

- chem, 2011, 354(1-2): 241-246
- 5 Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, *et al.* Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF - M [J]. J Pathol, 2004, 202(4): 463-475
- 6 Kingo K, Aunin E, Karelson M, *et al.* Expressional changes in the intracellular melanogenesis pathways and their possible role in the pathogenesis of vitiligo [J]. J Dermatol Sci, 2008, 52: 39-46
- 7 Saha B, Singh SK, Sarkar C, *et al.* Activation of the Mitf promoter by lipid-stimulated activation of p38 - stress signalling to CREB [J]. Pigment Cell Res, 2006, 19(6): 595-605
- 8 Manga P, Sheyn D, Yang F, Sarangarajan R, *et al.* A role for tyrosinase-related protein 1 in 4-tert-butylphenol-induced toxicity in melanocytes: implications for vitiligo [J]. Am J Pathol, 2006, 169: 1652-1662
- 9 Liu F, Fu Y, Meyskens FL Jr. Mitf regulates cellular response to reactive oxygen species through transcriptional regulation of APE-1/Ref-1 [J]. J Invest Dermatol, 2009, 129: 422-431
- 10 Quentin M, Stephane C, Jean-Philippe B, *et al.* TRP-2 specifically decreases WM35 cell sensitivity to oxidative stress [J]. Free Radic Biol Med, 2008, 44(6): 1023-1031

(收稿日期: 2012-07-18)

(修回日期: 2012-09-12)

非酒精性脂肪性肝炎患者肿瘤坏死因子- α 的变化及祛湿化痰方干预作用

李红山 冯 琴 应 豪 朱德东 李德周 傅琪琳

摘 要 **目的** 研究血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在非酒精性脂肪性肝炎患者中的意义及祛湿化痰方的干预作用。**方法** 选择非酒精性脂肪性肝炎患者 164 例, 随机分为两组, 其中祛湿化痰方组 82 例, 西药对照组 (多烯磷脂酰胆碱胶囊组) 82 例, 疗程均为 24 周, 并以 30 例健康体检者作为对照。观察祛湿化痰方组和西药对照组患者治疗前血清 TNF- α 含量较之正常对照组的变化, 并动态观察两组患者治疗前后血清 TNF- α 含量的变化, 通过血清 TNF- α 含量与 ALT、AST 活性及部分患者肝/脾 CT 值的相关分析探讨血清 TNF- α 在非酒精性脂肪性肝炎患者中的价值和意义。**结果** 祛湿化痰方组和西药对照组患者治疗前血清 TNF- α 含量较正常对照组均明显升高 ($P < 0.01$)。祛湿化痰方组治疗第 12 周时血清 TNF- α 含量即较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 第 24 周时进一步降低 ($P < 0.01$), 呈现一定的时间依赖性。西药对照组治疗第 12 周时血清 TNF- α 含量较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$), 第 24 周时明显降低 ($P < 0.01$)。祛湿化痰方组治疗第 12 周和 24 周时血清 TNF- α 含量均明显低于西药对照组 ($P < 0.01$)。血清 TNF- α 含量与血清 ALT、AST 活性呈显著正相关, 而与肝/脾 CT 值则无明显相关性。**结论** ①非酒精性脂肪性肝炎患者血清 TNF- α 含量明显升高, 在非酒精性脂肪性肝炎发病中具有重要意义; ②祛湿化痰方能明显降低非酒精性脂肪性肝炎患者血清 TNF- α 含量, 且呈现一定的时间依赖性。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎 肿瘤坏死因子- α 动态变化 祛湿化痰方

Changes of Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis and Its Intervention by Qushi Huayu Decoction. Li Hongshan, Feng Qin, Ying Hao, Zhu Dedong, Li Dezhou, Fu Qilin. Ningbo Number 2 Hospital, Zhejiang 315000, China

Abstract Objective To investigate the significance of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with non-alcoholic steatohepatitis and its intervention by Qushi Huayu Decoction. **Methods** Totally 184 patients with non-alcoholic steatohepatitis were randomized into Qushi Huayu Decoction group (82 cases) and comparison group (Polyene phosphatidyl choline group, 82 cases). The course of treatment was 24 weeks. And 30 healthy persons were used as controls. The changes of serum tumor necrosis factor- α content in the Qushi Huayu Decoction and comparison group patients before treatment were observed and compared to the normal control group. And changes in serum TNF- α content of the two groups patients before and after treatment were dynamic observed. The value and significance of serum TNF- α in patients with non-alcoholic steatohepatitis was studied through correlation analysis of serum TNF- α content, serum ALT, AST activity and liver/spleen CT value. **Results** Serum TNF- α content of patients in the Qushi Huayu Decoction group and comparison group before treatment were significantly increased compared to the normal control group ($P < 0.01$). The serum TNF- α content

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2009YA019)

作者单位: 315000 浙江省宁波市第二医院肝炎科 (李红山、应豪、朱德东、李德周); 201203 上海中医药大学肝病研究所 (冯琴、傅琪琳)

were reduced significantly in Qushi Huayu Decoction group ($P < 0.01$) at the first 12 weeks of treatment and further reduced ($P < 0.01$) at 24 weeks of treatment, rendering a certain time – dependent manner. The serum TNF – α content had no significant change in comparison group patients at the first 12 weeks of treatment ($P > 0.05$), yet reduced significantly ($P < 0.01$) at 24 weeks of treatment. The serum TNF – α content in Qushi Huayu Decoction group were significantly lower than that of the comparison group at 12 and 24 weeks of treatment ($P < 0.01$). Serum TNF – α content was positively correlated with serum ALT and AST activity, while there was no significant correlation between serum TNF – α content and liver / spleen CT value. **Conclusion** Serum TNF – α content significantly increased in patients with non – alcoholic steatohepatitis which probably played very important roles in pathogenesis of non – alcoholic steatohepatitis. Qushi Huayu Decoction could reduce serum TNF – α content in patients with non – alcoholic steatohepatitis, and render a certain time – dependent manner.

Key words Serum tumor necrosis factor – α ; Non – alcoholic steatohepatitis; Dynamic change; Qushi Huayu Decoction

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外过量饮酒和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂质沉积,分为单纯性脂肪肝及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎 (non – alcoholic steatohepatitis, NASH) 和脂肪性肝硬化^[1]。其发病机制目前尚不完全清楚,可能与胰岛素抵抗 (insulin resistant, IR)、脂肪细胞因子等因素相关^[2]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor – α , TNF – α) 是由单核 – 吞噬细胞分泌的一种低分子蛋白,有研究表明,其可通过扰乱脂肪因子的分泌而参与 IR 的发生发展^[3]。本研究以非酒精性脂肪性肝炎患者为观察对象,观察血清 TNF – α 变化同时,分析其变化与血清 ALT、AST 活性及肝/脾 CT 值的关系,结合祛湿化瘀方的干预效应以阐述血清 TNF – α 在非酒精性脂肪性肝炎发病中的重要意义。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2009 年 9 月 ~ 2011 年 12 月宁波市第二医院肝病科门诊的 164 例非酒精性脂肪性肝炎患者,随机分为两组,祛湿化瘀方组和西药对照组 (多烯磷脂酰胆碱组) 各 82 例,诊断标准参照 2006 年中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精肝病学组制定的非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[4]。取笔者医院健康体检者 30 例作为正常对照组。最终祛湿化瘀方组有 72 例,西药对照组有 73 例患者完成观察。祛湿化瘀方组中男性 57 例,女性 25 例,年龄 20 ~ 65 岁,患者平均年龄 44.6 ± 10.9 岁;西药对照组中男性 54 例,女性 28 例;患者年龄 22 ~ 65 岁,平均年龄 45.6 ± 11.2 岁。正常对照组 30 例为笔者医院健康体检者,男性 19 例,女性 11 例,平均年龄 44.9 ± 13.8 岁。两组患者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。
2. 纳入和排除标准:(1) 纳入标准:①符合非酒精性脂肪性肝炎诊断标准;②患者知情同意;③年龄在 18 ~ 65 岁。(2) 排除标准:①加用其他保肝、降酶药而影响疗效评价者;②年龄 > 65 岁,或 < 18 岁;③孕妇及哺乳期妇女。
3. 治疗方法:(1) 祛湿化瘀方组:予祛湿化瘀方 (基本方):茵陈 (安徽) 15g、虎杖 (江苏) 12g、田基黄 (江西) 12g、姜

- 黄 (四川) 9g、生山栀 (福建) 9g,水煎服,每日 1 剂,共煎药液约 200ml,分早晚两次饭后半小时服。连续服用 24 周。(2) 西药对照组:患者予多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗,由北京安万特有限公司生产,每次 456mg,每天 3 次。连续服用 24 周。
4. 观察指标和方法:血清 TNF – α :采用酶联免疫试剂盒测定,试剂盒购自上海非拓生物科技公司,治疗前、中、后各检测 1 次;血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血清门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血清谷氨酰转肽酶 (γ – glutamyl transpeptidase, GGT) 活性,全自动生化仪 Olympus AU2700 检测,治疗前、中、后各检测 1 次;部分患者 (祛湿化瘀方组和西药对照组分别有 59 例和 61 例患者) 肝/脾比值:CT 检查采用计算机 X 线断层摄影机 Prospeed,肝脏密度值/脾脏密度值即为肝/脾 CT 值,治疗前、后各检测 1 次。
5. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,取 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。多组间两两比较采用单因素方差分析 $S - N - K$ 检验 (q 检验)。相关分析采用 *Bivariate* 相关分析。
- 结 果
1. 非酒精性脂肪性肝炎患者血清 TNF – α 含量与正常对照组的比较:在药物干预治疗前,祛湿化瘀方组、西药对照组患者血清 TNF – α 含量均明显高于正常对照组 (q 分别为 15.74 和 16.38, $P < 0.01$),祛湿化瘀方组和西药对照组间血清 TNF – α 含量差异无统计学意义 ($q = 0.79, P > 0.05$) (表 1)。

表 1 非酒精性脂肪性肝炎患者血清 TNF – α 含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 TNF – α 含量 (ng/L)
正常对照组	30	9.81 ± 3.58
祛湿化瘀方组	72	$18.54 \pm 3.97^*$
西药对照组	73	$18.88 \pm 3.92^*$

与正常对照组比较, * $P < 0.01$

2. 两组患者治疗前后血清 TNF – α 含量的动态

变化比较:祛湿化痰方组患者治疗第 12 周时血清 TNF- α 含量即较治疗前明显降低($q = 5.17, P < 0.01$),治疗第 24 周时血清 TNF- α 含量进一步降低($q = 11.23, P < 0.01$),与第 12 周时血清 TNF- α 含量比较差异有统计学意义($q = 6.06, P < 0.01$)。西药对照组治疗第 12 周时血清 TNF- α 含量较治疗前无明显变化($q = 2.17, P > 0.05$),治疗第 24 周时显著降低($q = 4.34, P < 0.01$),与第 12 周时血清 TNF- α 含量比较差异无统计学意义($q = 2.18, P > 0.05$)。祛湿化痰方治疗第 12 周和 24 周时血清 TNF- α 含量均显著低于西药对照组(t 分别为 3.043 和 6.261, $P < 0.01$) (表 2)。

表 2 两组患者治疗前后血清 TNF- α 含量的动态变化比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	n	血清 TNF- α 含量		
		治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周
祛湿化痰方组	72	18.54 $\pm$ 3.97	15.87 $\pm$ 4.01 * *	12.75 $\pm$ 3.82 * *
西药对照组	73	18.88 $\pm$ 3.92	17.89 $\pm$ 3.96	16.89 $\pm$ 4.14 *

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与同期西药对照组比较, * $P < 0.01$

3. 血清 TNF- α 含量与血清 ALT 活性的相关性分析:相关分析结果显示:血清 TNF- α 含量与血清 ALT 活性在治疗前无明显相关性,在治疗第 12 周、第 24 周时呈显著正相关(r 分别为 0.464 和 0.195, $P < 0.05$);结合药物干预效应,对两组患者治疗前、中、后共计 435 例样本血清 TNF- α 含量与血清 ALT 活性进行相关性分析,结果显示:血清 TNF- α 含量与血清 ALT 活性呈显著正相关($r = 0.365, P < 0.01$) (表 3)。

表 3 血清 TNF- α 含量与血清 ALT 活性的相关性分析

时间	样本数	ALT(U/L)	血清 TNF- α 含量(ng/L)	
			相关系数(r)	P
治疗前	145	97.01 $\pm$ 30.90	0.012	> 0.05
治疗 12 周	145	68.55 $\pm$ 19.78	0.464	< 0.01
治疗 24 周	145	42.26 $\pm$ 7.34	0.195	< 0.05
合计	435	69.28 $\pm$ 37.01	0.365	< 0.01

4. 血清 TNF- α 含量与血清 AST 活性的相关性分析:相关分析结果显示:血清 TNF- α 含量与血清 AST 活性在治疗前和治疗第 24 周时无明显相关性,在治疗第 12 周时呈显著正相关($r = 0.624, P < 0.01$);结合药物干预效应,对两组患者治疗前、中、后共计 435 例样本血清 TNF- α 含量与血清 AST 活性

进行相关性分析,结果显示:血清 TNF- α 含量与血清 AST 活性呈显著正相关($r = 0.391, P < 0.01$) (表 4)。

表 4 血清 TNF- α 含量与血清 AST 活性的相关性分析

时间	样本数	ALT(U/L)	血清 TNF- α 含量(ng/L)	
			相关系数(r)	P
治疗前	145	61.45 $\pm$ 16.41	0.085	> 0.05
治疗 12 周	145	40.47 $\pm$ 10.39	0.624	< 0.01
治疗 24 周	145	34.99 $\pm$ 6.49	0.109	> 0.05
合计	435	45.64 $\pm$ 16.41	0.391	< 0.01

5. 部分患者血清 TNF- α 含量与肝/脾 CT 值的相关性分析:相关分析结果显示:血清 TNF- α 含量与肝/脾 CT 值在治疗前与治疗 24 周时均无明显相关性($P > 0.05$);结合药物干预效应,对两组患者治疗前、后共计 240 例样本血清 TNF- α 含量与肝/脾 CT 值进行相关性分析,结果显示:血清 TNF- α 含量与肝/脾 CT 值无明显相关性($P > 0.05$, 表 5)。

表 5 部分患者血清 TNF- α 含量与肝/脾 CT 值的相关分析

时间	样本数	肝/脾 CT 值	血清 TNF- α 含量(ng/L)	
			相关系数(r)	P
治疗前	120	0.67 $\pm$ 0.14	0.085	> 0.05
治疗 24 周	120	0.82 $\pm$ 0.17	0.109	> 0.05
合计	240	0.74 $\pm$ 0.17	0.124	> 0.05

讨 论

非酒精性脂肪性肝病是一种与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤^[5]。具体发病机制因其病因及其病理阶段不同而迥异,而“二次打击”学说则得到多数学者的认可。首次打击主要指肝细胞内的脂质积聚,此阶段主要表现为单纯肝细胞脂肪变性,通常可逆转。二次打击主要包括氧化应激、TNF- α 等细胞因子炎症损伤、肝星状细胞活化,导致肝细胞炎性坏死和纤维化^[6]。作为由单核-吞噬细胞分泌的一种低分子蛋白,生理状态下的 TNF- α 可调节机体免疫及代谢功能,对维持机体内环境的稳定及抑制各种致病因子具有重要意义。然而,作为一种炎性介质,若 TNF- α 产生过多,则会促进肝脏的炎症坏死和纤维化形成。有研究发现, TNF- α 可显著上调成熟脂肪细胞中 NYGGF4 基因的表达,抑制 3T3-L1 脂肪细胞 PEDF 的表达和分泌,在肥胖相关的胰岛素抵抗中具有重要意义^[7,8]。实验研究表明,脂肪肝大鼠的血清 TNF- α 水平明显

升高,与胰岛素抵抗及肝脏指数呈显著正相关^[9]。

本研究发现,在药物干预治疗前两组非酒精性脂肪性肝炎患者的血清 TNF- α 含量较正常组均明显升高,与以往相关研究结果相似,再次证实非酒精性脂肪性肝炎患者存在高 TNF- α 血症^[1,10]。相关分析结果显示:血清 TNF- α 含量与血清 ALT、AST 活性呈显著正相关,而与肝/脾 CT 值则无明显相关性。该结果对 TNF- α 在非酒精性脂肪性肝炎中的重要意义进一步提供了重要的证据。既往研究发现,由茵陈、虎杖、姜黄、栀子、田基黄组成的祛湿化瘀方有显著的防治实验性脂肪肝的作用,尤其是对模型组中显著升高的 TNF- α 水平,具有显著的抑制作用,本研究证实祛湿化瘀方能明显降低非酒精性脂肪性肝炎患者显著升高的血清 TNF- α 水平,并且具有一定的时间依赖性,效果优于多烯磷脂酰胆碱胶囊^[11]。

本文研究结果显示,非酒精性脂肪性肝炎患者血清 TNF- α 含量与肝损伤指标 (ALT、AST) 均有显著相关性,而与象征脂肪肝程度的肝/脾 CT 值则无明显相关性。该结果在一定程度上提示脂肪肝的炎症损伤程度与脂肪肝程度不呈正比,可能有肝脏脂质沉积外的其他因素在参与非酒精性脂肪性肝炎患者的炎症损伤,具体有待今后进一步研究。

参考文献

- 1 王玉淦,安雅臣,陈志全,等. 血清瘦素、肿瘤坏死因子- α 水平及胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(3): 188-190

- 2 张宝,蒋建华,肖永康,等. 脂肪肝患者 A-FABP 与胰岛素抵抗关系[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(5): 566-567
- 3 Kim KY, Kim JK, Jeon JH, et al. C-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF- α in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327(2): 460-467
- 4 中华医学会肝病病学分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]. 中华肝病杂志, 2006, 14(3): 161-163
- 5 Williams R. Global challenges in liver disease[J]. Hepatology, 2006, 44(3): 521-526
- 6 Lalor PF, Faint J, Aarbodet Y, et al. The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis, 2007, 27(2): 173-193
- 7 赵亚萍,王加林,蔡友群,等. NYGGF4 基因在人前体脂肪细胞分化过程中的表达及肿瘤坏死因子 α 对其调控的研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(1): 69-72
- 8 夏伟,杨淑敏,罗梅,等. 肿瘤坏死因子 α 抑制 3T3-L1 脂肪细胞色素上皮炎衍生因子的表达和分泌[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(11): 1285-1287
- 9 王文平,王佑民,王丽萍. 肥胖大鼠非酒精性脂肪肝与血清脂联素和肿瘤坏死因子 α 的关系及吡格列酮干预[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(2): 265-268
- 10 刘静,施军平. 非酒精性脂肪性肝炎和免疫发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(5): 339-341
- 11 张慧,冯琴,李红山,等. 祛湿化瘀方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠组织蛋白酶 B 和肿瘤坏死因子 α 表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 628-633

(收稿日期:2012-09-09)

(修回日期:2012-09-26)

股骨柄假体与骨固定界面三维有限元模型的构建及其生物力学意义

蔡春元 李永奖 张美超 林瑞新 张力成 杨国敬 钟世镇

摘要 目的 探讨非骨水泥型人工髋关节假体柄-骨固定界面三维有限元模型的构建方法及其生物力学意义。**方法** 选用股骨标本和股骨柄假体,分别行薄层 CT 扫描,保存断层扫描图像。将 CT 扫描数据以 Dicom 格式导入 Mimics 软件,进行灰度阈值调整、区域分割后,重建两者的三维模型,并模拟髋关节置换术进行装配。股骨体内腔与股骨柄之间定义为面-面接触关系,在 Freeform 软件中对各模型铺面处理后以 IGES 格式导入有限元分析软件 Ansys 中,采用十结点 solid 185 单元进行网格划分,选择人体 45% 步态相模拟人体攀爬楼梯工况,分析相应的 von Mises 应力分布情况以及界面接触压力、磨擦应力和相对滑动

基金项目:浙江省科技计划基金资助项目(2009C33144);温州市科技计划基金资助项目(Y20090274);瑞安市科技计划基金资助项目(201102033)

作者单位:325200 温州医学院附属第三医院骨科(蔡春元、李永奖、林瑞新、张力成、杨国敬);南方医科大学生物力学研究室(张美超、钟世镇)

通讯作者:李永奖,电子信箱:jointlyj@126.com