ELISA 法检测,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司(美国 Genzyme 公司产品分装)。

**1.4 统计学处理** 计量资料的各项指标均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,使用 SPSS 11.0 软件包进行单因素方差分析及两两比较,  $P < 0.05$  认为有统计学差异。

### 2 结 果

**2.1 两组治疗前后肝功能比较** 见表 1。

**2.2 两组治疗前后血清肝纤维化指标的比较** 见表 2。

表 1 两组治疗前后肝功能的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	PT(s)	
治疗组	治疗前	32	175.7 $\pm$ 98.5 <sup>#</sup>	32.9 $\pm$ 6.4 <sup>#</sup>	89.3 $\pm$ 61.2 <sup>#</sup>	15.7 $\pm$ 3.4 <sup>#</sup>
	治疗后	32	70.3 $\pm$ 46.3 <sup>*△</sup>	37.2 $\pm$ 7.9 <sup>*△</sup>	31.1 $\pm$ 23.5 <sup>*△</sup>	13.2 $\pm$ 2.7 <sup>*△</sup>

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: 834942547@qq.com.

续表 1 两组治疗前后肝功能的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	PT(s)	
对照组	治疗前	28	183.3 ± 111.4	33.1 ± 6.8	88.2 ± 55.4	16.0 ± 3.5
	治疗后	28	85.2 ± 58.6*	37.7 ± 6.4*	32.6 ± 22.1*	13.1 ± 2.9**

\*:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; \*\*:  $P < 0.01$ , 与治疗前比较; #:  $P > 0.05$ , 与对照组治疗前比较;  $\Delta$ :  $P > 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

表 2 两组治疗前后血清肝纤维化指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HA	LN	PC-III	CIV	
治疗组	治疗前	32	376.13 ± 118.77	263.03 ± 65.49	306.95 ± 93.33	180.64 ± 75.69
	治疗后	32	173.50 ± 59.39*	118.63 ± 25.85**	168.71 ± 48.37*	99.89 ± 50.39*
对照组	治疗前	28	301.48 ± 76.69	268.47 ± 66.48	315.45 ± 110.33	183.11 ± 56.3
	治疗后	28	287.34 ± 100.82 $\Delta$	242.72 ± 50.51 $\Delta$	298.48 ± 71.06 $\Delta$	154.96 ± 70.50 $\Delta\Delta$

\*:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; \*\*:  $P < 0.01$ , 与治疗前比较;  $\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与治疗组治疗后比较;  $\Delta\Delta$ :  $P < 0.01$ , 与治疗组治疗后比较。

2.3 两组治疗前后血清 TGF- $\beta$ 1、PAF、sICAM-1 水平的比较 见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 TGF- $\beta$ 1、PAF、sICAM-1 水平变化的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TGF- $\beta$ 1	PAF	sICAM-1	
治疗组	治疗前	32	58.43 ± 11.04	13.23 ± 9.79	7.59 ± 2.48
	治疗后	32	17.61 ± 5.06*	7.62 ± 6.54*	5.63 ± 1.02*
对照组	治疗前	28	57.69 ± 10.23#	12.44 ± 9.63#	8.33 ± 2.55#
	治疗后	28	61.17 ± 11.45** $\Delta$	11.65 ± 8.96** $\Delta$	6.20 ± 1.32 $\Delta\Delta$

\*:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; \*\*:  $P > 0.05$ , 与治疗前比较;  $\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与治疗组治疗后比较;  $\Delta\Delta$ :  $P > 0.05$ , 与治疗组治疗后比较; #:  $P > 0.05$ , 与治疗组治疗前比较。

3 讨 论

作为反映细胞外基质成分的血清纤维化指标 HA、LN、PC-III、CIV 在反映肝纤维化方面的意义已得到广大学者的认同<sup>[2-3]</sup>。细胞因子 TGF- $\beta$ 1、PAF、sICAM-1 多参与其过程。其中, TGF- $\beta$ 1 是已知最强的肝纤维化促进因子之一<sup>[4]</sup>。PAF 造成肝脏微血栓形成, 微循环障碍, 导致肝组织呈炎性细胞浸润及肝细胞坏死<sup>[5]</sup>, 促进 HSC 的活化和增殖, 参与肝纤维化形成。sICAM 的升高与肝功能恶化有关, 反映肝纤维化的严重程度<sup>[6-7]</sup>。如能抑制这些细胞因子的表达, 或许能减少或抑制肝纤维化的发展。目前我国使用中药治疗肝纤维化, 取得了一定成效<sup>[8]</sup>。苦参素是从中药苦豆子中提取的生物碱, 具有抗炎、抗病毒、抑制免疫、抗肿瘤等生物学作用<sup>[9-10]</sup>。动物试验证明苦参素有抑制肝星状细胞增殖与 TGF- $\beta$ 1 的表达<sup>[11]</sup>, 可以防治肝纤维化。本实验采用苦参素与对照组各治疗 30 例乙肝所致肝纤维化患者, 疗程 6 个月, 治疗前后检测 HA、LN、PC-III、IVC。结果表明二组治疗前后比较均有显著性差异, 组间比较无显著性差异, 说明苦参素能降低患者血清肝纤维化指标, 具有较好的抗肝纤维化作用。

总之, 本研究表明苦参素能改善和控制慢性乙型肝炎患者纤维化进程, 下调肝纤维化指标, 具有一定的抗肝纤维化的作

用, 其机制可能通过降低 TGF- $\beta$ 1 及 PAF 水平从而抑制 HSC 活化, 减少 ECM 分泌, 改善肝脏微循环, 最终达到抗纤维化的目的。但上述研究结果病例较少, 其确切疗效有待进一步深入观察。

参考文献

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [2] 蔡卫民, 郑敏, 翁红雷, 等. 慢性肝炎患者血清纤维化指标的检测及意义[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(7): 448-451.
- [3] Taniguchi H, Kato N, Otsuka M, et al. Hepatitis C virus core protein up-regulate transforming growth factor-beta 1 transcription [J]. J Med Virol, 2004, 72(1): 522-529.
- [4] 池肇春. 实用临床肝脏病学[M]. 北京: 中国医药科学出版社, 2000: 226-227.
- [5] Soresi M, Cervello M, Lipani G, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Eur J gastroentero Hepatol, 1997, 9(8): 805-809.
- [6] 穆会君, 占强. 肝硬化患者血清 sICAM-1 水平变化与肝功能关系探讨[J]. 山东医药, 2000, 40(23): 8-9.
- [7] 朱大梁, 宋健, 张兴荣. 苦参素对成纤维细胞增殖、形态学及转移生长因子  $\beta$ 1 的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(6): 238-240.
- [8] 薛爱玲, 胡益民, 高宗玲. 病毒性肝炎病人血清肝纤维化标志检测及其意义[J]. 中国基层医药, 2011, 11(4): 453-454.
- [9] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清 Fas、FasL、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素-6 的影响[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(2): 130-131.
- [10] 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 等. 拉米夫定联合苦参素治疗慢性乙型肝炎[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(1): 56-58.
- [11] 覃后继, 周耀南, 唐任光, 等. 拉米夫定联合苦参素抗肝纤维化的临床观察[J]. 中华传染病学, 2009, 27(3): 277-279.

(收稿日期: 2011-12-12)