

人参皂苷Rh2改善代谢相关脂肪性肝病患者肝脂肪变

丁长德¹, 陆志冲¹, 吴海艳¹, 沈惠¹, 梁金秋², 成军², 杨松² (1.盐城市大丰区第三人民医院 脂肪肝中心, 江苏 盐城 224100; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: **目的** 探讨人参皂苷Rh2制剂对于代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver diseases, MAFLD) 患者肝脏脂肪变的改善作用。**方法** 纳入2020年6月至2020年12月期间于首都医科大学附属北京地坛医院与盐城市大丰区第三人民医院就诊的34例MAFLD患者, 根据患者意愿分为Rh2组与对照组。对照组患者 (17例) 给予MAFLD常规饮食运动管理及酌情保肝治疗, Rh2组患者 (17例) 在常规治疗基础上联合人参皂苷Rh2制剂治疗。采用独立样本 t 检验或Wilcoxon秩和检验评价治疗3个月患者肝脏弹性检查受控衰减指数 (controlled attenuation parameter, CAP) 及肝脏硬度测定 (liver stiffness measurement, LSM) 值下降情况。**结果** 纳入的34例MAFLD患者中男性20例, 女性14例, 年龄 (43.9 ± 14.9) 岁, Rh2组患者基线CAP值显著高于对照组 [(299.7 ± 26.7) dB/m vs (278.4 ± 32.5) dB/m; $t = 2.095$, $P = 0.044$]。治疗3个月后, Rh2组患者CAP值下降 (中位数: 27.0 dB/m vs 2.0 dB/m) 和LSM值下降 (中位数: 3.2 kPa vs 0.4 kPa) 均显著优于对照组 ($T = 364.5$, $P = 0.021$; $T = 398.5$, $P < 0.001$)。**结论** 初步证据提示MAFLD患者在常规治疗基础上联合人参皂苷Rh2治疗有助于进一步改善肝脏脂肪变, 尚需扩大样本量、延长疗程评价人参皂苷Rh2对MAFLD患者的疗效。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 人参皂苷Rh2; 肝脂肪变; 受控衰减参数

Ginsenoside Rh2 alleviating liver steatosis in patients with metabolic associated fatty liver diseases

Ding Changde¹, Lu Zhichong¹, Wu Haiyan¹, Shen Hui¹, Liang Jinqiu², Cheng Jun², Yang Song² (1.Center of Fatty Liver Disease, Third People's Hospital of Dafeng District, Yancheng 224100, Jiangsu Province, China; 2.Department of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of ginsenoside Rh2 on liver steatosis of patients with metabolic associated fatty liver diseases (MAFLD). **Methods** A total of 34 patients with MAFLD in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University and Third People's Hospital of Dafeng District from June 2020 to December 2020 were prospectively enrolled. Patients were divided into Rh2 group and control group according to their preference. Patients in control group (17 cases) were given lifestyle and exercise instruction and liver protection agents when necessary. Patients in Rh2 group (17 cases) were given ginsenoside Rh2 therapy additively. The decrease of controlled attenuation parameter (CAP) value and liver stiffness measurement (LSM) value of patients in 3 months after treatment were evaluated by independent-sample t test or Wilcoxon rank-sum test. **Results** There were 20 males and 14 females out of the 34 MAFLD patients enrolled in this study. The average

age was (43.9 ± 14.9) years old. The baseline CAP value of patients in Rh2 group was significantly higher than that of control group $[(299.7 \pm 26.7) \text{ dB/m vs } (278.4 \pm 32.5) \text{ dB/m}; t = 2.095, P = 0.044]$. After 3 months' treatment, the decrease value of CAP (median: $27.0 \text{ dB/m vs } 2.0 \text{ dB/m}$) and LSM (median: $3.2 \text{ kPa vs } 0.4 \text{ kPa}$) of patients in Rh2 group were significantly better than those of control group ($T = 364.5, P = 0.021; T = 398.5, P < 0.001$). **Conclusion** Preliminary data suggested that the combination use of ginsenoside Rh2 on the basis of routine treatment might help alleviating liver steatosis of patients with MAFLD. Further studies are in process to verify this result with larger sample size and longer treatment duration.

Key words: Metabolic associated fatty liver disease; Ginsenoside Rh2; Liver steatosis; Controlled attenuation parameter

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver diseases, MAFLD) 是危害我国人民健康的最常见肝脏疾病, 我国MAFLD的患病率约为29.81%^[1]。MAFLD的基础病理改变为代谢紊乱导致的肝脂肪变, 而改善肝脂肪变也是MAFLD患者管理的主要目标之一。目前对于MAFLD患者的管理主要为饮食和生活方式干预, 尚无广泛使用且疗效确切的改善肝脂肪变的药物^[2,3]。人参皂苷Rh2是从人参中提取的次生皂苷, 既往研究多提示人参皂苷Rh2对多种肿瘤有抑制作用^[4], 近期研究发现人参皂苷Rh2在细胞与动物实验中可显著改善脂肪变^[5-7], 但其用于MAFLD患者的临床证据尚不充分。本研究就人参皂苷Rh2治疗MAFLD患者进行前瞻性真实世界研究, 以肝脏弹性检查受控衰减指数 (controlled attenuation parameter, CAP) 定量评价肝脏脂肪变的动态变化^[8], 初步探索人参皂苷Rh2对于MAFLD患者肝脂肪变的改善作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年6月至2020年12月于首都医科大学附属北京地坛医院和盐城市大丰区第三人民医院就诊的34例MAFLD患者为研究对象。MAFLD诊断参照《2020年亚太肝病学会MAFLD诊疗指南》中相关标准^[2]。排除合并酒精性肝病、病毒性肝炎及自身免疫性肝病等其他肝脏疾病患者。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 入组患者收集基线人口学指标 (性别、年龄、体重) 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT), 完善肝脏瞬时弹性检查。根据患者自身意愿分为Rh2组与对照组。对照组患者给予饮食运动指导, 并根据患者肝功能酌情给予保肝药物口服治疗。Rh2组患者在常规治疗基础上加用人参皂苷Rh2制剂 (利沃素™ 3.2 g/d),

口服。本研究主要观察指标为治疗3个月患者CAP下降情况。

1.3 肝脏弹性检查 使用无锡海斯凯尔医学技术有限公司提供的Fibrotouch型诊断仪, 动态宽频多适用探头。在同一位置重复成功测定10次以上, 以中位数 (四分位间距) $[M (IQR)]$ 表示, 以 IQR/M 比值 $< 30\%$, 检测成功率 $\geq 60\%$ 为有效测量。同时记录肝脏硬度测定 (liver stiffness measurement, LSM) 值, 单位为kPa; 肝脂肪变测定值以CAP值表示, 单位为dB/m。

1.4 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析, 年龄、体质量、CAP值 (基线、治疗3个月) 和基线LSM值为正态分布的计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; ALT、治疗后3个月LSM值、CAP下降值及LSM下降值为非正态分布的计量资料, 以 $M (p_{25}, p_{75})$ 表示, 两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。性别以例数表示, 两组间比较采用Fisher检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入34例MAFLD患者, 其中男性20例, 女性14例, 年龄 (43.9 ± 14.9) 岁, 体质量 $(75.3 \pm 12.5) \text{ kg}$, ALT为 $[48 (27, 83)] \text{ U/L}$, CAP值为 $(289.0 \pm 31.2) \text{ dB/m}$, LSM值为 $(9.8 \pm 4.0) \text{ kPa}$ 。Rh2组17例, 对照组17例, 两组患者性别、年龄、体质量、ALT和LSM值差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), Rh2组患者基线CAP值显著高于对照组 ($t = 2.095, P = 0.044$)。见表1。

2.2 两组患者肝脏弹性指标的改善 治疗3个月后, Rh2组患者CAP值下降中位数为 27.0 dB/m , 显著优于对照组的 2.0 dB/m , 差异有统计学意义 ($T = 364.5, P = 0.021$)。Rh2组患者LSM值下降中位数为 3.2 kPa , 显著优于对照组的 0.4 kPa , 差异有统计学意义 ($T = 398.5, P < 0.001$)。见表2。

表1 Rh2 组和对照组 MAFLD 患者基线资料

项目	Rh2组 (17例)	对照组 (17例)	统计量值	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	47.3 \pm 14.7	40.4 \pm 14.7	$t = 1.367$	0.181
男/女 (例)	9/8	11/6	-	0.728
体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	75.3 \pm 13.7	75.3 \pm 11.5	$t = 0.011$	0.991
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	51 (30, 79)	42 (22, 80)	$T = 204$	0.430
CAP值 ($\bar{x} \pm s$, dB/m)	299.7 \pm 26.7	278.4 \pm 32.5	$t = 2.095$	0.044
LSM值 ($\bar{x} \pm s$, kPa)	11.1 \pm 4.5	8.5 \pm 2.9	$t = 1.994$	0.055

注: 对照组患者给予饮食运动指导, 并根据患者肝功能酌情给予保肝药物口服治疗, Rh2 组在对照组的基础上加用人参皂苷 Rh2 制剂(利沃素™ 3.2 g/d), 口服; T 为采用 Wilcoxon 秩和检验; “-” 为采用 Fisher 检验, 无具体统计量值。

表2 Rh2 组和对照组 MAFLD 患者治疗3个月后肝脏弹性指标

组别	例数	3个月CAP值 ($\bar{x} \pm s$, dB/m)	CAP值下降 [$M(p_{25}, p_{75})$, dB/m]	3个月LSM值 ($\bar{x} \pm s$, kPa)	LSM值下降 [$M(p_{25}, p_{75})$, kPa]
Rh2组	17	267.4 \pm 34.2	27.0 (5.0, 50.5)	6.3 (5.7, 7.2)	3.2 (1.7, 5.0)
对照组	17	277.7 \pm 28.8	2.0 (-19.0, 14.0)	7.2 (5.8, 8.7)	0.4 (-1.1, 1.8)
统计量值		$t = 0.949$	$T = 364.5$	$T = 266.5$	$T = 398.5$
P值		0.350	0.021	0.296	< 0.001

注: 对照组患者给予饮食运动指导, 并根据患者肝功能酌情给予保肝药物口服治疗, Rh2 组在对照组的基础上加用人参皂苷 Rh2 制剂(利沃素™ 3.2 g/d), 口服; T 为采用 Wilcoxon 秩和检验。

3 讨论

MAFLD的治疗一直是临床研究的热点与难点。临床上MAFLD患者的管理仍主要侧重于生活方式和运动改善以控制体质量, 目前尚无广泛适用且安全有效的改善肝脏脂肪变的药物^[10]。近年来人参制剂在MAFLD管理中的应用逐渐成为热点。Park等^[11]研究表明, 在MAFLD小鼠模型中, 人参制剂可改善MAFLD小鼠肝脏炎症与血脂代谢。还有研究表明, 人参皂苷Rh2可通过作用于丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白6 (HCV core protein binding protein6, HCBP6) 信号转导通路改善MAFLD小鼠肝脏脂肪变^[12-14]。人参作为我国药食同源物品, 在长期应用中证实了其良好的安全性^[15,16], 且在动物研究基础上不断有研究探索人参制剂用于MAFLD患者的临床治疗^[17,18]。Hong等^[17]将80例MAFLD患者随机分为韩国红参治疗组(40例)和对照组(40例), 治疗3周结果表明在MAFLD常规治疗基础上联合韩国红参治疗可显著降低患者肿瘤坏死因子 α 水平, 增高患者脂联素水平并改善疲劳症状。Hong等^[18]进一步入组94例MAFLD患者, 随机分为韩国红参治疗组与对照组, 治疗1个月, 结果表明在MAFLD常规治疗基础上联合韩国红参治疗可显著降低患者ALT与AST水平并改善患者疲劳症状。本研究也提示对于MAFLD患者在常规治疗基础上联合人参皂苷制剂

治疗可进一步改善肝脏脂肪变水平, 丰富了人参制剂用于MAFLD治疗的证据。

MAFLD患者的肝脂肪变可采用腹部超声、腹部计算机断层扫描或磁共振、肝组织活检与肝脏弹性CAP值等评估。肝脏弹性CAP值测定具有无创、检测方便、敏感度较高并能对脂肪变程度进行定量的优点^[19,20]。以248 dB/m、268 dB/m与280 dB/m分别作为脂肪变程度F1、F2与F3的CAP临界值标准^[9], Rh2组患者CAP值由基线的(299.7 \pm 26.7) dB/m下降至(267.4 \pm 34.2) dB/m, 即患者平均由F3脂肪变下降至F1~F2。本研究中Rh2组患者LSM值较对照组也有显著下降, 但LSM值受肝脏脂肪变及炎症等因素影响, 考虑不除外与患者肝脏脂肪变改善及肝脏炎症改善有关^[21-23], 下一步研究可结合肝组织活检等明确患者肝纤维化改善情况。

本研究中对照组患者肝脏CAP值无显著下降, 这也反映出MAFLD患者临床管理的困境, 常规饮食运动宣教及酌情保肝治疗的效果受患者个体因素影响较大^[24-26], 提示还需进一步优化MAFLD患者的管理流程, 充分利用现有药物及功能食品, 同时加快MAFLD药物研发进度, 切实改善患者肝脏脂肪变程度, 防止患者病情进展。

本研究存在一定不足, 为小样本真实世界研究, 除肝脏弹性指标外, 其他肝脏生化学指标、血糖、血脂等数据尚不完整, 研究中对于患者饮食、

运动及保肝药物等其他影响MAFLD病情的可能混杂因素难以平衡^[27]。但本研究为人参皂苷Rh2制剂治疗MAFLD患者真实世界研究证据的初步积累,初步提示人参皂苷Rh2制剂对于MAFLD患者肝脏脂肪变有显著改善作用,后续已扩大研究中心,开展大样本真实世界研究,并探索人参皂苷Rh2制剂对于患者HCBP6基因表达及血糖、血脂等指标影响^[28,29]。另外,肠道微生态指标与MAFLD的发生有明确关联,而人参皂苷制剂治疗可改善肠道微生态,从而改善肝脏炎症等,我们也会在后续开展相应研究以明确人参皂苷制剂改善MAFLD的确切疗效与相应机制^[18,30]。

参考文献

- [1] LI J, ZOU B, YEO Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2019,4(5):389-398.
- [2] ESLAM M, SARIN S K, WONG V W, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*,2020,14(6):889-919.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组; 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2018,26(3):195-203.
- [4] ZHANG H, PARK S, HUANG H, et al. Anticancer effects and potential mechanisms of ginsenoside Rh2 in various cancer types (Review)[J]. *Oncol Rep*,2021,45(4):33.
- [5] 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.
- [6] ZHANG L, VIRGOUS C, SI H. How does ginsenoside Rh2 mitigate adipogenesis in cultured cells and obese mice?[J]. *Molecules*,2020,25(10):2412.
- [7] QIAN Y, HUANG R, LI S, et al. Ginsenoside Rh2 reverses cyclophosphamide-induced immune deficiency by regulating fatty acid metabolism[J]. *J Leukoc Biol*,2019,106(5):1089-1100.
- [8] SHEN F, ZHENG R D, MI Y Q, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(16):4702-4711.
- [9] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2019,27(3):182-191.
- [10] FREAG M S, NAMGUNG B, REYNA FERNANDEZ M E, et al. Human nonalcoholic steatohepatitis on a chip[J]. *Hepatol Commun*,2020,5(2):217-233.
- [11] PARK T Y, HONG M, SUNG H, et al. Effect of Korean Red Ginseng in chronic liver disease[J]. *J Ginseng Res*,2017,41(4):450-455.
- [12] 王琳, 成军, 李克, 等. 丙型肝炎病毒核心蛋白6号结合蛋白基因启动子序列的确定及转录活性鉴定[J]. *中华肝脏病杂志*,2006,14(2):81-85.
- [13] 成军. 新基因丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白6的发现和验证——献礼非酒精性脂肪性肝病[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(4):1-4.
- [14] ZHENG Y P, ZHONG X Y, HUANG Y S, et al. HCBP6 is involved in the development of hepatic steatosis induced by high-fat diet and CCl₄ in rats[J]. *Ann Hepatol*,2018,17(3):511-518.
- [15] PENG Z, WU W W, YI P. The efficacy of ginsenoside Rg3 combined with first-line chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in China: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Pharmacol*,2020,11:630825.
- [16] SONG S W, KIM H N, SHIM J Y, et al. Safety and tolerability of Korean Red Ginseng in healthy adults: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Ginseng Res*,2018,42(4):571-576.
- [17] HONG M, LEE Y H, KIM S, et al. Anti-inflammatory and antifatigue effect of Korean Red Ginseng in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Ginseng Res*,2016,40(3):203-210.
- [18] HONG J T, LEE M J, YOON S J, et al. Effect of Korea Red Ginseng on nonalcoholic fatty liver disease: an association of gut microbiota with liver function[J]. *J Ginseng Res*,2021,45(2):316-324.
- [19] EDDOWES P J, SASSO M, ALLISON M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019,156(6):1717-1730.
- [20] SIRLI R, SPOREA I. Controlled attenuation parameter for quantification of steatosis: which cut-offs to use?[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2021,2021:6662760.
- [21] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*,2015,63(1):237-264.
- [22] VUPPALANCHI R, SIDDQUI M S, VAN NATTA M L, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,2018,67(1):134-144.
- [23] OEDA S, TANAKA K, OSHIMA A, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and factors affecting measurements[J]. *Diagnostics (Basel)*,2020,10(11):940.
- [24] RIAZI K, RAMAN M, TAYLOR L, et al. Dietary patterns and components in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): what key messages can health care providers offer?[J]. *Nutrients*,2019,11(12):2878.
- [25] MUNDI M S, VELAPATI S, PATEL J, et al. Evolution of NAFLD and its management[J]. *Nutr Clin Pract*,2020,35(1):72-84.
- [26] MAKRI E, GOULAS A, POLYZOS S A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Arch Med Res*,2021,52(1):25-37.
- [27] PARIS T, GEORGE E S, ROBERTS S K, et al. The effects of diet and lifestyle interventions on insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *Eur J*

- Gastroenterol Hepatol,2017,29(8):867-878.
- [28] GAO L L, LI M, WANG Q, et al. HCBP6 Modulates Triglyceride Homeostasis in Hepatocytes Via the SREBP1c/FASN Pathway[J]. J Cell Biochem,2015,116(10):2375-2384.
- [29] YANG X, HAN M, LIU S, et al. HCBP6 upregulates human SREBP1c expression by binding to C/EBP β -binding site in the SREBP1c promoter[J]. BMB Rep,2018,51(1):33-38.
- [30] LIANG W, ZHOU K, JIAN P, et al. Ginsenosides improve nonalcoholic fatty liver disease via integrated regulation of gut microbiota, inflammation and energy homeostasis[J]. Front Pharmacol,2021,12:622841.

收稿日期: 2021-04-20

丁长德, 陆志冲, 吴海艳, 等. 人参皂苷Rh2改善代谢相关脂肪性肝病患者肝脂肪变[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(2):58-62.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

《中国肝脏病杂志（电子版）》视频及幻灯文献引用格式说明

为了更好发挥医学学术性电子期刊的文献作用, 方便和规范引用电子期刊的视频文献和幻灯文献, 现将文献著录和引用规范说明如下。

- 1.在制作视频及幻灯文献时体例格式应规范, 片头应有片名、著作者姓名及单位, 片尾应有责任编辑、制作者、出版者及其单位。
- 2.视频和幻灯文献引用格式标注在视频或幻灯文献播放窗口下方, 方便读者引用。视频或幻灯文献著录格式: 周祥福. 截石位经皮肾镜取石术及经尿道前列腺电切术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1).
- 3.视频和幻灯文献科学引用相关文献。①视频文献: 在正片结束后(即制作者及出版者署名前)列出本片的所有引用文献, 引用文献按在视频中出现的先后顺序编码著录。②幻灯文献: 作者引用的文献须随幻灯同页面标注, 标注在当前页面最下方, 格式: [1] 刘志华, 周祥福. 输尿管下段结石的治疗进展[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1):76-78. 引用文献按在幻灯片中出现的先后顺序编码著录, 并在幻灯课件最后再次按序列出所有引用文献。③文献引用具体格式依据“GB/T 7714-2015文后参考文献著录规则”(即同文本文章的文献著录格式)。

本刊编辑部