

专题——慢性肝脏疾病防治的基础与临床研究

中医药治疗非酒精性脂肪性肝病优势与展望

胡 义 扬

(上海中医药大学附属曙光医院,上海中医药大学肝病研究所,上海高校中医内科学 E-研究院,教育部肝肾疾病病证实验室,
上海市中医临床重点实验室,上海,201203)

摘要 目前非酒精性脂肪性肝病的西医治疗手段与不断升高的发病率呈不相吻合的趋势。在临床治疗中,中医药占重要一席之地。作者认为,中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的主要优势点在于:1)临床运用广泛且具疗效;2)中药多途径的治疗效应与疾病的复杂机理相对应;3)抑制炎症、保肝降酶效应显著。并在如何开展临床研究;从调节肠道菌群、抗肝纤维化、以及中药组方复方方面开展基础研究提出了设想和展望。

关键词 非酒精性脂肪性肝病,中医药;优势;展望

Advantages and Prospects of Traditional Chinese Medicine in Treating Nonalcoholic fatty liver disease

Hu Yiyang

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Currently, there is a mismatch between the limited treatments of western medicine and the rising incidence rate of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Traditional Chinese Medicine (TCM) is now playing an important role in the clinical treatment of liver diseases including NAFLD. In this article, we review the main advantages of TCM in treating NAFLD as follows: 1) TCM is widespread used and shown the efficacy in clinic; 2) The multi-path effect of TCM corresponds to the complicated pathogenesis of diseases; 3) TCM has remarkable effect in inhibition of inflammation as well as in reducing enzymes and protecting liver. We also put forward suggestion and prospects in both clinical and basic research on regulating intestinal flora, anti-fibrosis and the compound prescription of TCM.

Key Words Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Traditional Chinese Medicine, Advantages, Prospect

中图分类号: R256.49 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.001

非酒精性脂肪性肝病 (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 是遗传——环境——代谢应激相关性肝病,包括单纯性脂肪肝 (Nonalcoholic Fatty Liver, NAFL) 及由其演变的脂肪性肝炎 (Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH) 和肝硬化。目前,NAFLD 是欧美等西方发达国家肝功能酶学异常和慢性肝病最常见的原因。在我国,由于生活习惯与饮食结构的改变,发病率呈逐年上升趋势。因 NAFLD 具有高患病率、低龄化发病趋势、慢性进展经过、对心血管事件发生的影响以及可诱发肝癌等特点,越来越显示其临床重要性。NAFLD 的防治尚缺乏理想的治疗药物。中医药作为我国治疗疾病的常用手段,在 NAFLD 临床运用比较普遍,中医药凭借其独特的理论体系以及临床疗效优势,结合现代研发手段,势必在 NAFLD 这一复杂性代谢性疾病的治疗中发挥越

来越重要的作用。笔者就中医药治疗 NAFLD 展开述评与展望。

1 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的主要优势点

1.1 临床运用广泛且具疗效 现代医学目前对 NAFLD 尚无特效的治疗药物。除了生活方式干预、胰岛素增敏剂、抗氧化剂等西药治疗^[1]之外,中医药也是我国 NAFLD 患者主要治疗方法之一。中成药、院内制剂、经验方、辨证论治等也为患者提供了多种运用形式。除了壳脂胶囊首个上市治疗 NAFLD 的中成药外,当飞利肝宁等中成药都将“脂肪肝”列为新的适应证。一些常用保肝中成药如垂盆草冲剂、五味子制剂、甘草提取物等虽然并未明确将“非酒精性脂肪性肝病”纳入适应证,但由于经临床实践反复证实的抗炎保肝效应,也常被医生运用于 NAFLD 患者的治疗。除中成药外,院内制剂、经验方或辨证治

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81374031,81173404)

作者简介:胡义扬(1962—),男,博士,研究员,主要从事中医药防治慢性肝病的研究,地址:上海市浦东新区张衡路 528 号曙光医院肝病研究所,邮编:201203,电话:(021)20256526,E-mail:yyhuliver@163.com

疗汤药 NAFLD 在医院特别是中医医院中运用广泛。虽然因正规 RCT 临床研究证据的缺乏将这些药物的正性影响局限于较小的范围之内,但它们疗效总体上还是得到广大患者的认可。

上海市胆宁片临床实验协作组开展了胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病的多中心随机对照临床实验,并设优思弗对照,研究结果显示 3 个月的胆宁片治疗对于改善临床症状、ALT、血脂和影像学的有效率分别为 85.8%、78.2%、39.6% 和 34.0%;且胆宁片对体重指数、肝区不适的改善作用优于优思弗^[2-3]。最近季光研究团队有关中药复方降脂颗粒对 224 例 NAFLD 患者临床疗效及安全性的多中心、随机、安慰剂对照观察研究表明:与安慰剂相比,降脂颗粒可显著升高 NAFLD 患者 CT 肝脾密度比(0.74 ± 0.21 to 0.99 ± 0.24 vs 0.79 ± 0.18 to 0.85 ± 0.27)、降低体重指数(BMI)($P < 0.05$);对血 TC、TG 无明显影响;用药组无严重不良事件发生,研究为该经验方治疗 NAFLD 的疗效及安全性提供了较高级别的循证医学依据^[4]。

单药、药物组分或成分由于成分相对清晰、质量相对可控,与复方相比在临床研究中有其优势的方面。其中有关绿茶、绞股蓝及小檗碱的研究是近年来的重要成果。2013 年 Ryuichiro Sakata 报道的绿茶治疗 NAFLD 的临床研究虽然样本例数不多,但随机、双盲、安慰剂对照研究表明:NAFLD 患者每日 700 mL(儿茶酚含量 > 1 g)绿茶连续饮用 12 周可显著升高 CT 肝脾密度比值,降低血清 ALT 水平及 8-异前列腺素分泌,从而得出“含有高浓度儿茶素的绿茶治疗 12 周可显著降低 NAFLD 患者脂肪沉积、脂质过氧化并抑制炎症”的研究结论^[5]。Yoshitaka Fukuzawa 等^[6]在饮食控制和运动治疗基础上用含 79.9% 儿茶酚的绿茶提取物片剂治疗 26 例非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者,研究结果显示:6 个月绿茶儿茶素治疗可显著降低 NASH 患者体重指数、内脏脂肪、皮下脂肪面积比及高敏 C 反应蛋白,升高 CT 肝脾密度比;多数治疗组患者保持 ALT、AST 低于正常值上限,但安慰剂组却总体升高,提示饮食控制和运动治疗基础上,儿茶素可通过抗氧化、抗炎症阻止 NASH 进展。台湾学者 Chou SC^[7]在饮食控制 2 月后加用 80 mL 绞股蓝水提物治疗 NAFLD,治疗 4 个月后患者 BMI、AST、ALP、Insulin 和 HOMA-IR 较安慰剂相比均显著降低。小檗碱(又名黄连素)是我国应用很久的中药黄连、黄柏、三颗针等植物的提取物,具有显著的抑菌作用,一直来临床主要用于肠

道感染及菌痢等,近年来多个研究证实了该药对肥胖相关疾病包括糖尿病、NAFLD 等的疗效。谢小铭^[8]等探讨黄连素对诊断 2 型糖尿病(T2DM)伴非酒精性脂肪肝患者的治疗效果,60 例新诊断 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝患者,随机分为黄连素及血脂康治疗组,疗程 12 周,结果显示黄连素组治疗后复查肝脏 B 超,有效率 70.0%,血脂康组有效率 73.3%,两组疗效无统计学意义,黄连素组治疗后 ALT、AST、TC、TG、LDL-L、血液流变学(包括全血黏度、全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、血浆黏度、红细胞沉降率、红细胞压积、纤维蛋白原)水平均较治疗前明显降低、HDL-L 水平明显升高($P < 0.05$),得出“黄连素能明显改善新诊断 T2DM 伴非酒精性脂肪肝患者肝脏病变,有效降低血液流变学相关指标,具有良好的应用前景”的研究结论。

1.2 多靶点综合性治疗效应 NAFLD 是一复杂的、系统性的代谢性疾病,其治疗目标除了减少肝脏脂肪沉积、避免 NASH 和肝功能失代偿减少或防止肝硬化、肝癌及其并发症的发生外,更重要的目标是改善胰岛素抵抗、防治代谢综合征及其相关终末期器官病变^[9]。病机的复杂性和治疗目标的多样性决定了针对某一靶点临床试验获得阳性结果的药物远不能满足多元的治疗目标,不能适合改变临床结局的需要,这也是至今尚无所谓“特效药”出现的主要原因。曾民德教授^[10]指出“药物联合治疗势必是未来发展的新思路;针对不同靶点及多层次靶向联合治疗是发展 NASH 干预的未来方向。”现代医学将多靶点药物治疗分为以下 3 类:1)多种药物的联合用药;2)多组分药物(在一个给药单位中含有多种活性成分);3)某一组分药物可以同时选择性作用于多个分子靶点。

中药复方多成分的物质基础决定了其多靶点的治疗效应,可能尚未被完全阐释,但这些效应客观存在。本课题组近一二十年来致力于中药防治 NAFLD 的药理研究,系列研究揭示由茵陈、虎栀子等五味中药组成的临床有效经验方祛湿化痰方对实验性脂肪肝脂联素、组织蛋白酶 B、AMPK、调节肠道菌群等多个生物靶点起调节效应^[11-14]。而 mRNA 表达谱芯片研究提示该方对高脂饮食诱导脂肪肝大鼠甘油酯类代谢通路、脂肪细胞通路、PPAR 信号通路及胰岛素信号通路等 27 条信号通路的 80 个基因(Scd1、Gk、Gpat2、Me1 G6pc、Irs1、Ugt2b17、Cry1l 及 Nev2 等)具有显著调节作用(差异倍数大于 2 且 $P < 0.05$)。

来源于祛湿化痰方的由栀子苷、绿原酸组成的组分复方经证实对实验性脂肪肝具有良好治疗效应,且疗效优于绿原酸或栀子苷单用,运用表达谱芯片探索作用机制,发现其对胰岛素信号通路、脂肪细胞信号通路、Jak-STAT 信号通路、核黄素代谢、MAPK 信号通路等 18 条信号通路中 48 个基因(G6pc、SCD、PKA、Prkx、Lepr、Dck、Mtmr7 等)有显著调节作用,表明通过多基因、多靶点调节亦是组分复方发挥药理效应的主要作用方式;近期研究还发现方中栀子苷、绿原酸对脂肪肝小鼠肝组织 GLP-1R 等靶点有协同增效效应,提示对相同靶点的协同增效作用也是组分复方配伍增效的重要机制之一。

1.3 抑制炎症、保肝降酶的显著效应 对于脂肪肝患者而言,持续、过度的炎症是导致肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的重要机制。长期有效控制炎症的发生发展有助于提高远期生存率并减少肝硬化的发生,改善患者的预后。针对炎症的治疗是 NASH 治疗中的重要环节。保肝降酶、抑制炎症是中医药的特长所在,保肝抗炎中药在我国肝病治疗中一直具有举足轻重的地位。中药甘草、垂盆草、五味子、茵陈、栀子、虎杖等保肝、降酶、退黄的效果经过几千年临床验证并经久使用。益肝灵片、垂盆草颗粒、天晴甘平等甘草酸制剂、当飞利肝宁、五酯胶囊等中药制剂等在临床治疗 NASH 运用普遍。国内一些临床报道证实了药物对炎症缓解、降低肝酶的疗效。伊朗学者^[15]用甘草提取物治疗 44 例 NAFLD 患者,结果显示虽然对体重及 BMI 无显著改变,但与安慰剂相比,甘草能显著降低 ALT、AST 活性,并建议甘草用于治疗有肝酶升高的 NAFLD 的患者。李朝敏等^[16]用当飞利肝宁治疗 113 例 NAFLD 患者,治疗 12 周后与安慰剂相比当飞利肝宁组肝/脾 CT 比值复常率更优,ALT 下降明显,临床症状改善明显。

2 中医药治疗脂肪肝研究的问题与展望

2.1 重视临床,亟待开展高质量临床研究 目前已经报道的中医药治疗 NAFLD 的临床试验无论在疗程、随访时间、评价指标各方面尚缺乏规范。涉及的临床资料符合循证医学Ⅱ或Ⅲ类证据分级者居多,少有Ⅰ类证据,因此需要全国各主要研究单位的密切合作,通过设计严谨、执行严格的大样本随机对照临床研究进一步验证,以最终确定其疗效,以进一步在临床上推广应用。

因治疗目标的多元化,对于中医药治疗 NAFLD 疗效评价既要涉及对治疗对象的基线临床/实验数据,又要涉及致力于改善主要肝脏病理异常及代谢、

心脑血管疾病风险评估。除了肝脏酶学、血脂、血糖、胰岛素抵抗指数等肝功能和代谢生化指标,以及 B 超、CT 影像学检查外,推荐建立和运用肝组织学检查以及能对肝脏脂肪含量进行精确定量的磁共振波谱(MRS)用于中药临床疗效评价。建议 6~12 个月,甚至 2 年的长疗程干预和长期随访。

2.2 拓展研究理念,从调节肠道菌群、抗肝纤维化等优势环节深入中药药理研究 自马歇尔(Marshall)^[17]于 1998 年正式提出了“肠-肝轴”的概念,肠道屏障功能在 NAFLD 发病机制中的作用逐渐成为关注的重点。肠道菌群、肠道通透性与代谢性疾病关系的研究为我们治疗 NAFLD 提供了一个新的角度。中药治疗肝病 NAFLD 临床实际中很多从“脾虚”病机角度采用“健脾”治疗原则,中药治疗 NAFLD 同时患者往往伴有泄泻、便溏等肠道症状的改善。已有不少研究提示中药能够扶持肠道内正常菌的生长,抑制非正常菌的生长,维持正常的菌群的平衡,改善肠道通透性。本课题组与上海交通大学合作研究^[14]分析了中药复方祛湿化痰方在治疗高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠模型过程中对肠道菌群的调节作用,研究发现中药组动物的肠道菌群结构和正常饮食对照组及高脂饮食模型组相比有显著变化。使用偏最小二乘法判别分析和各分类水平上的分析发现,Escherichia/Shigella 属的细菌在 HFD 组中数量显著增加($P=0.028$),CHF 治疗可以使其降低到正常水平;Collinsella 属的细菌在 CHF 治疗之后数量显著增加($P=0.015$)。对菌群数据和各生理生化指标进行偏最小二乘法回归分析发现菌群结构的数据可以较为准确地预测大鼠体内脂联素的含量($R=0.77$),暗示了中药治疗引起的肠道菌群结构改变和代表大鼠体内炎症程度的脂联素含量变化有着紧密关系。该研究为中药和肠道菌群的提供可借鉴的思路与方法。建议进一步加强基础与临床研究,从调节道微生态环境、肠道屏障角度解释探讨中药治疗 NAFLD 的药理机制。

约 1/3 非酒精性脂肪性肝炎患者持续的肝脏损伤可以进展为肝纤维化和肝硬化,目前庞大的 NASH 发病人群必然导致数十年后脂肪性肝纤维化、肝硬化的高发病率。虽然肝纤维化病理机制正逐步被揭示,但现代医学尚缺乏特效的药物治疗。胰岛素增敏剂如噻唑烷二酮类药物已被证明在改善肝脏炎症反应和脂肪含量方面有一定疗效,但无法阻断 NASH 所致纤维化的进展^[18]。中医药抗肝纤维的疗效目前得到国内甚至国际认可。可借鉴病毒

性肝炎后肝纤维化肝硬化研究的经验,开展中医药脂肪性肝纤维化的相关研究,可为肝硬化、肝癌终末期肝病的预防或治疗提供途径。

2.3 探索中药组分复方研究的新思路 近数十年来,已经发现了不少对 NAFLD 有实验效应的中药组分和成分。如小檗碱、茶多酚、白藜芦醇、栀子苷、绿原酸、人参茎叶皂苷、姜黄素、葛根素、山楂叶总黄酮、虎杖苷、蛇床子素、枸杞多糖、槲皮素、大黄酸、荔枝核皂苷、壳聚糖等等^[19]。但人们也发现,有些单体/组分由于丢失过多有效物质往往达不到原药或原方的效果,并失去中医整体观治疗复杂疾病的特色和优势。组分中药是由具有协同作用的有效部位组成的有效部分组群,是以传统中药为基础经现代化学和药理研究提升形成的安全、有效、质量可控、药效物质基础清楚、作用机制明确的现代中药,是未来中药新药发展方向之一。在目前研究提示众多有效复方或单体对 NAFLD 疗效确切的基础上,开发成明确、疗效显著的的有效成分复方,有望成为我国 NAFLD 防治的重要突破口。

从传统中药饮片配伍深入到组分配伍的研究可以选择以下两条途径:其一针对有效中药复方,分离、分析、发现有效物质或有效物质群。其二对复方中已知的中药有效组分或成分进行组合研究,获得能提高疗效的组分复方。从我们前期研究发现的栀子苷联合绿原酸的研究结果来看,这一条路是完全可行的。

志谢:冯琴副研究员,马欣硕士协助文献整理和文章编辑,在此表示感谢。

参考文献

- [1] Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2014, 5(4): 277-286.
- [2] Jiangao Fan, Shanghai multicenter clinical cooperative group of danning pian trial. Evaluating the efficacy and safety of Danning Pian in the short-term treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a multicenter clinical trial[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, 3: 375-380.
- [3] 季光, 范建高, 陈建杰, 等. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(6): 485-488.
- [4] Jieli Pan, Miao Wang, Guang Ji, et al. The efficacy and safety of traditional chinese medicine (jiang zhi granule) for nonalcoholic Fatty liver; a multicenter, randomized, placebo-controlled study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 965723.

- [5] Ryuichiro Sakata, Toru Nakamura, Takuji Torimura, et al. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease patients: A Double-blind placebo-controlled study [J]. *International Journal Of Molecular Medicine*, 2013, 32: 989-994.
- [6] Yoshitaka Fukuzawa, Mahendra P. Kapoor, Koji Yamasaki, et al. Effects of green tea catechins on nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients[J]. *Journal of Functional Foods*, 2014 (9): 48-59.
- [7] Chou SC, Chen KW, Hwang JS, et al. The add-on effects of Gynostemma pentaphyllum on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Altern Ther Health Med*, 2006, 12(3): 34-39.
- [8] 谢小铭, 孟晓军, 周小军, 等. 黄连素对新诊断 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝及血液流变学的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(21): 3032-3035.
- [9] 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(2010 年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 163-166.
- [10] 曾民德. PIVENS 及其相关的后续研究与非酒精性脂肪性肝病治疗的未来方向[J]. *肝脏*, 2014, 19(1): 53-56.
- [11] 李红山, 冯琴, 胡义扬, 等. 脂联素及其受体在实验性脂肪肝中的变化及中药干预作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(11): 812-816.
- [12] Qin Feng, Yang Cheng, Yiyang Hu, et al. Qushi Huayu Decoction inhibits ctsb protein expression and gene expression in HepG2 cells induced by free fatty acid[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2010, 16(6): 518-524.
- [13] Qin Feng, Xiaojun Gou, Yiyang Hu, et al. Qushi Huayu Decoction Inhibits Hepatic Lipid Accumulation by Activating AMP-Activated Protein Kinase in vivo and in vitro[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 184358.
- [14] Yin X, Peng J, Hu Y, et al. Structural changes of gut microbiota in a rat non-alcoholic fatty liver disease model treated with a Chinese herbal formula[J]. *Syst Appl Microbiol*, 2013, 36(3): 188-196.
- [15] Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(9): 1381-1384.
- [16] 李朝敏, 龚枚, 李明权, 等. 当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝患者 113 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 38-41.
- [17] Vani E, Bugianesi E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance [J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1790-1792.
- [18] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdtey KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1675-1685.
- [19] 唐亚军, 赵瑜, 冯琴, 等. 中药有效成分防治脂肪肝的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(3): 185-187.

(2014-12-26 收稿 责任编辑: 洪志强)