

水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察

王斌, 曹燕平, 张红旭, 王晓丽 (河南省漯河市中心医院, 漯河市 462000)

摘要: 目的 评价水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的临床疗效。方法 非酒精性脂肪性肝炎患者72例, 随机分为两组。治疗组40例给予水飞蓟宾治疗, 对照组32例服用护肝片治疗, 疗程均为12周。测定治疗前后两组患者血清酶学、血脂及腹部超声变化, 并记录患者临床症状。结果 治疗后两组临床症状、血清酶学、血脂及脂肪肝程度差异均有统计学意义, 未发现明显不良反应。结论 水飞蓟宾胶囊治疗NASH可改善患者临床症状, 降低血清转氨酶及血脂, 减轻肝内脂肪沉积, 具有显著疗效且用药安全。

关键词: 水飞蓟宾; 脂肪型肝炎, 非酒精性; 治疗

Clinical effect of silymarin on cases with nonalcoholic steatohepatitis

WANG Bin, CAO Yan-ping, ZHANG Hong-xu, WANG Xiao-li (Luohe Central Hospital of Henan Province, Luohe 462000, China)

Abstract: Objective To assess the clinical effect of silymarin on cases with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** Total of 72 cases with NASH were randomly divided into two groups, the 40 cases of treatment group were treated with silymarin capsules, 70 mg, three times a day, while 32 cases of control group were treated with liver protect tablets, four tablets, three times a day. Both groups were treated for 12 weeks. Differences of serum enzymes, blood fat and abdominal type-B ultrasonic before and after therapy were tested and the improvement in clinical symptoms were recorded. **Results** A significant improvement of clinical symptoms, serum enzymes, blood fat and abdominal type-B ultrasonic after treatment were found in both groups ($P < 0.05$). There were no significant drug adverse reactions. **Conclusions** Silymarin capsule is effective and safe for improvement of clinical symptoms, and can decrease serum enzymes and blood fat in patients with NASH.

Key words: Silymarin; Steatohepatitis, alcoholic; Treatment

我国脂肪肝患病率逐渐升高, 已成为除病毒性肝炎之外的第二大肝病。脂肪肝是由多种原因引起肝脏脂肪蓄积过多的一种肝脏疾病, 其发病机制目前尚未完全明确, 亦缺乏有效的治疗方法。肥胖及其相关的多元代谢紊乱和过量饮酒与脂肪肝的关系最为密切。脂肪肝的发病机制主要是胰岛素抵抗等初次打击导致肝细胞变性、氧应激、脂质过氧化损伤等二次打击诱发肝细胞坏死和炎性浸润, 进而激活肝星状细胞诱发肝纤维

化, 最终可诱导形成肝硬化和肝细胞癌, 还能促进心脑血管事件的发生^[1]。但目前临床尚无明确方案治疗非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。本研究应用水飞蓟宾胶囊治疗NASH患者72例, 取得较好疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年10月至2010年10月本院就诊NASH患者72例, 随机分为治疗组与对照组, 治疗组40例, 其中男性36例, 年龄25~52岁, 女性4例, 年龄23~46岁; 对照组32例, 其中

男性29例, 年龄23~50岁, 女性3例, 年龄25~42岁。

1.2 诊断标准 入选患者均符合中华医学会肝病学会分会脂肪肝和酒精性肝病学组确定的有关脂肪肝治疗指南中对脂肪肝性肝炎的诊断标准^[2]。入选标准: ①血清ALT和(或)GGT > 正常上限值2倍; ②TG > 2.0 mmol/L和(或)TC > 6.0 mmol/L; ③12周内未使用任何调脂药物及保肝药物; ④腹部超声提示: 肝区近场弥漫性点状高回声, 回声强度高于肾脏和脾脏, 少数为局灶性高回声; 远场回声衰减, 光点稀疏; 肝内管腔结构模糊不清; 肝脏轻度或中度肿大, 肝前缘变钝。主要症状有乏力、肝区不适感、腹胀感等。排除标准: ①病毒性、药物性和自身免疫性肝炎、Wilson病、全肠外营养等因素所致的肝病或合并心、肾、肺、内分泌、血液、代谢及消化系统严重的原发病者、精神病患者; ②糖尿病患者; ③12周内进行过任何药物减肥者; ④孕妇、哺乳期妇女。两组在性别、年龄、病程、病情方面比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.3 方法 采用随机、对照试验, 治疗组患者给予水飞蓟宾胶囊(水林佳, 天津天士力产品) 70 mg口服, 每日3次; 对照组给予护肝片(黑龙江葵花药业产品) 1.4 g口服, 每日3次, 两组疗程均为12周。

1.4 观察指标及检测仪器 应用超声波检查仪检查肝脏, 且治疗前后均由同一医师操作。采用全自动生化分析仪检测ALT(正常值范围0~40 U/L)、

AST(正常值范围0~40 U/L)、GGT(正常值范围0~54)、TG(正常值范围0.2~2.0 mmol/L)、TC(正常值范围2~6 mmol/L)。试剂由Centronic GmbH公司提供。用药前及用药后4周、8周、12周观察主要临床症状、ALT、AST、及GGT、TG、TC以及肝脏超声。

1.5 疗效判定标准 有效: 临床症状改善或消失; ALT或AST降低50%以上或恢复正常; TG或TC降低20%以上或正常, 肝脏超声近远场回声提示脂肪肝减轻或正常, 管状结构变清晰。无效: 肝功能及血脂指标未达到上述标准或升高, 超声提示无变化或恶化。

1.6 统计学处理 应用SPSS 11.0统计学软件包进行t检验及 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝性肝炎疗效明显优于对照组, 治疗效果见表1。

2.2 两组患者治疗后临床症状改善情况 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝性肝炎临床症状的改善明显优于对照组, 见表2。

2.3 两组患者治疗前后肝功能及血脂变化情况 两组治疗后肝功血清酶ALT、AST、GGT较治疗前均明显下降($P < 0.05$), 且治疗组疗效较对照组明显($P < 0.05$)。在调节血脂方面, 两组治疗后TG较治疗前明显下降($P < 0.05$), 治疗组较对照组明显($P < 0.05$); 治疗组治疗后TC较治疗前下降明显($P < 0.05$), 而对照组在治疗前后

表 1 治疗非酒精性脂肪肝性肝炎的两组疗效对比[例(%)]

	有效	无效
治疗组(n = 40)	33 (82.50) ^a	7 (17.50)
对照组(n = 32)	12 (40.00)	20 (60.00)

注: ^a与对照组比较 $P < 0.01$

表 2 治疗非酒精性脂肪肝性肝炎的两组临床症状对比[例(%)]

	乏力减轻	肝区不适减轻	腹胀减轻
治疗组(n = 40)	32 (80.00) ^a	36 (87.50) ^a	33 (82.50) ^a
对照组(n = 32)	13 (40.63)	12 (37.50)	16 (50.00)

注: ^a与对照组相比 $P < 0.01$

TC无明显变化,见表3。

3 讨论

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种病变主体在肝小叶,以肝实质细胞脂肪变性和脂肪储积为病理特征但无过量饮酒史的临床综合征。20世纪80年代,国外已将NAFLD作为一种独立的疾病看待,而我国研究该疾病起始于20世纪90年代^[3]。最初认为NAFLD是一种良性疾病,但随着认识的深入,发现该疾病也可进展为肝纤维化、肝硬化,甚至出现肝衰竭。对98例NAFLD患者随访,平均随访时间8.3年的研究中,肝硬化发病率、病死率、肝病相关病死率分别为15%、36%和7%,均高于同期对照人群^[4]。在临床分型上,NAFLD可分为单纯性脂肪肝、NASH、脂肪性肝纤维化和肝硬化。在NAFLD漫长病程中,NASH为NAFLD发生肝硬化的必经阶段^[5]。

随着肥胖症和代谢综合征在全球的流行,近20年亚洲国家NAFLD增加迅速且呈低龄化发病趋势,中国的上海、广州和香港等发达地区,成人NAFLD患病率在15%左右^[6]。国内外研究证实,现有的保肝药物并不能直接减少肝内脂肪含量而减轻NASH病理变化,寻求有效治疗脂肪肝的药物具有重要意义。水飞蓟宾是从菊科药用植物水飞蓟种子中提取出来的黄酮类化合物,其主要成分为水飞蓟宾,具有抗氧化自由基、抗脂质过氧化等作用^[7]。在治疗肝病方面,水飞蓟宾具有稳定肝细胞膜、保护肝细胞的酶系统、清除肝细胞内的活性氧自由基、提高肝脏的解毒功能,从而起到保护肝细胞改善肝功能的作用^[8]。另外,水飞蓟宾还具有调节肝脏脂肪代谢的作用,可阻止或改

善脂肪在肝脏内的沉积或浸润作用^[9]。水飞蓟宾胶囊是水飞蓟宾与磷脂酰胆碱的复合物制剂,其与磷脂酰胆碱络合后,体内吸收与生物利用度显著提高,并与磷脂酰胆碱在抗脂质过氧化、保护肝细胞膜、维持膜的流动性方面起协同作用,从而进一步提高药理效应^[10]。基于以上研究成果,本研究选择水飞蓟宾胶囊治疗NASH,通过应用水飞蓟宾胶囊及护肝片治疗12周进行对比观察,临床疗效方面,治疗组有效率82.50%,对照组有效率40.00%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。在肝功能及血脂方面,治疗组治疗前后各指标比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组治疗前后ALT、AST、TG比较差异有统计学意义($P < 0.01$),但TC比较差异无统计学意义。两组治疗后ALT、AST、TG、TC比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明水飞蓟宾胶囊在保肝降酶方面,尤以降低血清TC水平效果显著。水飞蓟宾胶囊具有广泛的药理学效应,可以改善临床症状,降低血清酶学及血脂指标,促进肝损伤的修复。研究过程中仅2例患者出现腹胀、恶心症状,但不影响治疗,说明本药服用安全,无明显不良反应。针对日益增多的NASH患者来说,是目前比较理想的治疗药物。但须注意只有结合有效的病因治疗,如合理节制饮食,适当的体育运动等,才能充分发挥水飞蓟宾胶囊的治疗作用。

参考文献

- [1] Tarqher G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191: 235-240.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2007, 10: 1-3.
- [3] 范建高. 提高对非酒精性脂肪性肝病危害的认识[J]. *国外医学(消化系疾病分册)*, 2005, 25: 323-324.

表 3 两组患者治疗前后肝功能及血脂变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

		ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
治疗组 (n = 40)	治疗前	128.12 ± 36.27	109.25 ± 32.11	170.22 ± 90.16	2.65 ± 0.51	6.05 ± 0.18
	治疗后	38.02 ± 19.18 ^{ab}	32.0 ± 52.31 ^{ab}	43.34 ± 29.96 ^{ab}	1.61 ± 0.24 ^{ab}	3.18 ± 0.30 ^{ab}
对照组 (n = 32)	治疗前	126.08 ± 37.23	103.48 ± 33.92	172.56 ± 87.71	2.61 ± 0.49	6.02 ± 0.90
	治疗后	60.15 ± 34.33 ^a	54.53 ± 30.26 ^a	116.78 ± 60.19 ^a	1.88 ± 0.42 ^a	5.67 ± 0.81

注: ^a与治疗前比较 $P < 0.05$, ^b与对照组比较 $P < 0.05$

- [4] Cortez-Pinto H, de Moural MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice[J]. *J Hepatol*,2006,44:197-208.
- [5] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. *Hepatology*,2006,43(2 Supp11):S99-S112.
- [6] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*,2009,50:204-210.
- [7] Rajnarayana K, Reddy MS, Vidyasaagar J, et al. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole[J]. *Arzneimittelforschung*,2004,54:109-113.
- [8] Saller R, Meier R, Briqoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases[J]. *Drugs*,2001,61:2035-2063.
- [9] Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders[J]. *BioDrugs*,2001,15:465-489.
- [10] 陈正跃, 吴子钊, 许建文, 等. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物与水飞蓟宾对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤保护作用的对比[J]. *中国生化药物杂志*,2004,25:221-223.

收稿日期: 2011-02-16

• 消息 •

《医学参考报·感染病学频道》简介

《医学参考报》是由国家新闻出版总署批准、卫生部主管、医学参考报社出版的国际医学信息资讯类报纸(报号CN 11-0269)。《医学参考报》出版宗旨为:全面快速报道全球医学信息资讯,搭建与全球医学信息同步交流的平台,为我国不同专业和学科的卫生工作者提供有参考价值的临床、科研和教学信息,为广大人民群众的健康提供有效的服务。

传染病学具有公共卫生的性质。因此,传染病的暴发流行,不仅仅是一个纯粹的医学问题,而且对经济发展和社会稳定具有显著的影响。比如说2003年的SARS的暴发流行、目前甲型H1N1流感的全球流行,影响深远。因此,感染病学界任重而道远。无论是经验还是教训,都提示我们必须认真对待传染病的综合防控和临床救治工作。由于病毒性肝炎的流行强度和我国医疗系统的体制,我国绝大部分感染病临床医生的绝大部分精力都放在了病毒性肝炎方向上,但相对忽视了病毒性肝炎以外的感染病的工作,这是一个现实存在的问题。我们必须清醒地认识到这个问题,必须采取有效手段加以扭转。随着病毒性肝炎总体控制水平的提高,病毒性肝炎以外的感染病防控工作就会逐渐变得重要起来。这一趋势,要求我们广大的感染病工作者,要进一步学习、全面发展。只有这样才能保证我国感染病学科的正常发展和学科人才队伍的健康成长。

应这一需求,由卫生部主管的《医学参考报》特别开辟了“感染病频道”,旨在为广大感染病工作者提供国内外最新的发展动态和信息支持。《医学参考报·感染病学频道》的风格定位是“具有新闻价值的科学进展,具有科学价值的新闻报道”。感染病领域十分广阔,其学术内容博大精深。既需要阳春白雪的学术研究,也需要通俗易懂的科学普及。希望这份报纸的读者,包括感染病学的专业人员,也能吸引感染病患者及其家属。

网址: <http://www.j-ditan.com>

电话: 010-84322058

医学参考报·感染病学频道编辑委员会