

中药玉苧胶囊对非酒精性脂肪性肝病 相关细胞因子的作用

费震宇[△] 陈宇明 关明

(复旦大学附属华山医院东院内科 上海 201206)

【摘要】 目的 观察中药玉苧胶囊对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的疗效,并通过检测相关细胞因子,探索中药的作用机制。**方法** 选取非酒精性脂肪性肝病患者42例,随机分成中药组和对照组,中药组患者予玉苧胶囊治疗3个月。观察比较治疗前后各组患者BMI、腰围、肝脾CT比值、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)以及血清白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)水平变化。**结果** 虽然两组患者TC、TG、BMI等指标没有明显差异($P>0.05$),但中药组患者的腰围、肝脾CT比值、ALT、AST均较对照组有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,中药组患者IL-6、IL-10、leptin、resistin水平较对照组有明显差异($P<0.05$)。**结论** 中药玉苧胶囊对NAFLD有较好的临床疗效,其作用机制可能通过调节一系列与NAFLD发生、发展密切相关的细胞因子来实现。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝; 玉苧胶囊; 中药; 细胞因子; 白介素-6; 白介素-10; 瘦素; 抵抗素

【中图分类号】 Q 579.1⁺3 **【文献标志码】** A

Effect of Yuqin capsule on cytokins in treating non-alcoholic fatty liver disease patients

FEI Zhen-yu[△], CHEN Yu-ming, GUAN Ming

(Department of Internal Medicine, Huashan Hospital (Pudong), Fudan University, Shanghai 201206, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Yuqin capsule, a traditional Chinese medicine, on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients, and the mechanism of the capsule by detecting the cytokins, such as IL-6, IL-10, leptin and resistin, a 3-month clinical study was taken. **Methods** Fourty-two NAFLD patients were enrolled and divided into two groups, traditional Chinese medicine (TCM) group ($n=22$) and control group ($n=20$). The patients of TCM group were treated with Yuqin capsule for three months, then the changes of BMI, waist circumference, ALT, AST, TC, TG, CT ratio of liver-spleen and the level IL-6, IL-10, leptin and resistin before and after treatment were observed in the two groups. **Results** Although there were no significant differences in TC, TG, BMI between the patients of the two groups after the treatment ($P>0.05$), the value of waist circumference, ALT, AST and CT ratio of liver-spleen of the patients in TCM group were much better than those of the patients of the control group ($P<0.05$). Moreover, the levels of IL-6, IL-10, leptin and resistin of the patients of TCM group were different from those of the control group ($P<0.05$).

Conclusions Yuqin capsule is considered effective in treating NAFLD patients, by the mechanism of adjusting the cytokins, which may play an important role in the genesis and development of NAFLD.

【Key words】 non-alcoholic fatty liver disease; Yuqin capsule; traditional Chinese medicine; cytokin; IL-6; IL-10; leptin; resistin

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损

伤因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[1]。由于生活方式和饮食

[△]Corresponding author E-mail: fei_zhenyu@yahoo.com.cn

习惯的变化,现今 NAFLD 的发病率迅速增长,有报道显示上海市的 NAFLD 患病率已达 15.35%^[2]。除了常规治疗方法,国内多主张运用中西医结合防治 NAFLD,如我院长期在临床上应用中成药玉芩胶囊(由郁金、三七、柴胡、甘草、红花、猪苓等组成,具有疏肝消脂、清热化积、行气活血功效)防治 NAFLD,并在改善肝功能,调节血脂,减少肝脏脂肪浸润等方面取得了较好疗效,玉芩胶囊现已成为临床防治 NAFLD 常用药之一^[3]。

本研究认为 NAFLD 是一系列细胞因子参与的肝组织炎性改变,而具有清热消炎功效的玉芩胶囊可能通过调节相关细胞因子达到减轻肝组织炎症起到防治 NAFLD 的作用。故研究着重观察中药对 NAFLD 发病相关的细胞因子的作用,并探讨中药的药物机理。

资料和方法

一般资料 选择 2006 年 8 月至 2008 年 8 月期间在复旦大学附属华山医院中西医结合降脂专科门诊就诊的 NAFLD 患者 42 例,根据随机数字表,随机分为中药组和对照组。中药组 22 例,其中男性 12 例,女性 10 例,平均年龄(58.6 ± 6.4)岁;轻度脂肪肝 14 例,中度 7 例,重度 1 例;三酰甘油(triglyceride, TG)升高 12 例,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)升高 7 例;血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高者 2 例,仅 ALT 升高者 12 例,仅 AST 升高者 2 例。对照组 20 例,其中男性 10 例,女性 10 例,平均年龄(56.4 ± 8.2)岁;轻度脂肪肝 14 例,中度 4 例,重度 2 例;TG 升高 10 例,TC 升高 8 例;ALT、AST 升高者 2 例,仅 ALT 升高者 8 例,仅 AST 升高者 2 例。两组患者资料比较,差异无统计学意义。

诊断标准 入选患者均符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学会 2006 年 2 月公布的《非酒精性脂肪性肝病治疗指南》中的诊断标准^[2],如患者有以下表现:(1)临床表现:乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状及体征;(2)影像学诊断:CT 表现为肝脏密度弥漫性降低,肝脾 CT 值(L/S CT ratio)之比 ≤ 1.0 ;(3)实验室检查:TC、TG 和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平升高,高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平降低,ALT 和 AST 水平升高。具备(1)、(2)两项和(或)(3)者即可诊断为 NAFLD。

排除标准 凡具备以下情况者予以排除:(1)酒精性脂肪肝;(2)病毒性肝炎;(3)药物性肝病;(4)自身免疫性肝病,肝豆状核变性和恶性肿瘤等疾病。

治疗方法 中成药玉芩胶囊(沪药制字 Z04090587)由上海蔡同德中药制药厂生产。主要成分包括:郁金、三七、柴胡、甘草、红花、猪苓等。中药治疗组患者按说明连续服用玉芩胶囊 3 个月,服法为每天 3 次,每次 3 粒。对照组患者服用安慰剂,安慰剂外观、色泽、口味与玉芩胶囊接近,服药时间和方法与中药组相同。

检测方法 所有患者在治疗前后均行临床症状评估,并测量身高、体重和腰围,计算体质指数(body mass index, BMI)。抽取患者血液标本,以检测肝功能、血脂、血糖、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)测定。以上指标均由复旦大学附属华山医院检验科完成检测。IL-6、IL-10、leptin、resistin 以酶联免疫分析法(ELISA)测定,试剂盒均由晶美生物工程有限公司提供。另患者治疗前后行肝脾螺旋 CT 扫描检测,由复旦大学附属华山医院放射科检测。

统计学分析 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 t 检验。采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。

结 果

治疗前后两组患者 BMI、腰围变化 结果详见表 1,治疗前两组患者的 BMI 和腰围值差异比较无统计学意义。治疗前后对照组患者 BMI 和腰围值差异比较亦无统计学意义。而治疗后中药组患者 BMI 值虽有下降,但前后比较无统计学意义($P > 0.05$)。中药组患者治疗后腰围值较治疗前有明显下降($P < 0.05$),且低于治疗后对照组患者腰围值($P < 0.05$)。说明中药治疗可降低 NAFLD 患者腰围指数。

治疗前后两组患者肝功能、肝脾 CT 比值变化 详见表 1,治疗前中药组和对照组 ALT 和 AST 水平比较无统计学意义,对照组治疗后 ALT 和 AST 水平与治疗前差异比较亦无统计学意义。治疗后中药组患者 ALT 和 AST 水平明显低于治疗前($P < 0.05$),且低于治疗后对照组患者($P < 0.05$)。说明中药对 NAFLD 患者有较好的降酶作用。

治疗前中药组和对照组肝脾 CT 比值差异比较无统计学意义。治疗前后对照组患者肝脾 CT 比值

差异比较亦无统计学意义。治疗组治疗后肝脾 CT 比值较治疗前有明显上升 ($P < 0.05$), 且亦高于治

疗后对照组患者 ($P < 0.05$)。说明中药治疗可较好地改善 NAFLD 患者肝脏组织病理改变。

表 1 治疗前后两组患者 BMI、腰围和肝功能、肝脾 CT 比值变化

Tab 1 Changes of BMI, waist circumference, ALT, AST and L/S CT ratio before and after treatment between two groups

Group	Phase	n	BMI	Waist Circumference(cm)	ALT(μ /L)	AST(μ /L)	L/S CT ratio
Placebo	Pre-treatment	20	29.18 \pm 1.62	93.51 \pm 9.02	50.15 \pm 6.22	31.22 \pm 4.53	0.78 \pm 0.15
	Post-treatment		28.01 \pm 2.01	91.22 \pm 11.17	44.24 \pm 6.68	27.42 \pm 3.32	0.77 \pm 0.20
TCM	Pre-treatment	22	28.99 \pm 1.84	94.34 \pm 9.30	50.89 \pm 7.06	30.54 \pm 2.68	0.80 \pm 0.10
	Post-treatment		27.89 \pm 2.54	81.02 \pm 13.08 ⁽¹⁾⁽²⁾	25.33 \pm 5.63 ⁽¹⁾⁽²⁾	18.57 \pm 2.30 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.11 \pm 0.19 ⁽¹⁾⁽²⁾

TCM; traditional Chinese medicine

⁽¹⁾ $P < 0.05$, vs before treatment; ⁽²⁾ $P < 0.05$, vs placebo group

治疗前后两组患者血脂变化 详见表 2, 治疗前中药组和对照组 TC 和 TG 水平比较无统计学意义, 对照组和中药组治疗后 TC 和 TG 水平与治疗前差异比较亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明短期内中药对 NAFLD 患者血脂水平影响较轻微, 降脂作用不明显。

治疗前后两组患者血 IL-6、IL-10、leptin、resistin 水平变化 结果详见表 2, 治疗前中药组和对照组血 IL-6、IL-10、leptin、resistin 水平比较无统

计学意义, 治疗后对照组各种细胞因子水平与治疗前差异比较亦无统计学意义。治疗后中药组患者 IL-6、leptin、resistin 水平较治疗前明显降低, IL-10 水平明显升高 ($P < 0.05$), 与治疗后对照组患者各项细胞因子水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明服用中药后, NAFLD 患者 IL-6、leptin、resistin 水平有所降低, IL-10 水平有所升高。

表 2 治疗前后两组患者血脂和 IL-6、IL-10、leptin、resistin 水平变化

Tab 2 Changes of TC, TG and IL-6, IL-10, leptin and resistin before and after treatment between two groups

Group	Phase	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	Leptin(ng/mL)	Resistin(ng/mL)
Placebo	Pre-treatment	20	6.16 \pm 1.84	2.10 \pm 0.66	86.44 \pm 23.54	304.04 \pm 88.54	49.75 \pm 28.67	78.40 \pm 33.33
	Post-treatment		6.22 \pm 1.96	2.21 \pm 0.53	78.26 \pm 12.61	305.52 \pm 94.11	42.88 \pm 25.14	76.41 \pm 28.69
TCM	Pre-treatment	22	6.21 \pm 2.05	2.01 \pm 0.15	80.67 \pm 25.22	300.17 \pm 78.27	50.46 \pm 18.67	80.28 \pm 37.65
	Post-treatment		5.85 \pm 1.56	1.99 \pm 0.26	42.75 \pm 20.65 ⁽¹⁾⁽²⁾	415.32 \pm 67.12 ⁽¹⁾⁽²⁾	21.58 \pm 12.55 ⁽¹⁾⁽²⁾	58.64 \pm 30.66 ⁽¹⁾⁽²⁾

TCM; traditional Chinese medicine

⁽¹⁾ $P < 0.05$, vs before treatment; ⁽²⁾ $P < 0.05$, vs placebo group

讨 论

目前治疗 NAFLD 常用的方法中无论是饮食、运动或保肝降酶、抗氧化等的确切疗效和药物机制都存在争议, 故此医学界对中医药防治 NAFLD 颇多重视。

玉琴胶囊又名舒肝祛脂胶囊, 由复旦大学附属华山医院研制。现已证实, 柴胡、郁金、三七、猪苓等即可保肝降酶, 又可降低胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平; 红花、三七等可抗血栓形成, 抑制动脉粥样硬化; 红花、猪苓等可降低过氧化脂质, 升高过氧化物歧化酶(SOD)含量。以往的临床观察已证实玉琴胶囊对 NAFLD 患者也有较好的临床疗效, 表现在其有较明确的降脂、保肝降酶作用^[3]。

本次实验发现虽然短期应用玉琴胶囊对 NAFLD 患者 BMI、TC、TG 等方面并无明显的作用, 但中药玉琴胶囊在改善 NAFLD 患者腰围指数、

肝功能指标(ALT、AST)以及肝脾 CT 比等几个方面有明显的疗效。由此我们推测中药治疗 NAFLD 的作用机制可能并不只是通过降脂这一环节来实现的, 至少降脂不是其唯一的作用机制。

从本质而言, NAFLD 是一种肝脏组织炎症病理改变。近年来的研究发现, 在 NAFLD 的形成、加剧(由脂肪肝向脂肪性肝炎及肝硬化的启动、发展)过程中有多种细胞因子介导、参与, 细胞因子通过多个复杂的环节发挥重要作用。如 IL-6 参与肝脏局部炎症损伤过程, 导致肝细胞损伤^[4]。有人认为抑制 IL-6 活性可能是临床防止肝纤维化进展的有效途径和手段^[5]。核因子- κ B(NF- κ B)是体内广泛存在的、对氧化应激敏感的一种核转录因子, 参与炎症反应、免疫反应、细胞凋亡即肿瘤发生等。IL-10 可抑制 NF- κ B 活性^[6], 抑制肝纤维化形成, 有利于肝功能恢复^[7]。而 leptin 具有抗脂肪变性的作用, 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者会出现高 leptin 血症和 leptin 抵抗。leptin 还可以促进巨噬

细胞分泌 TNF- α 、IL-6、IL-12 等,加重肝纤维化进程。leptin 被认为是肝脂肪变性严重程度的独立标志^[8]。resistin 可引起肝脏胰岛素抵抗(IR),而 IR 被认为是 NASH 的重要病因和发病机制。临床实验发现 NAFLD 患者血清 resistin 水平升高,且 resistin 水平与患者肝脏组织病变程度呈正比^[9]。

既然 NAFLD 属于炎症改变,则清热、解毒和消炎类中药对于其应有较好的疗效,而对细胞因子的调节应该是中药的作用机制之一,这就是设计本研究的基本出发点。根据实验结果,证实玉苧胶囊防治 NAFLD 作用机制之一可能存在于其对 IL-6、IL-10、leptin、resistin 等一系列在 NAFLD 发生、发展中起重要作用的细胞因子的调节作用。如:(1)中药可以调节炎症相关的细胞因子 IL-6 等,抑制肝细胞炎症反应;(2)升高 IL-10 等以调节肝细胞免疫,改善肝功能,抑制肝纤维化;(3)通过降低 resistin 水平,改善 IR,减少 NASH 发生;(4)降低 leptin 水平,缓解 leptin 抵抗、减轻高 leptin 血症,以抑制肝脂肪变性等环节共同实现的。加之现已证实玉苧胶囊中柴胡、三七等成分具有降脂作用,柴胡、郁金、猪苓等具有的保肝降酶作用,使玉苧胶囊表现出较好的临床疗效。这也体现了中药多靶点、多途径、多环节的特点。但由于本次研究中病例数有限,时间较短,研究结果仍待今后更大型的临床实验验证。另外,目前仍不能明确中药疗效来自何种或几种成分,何种作用机制占主导地位,何种作用机制是次要或继发的,这些问题都也有待进一步的实验研究结果来发掘。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 肝脏,2006,11(1):68-70.
- [2] 范建高,朱军,李建新,等. 上海市成年人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查[J]. 中华肝脏病学杂志,2005,13:83-88.
- [3] 戚清权,王福妹. 舒肝祛脂胶囊治疗脂肪肝 40 例[J]. 上海中医药杂志,2005,39(4):17-19.
- [4] Alwayn IP, Andersson C, Lee S, *et al*. Inhibition of matrix metalloproteinases increases PPAR-alpha and IL-6 and prevents dietary-induced hepatic steatosis and injury in a murine model[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006,291:1 009-1 011.
- [5] Luchman G, Promrat K, Kleiner DE, *et al*. Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006,4:1 048-1 052.
- [6] Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, *et al*. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12[J]. *Cytokine*, 2000,12:1 437-1 440.
- [7] Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, *et al*. Advances in alcoholic liver disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004,6(1):71-76.
- [8] 张瑞星,赵飞. 细胞因子与非酒精性脂肪性肝病[J]. 中国全科医学,2008,11(1B):91-93.
- [9] Weisberg SP, McCann D, Gesai M, *et al*. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003,112:1 796-1 808.

(收稿日期:2008-10-13;编辑:王蔚)