ترکیبات طبیعی در درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی: یک مطالعهٔ مروری

کوروش قنادی[الف]، مهدی محمدیان امیری[ب]، علی‌اصغر منوچهری[ج]، محمد درویشی[د*]، ندا دستیار[ه]، مهدیه احمدی[و]، صابر عباس‌زاده[ز]

[الف]گروه بیماری‌های گوارشی و کبدی بزرگسالان، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران
[ب]گروه طب اورژانس، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
[ج]گروه داخلی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
[د]گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکدهٔ طب هوافضا و زیرسطحی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
[ه]گروه مامایی، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران
[و]گروه پرستاری، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران
[ز]گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب وضعیتی است که در آن تری‌گلیسیرید در سلول‌های کبدی، بدون سابقهٔ مصرف الکل تجمع پیدا می‌کند که همین امر یکی از علل اصلی سیروز کریپتوژنیک و بیماری مزمن کبد است. در حال حاضر برای این بیماری هیچ‌گونه درمان قطعی به‌جز تغییر سبک زندگی وجود ندارد. با وجود این، پیشرفت‌های پزشکی، آنتی‌اکسیدان‌تراپی و استفاده از داروهای گیاهی به‌دلیل در دسترس‌بودن، تأثیرات زیادی در بهبود استئاتوز و التهاب دارند. بنابراین داروهای گیاهی برای مدیریت مؤثر این بیماری بسیار کاربردی به‌نظر می‌رسند. لذا در مطالعهٔ حاضر به‌دلیل شیوع قابل‌توجه این بیماری سعی شده است درمان‌های مکمل کبد چرب غیرالکلی بررسی و گزارش شود.

مواد و روش‌ها: به‌منظور جست‌وجو، از مقالات انگلیسی و فارسی با واژه‌های کلیدی کبد، داروهای گیاهی، کبد چرب غیرالکلی، آنتی‌اکسیدان با عملگرهای بولی AND, OR از ژانویهٔ ۲۰۱۶ تا پایان فوریهٔ ۲۰۲۱ استفاده شد. مقالات چاپ‌شده در بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی Cochrane, PubMed, Scopus, Science Direct, Embase و SID جست‌وجو شدند. در ابتدا تعداد ۳۶ مقاله جست‌وجو شد که تعداد ۹ مقاله با عدم ارتباط موضوعی و نتایج حذف شدند و نهایتاً ۲۷ مقاله وارد روند مطالعه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه مشخص شد که گیاهان دارویی از طریق مکانیسم‌های متعددی مانند افزایش متابولیسم چربی‌ها، افزایش سنتز اسیدهای صفراوی، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، در بهبود بیماری کبد چرب غیرالکلی نقش ایفا می‌کنند.

نتیجه‌گیری: پلی‌فنول‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی به‌دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی، اثرات درمانی و حفاظتی قادرند به‌عنوان دارو برای جلوگیری از استئاتوز کبد استفاده شوند. نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که ترکیبات گیاهی با مکانیسم‌های متعدد بیوشیمیایی توانایی تأثیر بر پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی را دارند؛ لذا انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: کبد، بیماری مزمن، آنتی‌اکسیدانت‌ها، گیاهان دارویی

تاریخ دریافت: آذر ۱۴۰۱
تاریخ پذیرش: اردیبهشت ۱۴۰۲

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در بسیاری از مناطق جهان از جمله ایالات متحدهٔ آمریکاست (۱). NAFLD یکی از علائم کبد چرب است و زمانی رخ می‌دهد که چربی در کبد به دلایلی غیر از مصرف زیاد الکل رسوب کند (۲). بررسی‌های مبتنی بر جمعیت، بیماری کبد چرب را حداقل در ۲۵ درصد از افراد بالغ آمریکایی نشان داده‌اند (۱).

* فرد مسئول مکاتبات: M.darvishi@ajaums.ac.ir

شیوع این بیماری سالیانه بین ۲۵ تا ۳۰ درصد در جمعیت عمومی افزایش می‌یابد به همین دلیل این بیماری یکی از اصلی‌ترین علل بیماری مزمن کبد معرفی شده است (۳).

بیماری NAFLD ارتباط زیادی با اضافه‌وزن، چاقی و مقاومت به انسولین دارد با این حال می‌تواند در افرادی با چربی کم نیز دیده شود (۲). این بیماری طیف وسیعی از پاتولوژی کبدی با پیش‌آگهی بالینی متفاوت را در برمی‌گیرد (۳). تجمع سادهٔ تری‌گلیسیرید داخل سلول کبدی (استئاتوز کبدی) یک انتهای این طیف است که از نظر بالینی بسیار خوش‌خیم است؛ اما در مقابل انتهای دیگر که از نظر بالینی مشکل‌آفرین است شامل سیروز کبدی و سرطان اولیه کبد است (٤). زمانی که سیروز مرتبط با این بیماری ایجاد می‌شود، خطر ایجاد سرطان اولیهٔ کبد ۳ درصد افزایش می‌یابد (۱). متخصصان اعلام کردند که NAFLD اندیکاسیون اصلی پیوند کبد در ایالات متحده در سال ۲۰۲۰ بوده است (٤).

مورفولوژی و عملکرد کبد در بیماران NAFLD تحت تأثیر قرار می‌گیرد، به‌طوری‌که این اثرات نامطلوب به چهار مرحلهٔ مختلف تقسیم‌بندی می‌شوند: از استئاتوز ساده (رسوب چربی کبد و التهاب خفیف)، ایجاد استئاتوهپاتیت غیرالکلی (که شامل استئاتوز، التهاب و بالون‌شدن سلول‌های کبدی است)، ظهور فیبروز که برخی موارد در مرحلهٔ نهایی به سیروز و کارسینوم کبدی منجر می‌شود (۵).

اگرچه مکانیسم دقیق ایجاد این بیماری به‌طور کامل مشخص نشده است، اما مقاومت به انسولین، هورمون‌های ترشح‌شده از بافت چربی، عوامل تغذیه‌ای، میکروبیوتای روده و عوامل ژنتیکی- اپی‌ژنتیکی در آن نقش اصلی را ایفا می‌کند (۲). تقریباً ۹۰ درصد بیماران مبتلا به NAFLD ارتباط نزدیکی با یک یا چند مورد از عوامل خطر شامل سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی و عروقی نشان می‌دهند (۵). مشخص شده است که بیشتر افرادی که به کبد چرب غیرالکلی دچار می‌شوند به دیابت ملیتوس نوع دوم یا مقاومت به انسولین، سطح پایین HDL، چاقی مرکزی (دور کمر ≤۱۰۲ در مردان و ≤۸۸ در زنان)، سطح تری‌گلیسیرید بالا و فشار خون بالا مبتلا هستند (٦).

در حال حاضر هیچ‌گونه درمان مؤثری به‌جز تغییر سبک زندگی برای این بیماری وجود ندارد که شامل محدودیت دریافت انرژی و افزایش فعالیت بدنی است (۷). برخی از مداخلات دارویی پیشنهادشده برای این بیماری شامل آنتی‌اکسیدان‌ها، حساس‌کننده‌های انسولین و داروهای کاهش‌دهندهٔ چربی خون است. آنتی‌اکسیدانی نظیر ویتامین E برای درمان بیماران غیردیابتی مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی پیشنهاد شده است (۵). با وجود پیشرفت‌های پزشکی، گیاهان دارویی به‌دلیل قابلیت دسترسی بالا، برای مدیریت مؤثر طیف وسیعی از بیماری‌ها بسیار مورد توجه هستند (٦). طب گیاهی که به‌صورت استفاده از گیاهان دارویی کامل و عصاره‌های گیاهی خالص‌نشده با اثرات دارویی تعریف می‌شود (۸)، به‌طور سنتی در کشورهای مختلف جهان برای بهبود وضعیت کبد استفاده می‌شود (۱). گیاهان دارویی، مکمل‌ها و ادویه‌جات را می‌توان به‌عنوان درمان‌های جایگزین برای درمان کبد چرب استفاده کرد. در یک بررسی مشخص شد که استفاده از گیاهان دارویی مانند زردچوبه، چای سبز و ... اثرات مثبتی روی درمان بیماری کبد چرب دارند ۱-کاناگلیفلوزین و داپاگلیفلوزین داروهایی هستند که به‌عنوان مهارکننده‌های انتقال‌دهندهٔ سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2) عمل کرده، می‌توانند تجمع چربی کبدی را کاهش داده و نهایتاً عملکرد کبد را به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشند یا داروهایی نظیر متفورمین و تیازولیدین دیون‌ها با مکانیسم معکوس‌کردن مقاومت به انسولین برای کنترل NAFLD استفاده می‌شوند (۵). بیماری کبد چرب غیرالکلی ممکن است در صورت ایجاد بیش از حد چربی در کبد رخ دهد و نیاز به درمان با داروهای شیمیایی به مدت طولانی و چند دوره باشد و عوارض جانبی درمان داروهایی شیمیایی موجب آسیب به بخش‌های مختلف بدن شود. داروهای شیمیایی همواره دارای عوارض جانبی هستند. نمی‌توان دارویی شیمیایی پیدا کرد که در کنار رفع یک مشکل، چندین مشکل دیگر را ایجاد نکند. برخی از عوارض داروهای شیمیایی ممکن است سریع بروز کنند و برخی دیگر ماه‌ها یا سال‌ها بعد عوارض خود را نشان دهند. یکی از عوارض

جانبی داروهای شیمیایی درمان کبد چرب، اثرگذاری آنها روی کبد است. مسمومیت‌های دارویی یا حتی استفادهٔ بی‌رویه از داروها می‌تواند اثرات مخربی روی عملکرد کبد بگذارد. معمولاً نخستین علائم مسمومیت کبد به‌سبب مصرف این‌گونه داروها علائمی نظیر حالت تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی و دل‌درد، خستگی، زردی پوست، دردهای میگرنی، مشکلات گوارشی و ضایعات پوستی هستند (٤، ٥).

به هر ترتیب، داروهای شیمیایی با عوارض جانبی همراه هستند. در مطالعهٔ حاضر سعی شد آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی در درمان کبد چرب غیرالکلی شناسایی و گزارش شوند.

مواد و روش‌ها

سؤال پژوهشی این مطالعه به‌صورت ساختاریافته و براساس POTS نوشته شد. به‌منظور جست‌وجو از مقالات انگلیسی و فارسی با واژه‌های کلیدی کبد، داروهای گیاهی، کبد چرب غیرالکلی، آنتی‌اکسیدان و از همهٔ ترکیبات احتمالی این کلمات با عملگرهای بولی AND, OR از ژانویهٔ ۲۰۱٦ تا پایان فوریهٔ ۲۰۲۱ استفاده شد. لازم به ذکر است جهت اطمینان از بازیابی کلیهٔ مدارک و جامعیت‌بخشیدن به نتایج حاصل از بازیابی تولیدات علمی در زمینهٔ گیاهان دارویی و کبد چرب غیرالکلی، تمامی کلیدواژه‌های مذکور به کمک سرعنوان موضوعی پزشکی MeSH انتخاب شدند. مقالات چاپ‌شده در بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی Cochrane, PubMed, Scopus, Science Direct, Embase و SID جست‌وجو شدند. کیفیت مقالات براساس چک‌لیست STROBE بررسی شدند. به‌منظور کاهش سوءگرایی، جست‌وجوی مقالات به‌طور مستقل توسط دو پژوهشگر انجام شد و در صورت اختلاف‌نظر در مورد مطالعه‌ای، آن مقاله را سرپرست گروه داوری کرد. تعداد ۳٦ مقاله در ابتدا جست‌وجو شد که تعداد ۹ مقاله با عدم ارتباط موضوعی و نتایج حذف گردید و نهایتاً ۲۷ مقاله وارد مطالعه شد. مطالعات انجام‌شده از مطالعات کلینیکی و در مدل موش انجام شده‌اند. در این پژوهش، کلیهٔ مطالعات کمّی که به بررسی کبد چرب غیرالکلی با داروهای گیاهی پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل مطالعات کیفی و مقالات ارائه‌شده در همایش‌ها، کنفرانس‌ها و مقالات نامه به سردبیر، موارد غیرمرتبط با موضوع، تکراری‌بودن مطالعات، مشخص‌نبودن روش کار و عدم دسترسی به تمام متن مطالعه بود.

یافته‌ها و بحث

نتایج چندین مطالعه نشان می‌دهد که گیاهان، آنتی‌اکسیدان‌ها و مکمل‌ها ممکن است با مکانیسم‌های مختلف به کاهش چربی کبد و کاهش خطر پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی کمک کنند. در این مطالعه مشخص شد که گیاهان دارویی از طریق مکانیسم‌های متعددی مانند افزایش متابولیسم چربی‌ها، افزایش سنتز اسیدهای صفراوی، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، در بهبود بیماری کبد چرب غیرالکلی نقش ایفا می‌کنند.

داروهای گیاهی مؤثر بر درمان کبد چرب غیرالکلی

- **داروهای گیاهی بهبوددهندهٔ متابولیسم چربی کبد**

چربی بیش از حد اصلی‌ترین دلیلی است که باعث استئاتوز کبدی می‌شود (۹). بهبود متابولیسم اسیدهای چرب یک اقدام مؤثر برای درمان NAFLD است و اثربخشی داروهای گیاهی برای هدف قراردادن متابولیسم اسیدهای چرب در تحقیقات بالینی در بیمار بررسی شد (۱۰). اثرات مفید داروهای گیاهی بر بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی کبدی می‌تواند پارامترهای متابولیک لیپید را بهبود بخشد. برای نمونه باعث کاهش سطح تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی کم و افزایش تولید لیپوپروتئین با چگالی بالا می‌شود (۹). مشخص شده بسیاری از داروهای گیاهی (از جمله فرمول‌های گیاهی، عصارهٔ خام و ترکیبات زیست‌فعال خالص گیاهی دارویی) باعث کاهش لیپوژنز کبدی می‌شود (۱۱). برای نمونه فرکشن کلروفرمی (*Cyclocarya paliurus*) (۱۲)، آلکالوئیدهای تام استخراج‌شده از *Rubus aleaefolius* Poir (۱۳)، *Lonicera caerulea* L. و عصارهٔ خام از گیاه *Citrus aurantium* از جمله آنها هستند.

داروهای گیاهی تعدیل‌دهندهٔ لیپوژنز کبدی از مسیر کیناز فعال‌شونده توسط آدنوزین مونوفسفات (AMPK)

پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات (Adenosine monophosphate-activated Protein Kinase) یک حسگر کلیدی برای متابولیسم انرژی درون‌سلولی است که می‌تواند باعث کاهش تولید تری‌گلیسیرید و کلسترول سلول شود (١٤).

جوشاندهٔ گیاه Qushi Huayu (١٥)، عصارهٔ *Lonicera caerulea* L. (١٦)، نوبیلتین که یک فلاونوئید پلی متوکسیله مشتق‌شده از مرکبات است (١٧)، جین‌سنوزید Rb1 (١٨)، اسید بتولینیک (١٩)، و بربرین (٢٠)، عصارهٔ *متانولی Alisma orientalis* (٢١)، عصارهٔ اتانولی *Leonurus japonicus* Houtt (٢٢)، *Lycopus lucidus* Turcz (٢٣) و فرمول Hugan Qingzhi (٢٤) از جمله آنها هستند که دیس‌لیپیدمی و هایپرگلیسمی را از طریق فعال‌سازی AMPK، کاهش می‌دهند (١٣).

داروهای گیاهی تعدیل‌کنندهٔ عمل استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو منعکس‌کنندهٔ عدم تعادل بین تولید گونه‌های واکنش‌گر و دفاعی آنتی‌اکسیدانی است که می‌تواند به آسیب کبدی و پیشرفت NAFLD منجر شود. اختلال متابولیک لیپید بر تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن فعال تأثیر می‌گذارد و اسید چرب بیشتری در NAFLD ایجاد می‌کند (٢٥). اثر کاهندهٔ چربی داروهای گیاهی نشان‌دهندهٔ ارتباط آن با عمل استرس آنتی‌اکسیداتیو است (٩). داروهای گیاهی می‌توانند از طریق مهار مسیر استرس اکسیداتیو این بیماری را بهبود بخشند که جینسینگ قرمز کره‌ای (٢٦) و عصارهٔ اتیل استات *Aristolochia manshuriensis* (٢٧) از جمله آنها هستند.

داروهای گیاهی اثرگذار بر عملکرد میتوکندری در تعدیل متابولیسم لیپید کبدی

میتوکندری نقش تخصصی در متابولیسم لیپید ایفا می‌کند و می‌تواند از طریق اکسیداسیون میتوکندری در کبد با قطرات لیپیدی تماس پیدا کند (١٢). اختلال عملکرد میتوکندری به پیشرفت NAFLD کمک می‌کند؛ زیرا بر متابولیسم لیپید کبدی تأثیر می‌گذارد و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش می‌دهد (١٦). برخی گیاهان دارویی مانند *Cyclocarya paliurus*، *Sida rhomboidea* Roxb.، *Punica granatum* L.، رسوراترول، پریکارپ منگوستین، اپی گالوکاتچین گالات، قرص Shexiang baoxin، Shizukaol D (استخراج‌شده از *Chloranthus japonicas*)، *Polygonati rhizoma* و Polyatianum (٤) را می‌توان نام برد که با تأثیر بر عملکرد میتوکندری در درمان NAFLD، مؤثر هستند.

گیاهان دارویی تعدیل‌کنندهٔ سنتز اسیدهای صفراوی در تعدیل متابولیسم لیپید

اسیدهای صفراوی در کبد سنتز می‌شوند و به‌عنوان یک شویندهٔ بیولوژیکی برای متابولیسم لیپیدها و کلسترول به صفرا عمل می‌کنند (٢٨). داروهای گیاهی که بر جذب، انتقال چربی و کلسترول و تنظیم اسید صفراوی تأثیر می‌گذارند، اثرات مفیدی را در درمان این بیماری از خود نشان می‌دهند (٢٩). گیاهان دارویی زیر سنتز اسیدهای صفراوی را برای جلوگیری از NAFLD، ارتقا می‌دهند که جیپنوزیدها (*Gynostemma pentaphyllum*)، پالماتین، جاتروریزین (استخراج‌شده از *Coptidis rhizoma*)، Punicalagin و اسید ellagic انار (جداشده از *Punica granatum* L.) از نمونهٔ آنها هستند (٣٠).

داروهای گیاهی بهبوددهندهٔ التهاب کبد

التهاب کبد باعث رسوب و توزیع مجدد لیپیدها از بافت چربی به کبد و آسیب به آن شده و محرک‌های التهاب کبدی باعث می‌شود NAFLD از استئاتوزکبدی به استئاتوهپاتیت، فیبروز و سیروز تبدیل شود (٣١). بهبود التهاب کبد برای درمان NAFLD حیاتی است و مشخص شده است که داروهای گیاهی اثرات محافظتی در برابر پیشرفت استئاتوز کبدی به استئاتوهپاتیت دارند که مسیرهای التهابی را مهار و درنتیجه دیس‌لیپیدمی را تنظیم می‌کنند و عملکرد کبد را بهبود می‌بخشند (١٥). بسیاری از داروهای گیاهی (از جمله

فرمول‌های گیاهی، عصارهٔ خام و ترکیبات زیست فعال خالص گیاهی دارویی) دارای خواص ضدالتهابی برای کاهش سرعت NAFLD هستند (۱۷) مانند اسید بتولینیک (۱۹)، (*Alisma orientalis*)، عصارهٔ پوست *Citrus aurantium* L. (۲۸).

داروهای گیاهی مؤثر بر فعال‌سازی اتوفاژی در تعدیل التهاب کبد

فرایند تخریب اتوفاژی با واسطهٔ لیزوزومی برای از بین‌بردن پروتئین‌ها و اندامک‌های سلولی آسیب‌دیده از جمله میتوکندری، پراکسی‌زوم‌ها و شبکهٔ اندوپلاسمی مفید است (۱۸). بنابراین فعال‌سازی اتوفاژی واسطه‌های متابولیکی لازم برای متابولیسم پروتئین را می‌گیرد و اتوفاژی ناشی از داروهای گیاهی به‌عنوان یک استراتژی ضدالتهابی در کاهش پیشرفت NAFLD در نظر گرفته شده است (۱۹). در یک مطالعه مشخص شد که عصارهٔ گیاهٔ *Posidonia oceanica* سبب کاهش تجمع لیپیدها در سلول‌های کبدی از طریق القای اتوفاژی می‌شود (۲۰). همچنین آرژنولیک اسید استخراج‌شده از گیاه *Cyclocarya paliurus* سبب بهبود بیماری کبد چرب غیرالکلی در موش‌های سوری مبتلا از طریق فعال‌سازی اتوفاژی شد (۲۱).

داروهای گیاهی بهبوددهندهٔ تغییر میکروبیوتای روده در بهبود NAFLD

دیسبیوز روده در بیماران بر ایجاد NAFLD تأثیر دارد (۲۲). مشخص شده است بین حضور NAFLD و فراوانی باکتروئیدها در میکروبیوتای روده ارتباط معکوسی وجود دارد، درنتیجه این نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده نقش حیاتی در پیشرفت NAFLD دارند (۲۳). تعدیل میکروبیوتای روده به یک استراتژی درمانی بالقوه برای درمان NAFLD تبدیل شده است و مکمل‌های پروبیوتیک، ترکیبات پروبیوتیک یا داروهای گیاهی یک اثر تعدیل‌کننده بر روی میکروبیوتای روده دارند (۲٤). نتایج مطالعهٔ Liu و همکاران (۲۰۱۹) نشان داده است که عصارهٔ جوشاندهٔ Lingguizhugan استئاتوز کبدی را کاهش می‌دهد و کنترل قند خون را از طریق تعدیل میکروبیوتای روده بهبود می‌دهد (۳۲).

فرمول‌های گیاهی ضد NAFLD

با توجه به تئوری طب چینی و اصول نسخه‌نویسی، فرمول‌های گیاهی با انتخاب گیاهان دارویی و دوز مناسب برای درمان بیماران NAFLD ساخته شده است (۲٦).

(Shan-Zha) *Crataegi Fructus* شایع‌ترین فرمول گیاهی است که در درمان NAFLD استفاده شده است (۲۷). سایر فرمول‌های گیاهی ضد NAFLD عبارت‌اند از جوشاندهٔ Yinchenhao که متشکل از *Artemisia capillaris* (Thunb)، *Gardenia jasminoides* Ellis است (۳۳).

ترکیبات طبیعی خالص ضد NAFLD

کورکومین (Curcumin) یک پلی‌فنون طبیعی و دارای خواص اصلاح‌کنندهٔ چربی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است (۳٤). کورکومین مادهٔ مؤثره و اصل گیاه زردچوبه با نام علمی *Curcuma longa* L می‌باشد که دارای ساختار فنوکسی و پیوندهای دوگانهٔ کونژوگه است و می‌تواند رادیکال‌های آزاد را به‌خوبی به دام بیندازد و حذف کند (۳۵). همچنین کورکومین با به دام انداختن گونه‌های فعال اکسیژن، مانند آنیون سوپراکسید، هیدروژن پراکساید و رادیکال نیتریت، نقش بسزایی در مقابله با التهاب دارد (۳٤).

دارچین (Cinnamon) دارای خواص کاهندهٔ سطح گلوکز و چربی خون است. دارچین، قطعات خشک‌شده و کوبیدهٔ پوست درختانی از جنس Cinnamomum از تیرهٔ برگ بو است (۳٦). بیش از ۵۰ ترکیب مختلف در دارچین وجود دارد که بیش از همه متیل هیدروکسی چالکون در متابولیسم گلوکز مؤثر است و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. علاوه بر این دارچین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است و اثر آنتی‌اکسیدانی آن بیشتر مربوط به دو ترکیب اوژنول و متیل هیدروکسی چالکون است (۳۷).

زنجبیل (Ginger) دارای توانایی آنتی‌اکسیدانی قوی برای کاهش پروکسیداسیون لیپیدهاست که از گیاه زردرنگ دارای

رگه‌های بنفش با نام علمی *Zingiber officinale* Roscoe به‌دست می‌آید (۳۰). تاکنون بیش از ۵۰ نوع آنتی‌اکسیدان از زنجبیل جدا شده است که ٦-جینجرول عمده‌ترین آنهاست (۳۸). از جمله مکانیسم‌های احتمالی تأثیر زنجبیل بر شاخص‌های قند و چربی می‌توان به تأثیر زنجبیل بر متابولیسم چربی‌ها در کبد اشاره کرد که به کاهش بیوسنتز کلسترول و تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی و دفع آن منجر می‌شود (۳۰).

سیلیمارین (Silymarin) به مجموعه‌ای از ترکیبات فلاوونولیگنان موجود در بذر گیاه خارمریم اطلاق می‌شود که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است که بر کاهش لیپوپروتئین‌های سرم خون اثرات بارزی دارند (۳۹). گیاه خارمریم باعث افزایش عملکرد آنزیم‌های دفع‌کنندهٔ رادیکال‌های آزاد در کبد می‌شود. همچنین این گیاه از طریق مهار ترشح انسولین در پاسخ به تحریک گلوکز، باعث مهار مقاومت به انسولین می‌گردد (۳۳).

کاربرد بالینی گیاهان دارویی در NAFLD

نتایج کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده برای مقایسهٔ تأثیر داروهای گیاهی به‌تنهایی یا ترکیب آنها با سایر مداخلات یا عوامل دارویی، نشان داده است که داروهای گیاهی تأثیر بهتری بر از بین‌رفتن استئاتوز کبدی و درمان بیماران NAFLD دارند (۲۷)؛ به‌عنوان مثال مصرف روزانهٔ مکمل رزوراترول همراه با اصلاح سبک زندگی به مدت ۱۲ هفته نسبت به تغییر سبک زندگی به‌تنهایی اثر بهتری در درمان بیماران NAFLD دارد (٤۰). چگونگی تأثیر داروهای گیاهی بر درمان کبد چرب غیرالکلی در جدول۱ آورده شده است.

نتیجه‌گیری

در طب سنتی با استفاده از خواص بعضی گیاهان و عصاره‌گیری از آنها می‌توان ترکیباتی به‌دست آورد که به‌وسیلهٔ آنها به‌راحتی و با موفقیت کامل، کبد چرب غیرالکلی درمان می‌شود. براساس مطالعات انجام‌گرفته در این پژوهش می‌توان گفت، مصرف گیاهان دارویی در درمان کبد چرب الکلی به‌واسطهٔ داشتن عوارض جانبی کمتر و اثرات متعددی همچون تعدیل و بهبود متابولیسم چربی، تعدیل لیپوژنز کبدی، تعدیل عمل استرس اکسیداتیو، بهبود التهاب، اصلاح اختلال متابولیک مرتبط با گلوکز و تغییر میکروبیوتای روده نقش بسزایی دارند. بنابراین با توجه به تأثیر مستقیم و غیرمستقیم این داروهای گیاهی بر فعالیت کبد، مصرف این گیاهان حتماً باید با اطلاع پزشک باشد؛ زیرا ممکن است که به تداخلات دارویی و همچنین عدم تسلط پزشک بر درمان کبد چرب غیرالکلی منجر شود.

تضاد منافع

در این مقاله تضاد منافعی وجود ندارد.

حمایت مالی

برای نگارش این مقاله حمایت مالی صورت نگرفته است.

جدول۱. داروهای گیاهی و دلیل تأثیر آنها بر درمان NAFLD

داروهای گیاهی	چگونگی تأثیر بر درمان NAFLD
جیپنوزیدهای استخراج‌شده از *Gynostemma pentaphyllum* (۲۵)، فرم کلروفرمی *Cyclocarya paliurus* (۱۲)، آلکالوئیدهای تام استخراج‌شده از *Rubus aleaefolius* Poir (۱۳)، عصارهٔ *Lonicera caerulea* L. (۱٦) و عصارهٔ خام از پوسته‌های *Citrus aurantium* (۲۸).	بهبود متابولیسم چربی‌ها
جوشاندهٔ BaiHuJia RenShen (۳۱)، جوشاندهٔ Qushi Huayu (۱۵)، عصارهٔ *Lonicera caerulea* L. (۱۵)، نوبیلتین (یک فلاونوئید پلی‌متوکسیله مشتق‌شده از مرکبات (۱۷)، جین‌سنوزید (۱۸)، اسید بتولینیک (۱۹) و بربرین (۲۰)، سوفوکارپین (به‌دست‌آمده از گیاه و دانهٔ سوفورای دم‌روباه مانند)، عصارهٔ *Lonicera caerulea* L. (۱٦)، عصارهٔ متانولی *Alisma orientalis* (۲۱)، عصارهٔ اتانولی *Leonurus japonicus* Houtt (۲۲)، *Lycopus lucidus*Turcz. فرمول بنث (۲۳) و هوگان چینگجی (۲٤).	فعال‌سازی AMPK و تعدیل لیپوژنز کبدی
عصارهٔ جینسینگ قرمز کره (۲٦) و عصارهٔ اتیل استات گیاه *Aristolochia manshuriensis* (۲۷).	تعدیل عمل استرس اکسیداتیو
Cyclocarya paliurus، *Sida rhomboidea* roxb.، *Punica granatum* L.، رسوراترول، پریکارپ منگوستین، اپی‌گالوکاتچین گالات، قرص Shexiang baoxin، Shizukaol D (استخراج‌شده از *Chloranthus japonicas*)، *Polygonati rhizoma* و Polyationum (۲٤).	فعال‌سازی عملکرد میتوکندری
جیپنوزیدها (استخراج‌شده از *Gynostemma pentaphyllum*) (۳۸)، پالماتین، جاتروریزین (استخراج‌شده از *Coptidis rhizoma*)، Punicalagin و اسید ellagic انار جداشده از *Punica granatum* L. (۳۰).	سنتز اسیدهای صفراوی
Sinai san dection، قرص Hugan Qingzhi (۳٤)، اسید بتولینیک (۱۹)، *Alisma orientalis* (٤۰)، گاسترودین (۳۵)، عصارهٔ پوست *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) (۲۸) و Swertiamarin (۳٦).	بهبود التهاب کبد
Akebia saponin D. (*Akebia quinata*) (۳۸)، گلیسیکومارین (یک ترکیب کومارین جداشده از *Glycyrrhizae Rhizoma*) (۳۹) و S-allylmercaptocysteine مشتق‌شده از سیر (۳۰).	فعال‌سازی اتوفاژی
Naringenin (۳۳)، Ginsenoside Rb1، عصارهٔ *Leonurus japonicus* Houtt (۲۲) و جوشاندهٔ Erchen (٤۰).	اصلاح اختلال متابولیک مرتبط با گلوکز
فرمول گیاهی پودر شنلینگ بایژو (۳۰) و دی‌آمونیوم گلیسیریزینات (شکل دارویی اسید گلیسیریزیک) (۳۸).	تغییر میکروبیوتای روده

References:

1. Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, *et al*. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology. 2019 Sep 9;25(34):5105.
2. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Dell'Unto C, Volpentesta M, Antonelli-Incalzi R, Picardi A. Promoting genetics in non-alcoholic fatty liver disease: Combined risk score through polymorphisms and clinical variables. World Journal of Gastroenterology. 2018 Nov 11;24(43):4835.
3. Guo Y, Li JX, Mao TY, Zhao WH, Liu LJ, Wang YL. Targeting Sirt1 in a rat model of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease: Comparison of Gegen Qinlian decoction and resveratrol. Experimental and Therapeutic Medicine. 2017 Nov 1;14(5):4279-87.
4. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. Translational Gastroenterology and Hepatology. 2020;5(2): 1.
5. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: Causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019 Apr 1;7(4):313-24.
6. Yan T, Yan N, Wang P, Xia Y, Hao H, Wang G, *et al*. Herbal drug discovery for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020 Jan 1;10(1):3-18.
7. Wong VW, Wong GL, Chan RS, Shu SS, Cheung BH, Li LS, *et al*. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2018 Dec 1;69(6):1349-56.
8. Xu J, Wang R, You S, Zhang L, Zheng P, Ji G, *et al*. Traditional Chinese medicine Lingguizhugan decoction treating non-alcoholic fatty liver disease with spleen-yang deficiency pattern: Study protocol for a multicenter randomized controlled trial. Trials. 2020 Dec;21:1-9.
9. Cheng C, Zhuo S, Zhang B, Zhao X, Liu Y, Liao C, *et al*. Treatment implications of natural compounds targeting lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease, obesity and cancer. International Journal of Biological Sciences. 2019;15(8):1654.
10. Li S, Xu Y, Guo W, Chen F, Zhang C, Tan HY, *et al*. The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism. Frontiers in Pharmacology. 2020 Mar 24;11:351.
11. Li Y, Zhao J, Zheng H, Zhong X, Zhou J, Hong Z. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with total alkaloids in *Rubus aleaefolius* Poir through regulation of fat metabolism. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014 Jan 1;2014.
12. Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. Mitochondrion. 2008 Sep 1;8(4):329-37.
13. Zhu X, Bian H, Wang L, Sun X, Xu X, Yan H, *et al*. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway. Free Radical Biology and Medicine. 2019 Sep 1;141:192-204.
14. Manwani B, McCullough LD. Function of the master energy regulator adenosine monophosphate-activated protein kinase in stroke. Journal of Neuroscience Research. 2013 Aug;91(8):1018-29.
15. Yao H, Qiao YJ, Zhao YL, Tao XF, Xu LN, Yin LH, *et al*. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology. 2016 Aug 8;22(30):6890.
16. Shum M, Ngo J, Shirihai OS, Liesa M. Mitochondrial oxidative function in NAFLD: Friend or foe?. Molecular Metabolism. 2021 Aug 1;50:101134.
17. Choi E, Jang E, Lee JH. Pharmacological activities of *Alisma orientale* against nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: Literature review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019 Oct;2019. 2943162.
18. Vastrad BM, Vastrad CM. Identification of hub genes and key pathways in pediatric Crohn's disease using next generation sequencing and bioinformatics analysis. bioRxiv. 2022:2022-07.
19. Xiao J, Guo R, Fung ML, Liong EC, Chang RC, Ching YP, *et al*. Garlic-derived S-allylmercaptocysteine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in a rat model through inhibition of apoptosis and enhancing autophagy. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013 Oct;2013.
20. Vasarri M, Barletta E, Degl'Innocenti D. *Posidonia oceanica* (L.) delile extract reduces lipid accumulation through autophagy activation in hepg2 cells. Pharmaceuticals. 2021 Sep 24;14(10):969.
21. Zheng X, Zhang XG, Liu Y, Zhu LP, Liang XS, Jiang H, *et al*. Arjunolic acid from *Cyclocarya paliurus* ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice via activating Sirt1/AMPK, triggering autophagy and improving gut barrier function. Journal of Functional Foods. 2021 Nov 1;86:104686.

22. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. Nature reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016 Jul;13(7):412-25.
23. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, *et al*. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2013 Jul;58(1):120-7.
24. Porras D, Nistal E, Martinez-Florez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz JL, Jover R, *et al*. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. Free Radical Biology and Medicine. 2017 Jan 1;102:188-202.
25. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpoor Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. European Journal of Sport Science. 2019 Aug 9;19(7):994-1003.
26. Cheng F, Ma C, Wang X, Zhai C, Wang G, Xu X, *et al*. Effect of traditional Chinese medicine formula Sinisan on chronic restraint stress-induced nonalcoholic fatty liver disease: A rat study. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017 Dec;17:1-10.
27. Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Li LF, Chen YP, Zheng MH. Traditional Chinese medicines benefit to nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Molecular Biology Reports. 2012 Oct;39:9715-22.
28. Gottlieb A, Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. Cells. 2019 Oct 30;8(11):1358.
29. Ji X, Shi S, Liu B, Shan M, Tang D, Zhang W, *et al*. Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019 Oct 1;118:109338.
30. Vasala PA. Ginger, in Handbook of herbs and spices. Elsevier, Woodhead Publishing; 2012 Jan 1:319-335.
31. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate immunity and inflammation in NAFLD/NASH. Digestive Diseases and Sciences. 2016 May;61:1294-303.
32. Liu M-T, Huang Y-J, Zhang T-Y, Tan L-B, Lu X-F, Qin J. Lingguizhugan decoction attenuates diet-induced obesity and hepatosteatosis via gut microbiota. World Journal of Gastroenterology. 2019;25(27):3590.
33. Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillan E, Morales-Gonzalez A, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, y Gonzalez-Rubio MG, *et al*. Hepatoprotective effect of silymarin. World Journal of Hepatology. 2014 Mar 3;6(3):144.
34. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A review of its effects on human health. Foods. 2017 Oct 22;6(10):92.
35. Lestari ML, Indrayanto G. Curcumin, in Profiles of drug substances, excipients and related methodology. Elsevier; 2014 Jan 1;39:113-204.
36. Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2010 Sep 30;50(9):822-34.
37. Charles DJ. Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. Springer Science & Business Media; 2012 Nov 27; 231-43.
38. Bode AM, Dong Z. The amazing and mighty ginger. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd ed. 2011.
39. Gillessen A, Schmidt HH. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review. Advances in Therapy. 2020 Apr;37(4):1279-301.
40. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: A review of clinical trials. NPJ Precision Oncology. 2017 Sep 25;1(1):1-9.

Natural compounds in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A review study

Koroush Ghanadi[a], Mehdi Mohammadian Amiri[b], Aliasghar Manouchehri[c], Mohammad Darvishi[d]*, Neda Dastyar[e], Mahdeyeh Ahmadi[f], Saber Abbaszadeh[g]

[a]Department of Internal Medicine, Hepatitis Research Center, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[b]Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[c]Department of Internal Medicine, Shahid Beheshti Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[d]Department of Infectious Disease, Infectious Diseases &Tropical Medicine Research Center (IDTMRC), School of Aerospace and Subaquatic Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[e]Department of Midwifery, Nursing and Midwifery School, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran
[f]Department of Nursing, Nursing and Midwifery School, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran
[g]Department of Clinical Biochemistry, Razi Herbal Medicine Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khoramabad, Iran

Abstract:

Background and Purpose: Fatty liver disease (NAFLD) is a condition in which triglyceride accumulates in liver cells of a person without a history of alcohol consumption, and is considered one of the main causes of cryptogenic cirrhosis and chronic liver disease. Currently, there is no treatment other than lifestyle changes. In spite of the progress in synthetic drugs, antioxidant therapy and the use of herbal medicines can help improve steatosis and inflammation to a great extent due to their availability. Therefore, herbal medicines seem very attractive for the effective management of this disease. Due to the high prevalence of this disease, the present study has been designed to investigate and report non-alcoholic fatty liver treatments.

Materials and Methods: In this review study, English and Persian articles were searched with keywords such as liver, herbal medicines, non-alcoholic fatty liver, antioxidant with Boolean operators including AND and OR from January 2016 to the end of February 2021. Published articles were searched in the scientific databases including Cochrane, PubMed, Scopus, Science Direct, Embase and SID. Thirty-six articles were initially obtained. Nine articles were excluded due to the lack of relevance to the subject and results, and finally 27 articles were included in the study.

Results: Based on the results of this study, it was found that medicinal plants play a role in improving non-alcoholic fatty liver disease through several mechanisms such as increasing the metabolism of fats, increasing the synthesis of bile acids, and reducing oxidative stress and inflammation.

Conclusion: Plant polyphenols and antioxidants can be used as medicine to prevent liver steatosis due to their antioxidant properties, as well as therapeutic and protective effects. The results of the present study show that possessing multiple biochemical mechanisms, natural compounds have the ability to affect the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Thus, conducting further studies is recommended.

Keywords: Liver, Chronic disease, Antioxidants, Medicinal plants

Corresponding Author: M.darvishi@ajaums.ac.ir