

酒精性肝病免疫机制及中药防治研究进展

秦海岚

上海中医药大学附属龙华医院药剂科 上海 200032

【摘要】 现阶段,酒精性肝病如何发病的原因尚未有明确说法,但是,临床实践中发现患者血液中有一种乙醇新陈代谢后与某些蛋白质整合后的物质,具有非特异性自免抗体。这种免疫复合物及多细胞因子是由患者体内的可溶性抗原结合形成的,多项临床数据证明,患者能进行自身免疫。据国内相关临床研究发现,现代中药复方可以治疗酒精性肝病。本文主要对酒精性肝病免疫机制及中药防治酒精性肝病的研究进程进行了探索研究,希望能为酒精性肝病类患者的治疗及其治疗技术的发展带来一些启发和参考。

【关键词】 酒精性肝病; 免疫抗体; 中药复方; 启发思考

引言

酒精性肝病主要是指长期大量酗酒所导致的肝脏疾病。脂肪肝只是它的早期临床表现,随着病情的不断深入发展,会渐渐变化为酒精性肝炎,随着炎症的逐渐发展,慢慢转为酒精性肝纤维化,最后发展为酒精性肝硬化^[1]。患者如果不引起注意,继续酗酒,则可诱发肝细胞发生坏死,最后发展成为肝功能衰竭。酒精性肝病的发病原理很复杂,在患者吸入乙醇后,引发其衍生物的新陈代谢,炎症是其发病主要诱因,它导致患者肌体内代谢紊乱、营养失衡,从而最后导致形成酒精性肝病。

临床证实,乙醇及其衍生产物在蛋白的诱导下会产生新的抗原,从而引起肝脏受损^[2]。所以,免疫机制对酒精性肝病发病能起到抑制作用,而中药却能预防治疗酒精性肝病。下面就酒精性肝病的免疫机制调节及中药防治酒精性肝病的相关研究具体进行论述。

一、酒精性肝病的免疫机制。

1、酒精性肝病内毒素与肝脏巨噬细胞的相互作用。

内毒素的脂多糖是引起酒精性肝病发病的主要元素。肠源性细菌、细菌脂多糖存在患者体内,而肝脏是清理这些炎性细菌的主要场所。肠源性内毒素主要依靠肝脏巨噬细胞来进行清理。

细菌脂多糖的清理则比较复杂,肝窦表面的CD14受体与它相结合,释放内源性细胞因子,让肝脏细胞坏死或者凋谢,进一步加深肝细胞受损程度。作为细胞表面锚定糖蛋白,LPS受体的信号传导需要需要TOLL样受体4参与。相关临床研究表明,正常生理情况下,肝窦表面的吞噬细胞不会引起肝脏炎性受损。作为病理元素之一的乙醇,在肠腔内转化为乙醛。乙醛导致肠腔上皮细胞的连接受损,让大肠道内屏障功能受损,让血液内的内毒素增加。内毒素与蛋白在肝窦内

进行整合,刺激肝脏释放出肝细胞,再与内毒素进行结合,形成炎性细胞和酸性细胞,进一步扩大炎症反应,加大肝脏受损程度。

2、细胞因子在酒精性肝病中的作用。

酒精性肝病的病理发展和体内的细胞因子关系紧密。相关研究表明,酒精性肝病最重要的特征就是细胞因子代谢发生^[3]。细胞因子主要有三种类型。炎症细胞因子是第一种类型,包含白细胞介素、肿瘤坏死因子等,它们可以刺激各种免疫细胞的生长和成熟,将肝窦表面的吞噬细胞激活,从而将更多的细胞因子释放出来,而发生肝内炎症反应,特别是肿瘤坏死因子和转生长因子的持续分泌,进一步加速了肝细胞的凋谢。第二种是细胞趋化因子,主要包括白细胞介素8及白细胞介素18等。它们诱发细胞因子进行转移和聚焦。趋化因子不断增加浓度,发现聚焦信号,引发细胞向趋化因子源处聚焦。白细胞介素8的水平能呈现酒精性肝病的发病进展,变化越高,肝细胞受损的程度越严重,它是酒精性肝病发展过程的重要预测性指标。肝窦表面的吞噬细胞不断发展则产生白细胞介素18,它可以诱导肝细胞进一步受损。内毒素就是因为白细胞介素18激活了肿瘤坏死因子和死亡受体配体介导的肝细胞毒性作用,也可造成肝细胞受损。第三,免疫调节细胞因子。它主要包括白细胞介素4、白细胞介素5、白细胞介素10等。通过它们对肝脏炎症和过敏反应进行调节。白细胞介素10能诱导外周耐受,并且有重要的免疫调节功能,对调控肝脏的肿瘤坏死因子以及抗拒肝细胞纤维化,都起到了十分重要的作用。

二、中药对酒精性肝病免疫机制的调节作用。

1、增强代谢活性,加强首过效应。

白藜芦醇是中药虎杖的重要成分,它能降低酒精性肝病大鼠肝脏发生的病理性变化,减小肝脏炎症反应,促进肝脏

内的酒精发生代谢反应,将乙醛排出,减小乙醛过多而引起的肝脏损伤。

茵陈清肝汤可以激活胃利尿激素来提高乙醇在患者体内的氧化速度,减小乙醇停留时间,抑制胃肠道吸收,加强首过效应,降低乙醇生物利用度,以达到进一步降低乙醇损伤肝细胞的作用。

2、抑制氧化应激,减轻肝脏损伤。

在患者过量饮酒后,大量的 ROS 被患者体内的乙醇诱发出来。在 ROS 的诱导下,肝脏的应激介导肝脏线粒体也受到损伤,增加了脂肪肝形成的速度。同时,长期酗酒会进一步造成慢性肝脏的损伤。

复方银杏叶胶囊的主要成分:从银杏中提取和刺梨,可以起到对细胞色素的活性表达进行抑制,将氧自由基的产生渠道进行阻断和清除患者体内氧自由基,有效减小氧化应激损伤度。

强肝胶囊治疗酒精性脂肪肝的临床研究发现,强肝胶囊组中的 ALT、AST 等数据均有不同程度的减小,肝纤维化数据也比对照组 ($P < 0.05$) 明显减小。这些都表明强肝胶囊对于抑制氧化应激反应^[4]和减小肝脏炎症反应均有明显临床效果。

3、将脂质过氧化功能进行抑制,加强抗氧化作用。

重楼与马鞭草混合提取物能够对抗酒精代谢过程中产生的大量游离自由基,降低肝脏氧化应激状态,保护肝脏膜系统,降低肝脏脂质过氧化,减少细胞损伤与细胞内容物的渗出,从而降低 ALT 与 AST。3、受试药物能够消除游离自由基,降低肝脏氧化应激状态,使 iNOS 水平下调,防止更强自由基的生成,从而减少自由基清除剂 SOD、抗脂质过氧化物 GSH 及 CAT 的消耗^[5]。

酢浆草总提取物,能有效改善大鼠肝脏功能。临床实验证明,酢浆草总提取物可以加强超氧化物酶活性,降低丙二醛含量,进一步降低氧自由基及过氧化氢的应激物,让肝细胞免受自由基伤害。

复方柔采泻酯方能将肝组织中的 SOD 活性进一步提升,将机体内丙二醛含量降低,以保持机体进一步氧化及抗氧化系统动态平衡。

在临床实验中发现,五田保肝液中含有 SOD、GSH-PS 成分,它们可以将超氧阴离子自由基清除,实现抗氧化,起到了保护肝脏免受损伤的重要作用。

4、抑制肠源性内毒素及相关因子对肝脏的损伤。

枳椇子总黄酮通过降低肿瘤坏死因子,增高白细胞介素 10 水平,达到抑制肝窦表面的吞噬细胞分泌细胞因子,降低肝脏胶原的合成与沉积,进一步抑制肝纤维化进程。

三七也可以对酒精性肝炎起到一定的抑制作用。它将肝组织 NF- κ B 活化功能进行抑制,弱化肿瘤坏死因子等细胞因子功能,减小乙醇引起的肝脏炎症和肝纤维化发展程度。

八味护肝胶囊,可以抑制肝脏释放转化生长因子及细胞因子,降低 TIMP1 含量,将 HSC 活化及 ECM 的产生和分泌进一步减小,抑制肝脏的纤维化程度。

5、中药的其它防护作用。

(1) 调节机体免疫。

根据飞利肝宁的动物实验证明,它能有效抑制血清和肝组织锌,升高蛋白,减小 TNF- α 表达,让 p-I κ B α 和 p-NF- κ B p65 蛋白表达降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论认为飞利肝宁胶囊能有效改善小鼠急性肝损伤,对酒精性肝病起到一定的保护作用。

还原清肝活血方能利用对 KC 表面 CD14、TLR4 受体进行控制,以减小炎症因子表达,进一步抑制乙醇对肝脏损伤,起到保护肝脏的作用。

(2) 改善营养失衡。

若过量饮酒,会增加患者热能,让患者没有食欲,患者体内缺乏营养元素,使得患者免疫功能降低,进一步加大肝脏受损程度。而护肝灵则能有效将患者机体内的高蛋白及维生素 E 含量提高,避免患者体内营养素消耗过大,起到减缓肝脏受损程度,保护肝脏的重要作用。

(3) 将保护性信号通路激活。

蛋白激酶的重要分型为 PKC- α ,它能激活肝脏保护功能。益肝降脂方中含有丰富的蛋白激酶,它将大鼠肝组织中的 PKC α 表达进行抑制,激发肝脏内源性保护功能,对酒精性脂肪肝起到了保护作用。

结语

综上所述,临床实践对免疫机制进行研究,可以对酒精性肝炎起到重要作用,而中药对防治酒精性肝炎治疗临床疗效显著。因此,通过对免疫机制的探究有利于治疗酒精性肝病的研究,而中药对防治酒精性肝病治疗也起到了独特的作用,可以通过减少内毒素水平、调节细胞因子、减轻氧化应激等多方面作用,从而达到保护肝脏受损的目的。因此,中

药对酒精性肝病免疫作用机制的作用有待进一步深入探究。

参考文献:

- [1] 酒精性肝病防治指南（2018 更新版）[J].实用肝脏病杂志,2018,21(2):170-176.
- [2] 王晚连,王伟,罗亚.酒精性肝病与免疫损伤的相关性探究[J].中国民族民间医药,2011,20(5):43-47.
- [3] 樊耀敏,薛挥.内毒素和细胞因子在酒精性肝病中的作用[J].现代生物医学进展,2009,9(08):1570-1572.
- [4] 吴军伟.强肝胶囊治疗酒精性脂肪肝的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(26):2898-2900.
- [5] 张宁.重楼与马鞭草提取工艺研究及对酒精性肝损伤大鼠的保护作用[D].吉林大学,2016.
- [6] 冯燕玲. 茶多糖对免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞与脾淋巴细胞免疫功能的影响[D].南昌大学,2015.
- [7] 周文君,缪虹雨,李萌,党延启,张莉,徐汉辰,季光.当飞利肝宁胶囊对急性肝损伤模型小鼠肝组织锌指蛋白 A20 表达及 NF- κ B 信号通路的影响[J].中医杂志,2020,61(22):2004-2009.
- [8] 郎涵,魏媚,汪静,等.葛黄颗粒对酒精性肝病模型大鼠的防治作用[J].重庆医学,2017,46(3):305-307.
- [9] 齐艳,彭金咏.酒精性肝病的中药干预[J].大连医科大学学报,2015,37(4):313-319.
- [10] 邱萍,李相.酒精性肝病发病机制研究的新进展 [J].中国药理学通报,2014,30(2):160-163.