

- from clone to clinic[J]. *Curr Mol Med*, 2007, 7(7): 619-637.
- [3] Hwang DM, Kundu JK, Shin JW, et al. Cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid down-regulates phorbol ester-induced NF-kappa B activation and subsequent cox-2 expression in hairless mouse skin by targeting I kappa B kinase and PI3K-AKT[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(2): 363-371.
- [4] Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, et al. IFN-gamma protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kappa B activation[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 7385-7394.
- [5] O'Brien G, Shields CJ, Winter DC, et al. Cyclooxygenase-2 plays a central role in the genesis of pancreatitis and associated lung injury[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(1): 126-129.
- [6] Dlugosz JW, Andrzejewska A, Nowak K, et al. The cumulative effect of nuclear factor-kappa B(NF-kappa B) inhibition and endothelins in early cerulein-induced acute pancreatitis in rats[J]. *Rocz Akad Med Bialymst*, 2005, 50: 230-236.
- [7] Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate reduced oxidative injury in caerulein-induced pancreatitis in mice; the involvement of NF-kappa B translocation and apoptosis activation[J]. *Eep Biol Med*, 2008, 233(6): 741-752.
- [8] Satoh A, Satoh A, Gukovskaya AS, et al. Ethanol sensitizes NF-kappa B activation in pancreatic acinar cells through effects on protein kinase C-epsilon[J]. *Am J Physiol*, 2006, 291(3): G432-G438.
- [9] Long J, Song N, Liu XP, et al. Nuclear factor-kappa B activation on the reactive oxygen species in acute necrotizing pancreatic rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(27): 4277-4280.
- [10] Uwe S. Anti-inflammatory interventions of NF-kappa B signaling: potential applications and risks[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(8): 1567-1579.
- [11] Rakonczay Z, Jármy K, Kaszaki J, et al. NF-kappa B activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34(6): 696-709.
- [12] Baumann B, Wagner M, Aleksic T, et al. Constitutive IKK2 activation in acinar cells is sufficient to induce pancreatitis in vivo[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1502-1513.
- [13] Zhao YF, Zhai WL, Zhang SJ, et al. Protection effect of triptolide to liver injury in rats with acute necrotizing pancreatitis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(4): 604-608.
- [14] Ramudo L, Manso MA, De Dios I. Biliary pancreatitis-associated ascitic fluid activates the production of tumor necrosis factor-alpha in acinar cells[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1): 143-148.
- [15] Elfar M, Gaber LW, Sabek O, et al. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: relevance to clinical disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2007, 87(6): 1325-1340.
- [16] Leung PS, Chan YC. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(1): 135-165.
- [17] Satoh A, Masamune A, Kimura K, et al. Nuclear factor kappa B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2003, 26(4): 350-356.
- [18] O'Reilly DA, Roberts JR, Cartmell MT, et al. Heat shock factor-1 and nuclear factor-kappaB are systemically activated in human acute pancreatitis[J]. *JOP*, 2006, 7(2): 174-184.
- [19] Satoh A, Gukovskaya AS, Nieto JMC, et al. PKC-delta and -epsilon regulate NF-kappa B activation induced by cholecystokinin and TNF-alpha in pancreatic acinar cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(3): G582-G591.
- [20] Xu S, Chen C, Wang WX, et al. Crucial role of group II A phospholipase A2 in pancreatitis-associated adrenal injury in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 15, 206(2): 73-82.
- [21] Yang R, Uchiyama T, Alber SM, et al. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(7): 1453-1459.

(收稿日期: 2011-11-03 修回日期: 2011-12-19)

慢性每日头痛研究进展

李雪莲 综述, 周冀英 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词: 头痛症; 紧张性头痛; 流行病学; 危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1021-04

慢性每日头痛(chronic daily headache, CDH)是一组每天或几乎每天发生的头痛,其定义为平均每月发作大于或等于

15 d,持续3个月以上的头痛。CDH可为原发性头痛,其病因和发病机制至今仍不十分明确,也可继发于某些颅内或全身性

器质性病变。CDH 包括了多种头痛类型而非一个独立的头痛诊断。目前,大多数研究者仍采用 Silberstein 等关于 CDH 的分类,即原发性 CDH 主要包括慢性偏头痛(chronic migraine, CM)、慢性紧张型头痛(chronic tension-type headache, CTTH)、新发每日持续性头痛(new daily-persistent headache, NDPH)和持续性偏侧头痛(hemicrania continua, HC)。近年来,药物过度使用性头痛(medication overuse headache, MOH)也受到了越来越多的关注,它主要是因规律过度使用止痛药后出现的频繁发作的头痛,也是 CDH 主要类型之一。由于 CDH 的病程较长,反复发作,对治疗不敏感,常导致药物过度使用及精神共患病的发生等情况,严重地影响了患者的劳动能力和生活质量,增加了患者的残疾率及家庭、社会负担,目前已成为一个重要的公共卫生问题。在临床工作中,CDH 往往以原发性为主,继发性 CDH 的诊断需明确导致慢性头痛的病因,其治疗相对较为简单,以对因和对症治疗为主。因此,本文主要对原发性 CDH 的患病情况、危险因素、诊断和治疗等方面作一综述。

1 CDH 的流行病学

尽管大多数流行病学调查因研究时期和研究人群的不同对 CDH 的定义都有不完全相同的标准,但 CDH 在人群中的患病率相对较为一致。近年来国内外对 CDH 患病率研究的情况,根据患者群的不同,可分为一般人群、儿童青少年及老年人中 CDH 患病率的研究。根据流行病学调查结果显示,CDH 在一般人群中总患病率约为 3%~5%,而儿童青少年相对较低,约为 1%~2%,老年人和总的人群患病率相似。CDH 患者中多以 CM 和 CTTH 为主,并以女性较为多见^[1-6]。

近年来关于 CDH 发病率的研究相对较少。2003 年 Scher 等^[7]的一项研究显示,在美国 18~65 岁发作性头痛患者中 CDH 的一年发病率约为 3%,而 2004 年德国 Katsarava 等^[8]的一项基于临床偏头痛患者的研究显示,CDH 的发病率为 14%。两项研究结果的差异可归因于研究的特定人群不同。

2 CDH 的病理生理机制

CDH 的病理生理机制至今仍不十分清楚,可能与以下因素相关:中枢神经系统的功能异常;三叉神经感觉系统反复激活导致疼痛阈值降低;外周及中枢的致敏;中脑导水管周围灰质的功能障碍;降钙素基因相关肽及其他神经递质表达异常;遗传易感性等。

3 CDH 的危险因素

CDH 由发作性头痛发展而来,而一些因素可影响发作性头痛的慢性化进程。在许多流行病学和遗传学研究的基础上,这些因素被学者们分为不可干预与可干预的两类,前者包括年龄、性别、教育水平及社会经济地位等;后者包括肥胖、打鼾、药物过度使用及应激生活事件等,人为的干预这些因素可降低慢性每日头痛的发病率并改善其预后。

3.1 性别、社会经济地位及教育水平 在 CDH 的危险因素中,女性和较低的教育水平是学者们普遍公认的危险因素。社会经济地位和教育水平较低的人群中 CDH 的患病率更高,两者呈负相关,教育水平在中学以下的人群其 CDH 发病率是大学教育水平人群的 3 倍以上($OR=3.56[2.3\sim5.6]$)^[7]。

3.2 肥胖与打鼾 Scher 等^[7]的研究发现,肥胖(体质质量指数大于或等于 30)是 CDH 的危险因素($OR=5.53, [1.4\sim21.8]$)。同时,有研究也发现,与正常体质量组相比,肥胖组人群患 CDH 的比例更高($OR=1.5, [1.1\sim2.1]$)。治疗肥胖并维持正常体质量可以改善 CDH 预后。有学者研究发现,打鼾

在头痛人群中更容易发生。在另一研究中^[9],校正了性别、年龄等因素,慢性每日头痛患者与对照人群相比习惯性打鼾者更常见($OR=3.3, P<0.05$),表明打鼾是慢性每日头痛的独立危险因素。

3.3 头颈外伤与其他疼痛综合征 Scher 等报道了头部外伤是引起 CDH 的一个重要的危险因素。在美国人群中^[10],有 20%的男性患者报道在 CDH 发生前有头颈外伤史。有证据表明,CDH 易与其他疼痛综合征共存。挪威的一项研究显示^[11],CDH 患者比非 CDH 患者肌肉骨骼疼痛综合征的危险更高($OR=4.6, [1.0\sim5.3]$)。美国的研究表明^[7],大于 40 岁的 CDH 患者较发作性头痛患者更易患关节炎($OR=2.41, [1.8\sim3.3]$)。

3.4 精神共患病与应激生活事件 有学者对头痛门诊 630 例 CDH 患者的研究表明,有 61%的患者有抑郁症。Juang 等^[12]在头痛门诊不同类型的 CDH 患者中发现 CM 患者较 CTTH 患者更易发生抑郁症(70%:59%, $P=0.062$),CM 患者焦虑症的发生率也更高($OR=2.2, P=0.005$);女性患者也较男性更多见。在台湾 122 位 CDH 患者 2 年的随访研究中,多变量分析表明重度抑郁症是 CDH 持续存在的独立预测因子^[13]。Scher 等^[14]认为应激生活事件比如搬迁、亲人去世、离婚等都是 CDH 的重要危险因素。

3.5 药物过度使用 有研究表明人群中大约有 1/3 的 CDH 患者存在药物过度使用^[15]。在社区调查中发现,约 30%的 CDH 患者存在过度使用止痛剂,而发作性头痛患者的上述比例仅 10%~12%。在头痛门诊中约 80%的 CDH 患者有过度服用止痛剂的情况。Scher 等^[16]的一项病例对照研究发现,CDH 患者较对照组人群使用咖啡因的情况更常见,咖啡因及含有咖啡因的非处方药是小于 40 岁的女性患 CDH 的危险因素。Scher 等^[7]的另一研究表明使用阿片类药物有 2 倍以上的 CDH 患病风险($OR=2.37, [1.1\sim4.9]$)。美国的一项研究发现巴比妥类和阿片类药物可以增加 CDH 的患病风险^[17],非甾体类抗炎药(NSAIDs)与曲普坦类药物会增加高频发作性偏头痛(每月头痛 10~14 d)向 CM 转化的风险,而对低频发作性偏头痛(每月头痛小于 10 d)无明显影响。可见药物过度使用在头痛的慢性化进程中起着重要作用。然而,一些学者认为过度服用止痛药是慢性头痛的结果,因为有的人过度服用止痛剂却没有发展成为 CDH,而一些国家很少有止痛剂过度使用,但 CDH 依然存在。因此,目前还不清楚过度服用止痛剂是慢性头痛的原因还是结果,这在国际上仍是一个有争议的问题。

4 CDH 的诊断

2004 年国际头痛疾病分类第 2 版(International Classification of Headache Disorders, Second Edition, ICHD-II)中已经纳入了 CDH 主要类型包括 CM、CTTH、NDPH、HC 及 MOH 的具体诊断标准^[18]。然而,在此后的临床实践和研究中发现,CM 和 MOH 的诊断标准过于严苛,专家学者们对此提出了很大争议。在头痛慢性化的过程中,使用止痛药或合并精神共患病等情况往往使很多 CM 患者的临床特征不再典型,导致很大一部分患者不能得到有效诊断。ICHD-II 中 MOH 的诊断标准要求(在停药 2 个月后头痛缓解或恢复到先前的头痛类型才能确诊 MOH,之前只能诊断为可能 MOH 和可能的原发头痛类型,这在临床实践中的适用性并不强。因此,在大量临床研究的基础上,国际头痛协会(International Headache Society, IHS)于 2006 年对 CM 和 MOH 的诊断标准进行了修订,对其诊断放宽了要求,以满足临床实践和科学研究的需要。2006

年修订的 MOH 诊断标准中不再需要 2 个月的停药期以观察头痛是否改善,患者只要满足每月头痛天数大于或等于 15 d,规律过度用药超过 3 个月,过度用药期间头痛进展或明显加重就可诊断为 MOH。尽管有的学者提出过其他的诊断标准^[19],但并没有太多的临床诊断试验证实其有较好的适用性,因此,没有得到大部分人的认可。

5 CDH 的治疗

CDH 以往的治疗重点是急性止痛和预防性药物治疗,而目前的治疗更加重视综合性和个体化的治疗方案。这要求临床工作者全面评估患者的原发头痛类型、诱发因素、共存疾病和药物使用等情况,从各个可干预的方面给予治疗,主要包括停用过度使用的药物、预防性治疗、共患病治疗、行为治疗和避免诱发因素等。由于 CDH 反复频繁发作,常导致药物过度使用,因此首先必须停用一切引起 MOH 的药物,停药期间给予患者过渡治疗以改善头痛和戒断症状,并在过渡治疗的早期开始预防用药。某些类型的 CDH 可用特效药(如持续性偏侧头痛对吲哚美辛治疗有效)进行控制。目前预防用药主要包括抗抑郁药、抗癫痫药、 β -受体阻断剂、钙离子拮抗剂、 α_2 -肾上腺受体激动剂和肉毒素 A 等,这些药物在临床试验中均被证实可有效改善头痛。CDH 常与多种疾病并存,如抑郁、焦虑、睡眠障碍、肥胖、高血压等,均应给予相应治疗。同时应避免诱发头痛的因素,识别 CDH 的危险因素,及早预防和干预。行为治疗如保证足够的睡眠,规律的体育锻炼,戒烟酒等也有助于减少头痛发作。一些研究报道松弛疗法、生物反馈疗法和理疗等也有一定的治疗效果^[20]。

6 CDH 的预后

一些研究证据表明,通过药物治疗或对 CDH 的一些危险因素进行干预,可以使 CDH 的发作频率降低。前面提到的美国一项研究^[7],有 57% 的 CDH 在以后的随访研究中转变为发作性头痛(<180 天/年),而教育水平高、已婚、年龄越大的女性患者更容易得到缓解。在台湾的研究有相似的结果,约 65% 的 CDH 在 2 年的随访研究中转变为发作性头痛(<15 天/月)。其缓解的比例在台湾老年人中较低(33%)^[6]。Wang 等^[13]在青少年中的研究表明,1 年后有 60% 的 CDH 患者转变为发作性头痛,而 2 年后达 75% 的缓解比例。从以上的数据可以看出,CDH 人群的波动性很大,1 年的缓解比例可能达到 50% 或以上,可见积极正确的干预措施可以使患者获得相对较好的预后。

7 结 语

CDH 是神经科门诊特别是头痛专科门诊常见的头痛类型,其对患者的生活和工作造成了严重影响。CDH 多由发作性头痛转化而来,正确识别其危险因素对头痛的防治有很重要的意义。努力提高全民的教育文化水平和社会经济水平,鼓励人们采取健康的生活方式,维持正常的体质量,避免治疗过程中的药物过度使用并同时治疗肥胖、睡眠障碍及精神共患病等相关疾病,将有效降低慢性每日头痛的发病率,提高其治疗效果。

参考文献:

[1] Wiendels NJ, Neven AK, Rosendaal FR, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26 (12): 1434-1442.

[2] Deleu D, Khan MA, Al Shehab TA. Prevalence and clinical

characteristics of headache in a rural community in Oman [J]. *Headache*, 2002, 42(10): 963-973.

- [3] Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, et al. Headache prevalence among adolescents—the German DMKG headache study [J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(4): 347-354.
- [4] Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in adolescents. Prevalence, impact, and medication overuse [J]. *Neurology*, 2006, 66(2): 193-197.
- [5] Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70(3): 377-381.
- [6] Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up [J]. *Neurology*, 2000, 54(2): 314-319.
- [7] Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study [J]. *Pain*, 2003, 106(2): 81-89.
- [8] Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine [J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 788-790.
- [9] Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache [J]. *Neurology*, 2003, 60(8): 1366-1368.
- [10] Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, et al. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study [J]. *Neurology*, 2007, 69 (11): 1169-1177.
- [11] Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway [J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(5): 527-533.
- [12] Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes [J]. *Headache*, 2000, 40(10): 818-823.
- [13] Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study [J]. *Neurology*, 2007, 68(8): 591-596.
- [14] Scher AI, Stewart WF, Buse D, et al. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(8): 868-876.
- [15] Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes [J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(6): 483-490.
- [16] Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population based study [J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2022-2027.
- [17] Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study [J]. *Headache*, 2008, 48(8): 1157-1168.
- [18] Headache classification subcommittee of the international

headache society. The international classification of headache disorders[J]. Cephalalgia, 2004, 24(Suppl 1): 9-160.

- [19] Manzoni GC, Torelli P. Proposal for a new classification of chronic headache[J]. Neurol Sci, 2010, 31(Suppl 1): S9-S13.

· 综 述 ·

姜黄素防治肝纤维化作用机制的研究进展

李志强¹综述, 曹文富²审校

(1. 黔东南民族职业技术学院, 贵州凯里 556000; 2. 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科 400016)

关键词:姜黄素; 肝硬化; 作用机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1024-03

姜黄是姜科姜黄属多年生草本植物, 姜黄属活血药, 始载于《新修本草》, 主心腹结积, 下气, 破血, 消痈肿, 中医认为具有活血化瘀、行气止痛的作用。姜黄素是姜黄发挥药理作用的主要有效成分, 现代药理研究证明, 姜黄素具有抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗凝、降脂、抗肿瘤等多种作用。近年来姜黄素的保肝研究日益深入, 受到国内外学者的广泛关注。本文综述了姜黄素对肝纤维化的多途径防治作用。

1 姜黄素与致肝纤维化生长因子

1.1 转化生长因子- β (TGF- β) TGF- β 能促进肝星状细胞(HSC)激活, 增加细胞外基质(ECM)合成, 同时又可抑制ECM的降解, 是肝纤维化重要的始动因子之一^[1], TGF- β_1 还可通过抑制肝细胞再生、诱导肝细胞凋亡等途径调节肝纤维化的进程, 与肝纤维化密切相关。舒建昌等^[2]采用四氯化碳(CCL₄)诱导建立大鼠肝纤维化模型, 用姜黄素进行干预, 结果显示姜黄素组肝组织中 TGF- β_1 表达明显低于模型组, 从而表明姜黄素可通过抑制 TGF- β_1 的过度表达预防肝纤维化。郑旭锐等^[3]对二甲亚硝胺(DMN)诱导的肝纤维化大鼠模型研究发现姜黄素能够降低肝组织中 TGF- β_1 mRNA 的表达, 减少 TGF- β_1 的生成而发挥抗肝纤维化作用。Wu 等^[4]研究也表明姜黄素可以抑制 CCL₄ 诱导的高水平 TGF- β_1 的表达及核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性, 减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)的表达, 并增加白细胞介素-10(IL-10)的含量而防治肝纤维化。临床研究还发现慢性乙型肝炎患者血清 TGF- β_1 随病情发展逐渐升高, TGF- β_1 与透明质酸(HA)Ⅲ型前胶原蛋白(PC-Ⅲ)水平呈正相关, 而 HA 及 PC-Ⅲ是判断肝纤维化程度的重要参考指标, 提示血清 TGF- β_1 水平与肝纤维化有密切相关性^[5]。

1.2 结缔组织生长因子(CTGF) CTGF 是 TGF- β 的下游效应介质, 能促进 HSC 的迁移、增殖与活化, 从而促进成纤维细胞的增殖和 ECM 的产生, 诱导纤维化的产生^[6]。CTGF 具有执行致纤维化作用, 在纤维化发生的过程起关键性作用, 是肝脏疾病中扳动纤维化产生的“总开关”^[7]。动物实验表明姜黄素可以有效地减轻肝纤维化大鼠的损伤及纤维化程度, 其机制可能与抑制肝组织内 CTGF 表达有关^[8]。姜黄素还可减弱 NF- κ B 诱导的 HSC 的活化^[9], 在体外能抑制肝星状细胞株的生长及细胞 CTGF 的表达^[10], 从而发挥预防肝纤维化的作用。

1.3 血小板源生长因子-B(PDGF-B) PDGF 主要由血小板、淋巴细胞、单核巨噬细胞等产生, 为现知最强烈的促 HSC 增殖

- [20] Garza I, Schwedt TJ. Diagnosis and management of chronic daily headache[J]. Semin Neurol, 2010, 30(2): 154-166.

(收稿日期: 2011-11-02 修回日期: 2011-12-09)

因子, 在肝纤维化的发生过程中发挥重要作用。HSC 表面有 PDGF-BB 受体, 与 PDGF-BB 有较强的亲和力, 肝损伤时, 受刺激分泌的 PDGF-BB 可促进 HSC 的增殖, 从而促进肝纤维化的发生发展。研究发现姜黄素可以抑制肝纤维化模型大鼠肝组织中 PDGF-B 的表达而抗肝纤维化^[11]; 体外实验亦证实不同浓度的姜黄素干预 HSC 细胞后 PDGF-BB、PDGFR β 表达降低, 且有一定的剂量依赖性^[12]。

1.4 血管内皮生长因子(VEGF) VEGF 由枯否细胞和 HSC 受炎性细胞因子激活后而产生, 可促进肝窦内皮细胞和毛细血管内皮细胞的增殖, 从而导致肝窦基底膜的形成, 内皮细胞筛孔消失, 造成肝组织微循环障碍, 肝组织缺血缺氧, 进而引起过度氧化应激, 最终促进肝纤维化的形成与发展。骆忠华和徐标^[13]研究发现, 姜黄素可呈剂量依赖性的抑制肝组织中 VEGF 的表达, 降低肝组织氧化应激水平而发挥抗肝纤维化作用。Corpechot 等^[14]研究显示, 二乙基亚硝胺(DEN)诱导的鼠肝纤维化模型中肝纤维化严重程度与肝组织缺氧和血管生成呈高度相关, VEGF 的表达随肝脏微血管密度和肝纤维化严重程度的增加而增加, 提示 VEGF 在促进肝纤维化的形成过程中发挥重要作用。

2 姜黄素与 HSC

HSC 是位于肝窦 Disse 间隙的一种间质细胞, 肝损伤后可发生表型转变, 同时大量增殖并产生各种细胞外基质, 因此目前普遍认为 HSC 在肝纤维化发生发展中起重要作用。体外研究发现, 姜黄素可以呈剂量依赖性的抑制 HSC 的增殖并促进其凋亡^[15]; 在基因水平上, 姜黄素可能通过上调促凋亡相关基因 Fas、P53 表达, 下调抑凋亡基因 bcl-2 表达而发挥诱导 HSC 凋亡的作用; 杨伟峰等^[16]以 HSC 为靶细胞, 探讨联用姜黄素和阿米洛利对 HSC 增殖及分泌细胞外基质的影响, 结果表明在 12.5~20 μ mol/L 浓度范围内, 姜黄素和阿米洛利剂量依赖的抑制 HSC 的增殖, 并程度不等的抑制 HSC 分泌型胶原、HA 和层粘连蛋白(LN), 且合用组的抑制作用优于单用组, 提示姜黄素具有抗肝纤维化作用, 且在细胞水平上和阿米洛利有协同效应。成杨等^[17]观察姜黄提取物(姜黄素)对大鼠 HSC 增殖与活化的影响, 结果也发现姜黄素可以剂量依赖性的抑制大鼠 T6 HSC 株的增殖, 并降低细胞表达 α 平滑肌肌动蛋白的水平。国外研究表明姜黄素还可通过阻断葡萄糖转运蛋白-4 的移位^[18], 增加葡萄糖激酶活性, 从而抑制瘦素诱导的高血糖对 HSC 的促增殖作用。