

黄芩苷胶囊用于肝脏疾病辅助治疗的专家共识

黄芩苷胶囊用于肝脏疾病辅助治疗专家委员会

摘要: 基础研究证据提示黄芩苷可能通过多种机制对抑制肝炎病毒复制、减轻肝脏脂肪变、减轻肝纤维化并抑制肝癌提供辅助治疗作用。临床研究也初步显示了慢性乙型肝炎患者在抗病毒治疗基础上联合黄芩苷胶囊治疗有助于降低HBV DNA及HBV pgRNA水平,对提高HBeAg阴转率及ALT复常率有帮助。专家委员会基于现有证据建议考虑黄芩苷胶囊对慢性乙型肝炎患者的辅助治疗用途,同时建议进一步加强黄芩苷胶囊用于乙型肝炎、代谢相关脂肪性肝病及酒精性肝病等各型肝脏疾病治疗的临床研究,明确黄芩苷胶囊在肝脏疾病中的治疗价值。

关键词: 黄芩苷胶囊; 肝炎病毒, 乙型; 肝炎, 乙型, 慢性; 脂肪性肝病

Consensus of use of Baicalin for treatment of liver diseases

Expert Commission of Consensus of Baicalin for Liver Diseases

Abstract: Basic research showed Baicalin may inhibit hepatitis virus replication, attenuate liver steatosis and fibrosis, and inhibit hepatocellular carcinoma through multiple mechanisms. Clinical studies showed adjuvant therapy with Baicalin may further inhibit HBV DNA and HBV pgRNA, improve HBeAg negativity and ALT normalization in chronic hepatitis B patients treated with antiviral agents. The expert commission recommend the use of Baicalin as adjuvant therapy for chronic hepatitis B based on current evidence. Further studies are also suggested to verify the adjuvant effect of Baicalin for hepatitis B, hepatitis C, metabolic associated fatty liver diseases and alcoholic liver diseases.

Key words: Baicalin, Hepatitis B virus, Hepatitis B, chronic; Fatty liver disease

黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分,研究显示黄芩苷具有保护肝脏、抗肿瘤、抗炎等多种生物活性。近年来黄芩苷在乙型肝炎、脂肪性肝病及肝癌等的研究证据不断积累。为规范黄芩苷临床使用并促进黄芩苷的相关研究,《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织相关专家对黄芩苷在肝脏疾病领域的研究进行整理,形成了本共识。随着黄芩苷在肝病领域基础与临床研究的不断积累,本共识将酌情进行更新。

1 黄芩苷治疗肝病的作用机制

黄芩苷是黄芩的主要活性成分,占黄芩生药量的10%^[1],黄芩苷化学名为5,6,7-三羟基黄酮-7-β-D-葡萄糖醛酸,其一旦在体内被吸收就会和黄芩素

发生相互转化。黄芩苷口服后会在肠内被β-葡萄糖醛酸苷酶水解为黄芩素进入体循环,之后黄芩素又可被UDP葡萄糖醛酸苷转移酶转化为黄芩苷^[2]。黄芩苷是体内循环的主要活性成分。

现有研究表明黄芩苷具有多种药理活性,包括抗氧化、抗炎、抗癌、抗心血管疾病、抗糖尿病、保护肝脏、抗病毒、抗溃疡性结肠炎、抗血栓、保护眼睛和神经保护活性。黄芩苷抗氧化和抗炎活性可能主要与清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)、降低核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的活性和抑制包括单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、一氧化氮合酶、环氧合酶、脂氧合酶、细胞黏附分子、肿瘤坏死因子和白细胞介素在内的炎症因子和趋化因子相关^[3]。在抗心血管疾病方面,黄芩苷可改善内皮功能,对氧化应激诱导的细胞损伤具有保

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.002

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10715-005-003)

通讯作者: 成军 Email: chengj0817@sina.cn; 戴建业 Email: daijy@lzu.edu.cn

护作用。在肾素依赖性高血压方面,黄芩苷通过抑制脂氧合酶,导致花生四烯酸衍生的血管收缩产物的生物合成和释放减少,从而达到降压的作用^[5]。黄芩苷还可通过调节细胞凋亡、细胞周期、侵袭和迁移、血管生成和自噬等多种信号转导通路发挥抗癌作用^[4]。此外黄芩苷还具有体外抗登革病毒活性^[6]。

肝脏疾病主要包括病毒性肝炎、肝硬化以及代谢综合征或糖尿病相关的非酒精性脂肪性肝炎、药源性肝损伤等,而肝炎会逐步发展为肝硬化,最后发展为肝癌^[7]。研究表明含黄芩苷的黄酮类方可通过抑制甲型肝炎病毒的复制提高T淋巴细胞和B淋巴细胞水平,减轻肝损伤,降低氧化应激而具有显著疗效^[8]。在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)领域,Pollicino等^[23]报道黄酮类物质(黄芩苷与儿茶酸)在细胞模型中可与恩替卡韦(entecavir, ETV)发挥协同作用,作用于HBV复制周期的多个环节,降低细胞内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)水平,降低HBV RNA及乙型肝炎病毒表面抗原水平,进一步机制研究发现黄酮类物质可能通过I型干扰素途径发挥抗HBV作用。Huang等^[24,25]研究表明黄芩苷通过作用于肝细胞内HBV复制依赖的肝细胞核因子1 α 与肝细胞核因子4 α 发挥抑制HBV cccDNA转录的作用,对于HBV野生型及耐药株感染者,黄芩苷与ETV可发挥协同增效作用。

在治疗脂肪性肝病方面,有报道称黄芩苷可通过抑制CaMKK β /AMPK/ACC途径来促进脂质代谢并抑制肝脏脂肪的从头生成^[13],或下调脂质生成基因如固醇调节元件结合蛋白1、脂肪酸合酶及过氧化物酶体增殖物激活受体 α 来减少肝脏脂质的积累^[14]。但后续研究发现,黄芩苷治疗脂肪性肝病主要是通过直接激活脂肪酸氧化的关键酶肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)的活性来加速脂肪酸流入线粒体进行脂肪酸氧化,进而促进脂肪消耗。该研究不仅明确了黄芩苷治疗脂肪性肝病的直接作用靶点是CPT1,而且明确了黄芩苷-CPT1的具体结合区域^[15]。

黄芩苷对药物和环境毒素等外源性药物引起的肝损伤也具有潜在的治疗作用,其可显著减轻对乙酰氨基酚处理小鼠的氧化应激和炎症反应^[18],或通过上调TUG1,抑制p38MAPK和JNK通路从而减少脂多糖诱导的肝损伤^[19]。此外,黄芩苷还可减轻铁积累引起的肝损伤^[20]、减轻氯化镉诱导的肝细胞毒性^[21],并通过减轻炎症反应、肝纤维化和氧化损伤来保护CCl₄诱导的肝损伤^[22]。

黄芩苷还可通过阻断NLRP3^[9]、TLR4^[10]或p38MAPK/JNK/NF- κ B信号转导通路减少促炎因子的释放从而减轻肝脏炎症,此外其能够抑制 α -平滑肌肌动蛋白的表达、转化生长因子-1和I型胶原 α -1链的生成来逆转肝纤维化^[11],黄芩苷可通过体外抑制TGF- β 1/Smad3信号转导通路逆转上皮-间质转化,以延缓肝纤维化的发展^[12]。

另外,黄芩苷还可通过下调细胞周期素A、细胞周期素依赖激酶2和细胞周期素D1的表达诱导细胞凋亡,从而在体外抑制肝癌细胞的增殖^[16],其通过下调CD147诱导细胞自噬,从而抑制HCC^[17]。综上所述,黄芩苷可通过多种途径在多种肝脏疾病中发挥治疗作用。

推荐意见1: 现有大量基础研究证据提示黄芩苷可通过多种机制发挥抑制肝炎病毒复制、减轻肝脏脂肪变、减轻药物及毒素对于肝脏的损伤、抑制肝纤维化并抑制肝癌的作用。基础研究证据支持黄芩苷用于临床肝脏疾病患者的辅助治疗。

2 黄芩苷胶囊用于肝脏疾病辅助治疗的证据及共识意见

近年来,已有多项研究报道了黄芩苷胶囊用于肝脏疾病尤其是在慢性乙型肝炎的临床治疗。元元等^[26]将182例慢性乙型肝炎患者分为黄芩苷组(黄芩苷胶囊联合恩替卡韦治疗)与对照组(单纯ETV治疗),每组91例,治疗18个月时比较两组患者的相关指标:黄芩苷组患者ALT复常率(91.2% vs 83.5%, $P < 0.05$)、HBV DNA低于检测下限率(98.0% vs 86.8%, $P < 0.05$)与HBeAg阴转率(56.0% vs 43.9%, $P < 0.05$)均显著优于对照组。翟兴菊^[27]将64例慢性乙型肝炎患者分为黄芩苷组(黄芩苷胶囊联合ETV治疗)与对照组(单纯ETV治疗),每组32例,治疗6个月黄芩苷组ALT复常率优于对照组(90.6% vs 59.4%, $P < 0.05$)。李晓华等^[28]将120例慢性乙型肝炎患者分为黄芩苷组(黄芩苷胶囊联合拉米夫定治疗)与对照组(单用拉米夫定治疗),每组60例,治疗18个月比较两组患者病毒学、血清学及生物化学应答情况,结果提示黄芩苷组患者HBV DNA低于检测下限率(93.33% vs 76.67%, $P < 0.01$)、HBeAg阴转率(48.33% vs 35.0%, $P < 0.05$)及ALT下降水平($P < 0.05$)均显著优于对照组。此外李金科与吕艳艳等^[29,30]研究表明慢性乙型肝炎患者在普通干扰素治疗基础上联合黄芩苷治疗有助于进一步抑制HBV DNA水平并降低ALT水平。最近杨松等^[31]研究表明对于ETV治疗的慢性乙型肝炎患者,联合

黄芩苷胶囊治疗12周患者HBV pgRNA下降到低于1log拷贝/ml比例显著高于单用ETV治疗患者;进一步多因素Logistic回归分析提示在ETV基础上联合黄芩苷胶囊治疗是CHB患者治疗12周HBV pgRNA下降的独立影响因素。现有证据提示慢性乙型肝炎患者在抗病毒治疗基础上联合黄芩苷胶囊治疗有助于降低HBV DNA及HBV pgRNA水平,提高HBeAg阴转率并提高ALT复常率。黄芩苷胶囊可用于慢性乙型肝炎患者的治疗。

推荐意见2: 现有证据提示慢性乙型肝炎患者在抗病毒治疗基础上联合黄芩苷胶囊治疗有助于降低HBV DNA及HBV pgRNA水平,提高HBeAg阴转率和ALT复常率。黄芩苷胶囊可用于慢性乙型肝炎患者的辅助治疗。

3 黄芩苷胶囊用于肝脏疾病治疗的进一步研究建议

黄芩苷作为从中药黄芩中提取的单体化合物,已有大量的基础研究证据提示其对各型肝脏疾病具有治疗作用。但基础研究需转化为高证据等级的临床研究才能切实指导临床诊疗。现有的黄芩苷胶囊治疗肝脏疾病的临床研究对象均为慢性乙型肝炎患者,研究设计及数据质量均有进一步完善之处。尚缺乏针对其他肝脏疾病的高循证医学证据等级的研究来验证黄芩苷胶囊对于各型肝脏疾病的疗效与安全性。建议后续针对病毒性肝炎和脂肪性肝病等设计前瞻性、多中心、随机、对照研究以明确黄芩苷胶囊对于这些疾病的疗效与安全性,并考虑开展荟萃分析等综合评价黄芩苷胶囊对于不同肝脏疾病的治疗作用。建议探索黄芩苷胶囊与现有肝脏疾病治疗药物联合使用的临床疗效,如进一步探索黄芩苷胶囊与乙型肝炎或丙型肝炎抗病毒治疗药物联合使用对于患者肝脏疾病的治疗作用。

推荐意见3: 建议进一步加强黄芩苷胶囊用于乙型肝炎、代谢相关脂肪性肝病及酒精性肝病等各型肝脏疾病治疗的临床研究,明确黄芩苷胶囊在肝脏疾病治疗中的应用价值。

专家委员会成员(按姓氏拼音排序): 陈慧(吉林省肝胆病医院), 成军(首都医科大学附属北京地坛医院), 戴建业(兰州大学药学院), 谷军生(郑州大学第一附属医院), 黄显娇(吉林省肝胆病医院), 李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院), 林莉(山西中医药大学附属医院), 鲁艳平(深圳市宝安中心医院), 毛华(南方医科大学珠江医院), 史训龙(复旦大学药学院), 万红(兰州市第二人民医院), 王艳(山西白求恩医院),

夏顶平(广东医科大学寮步医院), 杨松(首都医科大学附属北京地坛医院), 姚茂生(湖北省天门市第一人民医院), 袁翠云(河南省开封市传染病医院), 赵龙凤(山西医科大学第一医院), 赵文静(吉林省肝胆病医院), 赵祝香(广州市第一人民医院)

参考文献

- [1] LI-WEBER M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin[J]. *Cancer Treat Rev*,2009,35(1),57-68.
- [2] NOH K, KANG Y, NEPAL M R, et al. Role of intestinal microbiota in Baicalin-induced drug interaction and its pharmacokinetics[J]. *Molecules*,2016,21(3):337.
- [3] DINDA B, DINDA S, DASSHARMA S, et al. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders[J]. *Eur J Med Chem*,2017,131:68-80.
- [4] SINGH S, MEENA A, LUQMAN S. Baicalin mediated regulation of key signaling pathways in cancer[J]. *Pharmacol Res*,2021,164:105387.
- [5] HUANG Y, TSANG S Y, YAO X, et al. Biological properties of baicalein in cardiovascular system[J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*,2005,5(2):177-184.
- [6] MOGHADDAM E, TEOH B T, SAM S S, et al. Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus[J]. *Sci Rep*,2014,4:5452.
- [7] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2021,7(1):6.
- [8] CHEN Y, ZENG L, YANG J, et al. Anti-DHAV-1 reproduction and immuno-regulatory effects of a flavonoid prescription on duck virus hepatitis[J]. *Pharm Biol*,2017,55(1):1545-1552.
- [9] ZHANG J, ZHANG H, DENG X, et al. Baicalin protects AML-12 cells from lipotoxicity via the suppression of ER stress and TXNIP/NLRP3 inflammasome activation[J]. *Chem Biol Interact*,2017,278:189-196.
- [10] LIU J, YUAN Y, GONG X, et al. Baicalin and its nanoliposomes ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via suppression of TLR4 signaling cascade in mice[J]. *Int Immunopharmacol*. 2020;80:106208.
- [11] ZHANG J, ZHANG H, DENG X, et al. Baicalin attenuates non-alcoholic steatohepatitis by suppressing key regulators of lipid metabolism, inflammation and fibrosis in mice[J]. *Life Sci*,2018,192:46-54.
- [12] WU T, LIU T, XING L, et al. Baicalin and puerarin reverse epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β 1/Smad3 pathway in vitro[J]. *Exp Ther Med*,2018,16(3):1968-1974.
- [13] GUO H X, LIU D H, MA Y, et al. Long-term baicalin administration ameliorates metabolic disorders and hepatic steatosis in rats given a high-fat diet[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2009,30(11):1505-1512.
- [14] CHEN Q, LIU M, YU H, et al. Scutellaria baicalensis regulates FFA metabolism to ameliorate NAFLD through the AMPK-mediated SREBP signaling pathway[J]. *J Nat Med*,2018,72(3):655-666.
- [15] DAI J, LIANG K, ZHAO S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2018,115(26):E5896-E5905.
- [16] YU Y, PEI M, LI L. Baicalin induces apoptosis in hepatic cancer cells in vitro and suppresses tumor growth in vivo[J]. *Int J Clin Exp*

- Med,2015,8(6):8958-8967.
- [17] ZHANG X, TANG X, LIU H, et al. Autophagy induced by baicalin involves downregulation of CD147 in SMMC-7721 cells in vitro[J]. Oncol Rep,2012,27(4):1128-1134.
- [18] LIAO C C, DAY Y J, LEE H C, et al. ERK signaling pathway plays a key role in Baicalin protection against acetaminophen-induced liver injury[J]. Am J Chin Med,2017,45(1):105-121.
- [19] HUANG Y, SUN M, YANG X, et al. Baicalin relieves inflammation stimulated by lipopolysaccharide via upregulating TUG1 in liver cells[J]. J Physiol Biochem,2019,75(4):463-473.
- [20] ZHANG Y, HUANG Y, DENG X, et al. Iron overload-induced rat liver injury: Involvement of protein tyrosine nitration and the effect of baicalin[J]. Eur J Pharmacol,2012,680(1-3):95-101.
- [21] WEN Y F, ZHAO J Q, BHADARIA M, et al. Baicalin prevents cadmium induced hepatic cytotoxicity, oxidative stress and histomorphometric alterations[J]. Exp Toxicol Pathol,2013,65(1-2): 189-196.
- [22] PARK S W, LEE C H, KIM Y S, et al. Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice[J]. J Pharmacol Sci,2008,106(1):136-143.
- [23] POLLICINO T, MUSOLINO C, IRRERA N, et al. Flavocoxid exerts a potent antiviral effect against hepatitis B virus[J]. Inflamm Res,2018,67(1):89-103.
- [24] HUANG H, ZHOU W, ZHU H, et al. Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RNAs[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2017,323:36-43.
- [25] XIA C, TANG W, GENG P, et al. Baicalin down-regulating hepatitis B virus transcription depends on the liver-specific HNF4 α -HNF1 α axis[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2020,403:115131.
- [26] 元民, 张国强, 王灵菊, 等. 恩替卡韦分散片联合黄芩苷胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎临床观察[J]. 中国实用医刊,2012,39(20):44-46.
- [27] 翟兴菊. 恩替卡韦分散片联合黄芩苷胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎24周临床观察[J]. 医学理论与实践,2016,29(1):53-54.
- [28] 李晓华, 黄顺德, 杨洁. 黄芩苷联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎对细胞免疫的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(4):218-220.
- [29] 吕艳艳, 薛阳利, 陶美花, 等. 黄芩苷联合干扰素 α 治疗乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(5):643-645.
- [30] 李金科, 李芳, 胡波, 等. 干扰素联合黄芩苷胶囊治疗慢性乙型肝炎和早期肝硬化临床观察[J]. 山西医药杂志,2010,39(6):501-502.
- [31] 杨松, 梁金秋, 陈慧, 等. 黄芩苷胶囊联合恩替卡韦降低慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒前基因组RNA水平的探索性研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(3):42-47.

收稿日期: 2021-06-20

黄芩苷胶囊用于肝脏疾病辅助治疗专家委员会. 黄芩苷胶囊用于肝脏疾病辅助治疗的专家共识[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(4):5-8.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》《美国化学文摘数据库(Chemical Abstracts Service)》《中国学术期刊网络出版总库》《中国核心期刊遴选数据库》(万方数据——数字化期刊群)及CNKI中国知网数据库收录,其作者论文著作权使用费及相关稿酬一次性给付(已在收取发表费时折减和换算为杂志赠阅)。凡作者向本刊提交文章发表之行为即视为同意本刊上述声明。

本刊编辑部