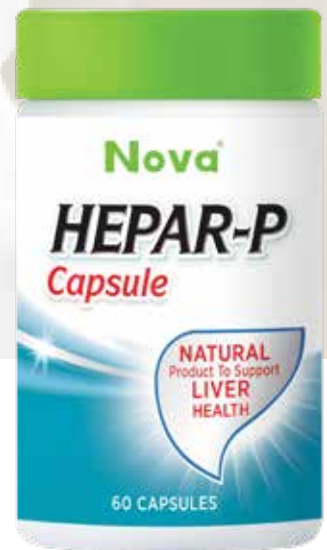




HEPAR-P

脂质膜氧化抑制剂 (LMOi)
用于预防肝脏损伤

HEPAR-P 临床人体试验 成果显著

Hepar-P 显著降低了非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者升高的 ALT 水平和纤维化评分。

这项关于 Hepar-P 在肝损伤保护方面疗效的临床研究，是一项随机、Placebo对照、双盲、多中心临床试验，在 三家政府医院开展，分别为Hospital Ampang、Hospital Selayang 和 Hospital Sultan Bahiyah。

本试验由四位临床研究者主导，他们均为参与医院的肝病专科及胃肠专科顾问医生。有关研究设计的更多详细信息，请参见附录 (APPENDIX)。

共有226名18岁以上、患有轻至中度非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的患者被纳入本研究。受试者被随机分配，每日两次口服1500毫克 Hepar-P 或 Placebo。通过测量ALT水平和纤维化评分来评估 Hepar-P 在肝损伤保护方面的疗效。这两个指标在基线时以及整个52周研究期间每12周进行一次评估。

在研究结束时，获得了三项积极结果：

- (1) 与基线相比，Hepar-P治疗在统计学上显著降低了升高的 ALT 水平；
- (2) 与基线相比，Hepar-P治疗在统计学上显著降低了纤维化评分；
- (3) 在整个52周试验期间，Hepar-P具有良好的安全性和耐受性。

这表明Hepar-P能够对肝损伤提供保护，并且可安全食用。

ALT 氨基酸转移酶 降低

肝酶升高通常提示肝损伤，因为这与肝细胞膜结构完整性受到破坏有关。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 通常伴随着血液中肝酶——丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平显著升高。因此，ALT是反映 NAFLD 中肝损伤的特异性肝酶指标。

经过52周的 Hepar-P 治疗后，与基线相比，ALT 水平在统计学上显著下降了22% ($p < 0.05$)。然而，在 Placebo组中并未观察到类似的下降，这表明该降低并非偶然，而是由 Hepar-P 干预所致。

这一积极结果与我们此前在大鼠四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝损伤研究结果一致，可以得出结论：Hepar-P 通过保护肝细胞膜的结构完整性，从而使肝损伤恢复至正常状态。

有关 Hepar-P 在大鼠 CCl₄ 诱导肝损伤中的保护机制的更多详细信息，请参见第4页。

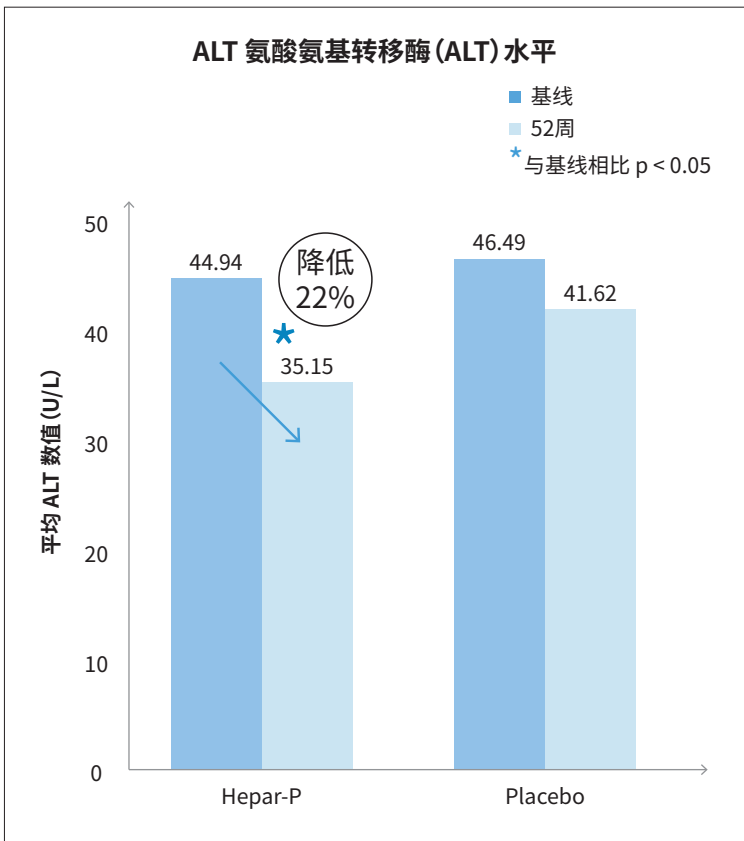


图:52周研究后 ALT 降低情况对比。

纤维化降

纤维化程度是预测肝病进展和预后的重要指标。随着肝损伤的加重,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 可能发展为纤维化,这意味着疾病进入较为严重的阶段,健康的肝组织逐渐被失去功能的瘢痕组织所取代。

临床试验结果显示,Hepar-P 在治疗3个月后便已显著降低纤维化评分(具有统计学意义),平均值从基线的 6.21 kPa 降至 5.57 kPa ($p < 0.05$)。

在随后的6个月和12个月治疗期间,这一降低效果持续保持显著。研究结束时,Hepar-P 总体实现了 10.3% 的纤维化评分降低。

相比之下,Placebo组未见明显改善,研究结束时纤维化评分反而轻微上升了 1.7%,显示肝纤维化有所恶化。

这一积极结果表明,Hepar-P有助于阻止纤维化进展,并具有潜在的逆转及恢复肝脏瘢痕组织的能力。

治疗反应

在Hepar-P治疗组中,超过三分之二 (68%) 的 NAFLD 患者对治疗产生了积极反应。

大多数患者的 ALT 升高水平及纤维化评分均显著下降,清楚表明Hepar-P在保护肝脏方面具有良好的治疗效果。

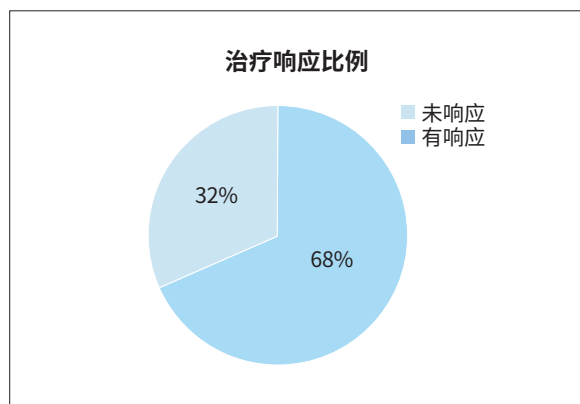


图:Hepar-P 在降低升高的 ALT 水平及纤维化评分方面的治疗响应率 (%)。

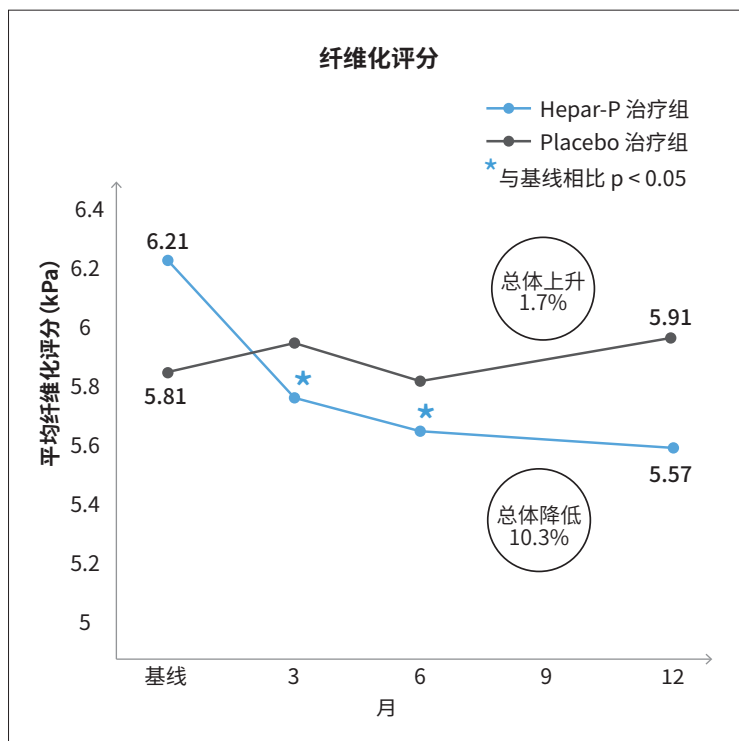


图:研究中第3、6及12个月纤维化评分降低情况对比。

Hepar-P 有助于保护肝脏免受损伤。

研究中发现,部分患者对 Hepar-P 的治疗反应较弱,这主要可归因于以下两个原因:

首先,部分患者未能坚持良好的饮食习惯及生活方式调整,从而影响治疗效果;

其次,一些患者可能需要更长的治疗周期,才能观察到显著改善。

安全性与耐受性

本研究显示,在整个52周试验期间,Hepar-P 具有良好的安全性与耐受性。所有报告的不良事件均被判定为与治疗无关。因此,Hepar-P 在使用过程中未发现显著的安全性问题,可安心食用。

结论

本次临床试验表明,Hepar-P 具备对抗肝损伤的保护作用。它不仅有助于延缓肝损伤及纤维化的进展,同时也有助于支持和维持健康的肝脏功能。

HEPAR-P - LMO 抑制核心

Hepar-P作为一种脂质膜氧化(LMO)抑制剂,通过从肝细胞膜中不稳定的脂质自由基获取游离电子,从而抑制脂质膜氧化过程,进而对肝损伤发挥保护作用。

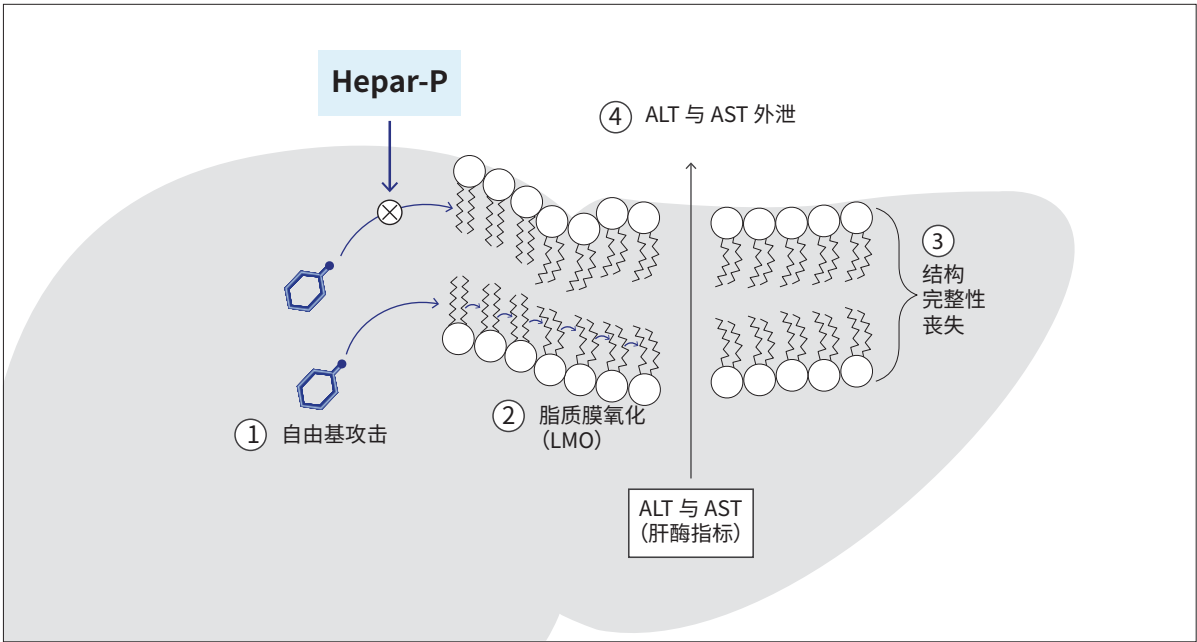


图:通过脂质膜氧化(LMO)机制导致的肝损伤及 Hepar-P 的作用效果。

肝损伤的发生分为四个步骤：

1 自由基攻击
在所有类型的慢性肝病（如脂肪肝）中，体内会产生大量自由基。这些自由基具有活跃电子，能够攻击肝细胞膜的磷脂双分子层结构。

2 脂质膜氧化
自由基攻击磷脂双分子层后，会引发肝细胞膜的氧化性降解，即脂质膜氧化过程。

该过程表现为自由基从磷脂双层的脂肪酸成分中夺取电子，形成不稳定的脂质自由基。

为维持自身稳定，这些脂质自由基会进一步从其他健康脂肪酸成分中夺取电子，从而引发一系列连锁的电子夺取反应。

3 结构完整性丧失
脂质膜氧化会导致细胞结构完整性受损，使细胞膜通透性增加，从而改变物质进出细胞的正常调控机制。

4 ALT 与 AST 外泄
由于细胞膜结构受损，肝细胞内容物（包括肝酶 ALT 和 AST）会发生外泄。

在肝功能血液检测中，这些酶的外泄程度可用于反映肝损伤的严重程度。

LMO 抑制对四氯化碳(CCL₄)诱导肝损伤的作用

Hepar-P治疗在四氯化碳(CCL₄)诱导的大鼠肝损伤中,显著降低了升高的肝酶水平,表明其具有脂质膜氧化(LMO)抑制作用。

CCl₄ 诱导的肝损伤

在动物实验中,四氯化碳(CCL₄)诱导的肝损伤是一种被广泛应用的研究模型。该模型通过诱导对肝细胞具有特异性的毒性反应,用于筛选药物或植物提取物的肝脏保护作用。

其通过脂质膜氧化(LMO)机制引发肝损伤,主要包括以下四个步骤:

1. CCL₄ 在肝脏中代谢生成三氯甲基自由基(CCL₃•),该自由基具有高度反应活性。
2. CCL₃• 攻击肝细胞膜磷脂双分子层中的脂肪酸成分,从而引发脂质膜氧化(LMO)的连锁反应。
3. 脂质膜氧化破坏肝细胞的结构完整性,导致细胞内容物(如肝酶 ALT 和 AST)外泄。
4. 因此,血液中肝酶水平的升高可作为肝损伤的重要指示指标。

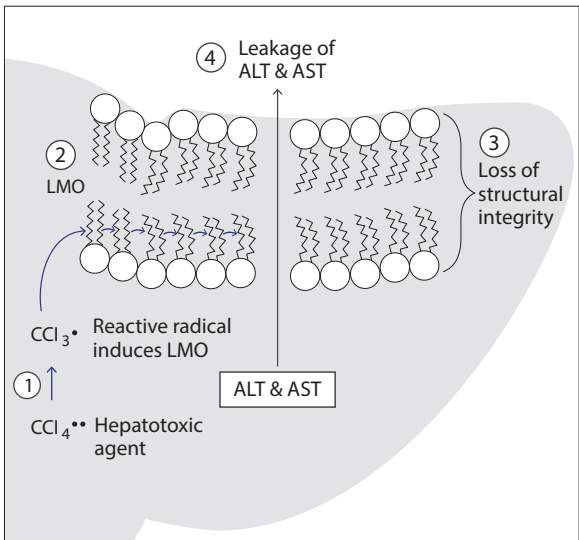


Figure: Mechanism of CCl₄-induced liver injury.

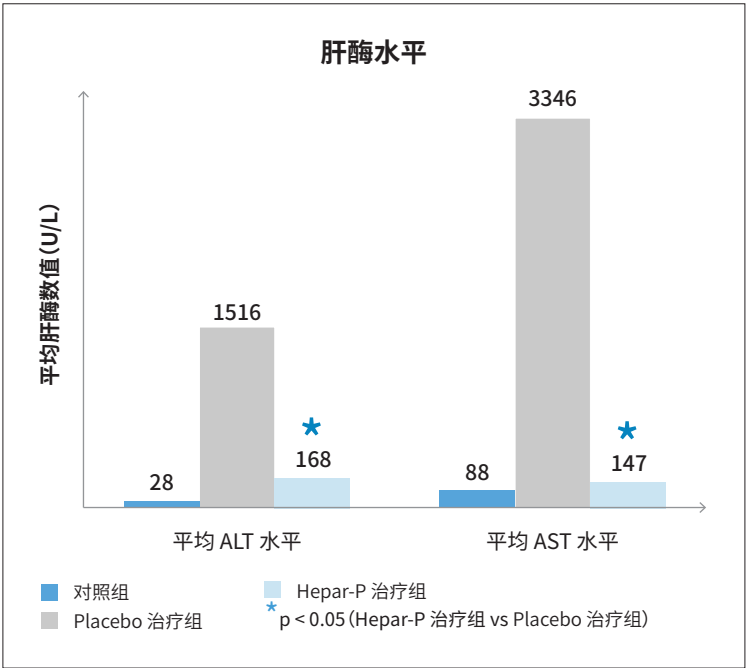


图:在 CCL₄ 诱导的大鼠肝损伤模型中,不同组别 ALT 与 AST 升高程度的比较。

Hepar-P 的 LMO 抑制作用

采用四氯化碳(CCL₄)作为肝损伤诱导剂,在大鼠模型中评估 Hepar-P 对肝损伤的保护机制。

研究结果显示,与安慰剂组相比,Hepar-P 治疗在 CCL₄ 诱导后显著降低了升高的肝酶 ALT 和 AST 水平(p < 0.05)。

该结果表明,ALT 和 AST 水平的降低是 Hepar-P 干预的直接作用结果,进一步证实 Hepar-P 具有脂质膜氧化(LMO)抑制作用。

脂质膜氧化(LMO) - 所有慢性肝病中肝损伤的主要机制

基于大量临床研究证据,脂质膜氧化(LMO)已被确定为肝损伤的主要机制,且不受肝病病因差异的影响。

病毒性肝炎

在肝炎感染过程中,肝脏内的驻留巨噬细胞——库普弗细胞(Kupffer cells)会被激活,以清除入侵的病毒。

为迅速消灭病毒,这些细胞会分泌促炎性细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1),以募集更多免疫细胞聚集至感染部位。

在此过程中,会产生大量具有细胞毒性的自由基,以协助免疫细胞清除病毒。然而,这些自由基同时也可能攻击肝细胞,进而引发脂质膜氧化(LMO)及肝损伤。

Muriel P. Role, (2009)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的特征为肝细胞内脂肪过度积聚。为清除肝细胞内过多脂肪,机会增强线粒体脂肪酸氧化过程,从而可能导致过量自由基的产生。

脂肪酸氧化是指脂肪酸被分解以作为能量来源的过程。在这一能量生成过程中,会产生自由基作为副产物,这些自由基可通过诱导脂质膜氧化(LMO)对肝细胞造成损伤。

Ucar F et al., (2012)

酒精性脂肪肝

酒精摄入后,主要通过 CYP2E1 代谢途径转化为乙醛及乙酸等代谢产物。该途径是机体清除有毒物质的重要代谢路径之一,在此过程中会产生自由基。

长期饮酒会导致大量自由基的生成,超过肝细胞清除自由基的抗氧化能力,从而诱发脂质膜氧化(LMO),并进一步导致肝细胞损伤。

Tilg H et al., (2011)

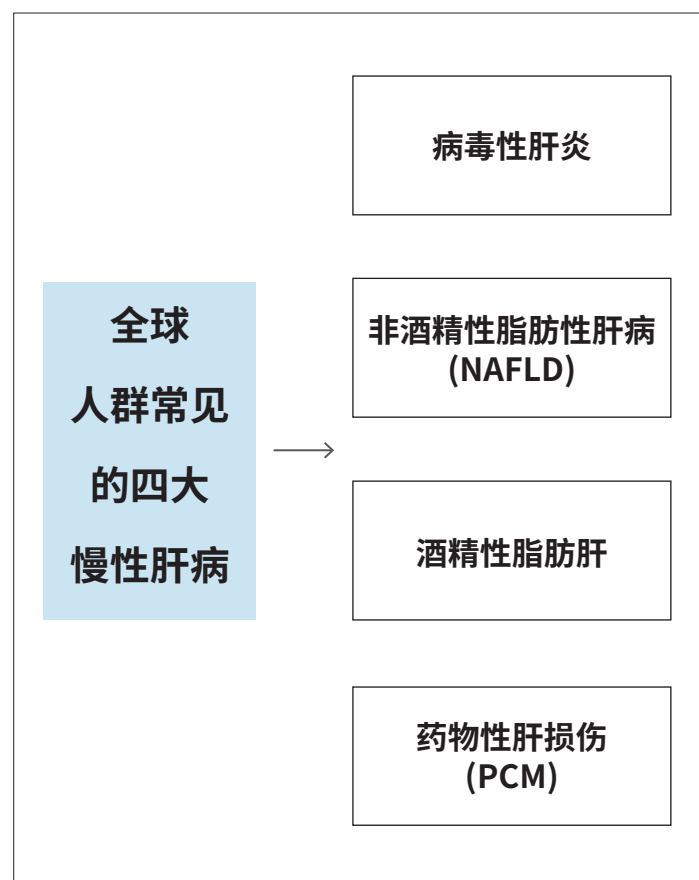
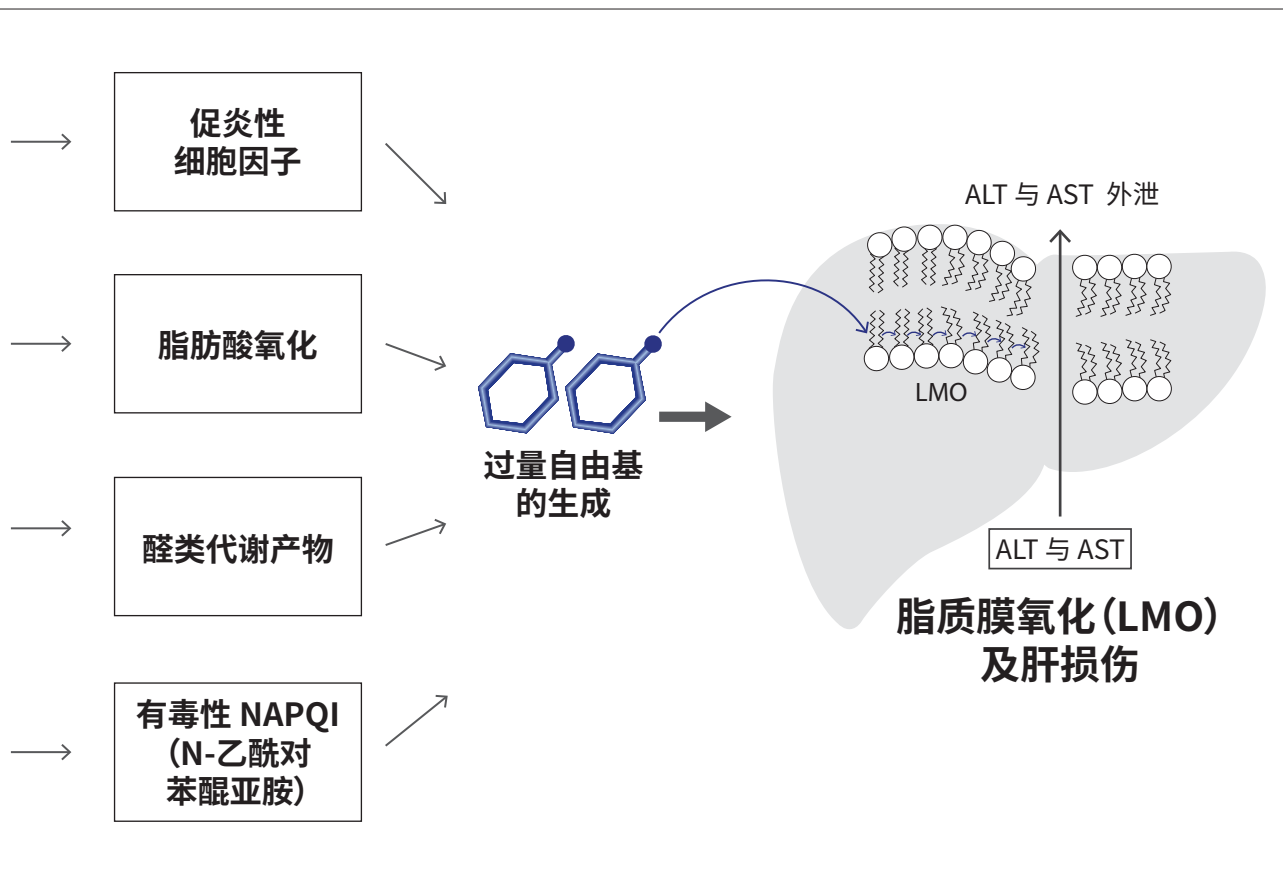


图:所有类型的肝病中的肝损伤均与脂质膜氧化(LMO)相关。

药物性肝损伤 - 对乙酰氨基酚 (PCM)

对乙酰氨基酚(Paracetamol, PCM)主要在肝脏中进行代谢。在其代谢过程中,会产生一种具有毒性的副产物——N-乙酰对苯醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI)。

在用于镇痛的治疗剂量下, NAPQI可被肝脏内的抗氧化物质谷胱甘肽(Glutathione, GSH)有效中和。然而,当摄入过量 PCM 时,会导致 GSH 储备耗竭,从而引起 NAPQI 的累积。



随着 NAPQI 的不断积聚, 其会进入肝细胞的线粒体内, 诱导产生大量活性自由基(如过氧亚硝酸盐), 进而引发脂质膜氧化(LMO)及肝损伤。

N. D. Mahmood et al., (2014)

结论

无论病因如何, 全球常见的四大慢性肝病在引发肝损伤方面具有共同机制——脂质膜氧化(LMO)。

过量自由基的产生是引发脂质膜氧化(LMO)的主要原因, 而失控的 LMO 会导致肝细胞过度损伤, 从而进一步加重慢性肝病的进展。

有关脂质膜氧化(LMO)在肝细胞中发生机制的更多详情, 请参见第3页。

PHYTOMATRIX 技术 - 提升 HEPAR-P 的吸收效率

叶下珠提取物经口服给药时吸收率较低。PhytoMatrix 技术是一种专有配方,用于提高 Hepar-P 中叶下珠提取物的口服吸收率。

吸收率与生物利用度不足

Hepar-P 中的叶下珠提取物在口服给药时,其吸收率及生物利用度较低。这主要是由于其活性成分 - 柯里拉京 (corilagin) 及总黄酮 - 溶解度较低所致。

因此,会导致生物利用度及整体功效下降。

PhytoMatrix 技术

为解决上述问题并提升植物提取物的吸收效果,Hepar-P 中的叶下珠提取物采用 Nova 专有的 PhytoMatrix 技术进行配方优化。

该技术通过使用独特的可溶性基质包裹活性成分,从而在口服过程中提高叶下珠提取物的溶解度,进一步提升其吸收率与生物利用度,以实现 Hepar-P 的最佳效果。

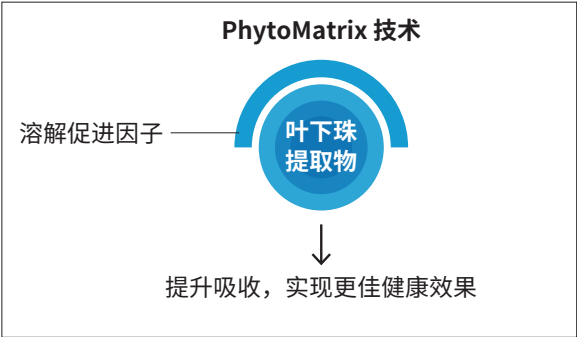


图:PhytoMatrix 技术示意图。

通过对比模拟肠道吸收环境的模型研究(分别测试采用与未采用 PhytoMatrix 技术的叶下珠提取物),结果显示两者之间存在显著差异。

采用 PhytoMatrix 技术的叶下珠提取物,其溶解度较未采用该技术者提高约4倍。

该结果表明,PhytoMatrix 技术可通过提升吸收效率,从而增强 Hepar-P 的整体功效。

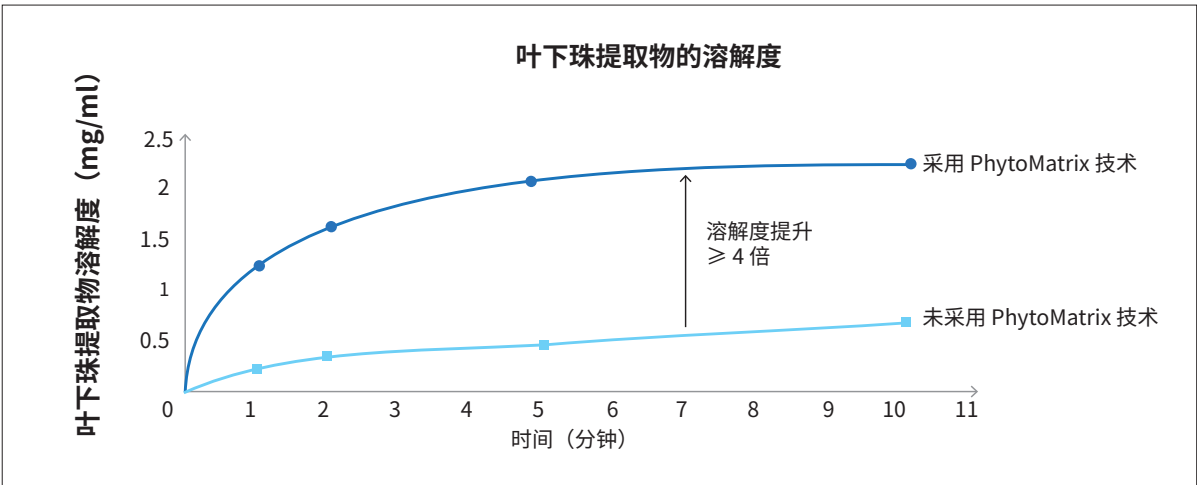


图:采用与未采用 PhytoMatrix 技术的叶下珠提取物溶解度对比。

专利标准化叶下珠提取物 EPN 797

Hepar-P中的叶下珠提取物经过标准化处理, 确保其含有稳定一致的活性成分 (称为标准化叶下珠提取物 EPN 797), 以实现稳定一致的疗效。

植物提取物中活性成分含量不一致

植物提取物中的活性成分含量可能因地理环境及季节变化而在不同批次之间产生差异, 从而导致其功效存在波动与不一致性。

此外, 监管机构对采用传统方法制备的草本提取物通常持较为审慎的态度。

因此, 有必要通过更高标准的控制手段, 以确保草本提取物在成分组成、生物活性及质量方面的稳定性与一致性。

标准化提取技术

标准化提取技术用于确保叶下珠提取物中活性成分的质量在不同批次之间具有良好的可重复性与一致性。

每片/每粒制剂均通过特定的定量检测方法进行标准化处理, 确保其含有一定比例的有效活性成分: 4% 柯里拉京 (corilagin) 及 18% 总黄酮。由此形成标准化叶下珠提取物 EPN 797。

该标准化提取物可确保每一批次的 Hepar-P 均含有明确且稳定水平的有效活性成分 (柯里拉京及总黄酮), 而非仅满足最低含量要求。

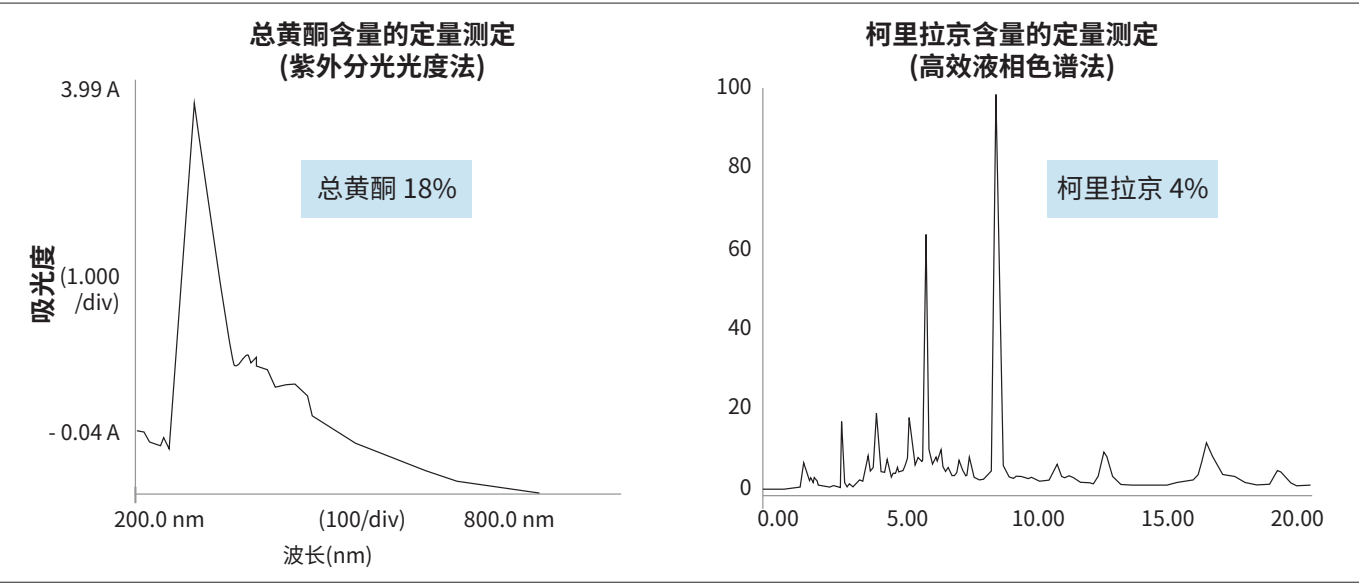


图:通过定量分析方法对 Hepar-P 关键治疗性活性成分进行标准化。

附录

Hepar-P临床试验中NAFLD患者的研究设计、研究目标及诊断标准

Hepar-P临床研究为一项随机、Placebo对照、双盲研究、多中心临床试验,旨在评估 Hepar-P 对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的肝脏保护作用。

本临床试验的研究设计详见下方流程图。

研究目标

本研究的两项主要目标为：

1. 评估 Hepar-P 在改善 NAFLD 患者肝损伤方面的疗效与安全性；
2. 评估 Hepar-P 对 NAFLD 患者肝纤维化评分及肝特异性酶指标的改善效果。

受试者筛选

NAFLD患者招募自三家政府医院,并依据以下四项临床诊断标准进行筛选。不符合标准者将被排除在研究之外。

NAFLD 临床诊断标准

- 1. 肝脂肪变性**
 - 超声检查显示存在脂肪变性；
 - 或/及 瞬时弹性成像显示 CAP 值 >250 dB/m (S2-S3)。
- 2. 轻至中度肝酶升高**
 - 肝酶水平为正常上限的 1-5 倍；
 - 且 AST 水平低于 ALT (即 AST/ALT 比值 <0.8)。
- 3. 轻至中度肝纤维化**
 - 瞬时弹性成像显示纤维化评分 <10 kPa (F0-F2 期)。
- 4. 酒精摄入**
 - 无饮酒史,或女性每日摄入 <20 g,男性每日摄入 <30 g。
- 5. 无其他肝病病史**
 - 无药物性或酒精性肝损伤；
 - 无病毒性肝炎、自身免疫性肝病、血色病、乳糜泻及 Wilson 病等病史。

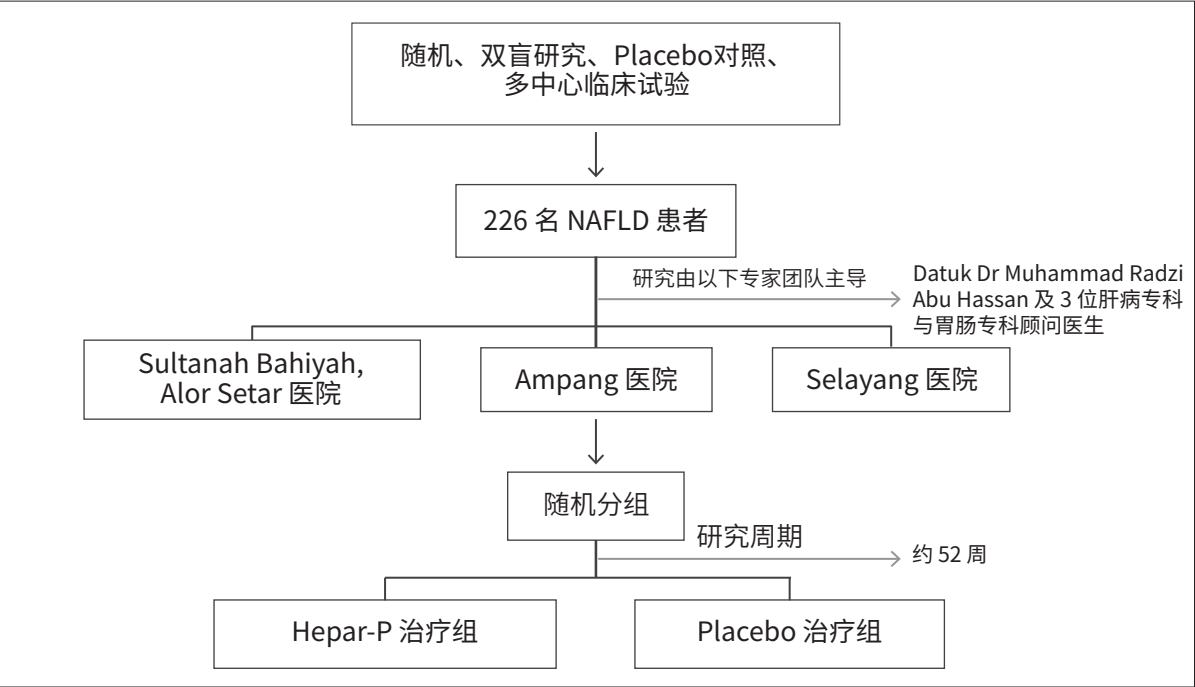


图:Hepar-P 临床试验设计示意图。

参考文献

1. Al Zarzour, R., Ahmad, M., Asmawi, M., Kaur, G., Saeed, M., Al-Mansoub, M., Yam, M. (2017). Phyllanthus niruri standardised extract alleviates the progression of non-alcoholic fatty liver disease and decreases atherosclerotic risk in sprague-dawley rats. *Nutrients*, 9(7), 766.
2. Baskaran, M., Periyasamy, L., & Rajagopalan, R. (2010). Effect of phyllanthus niruri on alcohol and polyunsaturated fatty acid induced oxidative stress in liver. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2, 0–4.
3. Boll M et al., (2001). Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2001 Jul-Aug;56(7-8):649-59. doi: 10.1515/znc-2001-7-826. PMID: 11531102.
4. Chatterjee, M., & Sil, P. C. (2006). Hepatoprotective effect of aqueous extract of Phyllanthus niruri on nimesulide- induced oxidative stress in vivo. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 43, 299–305.
5. Diarsvitri, W., Ma, S., & Budiarti, R. (2018). The combination of antiretroviral and Phyllanthus niruri extract is more effective to increase CD4 cells count on HIV patients: a pilot study. *International Journal of ChemTech Research*, 11(1), 64–74.
6. Ezzat, M. I., Okba, M. M., Ahmed, S. H., El-Banna, H. A., Prince, A., Mohamed, S. O., & Ezzat, S. M. (2020). In-depth hepatoprotective mechanistic study of Phyllanthus niruri: In vitro and in vivo studies and its chemical characterisation. *PLOS ONE*, 15(1), e0226185.
7. Jung et al., (2015). Inhibitory effect of Phyllanthus urinaria L. extract on the replication of lamivudine-resistant hepatitis B virus in vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine* volume 15, Article number: 255 (2015)
8. Liu, S., Wei, W., Shi, K., Cao, X., Zhou, M., & Liu, Z. (2014). In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of the lignan niranthin isolated from Phyllanthus niruri L. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1061–1067.
9. Muriel P. Role of free radicals in liver diseases. *Hepatol Int*. 2009;3(4):526-36.
10. N. D. Mahmood et al., (2014). Amelioration of Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rat by the Administration of Methanol Extract of Muntingia calabura L. Leaves. *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 695678, 10 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/695678>
11. Thyagarajan, S. P., Thirunalasundari, T., Subramanian, S., Venkateswaran, P. S., & Blumberg, B. S. (1988). Effect of phyllanthus amarus on chronic carriers of hepatitis b virus. *The Lancet*, 332(8614), 764–766.
12. Tilg H, Moschen AR, Kaneider NC. Pathways of liver injury in alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1159-61. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.015. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21723837.
13. Venkateswaran, P. S., Millman, I., & Blumberg, B. S. (1987). Effects of an extract from Phyllanthus niruri on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: in vitro and in vivo studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(1), 274–278.
14. Ucar F et.al., (2012). Fatty liver induced by free radicals and lipid peroxidation. *Free Radical Research*, June 2012; 46(6): 758–765.DOI: 10.3109/10715762.2012.677840

HEPAR-P 产品信息

成分与含量

HEPAR-P 250mg (60粒)

每粒含有250mg标准化叶下珠提取物 (Phyllanthus niruri)，其中含有4% corilagin (柯里拉京) 及18%总黄酮。

用法与用量

成人常规剂量：每日两次，每次2粒
(每日总剂量：4粒 / 1000 mg)

临床剂量：每日两次，每次最多6粒
(每日总剂量：12粒 / 3000 mg)

可于餐前或餐后服用。

妊娠与哺乳

妊娠期:

目前尚无研究显示其存在不良反应。然而，该草本产品在人类妊娠期的安全性尚未确立，且动物研究结果并不一定适用于人体。因此，不建议在妊娠期间使用Hepar-P。

哺乳期:

建议服用Hepar-P的母亲避免哺乳，或在哺乳期间避免使用Hepar-P。

产品注册编号

MAL 24106001M

政府医院批准使用

编号：577
系统：内分泌 (Endocrine)
类别：A/KK

清真认证

清真认证编号:
JAKIM/(S) 1 137-12/2013

联系方式

电话：+603-31413181
WhatsApp：+6013-3569832
电邮：eshop@nova.com.my

地址

Nova Laboratories
Lot 708, Nova Avenue,
4th Mile, Sungai Pelek, 43950
Selangor, Malaysia

社交媒体

Facebook：NovaLabsMY
Instagram：NovaLabsMY

官方网站

www.nova.my

本产品目录所包含的科学及技术信息仅供医疗专业人员使用及内部培训参考。
所提及的产品并非用于诊断、治疗或治愈任何疾病，亦不可替代医疗专业人员的建议。