

基于自身免疫性肝炎的相关认识 展望人参皂苷的治疗价值

张克慧 周蒙恩 李 勇

摘 要 人参皂苷是人参的有效成分之一,近年来对其分子结构及药理作用进行了深入探讨,其已被广泛应用于多种疾病的前临床模型,为临床认识及治疗疾病提供理论依据。本文分别从自身免疫性肝炎(AIH)的病因病理、现阶段治疗方案及局限性出发,阐述人参皂苷的药理作用、在科研及临床上的研究进展,探讨人参皂苷在治疗 AIH 潜在作用机制及现存问题,为 AIH 临床治疗提供新思路。

关键词 自身免疫性肝炎 人参皂苷 治疗

中图分类号 R2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.032

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种进行性炎症性肝病,表现为肝酶升高、自身抗体出现、高球蛋白血症及肝炎。慢性炎症的持续存在导致机体免疫紊乱,引起组织损伤和功能丧失。目前治疗采用激素联合免疫抑制剂,但长期应用造成广泛不良反应及药物耐受,使临床治疗受限。现有证据表明,人参皂苷具有免疫调节作用,具有抗炎、抗应激、抗肿瘤、免疫调节等多重功效,是有潜力的 AIH 治疗药物。

一、自身免疫性肝炎病理研究进展

自身免疫性肝炎(AIH)是一种慢性炎症性肝病,表现为其组织学特征是界面性肝炎、淋巴细胞浸润,血清 ALT、AST、免疫球蛋白 G(IgG)升高,自身抗体出现。病理改变是基于 T 淋巴细胞介导的细胞破坏、免疫调节失衡以及免疫刺激耐受缺失引起的对抗原的免疫应答缺陷^[1]。疾病初期可表现为急性肝炎,也可隐匿起病,或进展为肝硬化、肝癌。患病人群以女性为主,发病年龄有两个高峰,分别是儿童青少年时期及 40~60 岁,可出现在不同的族群。

遗传、环境暴露等在 AIH 的发生中扮演重要角色。如乙醇、饮食和维生素 D 被认为是 AIH 的保护性因素;饮食药物、肠道微环境、肝脏手术和病原体感染等被视为危险性因素。在肝脏中,免疫抑制细胞、

细胞因子和配体保证肝脏的免疫耐受。分泌干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 和其他促炎性细胞因子的淋巴细胞、单核-吞噬细胞及基质细胞的持续存在引起肝脏慢性炎症。在肝脏, Treg 细胞分泌免疫抑制性细胞因子,它们能抑制效应细胞增殖; DCs 分泌 IL-12、IL-18 和 IL-23,促进效应细胞分化^[2]。APC 和 NKT 细胞之间相互作用介导调控细胞因子的表达,调控促炎性细胞因子谱^[3]。除了 DC 外,肝细胞、Kupffer 细胞和肝窦内皮细胞也可向 CD8⁺ T 细胞呈递抗原^[4]。APC、DC 及其他能够呈递抗原的细胞为 Th0 细胞的 TCR 呈递自身抗原肽,引起 Th1、Th2 和 Th17 细胞向组织募集^[1]。这些效应细胞释放的细胞因子会引发免疫级联瀑布反应。在肝脏的局灶 Treg 细胞通过介导细胞毒性 T 细胞、Th1、Th17、巨噬细胞、NK 细胞和补体活化等作用,控制抑制肝脏损伤的效应细胞^[1]。自身抗体的出现也可能引发 AIH,抗肝特异性膜脂蛋白和抗去唾液酸糖蛋白抗体受体的滴度与疾病严重程度相关^[5]。此外,分子拟态参与了许多自身免疫性疾病的发生,被认为是 AIH 的可能机制^[6]。

二、人参与人参皂苷认识

人参在传统医学应用悠久,据《神农本草经》中记载,“人参味甘,微寒。主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智。久服,轻身延年”。清代著名温病学派医家叶天士在《本草经解》中对其注释到,“人参益气,正气充足,其邪自不能留,故能除邪气……久服则气足,故身轻;气足则长生,故延年也”。清代黄元御在《长沙药解》中记载,“人参……入戊土而益胃气,走己土而助脾阳,理中第一,止渴非

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873157,81573775);上海中医药大学研究生创新培养专项基金资助项目(Y2020020)

作者单位:200071 上海中医药大学附属市中医医院(张克慧、周蒙恩);200071 上海中医药大学(张克慧、周蒙恩、李勇)

通讯作者:李勇,主任医师,博士生导师,电子信箱:liyong8256@126.com

常,通少阴之脉微欲绝,除太阴之腹满而痛,久利亡血之要药,盛暑伤气之神丹”。

现代药理学研究发现,人参中化学成分包括皂苷类、糖类、蛋白质、酶类、维生素、黄酮类等,其主要的活性成分是人参皂苷,具有类固醇结构,包含原人参二醇类皂苷 Ra、Rb、Rh2 等,原人参三醇类皂苷 Rg1-2、Rh1 等,其中 Rg1 含量最丰富^[7]。人参的现代药理作用也被发掘,如促进伤口愈合、抗炎、抗癌活性、血管活性和抗氧化作用,这与人参的生物活性有关^[8]。一些研究还提供了人参调节免疫反应的证据^[9]。

三、自身免疫性肝炎治疗进展及局限

目前成人 AIH 一线治疗方案为由地塞米松改为布地奈德联合硫唑嘌呤^[10]。在一项临床治疗回顾性分析中发现泼尼松龙不耐受的 AIH 患者改用布地奈德治疗 12 个月后显现临床治疗价值^[11]。但是,虽然布地奈德诱导的不良反应相对温和,但仍存在 20% 的患者出现治疗无反应或不耐受^[12]。临床上对于妊娠、恶性肿瘤等可单独应用糖皮质激素治疗,但一般起始剂量较大。GR 在多种细胞类型中表达,可广泛非特异性影响机体的不同生理过程,这也是其应用存在广泛的不良反应的原因,如高血糖、骨质疏松症、高血压、病毒感染、伤口愈合延迟、精神异常等。研究数据表明,接受皮质类固醇治疗的 AIH 患者中,80% 的患者在两年后出现不良反应,药物依赖及骨密度的改变,而 46% 的 AIH 患者出现硫唑嘌呤(AZA)并发症,有 13% 接受皮质类固醇治疗的患者及 6% 接受 AZA 治疗的 AIH 患者中出现严重不良反应,需要停止治疗^[13]。对于这类患者,二线替代治疗是必要的。一些免疫抑制剂已经被补充使用,但临床效果各异,对于那些不能耐受或不能使用皮质类固醇和硫唑嘌呤的患者,还没有完善的治疗策略。尤其是针对青少年自身免疫性肝炎(JAIH)患者,病程长、易复发、用药时间久,除了药物本身不良反应,患儿身心健康影响更甚。肝移植适用于常规治疗无效或疾病进展为肝硬化者,但仍存在 5 年复发率。AIH 多数患者最终仍进展为肝硬化。故而需更加精确化地诊断,以及更准确地疾病预后判断,并提供针对性的个性化治疗。目前研究者正在积极研究新的治疗方法,寻求既能有效缓解治疗 AIH 患者出现的过度免疫反应,但同时又不引起相关不良反应的替代药物。

中医方面没有 AIH 的病名记载,现主要是根据其临床症状,对其进行诊断命名,如“胁痛”、“黄疸”、“癥积”等。病因病机方面,刘麟等^[14]研究认为

是先天禀赋异常,外感、内伤兼夹,致阴阳失衡,气机紊乱,肝脏体用功能失调,本虚标实。叶春华等^[15]考虑湿、热、瘀、毒为病理基础,肝经湿热瘀毒侵袭,肝气郁结,气滞血瘀,湿热内壅,热毒伤阴,导致脾胃失调,肝肾阴亏,属本虚标实之证。治疗方面中医遵循辨证论治,因人施治,喜用一些疏肝理气健脾的药对,总结出滋肾柔肝、滋肾补肝、调肝健脾等治则。

四、人参皂苷用于治疗自身免疫性肝炎的机制研究及展望

1. GSS 糖皮质激素样作用:人参皂苷在肠道中降解为人参皂苷 CK,体内吸收后发挥活性作用。通过研究发现,人参皂苷 K 结构与甾体类激素相似,因此,它能够竞争性结合激动 GR,GR 通过结合靶基因的糖皮质激素反应元件对基因的转录进行调控^[16]。Zhang 等^[17]研究证实,原人参二醇可作为潜在的选择性 GR 调制器。程彬彬^[18]研究发现,Rg1 在体外也能够表现出一些类似糖皮质激素样的生物活性,可能是 GR 的配体。还有研究证实,GSS 可通过增强 GR 的结合活性、抑制 GC 对 GR 的 mRNA 和蛋白的下调部分逆转 GC 对 GR 的下调作用,体内可上调肝组织 GR 水平,增加 GC 的作用效率^[19]。人参皂苷对自身免疫性疾病具有明确的治疗作用,同时还能协同 GC 增强疗效,减轻不良反应。Zhang 等^[20]使小鼠长期暴露于应激水平的糖皮质激素下,引起皮质和海马神经元 NLRP-1 炎症小体的激活,并诱导神经元损伤。而 Rg1 可增加局部脑组织的 GR 的表达,抑制 NLRP-1 炎症小体的激活,从而改善长期应用 GCs 引起的神经元炎损伤。临床应用 GSS 可改善大剂量使用激素的 SLE 患者临床疗效,降低 SLEDAI 评分,其机制可能通过上调 GR 结合力实现的^[21]。

2. GSS 的雌激素样作用:Rg1 的类固醇结构使其成为相互作用和激活类固醇受体(如糖皮质激素和雌激素受体)的合适“候选者”。雌激素与雌激素受体(ER)结合,ER 经历构象变化,与染色质相互作用,并调节雌激素反应组织中靶基因的转录^[22]。许多天然存在的化合物,如黄酮、香豆素衍生物和木脂素,都是非甾体类药物,表现出弱的雌激素活性。由于人参皂苷是天然衍生的三萜类化合物,与雌激素的靶组织有许多相似之处,因此推测人参皂苷可能通过激活内质网介导其某些作用。通过利用转染雌激素反应元件(ERE)-荧光素酶的 HeLa 细胞,证实 Rg1 可以激活 ER 并反式激活荧光素酶基因的转录,表明 Rg1 是一类有效的植物雌激素。然而,Rg1 并不能直接与

ER 相互作用,这表现在它不能取代 3H - 17β - 雌二醇与 ER 的特异性结合^[23]。

3. GSS 的抗炎、免疫抑制作用:通过体外研究证实 GSS 可以调节免疫反应。吕梦捷等^[24]研究发现人参皂苷 Rb1 对小鼠淋巴细胞的体外活化及增殖均具有明显的抑制作用,是一种潜在的免疫抑制剂。黄琦等^[25]通过对自身免疫性甲状腺炎(EAT)模型大鼠予不同剂量的人参皂苷处理,证实人参皂苷可以降低甲状腺自身抗体。Rb1、Rh1、Rg1 和 Rg3 均可抑制 SLE 的体液免疫,其中 Rh1 表现出的抑制作用最明显^[26]。Cao 等^[27]研究证实 Rg1 通过抑制细胞因子分泌和淋巴细胞浸润降低了肝损害的发生率,并抑制了 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞向肝脏募集。Hippo - YAP 信号通路在某些肝脏疾病中具有保护受损肝细胞,促进肝细胞再生的作用。通过对 AIH 小鼠进行实验,证实 GSS 可以调控 Hippo - YAP 通路,上调 YAP 表达,高表达的 YAP 可促进 MDSCs 浸润,通过 GR - Hippo - YAP - MDSCs 轴重塑肝脏免疫微环境发挥免疫抑制作用。

综上所述,人参皂苷中存在 GC 及 ER 配体,可选择性地激动 GR 或 ER,产生类糖皮质激素样或雌激素样作用,使其成为相互作用和激活类固醇受体的合适“候选者”。在疾病模型中证实可有效缓解 AIH 过度免疫反应,但同时减少不良反应产生,是一种潜在的 AIH 的治疗药物,这一发现在临床上具有现实意义,但仍需开展相关研究予以进一步验证。

参考文献

- 1 Arndt K, Hirschfield GM. The pathogenesis of autoimmune liver disease[J]. Dig Dis, 2016, 34(4): 327 - 333
- 2 Doherty D. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2016, 66(1): 60 - 75
- 3 Riaz A, Ilan N, Vlodayky I, et al. Characterization of heparanase - induced phosphatidylinositol 3 - kinase - AKT activation and its integrin dependence [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (17): 12366 - 12375
- 4 Bogdanos DP, Gao B, Gershwin ME. Liver immunology[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 567 - 598
- 5 Liberal R, Longhi MS, Mieli - Vergani G, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25 (6): 653 - 664
- 6 Liberal R, Krawitt E, Vierling J, et al. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis[J]. J Autoimmun, 2016, 75(12): 6 - 19
- 7 Chu C, Shaojing X, Xingnuo L, et al. Profiling the ginsenosides of three ginseng products by lc - q - tof/ms[J]. J Food Sci, 2013, 78 (5): C653 - C659
- 8 Kang S, Min H. Ginseng, the 'immunity boost': the effects of panax ginseng on immune system [J]. J Ginseng Res, 2012, 36 (4): 354 - 368
- 9 He M, Huang X, Liu S, et al. The difference between white and red ginseng: variations in ginsenosides and immunomodulation[J]. Planta

- Med, 2018, 84(12 - 13): 845 - 854
- 10 Vukotic R, Vitale G, D'Errico - Grigioni A, et al. De novo autoimmune hepatitis in liver transplant: state - of - the - art review [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10): 2906
- 11 Peiseler M, Liebscher T, Sebode M, et al. Efficacy and limitations of budesonide as a second - line treatment for patients with autoimmune hepatitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(2): 260 - 267
- 12 Gleeson D, Heneghan MA, British Society of G. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis [J]. Gut, 2011, 60(12): 1611 - 1629
- 13 Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, et al. Autoimmune liver diseases in the Asia - Pacific region: proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016 [J]. Hepatol Int, 2016, 10(6): 909 - 915
- 14 刘麟, 王宪波. 王宪波教授诊治自身免疫性肝炎思路和经验 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(3): 165 - 166
- 15 叶春华, 黄静, 范永升. 范永升教授诊治自身免疫性肝炎心得 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1749 - 1751
- 16 Iudicibus SD, Franca R, Martellosi S, et al. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(9): 1095 - 1108
- 17 Zhang T, Liang Y, Zuo P, et al. Identification of 20(R, S) - protopanaxadiol and 20(R, S) - protopanatriol for potential selective modulation of glucocorticoid receptor [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 131(9): 110642
- 18 程彬彬. 人参皂苷 Rg1 的选择性糖皮质激素样作用的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010
- 19 Binbin C, Yinglu FD. Upregulation effect of ginsenosides on glucocorticoid receptor in rat liver [J]. Horm Metab Res, 2009, 41(7): 531 - 536
- 20 Zhang Y, Hu W, Zhang B, et al. Ginsenoside Rg1 protects against neuronal degeneration induced by chronic dexamethasone treatment by inhibiting NLRP - 1 inflammasomes in mice [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(4): 1134 - 1142
- 21 尤艳利, 封颖璐, 蔡青, 等. 人参皂苷联合强的松治疗系统性红斑狼疮的前瞻性随机双盲对照试验 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 762 - 766
- 22 Huang W, Peng Y, Kiselar J, et al. Multidomain architecture of estrogen receptor reveals interfacial cross - talk between its DNA - binding and ligand - binding domains [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3520
- 23 Chan R, Chen W, Dong A, et al. Estrogen - like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002, 87(8): 3691 - 3695
- 24 吕梦捷, 曾耀英, 宋兵. 人参皂苷 Rb₁ 对小鼠 T 淋巴细胞体外活化、增殖及凋亡的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 743 - 748
- 25 黄琦, 冯晓红, 张寅晓, 等. 人参皂苷对实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠 Th1/Th2 相关细胞因子的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2132 - 2134
- 26 Yu X, Zhang N, Lin W, et al. Regulatory effects of four ginsenoside monomers in humoral immunity of systemic lupus erythematosus [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 2097 - 2103
- 27 Cao L, Zou Y, Zhu J, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates concanavalin A - induced hepatitis in mice through inhibition of cytokine secretion and lymphocyte infiltration [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 380 (1 - 2): 203 - 210

(收稿日期: 2020 - 11 - 17)

(修回日期: 2020 - 11 - 29)