

蒙医药复方及提取物治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

张杰^{1,2}, 魏颖², 苏丽娅², 张海峰^{1*}

(1. 内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010110;

2. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心医学细胞生物学重点实验室/工程实验室, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确损肝因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。由于NAFLD发病率逐年增加,其治疗方案也受到关注。中华民族医学是中华民族在长期医疗实践中逐步形成与发展起来的传统医学,作为中华民族医药之一的蒙医药以其独特的辨证治疗体系在NAFLD的临床治疗中取得了一定成果。文章就蒙医药在NAFLD临床治疗及基础研究中取得的研究成果作综述,以蒙医药理论为指导,阐明其基础作用机制,以期为蒙医药治疗NAFLD研究提供理论依据和新的思路。

【关键词】蒙医药; NAFLD; 研究进展

中图分类号: R975.5

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2024)01-0015-04

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确损肝因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,属于与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤,包括从简单的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),晚期肝纤维化和肝硬化。我国NAFLD发病率已经逐年增加至20.09%,严重影响了我国人民的生命健康及生活质量^[1]。现代医学认为,胰岛素抵抗、脂肪组织激素的分泌、营养、肠道菌群以及遗传和表观遗传因素等多重作用共同诱发NAFLD^[2]。现代医学针对NAFLD的治疗缺乏特异且确切的治疗方法。中华民族医学是中华民族在长期医疗实践中逐步形成与发展起来的传统医学,具有多层次、多靶点、多途径、不良反应少等特点。而蒙药作为中华民族医药之一,是蒙古族人民同疾病作斗争的经验总结和智慧结晶,具有鲜明民族特色、地域特点和独特的理论体系,特别是在治疗重要组织器官损伤方面具有明显优势,现代药理学研究^[3-4]证实蒙医药具有保肝、抗氧化、改善肝脏脂质沉积的作用,临床上也取得了明显的治疗效果。

目前针对蒙药治疗肝病的研究,多集中在缓解多因素所致的氧化应激及炎症反应,具体分子机制研究尚少。本课题组长期致力于肝病研究,明确了蒙药古日古木-13对NAFLD的治疗作用。本文综述了现有蒙药治疗肝病的文献,归纳了治疗作用及机制,以期推进蒙药治疗NAFLD分子机制的研究,为NAFLD的民族医药临床诊治提供理论依据和新的研究思路。

1 蒙医辨证疗法治疗NAFLD的研究

蒙医以阴阳五行学说为引,依托“赫依、希拉、巴达干、血、黄水、虫”六基症,将疾病的本质归纳为寒、热两种,将发病部位归纳为脏腑、黑脉、白脉、五官等,以诠释人体生命活动和疾病变化规律。蒙医古籍里并没有对NAFLD的记录,根据其症状、体征,部分学者将NAFLD归属于“通拉嘎未消化”的范畴。蒙医认为该病是由于体内三根七素平衡失调,希日热偏盛累及肝脏,出现肝功能障碍,在肝中进行的清浊生化过程紊乱,过多的脂肪累积在肝部,日久则引起该疾病^[5]。在临床治疗中,以蒙医辨证理论为指导,根据患者NAFLD轻重程度,给予不同蒙医药治疗方

收稿日期: 2023-04-14; 修回日期: 2023-07-22

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021BS08003); 内蒙古自治区卫生健康委员会医疗卫生科技计划项目(202201236); 内蒙古自治区直属高校面上项目(YKD2023MS045); 内蒙古医科大学“科技百万工程”项目[YKD2020KJBW(LH)032]; 内蒙古医科大学附属医院重点实验室开放基金项目(2022NYFYYS012)

第一作者: 张杰(2000—),男,2022级在读硕士研究生。研究方向: 消化道癌症和代谢性疾病。E-mail: 1017068558@qq.com

*通信作者: 张海峰,男,博士,教授,硕士研究生导师。研究方向: 消化道肿瘤与代谢性疾病。E-mail: 1980zhanghai Feng@163.com

案⁶能显著改善患者肝脏脂肪沉积和肝纤维化程度。

2 蒙药复方对NAFLD的治疗作用

蒙药复方是指由两味或两味以上蒙药组成,经辨证审因决定治法后针对病症依规加工的方剂,是蒙医方剂的主体组成部分。复方治疗NAFLD多遵循“疏肝健脾、行气利湿、清热解毒、活血化痰”的治疗组合方剂⁷,在NAFLD临床治疗中取得了良好效果,显现出良好的应用开发前景。

2.1 德都红花七味散

在保护肝脏方面,德都红花七味散能通过降低核因子 κ B(NF- κ B)、白细胞介素-1(IL-1)的活性及丙二醛(MDA)的水平来减轻脂肪肝大鼠的肝组织病理损伤;也可通过抑制Toll样受体4(TLR4)和一氧化氮(NO)水平,及提升丙氨酸氨基转移酶(ALT)活性,达到减轻肝损伤的目的⁸;还可通过抑制肝细胞解偶联蛋白2(UCP2)的表达,降低血清甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)含量,来改善NAFLD肝组织脂肪变性⁹。此外,德都红花七味散在治疗慢性肝损伤过程中具有保障肝线粒体能量代谢、抑制免疫损伤、促进胶原降解及抑制肝纤维化的功能。

对肝纤维化的治疗方面,德都红花七味散可通过增加转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)细胞增殖关键蛋白的表达,抑制肝星状细胞增殖、促进肝星状细胞凋亡⁹⁻¹⁰,对肝纤维化有一定治疗作用。德都红花七味散还具有明显的降酶、保肝作用,主要通过减少肝组织中的铁蓄积及调节谷胱甘肽过氧化物酶4、二价金属离子转运体、线粒体铁蛋白、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达来实现¹¹。在肝脏再生方面,德都红花七味散还可以通过促进增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白表达¹²,减少JAK激酶1(JAK1)、信号转导核转录激活因子3(STAT3)蛋白表达¹³,阻断JAK1/STAT3信号通路来调控肝再生功能。

2.2 光明盐四味汤、给旺-9

光明盐四味汤能降低NAFLD小鼠的肝湿重和肝指数,减轻小鼠肝组织内脂肪沉积,纠正肝脏脂质代谢紊乱,改善NAFLD。值得一提的是,光明盐四味汤对NAFLD小鼠肝脏的降脂作用显著优于硫普罗宁肠溶片,且能明显降低脂肪肝小鼠的肝、脾指数,体质量增长,及血清中ALT、AST、TG含量,并抑制MDA的升高,减少肝损伤、肝细胞脂肪变性和坏死¹⁴。

给旺-9的保肝作用与ALT、AST、血清NO、NO合酶活性、胃蛋白酶等有关,通过抑制氧化应激,减

轻脂质过氧化,达到保肝、治疗非酒精性脂肪肝的作用¹⁵。乌日噶¹⁶发现,给旺-9可以降低急性肝损伤大鼠ALT、AST、脂多糖(LPS)、白细胞介素4(IL-4)等指标,验证了给旺-9对急性肝衰竭大鼠肝脏组织的保护作用。给旺-9还可显著降低急性肝损伤大鼠血清ALT、IL-2、IL-6、TNF- α 、干扰素 γ (IFN- γ)水平,缓解肝组织细胞水肿,炎症变性,坏死¹⁷。

2.3 优宁八味散、古日古木-13

优宁八味散能缓解氧化应激等因素所致的肝细胞坏死,与恩替卡韦合用,可提高血清乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)完全抑制率和肝功能复常率,增加其抗病毒疗效¹⁸。古日古木-13能抑制HepG2肝癌细胞的增殖和迁移¹⁹,还可以抑制肝组织 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,阻断肝星状细胞的活化,进而抑制肝星状细胞自分泌转移生长因子- β_1 (TGF- β_1),从而改善肝纤维化²⁰。

3 蒙药提取物对NAFLD的治疗作用

蒙药提取物是对蒙药材或复方进行提取分离加工而得到的一种具有相对明确药效的产品,化学成分具有多成分的特点,较好体现了蒙药材及复方特定的蒙医药功效,且在质量控制方面更具优势。作为历史悠久的蒙药,如红花、诃子、黄芪多糖等蒙药提取物,在全国多地广泛应用于NAFLD的治疗。近年来,其对NAFLD的治疗作用受到更多关注,作用机制需进一步阐明。

3.1 红花提取物

红花又名西红花、藏红花,具有“清肝热、活血化痰、凉血解毒、解郁安神”的功效,是蒙医临床常用于肝损伤的药物之一²¹。其有抗凝血、抗血栓、增加冠状动脉血流量、降低冠状动脉阻力、扩张血管、改善微循环,降低血压免疫调节及抗肿瘤等作用。

研究²²表明,红花提取物可通过改善氧化应激水平以及下调半胱氨酸蛋白-3(Caspase-3)、Bcl-2水平,明显抑制脂质过氧化水平;同时对丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)基因转染诱导的小鼠脂肪性肝病具有治疗作用,其作用机制可能与抑制NF- κ B、TNF- α 、IL-6、环氧合酶-2(COX-2)等炎症相关因子的表达和抗氧化应激损伤有关,还可改善小鼠肝脂肪变性,减少胰岛素抵抗²³⁻²⁴。

3.2 诃子提取物

诃子又名阿如拉,蒙医中常用于“清热解毒、收敛养血、调和诸药”,是许多治疗肝病古方中的重要

成分。诃子主要含有脂肪类化合物、酚酸类、鞣质类、三萜类、黄酮类和挥发油等成分。其具有涩肠止泻敛肺,降火利咽的功效。研究显示,诃子的主要作用是体外抗氧化、清除自由基、抗炎、降血糖和强心等,在民间广泛应用,治疗多种疾病^[25]。诃子提取物毒性小,具有一定护肝作用,机制与提高抗氧化酶的活性、改善炎症和抑制肝细胞凋亡有关。研究^[26]表明,诃子提取物可通过降低血清ALT、AST活性,提高肝脏总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性,降低肝脏MDA含量,降低TNF- α 和白细胞介素1 β (IL-1 β)等炎症因子表达,明显减少四氯化碳对小鼠肝脏的破坏。

2.3 黄芪多糖

黄芪多糖是一种临床应用广泛的传统蒙药,蒙医中常用于“补气益表、健脾益气、利尿保肝”,治疗肝脏疾病^[27]。近年对NAFLD的发病机制的研究更多倾向于“多次命中”假说^[28]。研究发现,黄芪多糖可通过调节肠道微生物区系和短链脂肪酸-受体(SCFA-GPR)信号通路来改善肝脏炎症和NAFLD中的脂质堆积^[29]。黄芪多糖也通过抑制血清中TNF- α 和IL-1 β 的表达,调节肠道微生物区,恢复屏障基因表达,下调SCFA受体等因素起到治疗的目的^[29]。其和黄连素联合治疗可明显减少肝脏脂质蓄积,作用机制可能与过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)的表达增加和固醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1)的表达减少有关^[30]。

4 总结

综上所述,蒙医药以疏肝健脾、行气利湿、清热解毒、活血化瘀、缓解三根七素失衡、希日热偏盛、调节体素和改善肝功能为治疗原则,通过复方或蒙药提取物发挥抗氧化应激,抑制炎症损伤等作用,进而干预NAFLD进程,保护了肝脏。文章对近年来蒙医药文献进行归纳总结,蒙医药主要通过改善MDA、SOD、TG、TC、ALT等指标,影响UCP2、JAK1、STAT3、SCFA、GPR等信号因子表达,调节肠道微生物,缓解各类诱因所致的氧化应激损伤,减轻肝脏脂肪堆积、炎症反应,极大缓解了NAFLD患者肝脏炎症,脂肪过氧化损伤,肝细胞损伤等病症。

在蒙医药治疗NAFLD的过程中,仍存在不足之处。如蒙药治疗的作用靶点、药理机制不明确,复方中各活性成分之间及活性成分与信号因子间互作机制不明,NAFLD辨证分型、临床疗效缺乏统一

标准等。未来随着基因组学、蛋白质组学以及代谢组学等系统生物学研究方法的不断深入,辨证论治的精髓进一步融入蒙医药实验体系,蒙药作用靶点,复方活性成分与信号分子互作等有望得到进一步解决。在蒙医药治疗非酒精性脂肪肝显著的临床疗效下,蒙医药的治疗方法会被越来越多国内外研究者认可。随着蒙医药现代化的进一步推进,适合蒙医药自身特点的循证医学体系逐步建立,蒙医药治疗NAFLD分子机制的进一步阐明,现代医学对NAFLD的研究与治疗将得到进一步发展。

参考文献

- [1]张晨阳,刘天浩,韦姗姗,等.基于三因制宜理论的非酒精性脂肪肝流行现状分析[J].中华中医药杂志,2019,34(6):2781-2783.
- [2]NEWSOME P N, SASSO M, DEEKS J J, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with nonalcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(4):362-373.
- [3]JI L, LI Q, HE Y, et al. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine for the treatment of NAFLD: a promising drug potentilla discolor bunge[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(9):3529-3547.
- [4]WU Q, CHEN Z, DING Y, et al. Protective effect of traditional Chinese medicine on non-alcoholic fatty liver disease and liver cancer by targeting ferroptosis[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1033129.
- [5]吴哈达,萨日娜,陈福玉.蒙医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究现状[J].中国民族医药杂志.2021,27(6):65-67.
- [6]萨日娜.蒙医辩证施治肝硬化(代偿期)临床观察[D].通辽:内蒙古民族大学,2022.
- [7]李艳,祝维泽,李后开.中药复方和活性化合物调节肠道菌群治疗非酒精性脂肪肝的研究进展[J].药学学报,2022,57(12):3451-3464+3450.
- [8]韩志强,巴图德力根,薛兰,等.蒙药德都红花-7味散对大鼠慢性肝损伤保护机制[J].中国临床药理学杂志,2022,38(21):2596-2599.
- [9]巴图德力根,薛兰,牧仁,等.德都红花-7味散对四氯化碳所致慢性肝损伤大鼠凋亡蛋白表达的影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(11):1215-1218.
- [10]薛兰,牧仁,徐艳华,等.蒙药德都红花-7味散对四氯化碳所致肝纤维化大鼠Bcl-2、Bcl-x蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(24):5614-5617.
- [11]徐艳华,玉荣,牧奇,等.德都红花-7味散在肝再生各阶段对增殖细胞核抗原的调节作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(08):985-987+992.
- [12]白图雅.蒙药德都红花-7味散对大鼠慢性肝损伤保护作用及铁死亡相关蛋白GPX4、DMT1、FTMTmRNA表达的影响[D].通辽:内蒙古民族大学,2022.

- [13]徐艳华,玉荣,牧奇,等.德都红花-7味散对大鼠肝再生过程的双向调节作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(1):63-65+88.
- [14]李杰,邢界红,韩峰,等.蒙药光明盐四味汤散(胶囊)的解酒保肝作用[J].北方药学,2020,17(11):189-193.
- [15]乌日嘎,闹敏,赞根,等.蒙药给旺-9味散对D-GalN诱导急性肝衰竭大鼠保肝、抗炎及组织形态学改变的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(11):4090-4096.
- [16]乌日嘎.给旺-9对D-氨基半乳糖诱导急性肝衰竭大鼠肝损伤的作用[D].呼和浩特:内蒙古医科大学,2020.
- [17]闹敏,王月洪,乌日嘎,等.蒙药给旺-9味对D-氨基半乳糖诱导急性肝衰竭模型大鼠免疫功能的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(11):4069-4073.
- [18]吴哈达,哈斯巴根,齐根全,等.蒙药优宁八味散对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用[J].中国民族医药杂志,2019,25(3):48+64.
- [19]李璇,苏丽娅,孙孟筱,等.蒙药古日古木-13含药血清通过Akt途径抑制肝癌细胞的增殖探析[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(3):262-264+275.
- [20]道力格玛,邓乌力吉,萨础拉,等.蒙药古日古木-13对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的改善作用及其机制研究[J].亚太传统医药,2022,18(11):19-23.
- [21]潘安,张森,史海熠,等.基于网络药理学的藏药西红花“治一切肝病”的药理作用分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(7):2311-2317.
- [22]徐芳,施海东,马建民,等.藏红花改善酒精性肝病患者的氧化应激作用及对Caspase-3、Bcl-2水平的影响[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(1):39-41+44.
- [23]田亚丽.鞣花酸及其代谢物对糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗的影响及机制[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2020.
- [24]张聪.鞣花酸改善小鼠肝脏脂肪变性的作用机制及尿素A脂质体制备研究[D].武汉:湖北中医药大学,2020.
- [25]杨武杰,郝季,鞠成国,等.基于指纹图谱、抗氧化谱效相关性及多成分含量的诃子炮制方法优选[J].中国药房,2023,34(19):2371-2377.
- [26]LI N, LI B, ZHANG J, et al. Protective effect of phenolic acids from *Chebulae Fructus immaturus* on carbon tetrachloride induced acute liver injury via suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis in mouse[J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(22):3249-3252.
- [27]钟明月.蒙古黄芪多糖对NAFLD大鼠的改善作用及其机制研究[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2023.
- [28]JOHNSTON M P, PATEL J, BYRNE C D. Causes of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcohol related fatty liver disease (AFLD)[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(10):1079-1092.
- [29]ZHONG M, YAN Y, YUAN H, et al. Astragalus mongholicus polysaccharides ameliorate hepatic lipid accumulation and inflammation as well as modulate gut microbiota in NAFLD rats [J]. *Food Funct*, 2022, 13(13):7287-7301.
- [30]DINIZ T A, DE-LIMA JEA, TEIXEIRA A A, et al. Aerobic training improves NAFLD markers and insulin resistance through AMPK-PPAR- α signaling in obese mice[J]. *Life Sci*, 2021, 266:118868.

(上接第14页)

- [4]TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy[J]. *Seminars in cancer biology*, 2022, 80:1-17.
- [5]张春艳,金蓉,颜羽昕,等.基于药效学和网络药理方法探讨蓝盆花抗肝纤维化的作用机制[J].中国中药杂志,2022,47(13):3609-3618.
- [6]苏达毕力格,何陈林,朝格巴达拉夫,等.蓝盆花属植物化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代应用药理学,2023,40(8):1136-1146.
- [7]国家中医药管理局.中华本草·蒙药卷[M].上海:上海科学技术出版社,2004:385-386.
- [8]肖瑞雪,路帅,杨鹏辉,等.eEF-2K基因沉默对肝癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响[J].内蒙古医科大学学报,2023,45(3):240-245.
- [9]GINES P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 398(10308):1359-1376.
- [10]WANG J, LIU K, LI X, et al. Variation of active constituents and antioxidant activity in *Scabiosa tschiliensis* Grunning from different stages[J]. *Journal of food science and technology*, 2017, 54(8):2288-2295.
- [11]ZHENG Q, KOIKE K, HAN L K, et al. New biologically active triterpenoid saponins from *Scabiosa tschiliensis*[J]. *Journal of natural products*, 2014, 67(4):604-613.
- [12]赵晓璐,孟根斯立木,张春艳,等.基于ITGB4/FAK/p38信号通路蒙药蓝盆花总黄酮提取物体内外抗肝纤维化的作用研究[J].医学研究杂志,2023,52(8):55-62.
- [13]赵丽萍,王超,田男,等.佛手柑内酯通过PI3K/Akt信号通路诱导人肝癌细胞HepG2和Hep3B凋亡的机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(6):73-78.
- [14]林嘉楠,阚默,刘晓冉,等.基于PI3K/Akt/mTOR信号通路人参皂苷CK抑制A β 诱导小胶质细胞活化和炎症反应的作用机制[J].中华中医药杂志,2021,36(8):4652-4657.
- [15]LU R, HE Z, ZHANG W, et al. Oroxin B alleviates osteoarthritis through anti-inflammation and inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and enhancement of autophagy[J]. *Frontiers in endocrinology*, 2022, 13:1060721.
- [16]YUAN R, FAN Q, LIANG X, et al. Cucurbitacin B inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in NSCLC through regulating ROS and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. *Chinese medicine*, 2022, 17(1):24.