

# 多烯磷脂酰胆碱对慢性乙型肝炎患者细胞因子及肝纤维化指标影响

宋新文, 申保生, 王宏伟 (新乡医学院第一附属医院 感染疾病科, 卫辉市 453100)

**摘要:** 目的 研究多烯磷脂酰胆碱对慢性乙型肝炎(CHB)患者肝纤维化指标及细胞因子的影响。方法 选择98例CHB患者随机分为治疗组(50例)和对照组(48例), 治疗前后检测患者血清转化生长因子 $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、透明质酸(HA)、IV型胶原(C-IV)、层粘连蛋白(LN)以及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。结果 治疗组患者血清ALT、AST、HA、C-IV、LN和TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 水平较治疗前及对照组比较, 均显著降低( $P < 0.01$ ), 差异均有统计学意义。结论 多烯磷脂酰胆碱具有很强的抗氧化、保护肝细胞、抗感染及抗肝纤维化作用。

**关键词:** 磷脂酰胆碱类; 肝炎, 乙型, 慢性; 纤维化

## Effects of polyene phosphatidyl choline on cytokines and anti-fibrotic in patients with chronic hepatitis B

SONG Xin-wen, SHEN Bao-sheng, WANG Hong-wei (Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, 453100, China)

**Abstract: Objective** To analyze the influence of polyene phosphatidyl choline (PPC) on liver fibrosis and cytokines in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 98 cases with CHB were randomly divided into the treatment group ( $n = 50$ ) and control group ( $n = 48$ ). The serum levels of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), hyaline acid (HA), collagen type IV (C-IV), laminin (LN), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in those patients were detected before and after treatment. **Results** After treatment, the serum levels of TGF- $\beta_1$ , TNF- $\alpha$ , ALT, AST, HA, C-IV and LN in treatment group were significantly reduced, and lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** PPC has strong antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anti-fibrotic effects.

**Key words:** Phosphatidylcholine; Hepatitis B, chronic; Fibrosis

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝脏炎性坏死及其所致的肝纤维化是疾病进展的重要因素。研究显示细胞因子如转化生长因子 $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等与其密切相关。肝纤维化在早期具有可逆性, 因此在早期通过控制肝脏炎症, 进而抑制肝纤维化具有重要意义。多烯磷脂酰胆碱是从大豆中高度浓缩提取的一种磷脂, 具有抗感染、抗氧化、抗纤维化、调节凋亡、再生、细胞膜修复和保护以及脂质调节等作用<sup>[1]</sup>。本文通过观察多烯磷脂酰胆碱对

细胞因子TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 及肝纤维化指标的影响, 探讨其在治疗慢性乙型肝炎中的作用机制。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择2009年8月至2010年12月本院收治的CHB患者98例, 疾病诊断均符合2000年(西安)第六次全国传染病和寄生虫病学会会议修订的病毒性肝炎的诊断标准<sup>[2]</sup>。98例患者随机分为治疗组50例和对照组48例, 两组患者均排除甲、丙、丁、戊型肝炎及自身免疫性肝炎, 且年龄、性别、肝功能等一般情况差异无统计学意义, 具有可比性。

**1.2 方法** 对照组给予常规保肝治疗; 治疗组在常

规保肝治疗基础上,加用多烯磷脂酰胆碱465 mg/次,每日1次,静脉滴注4周后,改为多烯磷脂酰胆碱胶囊口服,456 mg/次,每日3次。两组疗程均为12周。

**1.3 观察指标** CHB患者分别在治疗前、治疗12周抽血10 ml,血清分离后置于-70℃冰箱保存。肝功能检测应用多功能全自动生化分析仪。TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 通过酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)双抗体夹心法检测(深圳晶美公司产品)。透明质酸(HA)、IV型胶原(C-IV)、层粘连蛋白(LN)通过放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)检测(上海海军医学研究所产品)。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间比较用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗组治疗前后各生物化学指标比较** 治疗组血清TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 、ALT、AST、HA、C-IV及LN指标与治疗前比较明显降低, $P$ 均 $< 0.01$ ,差异均有显著统计学意义,见表1。

**2.2 两组患者治疗后各生物化学指标比较** 治疗组血清TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 、ALT、AST、HA、C-IV及LN指标与对照组比较明显降低, $P$ 均 $< 0.01$ ,差异均有显著统计学意义,见表2。

## 3 讨论

肝脏炎症、肝细胞凋亡和再生可导致CHB

患者肝脏纤维组织增生,长期肝细胞损伤和肝纤维组织增生是CHB发展为肝硬化的主要机制<sup>[3,4]</sup>。氧化应激促进各种肝脏疾病肝损伤的发生和进展,在多种肝病如慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病和非酒精性脂肪性肝炎的发病机制中起重要作用<sup>[5]</sup>。研究显示TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 等细胞因子在肝细胞炎症、凋亡、再生和肝纤维组织形成过程中起到重要作用,其水平随着肝纤维化进展而增高,与肝脏纤维化程度呈正相关。抗氧化应激、抗感染和抗肝纤维化联合治疗可通过抑制TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 等细胞因子在肝脏的表达,从而抑制肝星状细胞活化,减少细胞外基质在肝脏的沉积,达到抑制肝纤维化的进程<sup>[6-8]</sup>,具有重要的治疗价值。

必需磷脂是构成所有细胞膜和亚细胞膜的重要组成部分,但人体内不能自身合成,必需外源供应。多烯磷脂酰胆碱是从大豆中高度浓缩提取的一种磷脂,其能增加膜的完整性、稳定性和流动性,通过与肝细胞膜的结合而起到保护、修复及促进肝细胞再生的作用。研究表明,多烯磷脂酰胆碱可降低肝组织髓过氧化物酶和核转录因子kappa B(NF- $\kappa$ B)的表达,降低ALT及AST水平,减少血浆NO、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、超氧化物歧化酶等细胞因子水平和肝组织丙二醛的水平,具有很强的抗感染、抗氧化、细胞膜修复和保护细胞以及脂质调节等作用<sup>[9-12]</sup>。本研究显示CHB患者应用多烯磷脂酰胆碱治疗后血清ALT、AST水平明

表 1 治疗组治疗前后各生物化学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	TGF- $\beta_1$ (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HA (ng/L)	C-IV (ng/L)	LN (ng/L)
治疗前 (n = 50)	315.6 $\pm$ 67.2	42.3 $\pm$ 14.1	342.3 $\pm$ 47.8	221.5 $\pm$ 36.4	274.4 $\pm$ 89.5	257.8 $\pm$ 103.2	141.7 $\pm$ 42.8
治疗后 (n = 50)	134.4 $\pm$ 42.1 <sup>a</sup>	21.5 $\pm$ 8.6 <sup>a</sup>	77.3 $\pm$ 26.3 <sup>a</sup>	65.4 $\pm$ 16.1 <sup>a</sup>	93.3 $\pm$ 44.1 <sup>a</sup>	146.4 $\pm$ 52.1 <sup>a</sup>	87.6 $\pm$ 25.6 <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup>与治疗前比较,  $P < 0.01$

表 2 两组患者治疗后各生物化学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	TGF- $\beta_1$ (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HA (ng/L)	C-IV (ng/L)	LN (ng/L)
治疗组 (n = 50)	134.4 $\pm$ 42.1 <sup>a</sup>	21.5 $\pm$ 8.6 <sup>a</sup>	77.3 $\pm$ 26.3 <sup>a</sup>	65.4 $\pm$ 16.1 <sup>a</sup>	93.3 $\pm$ 44.1 <sup>a</sup>	146.4 $\pm$ 52.1 <sup>a</sup>	87.6 $\pm$ 25.6 <sup>a</sup>
对照组 (n = 48)	246.2 $\pm$ 51.3	34.1 $\pm$ 8.7	156.8 $\pm$ 42.3	112.3 $\pm$ 36.4	232.5 $\pm$ 87.3	245.2 $\pm$ 97.3	135.2 $\pm$ 43.9

注: <sup>a</sup>与对照组比较,  $P < 0.01$

显降低, 细胞因子TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 也显著下降, 提示多烯磷脂酰胆碱能够有效减轻肝脏炎症, 改善和恢复肝脏功能<sup>[13]</sup>, 对CHB具有较好的治疗作用。

本研究中CHB患者应用多烯磷脂酰胆碱治疗后, 血清HA、C-IV和LN水平明显降低, 提示多烯磷脂酰胆碱具有较强的抗肝纤维化作用, 其机制可能是通过磷酸化p38MAPK抑制氧自由基和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶4的活性, 抑制细胞凋亡, 从而抑制肝星状细胞的活化, 减少 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和胶原蛋白I的表达, 起到抗肝纤维化及恢复肝脏组织正常结构的作用<sup>[14,15]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63: 643-659.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8: 324-329.
- [3] Eksteen B. Infections and the liver[J]. *Dig Dis*, 2011, 29: 184-190.
- [4] Farnik H, Lange CM, Hofmann WP, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment reduces apoptotic activity in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Clin Virol*, 2011, 52: 204-209.
- [5] Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease[J]. *Drugs*, 2005, 65: 2445-2461.
- [6] Paik YH, Yoon YJ, Lee HC, et al. Antifibrotic effects of magnesium lithospermate B on hepatic stellate cells and thioacetamide-induced cirrhotic rats[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43: 341-349.
- [7] Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Daniluk J, et al. Betulin and betulinic acid attenuate ethanol-induced liver stellate cell activation by inhibiting reactive oxygen species (ROS), cytokine (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) production and by influencing intracellular signaling[J]. *Toxicology*, 2011, 280: 152-163.
- [8] González-Cuevas J, Navarro-Partida J, Marquez-Aguirre AL, et al. Ethylenediaminetetraacetic acid induces antioxidant and anti-inflammatory activities in experimental liver fibrosis[J]. *Redox Rep*, 2011, 16: 62-70.
- [9] Demirbilek S, Karaman A, Gürnlüoğlu K, et al. Polyenylphosphatidylcholine pretreatment protects rat liver from ischemia/reperfusion injury[J]. *Hepatol Res*, 2006, 34: 84-91.
- [10] Ajamieh HH, Candelario-Jalil E, Fernández OS, et al. Ischaemic and pharmacological preconditionings protect liver via adenosine and redox status following hepatic ischaemia/reperfusion in rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 115: 69-77.
- [11] Demirbilek S, Ersoy MO, Demirbilek S, et al. Effects of polyenylphosphatidylcholine on cytokines, nitrite/nitrate levels, antioxidant activity and lipid peroxidation in rats with sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 1974-1978.
- [12] Singh AK, Jiang Y, Benlhabib E, et al. Herbal mixtures consisting of puerarin and either polyenylphosphatidylcholine or curcumin provide comprehensive protection against alcohol-related disorders in P rats receiving free choice water and 15% ethanol in pure water[J]. *J Med Food*, 2007, 10: 526-542.
- [13] 吴春晓, 陈燕鸿, 周晓蕾, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2012, 4: 17-19.
- [14] Ikeda R, Ishii K, Hoshikawa Y, et al. Reactive oxygen species and NADPH oxidase 4 induced by transforming growth factor  $\beta_1$  are the therapeutic targets of polyenylphosphatidylcholine in the suppression of human hepatic stellate cell activation[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60: 597-604.
- [15] Okiyama W, Tanaka N, Nakajima T, et al. Polyenylphosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPAR $\alpha$ -null mice through attenuation of increases in oxidative stress[J]. *J Hepatol*, 2009, 50: 1236-1246.

收稿日期: 2012-07-20

#### • 消息 •

### 《中国肝脏病杂志（电子版）》网上查询途径

1. 中华人民共和国新闻出版总署: <http://www.gapp.gov.cn/cms/html/21/index.html> → “在线查询” → “新闻机构查询服务” → 媒体类别选择 “电子期刊”
2. 北京市新闻出版（版权）局: <http://www.bjppb.gov.cn> → “行业资讯” → “北京地区连续型电子出版物”
3. 人民卫生出版社: <http://www.pmph.com> → “报刊”
4. 中国国家图书馆•中国国家数字图书馆: <http://www.nlc.gov.cn>