

# “利沃素”治疗非酒精性脂肪性肝炎患者1例及文献复习

陆志冲<sup>1</sup>, 毛海琴<sup>1</sup>, 张雨<sup>2,3</sup>, 丁长德<sup>1</sup> (1.盐城市大丰区第三人民医院 脂肪肝中心, 江苏 盐城 224100; 2.北京大学地坛医院教学医院 肝病三科, 北京 100015; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

**摘要:** 目前, 以非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 为适应证的临床治疗药物研发活跃, 但尚无正式批准上市的药物。现普遍认为血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高, 伴或不伴有高胆固醇血症、高甘油三酯血症, 甚至血糖水平升高的非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者均应给予干预。生活方式改变和功能医学干预是目前的主要手段。现对1例NASH患者应用功能性医学产品“利沃素 (Liversol)”治疗的临床疗效进行报道。通过对本病例的报道和相关文献的复习, 以期对NASH及其干预和治疗新措施有更深入的认识。

**关键词:** 脂肪性肝病, 非酒精性; 利沃素; 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白6; 病例报告

## Liversol treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a case report and literature review

Lu Zhichong<sup>1</sup>, Mao Haiqin<sup>1</sup>, Zhang Yu<sup>2,3</sup>, Ding Changde<sup>1</sup> (1.Fatty Liver Disease Center, Third People's Hospital of Dafeng District, Yancheng 224100, Jiangsu Province, China; 2.Central of Liver Diseases Division III, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; 3.Central of Liver Diseases Division III, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Currently, the research and development of clinical therapeutic drugs with the indication of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is active, but there is no officially approved drug on the market. It is generally believed that the NASH patients with increased serum alanine aminotransferase (ALT), hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and even elevated blood glucose level should be intervened. Life style modification and functional medicine are the main intervened methods. This paper reported the clinical effects of a case with NASH treated with the functional medicine product “Liversol”. Through this report and the review of relevant literature, we hope to have a deeper understanding of NAFLD and its treatment.

**Key words:** Fatty liver disease, non-alcoholic; Liversol; Hepatitis C virus core-binding protein 6; Case report

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指无过量饮酒史 (男性 < 30 g/d, 女性 < 20 g/d) 和其他明确的肝损伤因素, 以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 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。疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝变、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及相关肝硬化和肝细胞癌<sup>[1]</sup>。近年来, 随着人们饮食结构和生活习惯的改变, NAFLD的发病率不断升高, 在西方发达国家约为30%, 已成为肝病最常见的病因之一<sup>[2,3]</sup>; 亚洲发病

率已从6%上升到25%<sup>[4]</sup>, 儿童NAFLD的发病率为3%~10%, 而在肥胖儿童中高达40%~70%<sup>[5]</sup>。目前尚无正式批准的针对性治疗NAFLD的药物。治疗方法大多集中在改善NAFLD相关的代谢指标 (血糖、甘油三酯、胆固醇), 然而这些治疗对肝功能改善情况欠佳<sup>[6]</sup>。

丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白6 (hepatitis C virus core-binding protein 6, HCBP6) 是应用酵母双杂交技术筛选出的丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白之一<sup>[7]</sup>, HCBP6可在细胞水平和分子水平上显著抑制脂类的合成, HCBP6基因敲除小鼠模型在高脂饮食喂养条件下, 可发展为肥胖和代谢综合征, 且伴有显著的NASH病理改变。人参皂苷Rh2可通过上调HCBP6改善高脂饮食诱导的小鼠NASH病理改

变<sup>[8]</sup>。现报道含有人参皂苷Rh2的功能医学产品利沃素(Liversol)成功治疗NASH患者1例的临床数据。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者青年男性,17岁,于2019年8月26日主因“乏力、疲劳,ALT反复异常1年半”于盐城市大丰区第三人民医院诊治。

1.2 现病史 患者来院1年半前无明显诱因出现乏力、疲劳,白天睡眠增多,无发热、咳嗽、咳痰、腹痛、腹泻、恶心、呕吐,无双下肢水肿等不适症状。多家医院生物化学及影像学检查提示肝功能异常,以丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高为主,脂肪肝,经保肝、降酶治疗后乏力症状无明显改善,为进一步诊治就诊于本院。患者发病以来,神志清,精神稍弱,大小便无明显异常,体质量无明显变化。

1.3 既往史 否认高血压、糖尿病、冠心病等病史,否认病毒性肝炎接触史,否认特殊用药史及毒物接触史,否认吸烟、饮酒史,否认外伤史。

1.4 入院后诊疗经过 入院查体:营养过剩,慢性病容,全身皮肤及巩膜颜色正常,心、肺及腹部查体无明显异常。入院时化验ALT 177.4 U/L,超声提示脂肪肝,入院后予以利沃素2号,160 mg,每日1次,辅以美能、易善复等保肝治疗。4周后患者食欲较前明显增加,乏力症状明显改善,睡眠恢复正常,复查肝功能ALT 40 U/L,腹部超声提示未见脂肪肝征象。10周后患者再次出现乏力,复查ALT 384.3 U/L,EBV DNA  $1.70 \times 10^3$  拷贝/ml,予更昔洛韦75 mg 每日3次口服,1周后复查ALT 28.4 U/L,2周后复查ALT 34.7 U/L,EBV DNA  $1.4 \times 10^3$  拷贝/ml,嘱患者继续口服更昔洛韦,4周后复查EBV DNA。口服利沃素18周后患者体质量明显下降,复查ALT 27 U/L,AST 25.8 U/L,腹部超声示肝、脾、胰无异常。患者乏力症状好转,精神状态及食欲较好,病情好转,准予出院。出院诊断:脂肪肝、EB病毒感染。

1.5 入院前诊治经过及主要辅助检查 2018年3月3日患者(15岁)因“乏力疲劳10余天”就诊于盐城市大丰区某医院,入院时体温正常,血压130/80 mmHg(1 mmHg = 133.32 Pa),肥胖体型,身高180 cm,体质量99 kg,慢性病面容,心率60次/min。入院后完善相关检查,肝功能:总胆红素13.30  $\mu$ mol/L,ALT 403.10 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)128.8 U/L,肝炎病毒标志物及自身免疫性肝病抗体阴性。EB病毒外壳抗原免疫

球蛋白(immunoglobulin, Ig)A阴性,EB病毒核抗原IgA阴性,EB病毒IgG阴性,超声提示脂肪肝(重度)。初步排除病毒性肝炎和自身免疫性肝病,临床诊断为脂肪肝,予保肝降酶治疗2周,患者不适症状消失,肝功能指标好转,甘油三酯1.99 mmol/L。腹部超声示:脂肪肝,脾大(127 mm × 40 mm),胆囊、胰腺未见异常。慢性肝病纤维化测定:肝硬度值6.2 kPa,受控衰减参数为345 dB/m。心电图示窦性心动过缓。2018年3月17日复查ALT 88.10 U/L,AST 24.10 U/L。出院嘱继续保肝、降酶治疗。2018年8月再次因乏力就诊于苏州某医院,诊断为重度脂肪肝,经保肝降酶治疗,ALT下降,仍有间断乏力。

2019年1月31日患者因“心悸、乏力3个月”于大丰区人民医院住院治疗。入院查体:血压130/80 mmHg,巩膜无黄染,心率52次/min,心律齐,心脏无杂音,腹平软无压痛。肝功能:ALT 423.10 U/L,AST 128.8 U/L。入院诊断:肝功能异常、脂肪肝。出院诊断:肝功能异常、脂肪肝,予保肝降酶治疗后复查(2019年2月4日)ALT 63.20 U/L,AST 26.70 U/L。患者病情好转,出院后继续口服药物保肝降酶治疗。

2019年7月2日患者因“乏力、肝功能反复异常1年余”再就诊于盐城市大丰区某医院。体温36.6℃,血压108/75 mmHg,心率42次/min,血常规:白细胞 $3.1 \times 10^9$ /L,中性粒细胞百分比50.6%,血红蛋白134 g/L,红细胞 $4.66 \times 10^{12}$ /L,血小板 $123 \times 10^9$ /L。血液生物化学检查示:总胆红素28.50  $\mu$ mol/L,直接胆红素16.00  $\mu$ mol/L,总胆汁酸10.10  $\mu$ mol/L,总蛋白61.80 g/L,白蛋白44.90 g/L,ALT 239.50 U/L,AST 92.00 U/L,血糖4.74 mmol/L,甘油三酯1.19 mmol/L,总胆固醇3.70 mmol/L。乙型肝炎病毒表面抗原0.010 IU/ml,乙型肝炎病毒表面抗体47.090 IU/L,丙型肝炎病毒抗体0.001 S/CO,甲型肝炎、丁型肝炎及戊型肝炎病毒抗体IgM均为阴性。EBV DNA阴性。心电图示窦性心动过缓。予保肝治疗,患者仍有乏力症状,家属要求转院。

2019年7月17日转入上海市某医院诊治。腹部超声示:肝大,脾大,脾门厚4.9 cm,肋下长3.4 cm,肋下厚2.9 cm。肝组织病理示:个别中央静脉周围肝细胞点状坏死,少量淋巴细胞浸润,汇管区少量淋巴细胞浸润。EB病毒IgM抗体可疑,复查EB病毒IgG抗体阳性。2019年8月9日检查EBV DNA阴性(南京金域医疗检验中心检测)。入院诊断:肝功能异常待查、脂肪肝,予保肝降酶治疗。出院诊断:主要诊断脂肪肝,其他诊断EB病毒感染。

2019年8月26日患者因“乏力嗜睡1年半”就诊。应用利沃素18周,患者体质量降至76.5 kg,身高180 cm,复查腹部超声示:肝、脾、胰无异常,门静脉内径10.3 mm。血常规:白细胞 $3.85 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比59%,血红蛋白127 g/L,红细胞 $4.22 \times 10^{12}/L$ ,血小板 $110 \times 10^9/L$ ,总胆红素18.3  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素3.6  $\mu\text{mol/L}$ ,总胆汁酸6.7  $\mu\text{mol/L}$ ,总蛋白71 g/L,白蛋白49.5 g/L,ALT 27 U/L,AST 25.8 U/L,总胆固醇3.45 mmol/L,甘油三酯1.39 mmol/L,血糖4.78 mmol/L,慢性肝病纤维化测定受控衰减参数199 dB/m,肝硬度值5.3 kPa。

## 2 讨论

脂肪性肝病最早是由Rokitansky于1844年在肥胖患者肝脏病理中发现肝细胞有大量脂质贮积而命名。1980年Ludwig等<sup>[9]</sup>将无长期大量饮酒史的肥胖和糖尿病患者出现的脂肪肝和肝小叶炎症病变命名为NASH后,提出了NAFLD的研究新方向。根据是否有长期大量饮酒史可分为酒精性脂肪肝(alcoholic liver disease, ALD)和NAFLD<sup>[1]</sup>。有研究表明,NAFLD患者4年、8年、12年肝癌发病率分别为0.02%、0.19%、0.51%<sup>[10]</sup>。NAFLD患病率可能在未来显著增高已成为全球重要的公共健康问题。

NAFLD的发病机制仍尚未完全阐明,除体育锻炼、改变饮食结构、减少与心血管疾病及代谢综合征并存的危险因素外(如胰岛素抵抗/2型糖尿病、高血压和血脂异常等<sup>[11]</sup>),尚无确切有效的治疗方法。积极探索NAFLD的发病机制、寻找新的治疗或预防药物已成为医学领域的共同诉求。临床上,NAFLD常与高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病及冠状动脉粥样硬化性心脏病等一种或多种疾病并存,称为代谢综合征。经典的NAFLD发病机制是“二次打击”学说:“首次打击”是胰岛素抵抗,导致肝脏内脂肪堆积,肝细胞发生脂肪变性;“二次打击”是氧化应激、脂质过氧化反应增强,引起线粒体功能障碍,导致脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死甚至纤维化。近年来“多次打击”学说倍受关注,其在“二次打击”学说的基础上强调了内质网应激、肠源性内毒素及肠道菌群紊乱等在NAFLD发生发展中的重要作用<sup>[12]</sup>。深入研究NAFLD发病机制及危险因素有利于发现治疗该病的潜在靶点,包括胰岛素抵抗、炎症、氧化应激、内质网应激、肠道微生态的改变、遗传因素、营养状况及生活方式等。目前针对NAFLD的药物包括:①降糖药物,如二甲双胍和吡格列酮,其可通过增加胰岛素敏感性来改善代谢情况,但并不能改善肝组织学变

化,特别是无法有效逆转肝纤维化<sup>[13,14]</sup>;②抗氧化剂,如维生素E,可使部分患者获得肝组织学改善,然而对氧化应激的改善作用并不明显<sup>[15]</sup>;③降脂药物,如他汀类药物,可通过靶向作用于3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)降低血液中胆固醇水平而发挥一定作用,但不推荐单独使用。除上述西药外,中药和中西药结合也被应用于治疗NAFLD,并显示出了一定疗效,虽然中药治疗NAFLD的机制尚有待阐明,但传统中药的提取物可能在不久的将来成为治疗NAFLD的新方法<sup>[16]</sup>。

HCBP6是丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白之一<sup>[7]</sup>,根据表达谱芯片分析发现HCBP6与细胞增殖、分化、能量代谢及肿瘤发生等生物过程密切相关。本课题组前期研究<sup>[17]</sup>表明,NAFLD小鼠HCBP6表达减少。同时在细胞中过表达HCBP6后,细胞中甘油三酯合成相关基因固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)及胆固醇合成相关基因SREBP2、HMG-CoA还原酶(hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)表达均显著下降,甘油三酯和总胆固醇水平也相应下降,而沉默细胞中HCBP6后,甘油三酯和总胆固醇升高,提示HCBP6可能通过减少脂质合成抑制NAFLD的发生。本课题组研究<sup>[17]</sup>提示予高脂饮食诱导的野生型小鼠和HCBP6基因敲除小鼠体内脂肪含量显著增加,且与野生型小鼠相比,HCBP6基因敲除小鼠体内脂肪含量增加更显著;血浆中胆固醇增加,高密度脂蛋白胆固醇增加;脂肪肝程度显著重于野生型小鼠。HCBP6基因敲除后,小鼠更易发生糖代谢异常;在寒冷刺激下,小鼠棕色脂肪未被激活,或活化程度减弱/功能受损,对糖代谢稳态的调节作用减弱。

人参为五加科人参属植物,其主要药效成分为人参皂苷,属于三萜皂苷类化合物。现代药理学研究表明,人参皂苷可调节免疫力、抗氧化和疲劳、改善脑功能、有助于恢复学习和记忆力等<sup>[18]</sup>。现已明确的人参皂苷单体有40余种,主要分为齐墩果烷型、人参二醇类和人参三醇类。人参二醇类包含了最多的人参皂苷,如人参皂苷Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rh2等。人参三醇类包含人参皂苷Re、Rg1、Rg2、Rh1等。Rg1具有抗炎、抗凋亡、减轻酒精引起的肝细胞损伤作用<sup>[19]</sup>,Rb1可通过调节自噬和脂代谢改善动脉粥样硬化<sup>[20]</sup>。目前对人参皂苷研究最多的是Rh2,其与肿瘤细胞凋亡相关,且具

有较高的抗肿瘤活性<sup>[21-24]</sup>,与其他化学治疗药物联合应用具有协同作用。研究表明,人参皂苷可显著上调HCBP6的表达<sup>[8]</sup>。脂质沉积和炎症是NAFLD发展的必要条件,大量研究表明人参皂苷具有抗炎作用。人参总皂苷能够显著抑制促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1b、白细胞介素6及环加氧酶-2的产生<sup>[25,26]</sup>。其单体Rd可下调环氧化酶-2和核转录因子 $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的表达,抑制大鼠细胞外调节蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶磷酸化<sup>[27]</sup>。Rh2可抑制脂多糖介导的NF- $\kappa$ B活化和缺氧诱导因子-1的聚集,从而治疗慢性炎症性疾病<sup>[28]</sup>。Yu等<sup>[29]</sup>研究表明,提前给予人参皂苷Rc预防用药,可降低肝炎小鼠血清中ALT和AST水平。除抗炎作用外,人参皂苷还具有潜在的抗肥胖作用。研究表明,红参提取物可降低高脂饮食小鼠血清中胆固醇和甘油三酯水平,降低小鼠体质量和肝脏质量,有效预防肥胖<sup>[30]</sup>。而在2型糖尿病小鼠中,给予红参提取物后,小鼠采食量、体质量、脂肪组织含量和空腹血糖均降低<sup>[31]</sup>。人参皂苷单体CK则具有降糖、增强胰岛素敏感性的作用<sup>[32,33]</sup>。本课题组选取不同浓度的人参皂苷单体,结果表明人参皂苷单体Rh2、Rb3、Rc、CK和Rh1可上调HCBP6蛋白的表达,同时对细胞内甘油三酯和(或)胆固醇的合成具有一定调节作用<sup>[17]</sup>。提示Rh2、Rb3、Rc、CK和Rh1可能具有改善NAFLD的作用,且Rh2对HCBP6的上调呈时间依赖性,且能够增强HCBP6启动子活性。人参皂苷Rh2、CK可改善NAFLD小鼠肝组织病理情况和糖耐量,并具有抑制肝损伤的趋势;还可降低小鼠空腹血糖和血浆胆固醇含量,且对小鼠糖耐量和肝损伤有改善作用,经医学转化命名为利沃素。

本例患者NASH诊断明确,予对症保肝治疗后肝功能逐渐改善,但治疗过程曲折,反复出现肝功能异常及乏力、睡眠增多等症状,影响学习和生活。予利沃素治疗4周后肝功能恢复正常,临床症状改善。利沃素治疗18周后效果显著,主要表现为:①乏力症状消失,睡眠和精神状态显著改善;②体质量下降显著(从治疗前的99 kg下降到76.5 kg);③肝功能生物化学指标复常;④血脂指标改善;⑤肝脏超声从重度脂肪肝到脂肪肝消失,肝脏脂肪受控衰减参数显著改善(从治疗前的345 dB/m下降到199 dB/m),瞬时弹性测定结果显著改善(肝硬度值从治疗前的6.2 kPa下降到5.3 kPa)。患者目前继续服用利沃素治疗,定期随访。患者就诊之初发现重度脂肪肝,后发现EB病毒感染,服用利沃素后,ALT

在EBV DNA转阴前复常,可判断本次肝功能异常为NASH导致,且利沃素疗效显著。服用利沃素前,患者于多家医院诊疗,肝组织活检明确NASH诊断,但应用多种保肝、降酶和抗炎药物后均未实现脂肪肝好转和ALT复常。因此,本例患者的疗效显示了利沃素对NASH的疗效是显著而确定的。

随着生活方式的改变,NAFLD患病率逐渐升高,但对其关注及重视程度不足;随着多中心、前瞻性队列研究的逐步开展,对NAFLD及利沃素的治疗效果将有更全面的认知。

#### 参考文献

- [1] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*,2018,67(1):328-357.
- [2] LEITE N C, VILLELA-NOGUEIRA C A, Cardoso C R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(26):8377-8392.
- [3] LOOMBA R, SANYAL A J. The global NAFLD epidemic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2013,10(11):686-690.
- [4] 范建高. 亚太地区非酒精性脂肪性肝病诊断与治疗共识简介[J]. *中华肝脏病杂志*,2007,15(7):552-553.
- [5] BELLENTANI S, SCAGLIONI F, MARINO M, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis*,2010,28(1):155-161.
- [6] Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Annu Rev Physiol*,2016,78:181-205.
- [7] 成军, 李克, 陆荫英, 等. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白6基因和蛋白的生物信息学分析[J]. *世界华人消化杂志*,2003,11(4):378-384.
- [8] KIM I H, KIM S K, KIM E H, et al. Korean red ginseng up-regulates C21-steroid hormone metabolism via Cyp11a1 gene in senescent rat testes[J]. *J Ginseng Res*,2011,35(3):272-282.
- [9] 曾民德. 非酒精性脂肪性肝病: 回顾历史, 展望未来[J]. *实用肝病杂志*,2016,19(2):129-131.
- [10] 范建高. 国内外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的异同[J]. *临床肝胆病杂志*,2012,28(7):493-495.
- [11] MACHADO M V, CORTEZ-PINTO H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(36):12956-12980.
- [12] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, ONG J, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(8):1625-1633.
- [13] OZTURK Z A, KADAYIFCI A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*,2014,6(4):199-206.
- [14] LOOMBA R, LUTCHMAN G, KLEINER D E, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2009,29(2):172-182.
- [15] SANYAL A J, CHALASANI N, KOWDLEY K V, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*,2010,362(18):1675-1685.
- [16] LIU C, LIAO J Z, LI P Y. Traditional Chinese herbal extracts inducing autophagy as a novel approach in therapy of nonalcoholic fatty liver

- disease[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(11):1964-1973.
- [17] LU H, YUAN X, ZHANG Y, et al. HCBP6 deficiency exacerbates glucose and lipid metabolism disorders in non-alcoholic fatty liver mice[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,129:110347.
- [18] ZHENG G Q, CHENG W, WANG Y, et al. Ginseng total saponins enhance neurogenesis after focal cerebral ischemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011,133(2):724-728.
- [19] LI J J, YANG C, ZHANG S, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits inflammatory responses via modulation of the nuclear factor  $\kappa$ B pathway and inhibition of inflammasome activation in alcoholic hepatitis[J]. *Int J Mol Med*,2018,41(2):899-907.
- [20] QIAO L, ZHANG X, LIU M, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by improving autophagy and lipid metabolism in macrophage foam cells[J]. *Front Pharmacol*,2017,8:727.
- [21] KIM J H, KIM M, YUN S M, et al. Ginsenoside Rh2 induces apoptosis and inhibits epithelial-mesenchymal transition in HEC1A and Ishikawa endometrial cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*,2017,96:871-876.
- [22] GE G, YAN Y, CAI H. Ginsenoside Rh2 inhibited proliferation by inducing ROS mediated ER stress dependent apoptosis in lung cancer cells[J]. *Biol Pharm Bull*,2017,40(12):2117-2124.
- [23] WANG Y S, LIN Y, LI H, et al. The identification of molecular target of (20S) ginsenoside Rh2 for its anti-cancer activity[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):12408.
- [24] LI Q, LI B, DONG C, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 suppresses proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells by targeting EZH2 to regulate CDKN2A-2B gene cluster transcription[J]. *Eur J Pharmacol*,2017,815:173-180.
- [25] PARK J S, SHIN J A, JUNG J S, et al. Anti-inflammatory mechanism of compound K in activated microglia and its neuroprotective effect on experimental stroke in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2012,341(1):59-67.
- [26] YU S C, LI X Y. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2000,21(10):915-918.
- [27] ZHANG Y X, WANG L, XIAO E L, et al. Ginsenoside-Rd exhibits anti-inflammatory activities through elevation of antioxidant enzyme activities and inhibition of JNK and ERK activation in vivo[J]. *Int Immunopharmacol*,2013,17(4):1094-1100.
- [28] LIAN L H, JIN Q, SONG S Z, et al. Ginsenoside Rh2 downregulates LPS-induced NF- $\kappa$ B activation through inhibition of TAK1 phosphorylation in RAW 264.7 murine macrophage[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2013,2013:646728.
- [29] Yu T, Rhee MH, Lee J, et al. Ginsenoside Rc from Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) attenuates inflammatory symptoms of gastritis, hepatitis and arthritis[J]. *Am J Chin Med*,2016,44(3):595-615.
- [30] SONG Y B, AN Y R, KIM S J, et al. Lipid metabolic effect of Korean red ginseng extract in mice fed on a high-fat diet[J]. *J Sci Food Agric*,2012,92(2):388-396.
- [31] LEE H, KIM M, SHIN S S, et al. Ginseng treatment reverses obesity and related disorders by inhibiting angiogenesis in female db/db mice[J]. *J Ethnopharmacol*,2014,155(2):1342-1352.
- [32] JIANG S, REN D, LI J, et al. Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. *Fitoterapia*,2014,95:58-64.
- [33] WEI S N, LI W, YU Y, et al. Ginsenoside compound K suppresses the hepatic gluconeogenesis via activating adenosine-5' monophosphate kinase: a study in vitro and in vivo[J]. *Life Sci*,2015,139:8-15.

收稿日期: 2020-01-10

陆志冲, 毛海琴, 张雨, 等. “利沃素”治疗非酒精性脂肪性肝炎患者1例及文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(2):81-85.