

水飞蓟宾胶囊联合常规治疗对酒精性肝病伴早期肝纤维化病变患者血清氧化损伤和肝功能的影响

刘凯南^{1*}, 徐文军², 陈 军¹(1.深圳市中医院药学部, 广东深圳 518033; 2.深圳市中医院肝病科, 广东深圳 518033)

中图分类号 R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0686-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.28

摘要 目的:探讨水飞蓟宾胶囊联合常规治疗对酒精性肝病(ALD)伴早期肝纤维化病变患者血清氧化损伤和肝功能的影响。方法:选取2013年4月—2015年1月到我院就诊的ALD伴早期肝纤维化病变患者,按随机数字表法分为对照组和研究组,每组38例。对照组予以常规对症治疗措施[戒酒、口服肌苷片(0.4 g/次,每日2次)、补充维生素和微量元素等];研究组在对照组治疗基础上口服水飞蓟宾胶囊(70 mg/次,每日2次),持续治疗48周。比较两组患者临床疗效及不良反应发生率差异,记录治疗前、后血清氧化损伤指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PCⅢ)]及肝功能指标[血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]变化情况。结果:治疗前两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组患者总有效率明显高于对照组($P<0.05$),两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者血清MDA水平、肝纤维化指标和肝功能指标水平均明显降低($P<0.05$),SOD水平明显升高($P<0.05$),其中研究组改善效果较对照组更明显($P<0.05$)。结论:水飞蓟宾胶囊联合常规治疗可增强ALD伴早期肝纤维化病变患者的临床疗效,主要表现为改善氧化应激、调节肝功能、抑制肝纤维化病变进程。

关键词 水飞蓟宾胶囊;酒精性肝病;早期肝纤维化病变;氧化损伤;肝功能

Effects of Silibinin Capsules Combined with Routine Therapy on Serum Oxidative Injury and Liver Function of Patients with Alcoholic Liver Disease Complicated with Early Liver Fibrosis

LIU Kainan¹, XU Wenjun², CHEN Jun¹(1.Dept. of Pharmacy, Shenzhen TCM Hospital, Guangdong Shenzhen 518033, China; 2.Dept. of Hepatology, Shenzhen TCM Hospital, Guangdong Shenzhen 518033, China)

- 116-118.
- [5] 张爱华,梁力均,朱宁,等.维持性血液透析患者体内氧化应激和一氧化氮水平的影响因素[J].北京大学学报(医学版),2004,36(2):220-221.
- [6] 谭鹤长,宋雪霞,刘春晓.碳酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症疗效观察[J].新疆医科大学学报,2013,36(7):974-975.
- [7] 姜鸿,庄晶,张长荣,等.司维拉姆对规律血液透析高磷血症患者血清炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(35):6919-6922.
- [8] KAKUTA T, TANAKA R, HYODO T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(3):422-431.
- [9] VLASSARA H, URIBARRI J, CAI W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(6):934-942.
- [10] 陈香美,倪兆慧,刘玉宁,等.慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J].中国中西医结合杂志,2015,35(9):1029-1033.
- [11] 张建荣,李冀军.慢性肾衰竭继发性甲状旁腺功能亢进患者微炎症反应状态研究进展[J].武警医学,2013,24(5):435-437.
- [12] 晏子友.慢性肾衰竭微炎症状态的研究概况[J].中国医药科学,2013,3(2):9-11.
- [13] 胡秀全.慢性肾衰竭患者血清hs-CRP与颈动脉硬化相关性分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(4):397-398.
- [14] 杨晓凤.慢性肾衰竭高磷血症患者采用血液透析联合血液灌流治疗的临床观察[J].中国医药指南,2015,13(9):106-107.
- [15] 孙艳艳,方敬爱.慢性肾衰竭伴甲状旁腺激素升高的相关因素分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,7(12):700-703.
- [16] 卢丽,胡凤琪,巩建华,等.盐酸司维拉姆对糖尿病肾脏疾病维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J].临床肾脏病杂志,2014,14(6):376-377.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-83000880。
E-mail:12550832@qq.com

(收稿日期:2017-05-21 修回日期:2018-01-10)
(编辑:林 静)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Silibinin capsules combined with routine therapy on serum oxidative injury and liver function of patients with alcoholic liver disease (ALD) complicated with early liver fibrosis. METHODS: The patients with ALD complicated with early liver fibrosis selected from our hospital during Apr. 2013-Jan. 2015 were divided into control group and study group according to random number table, with 38 cases in each group. Control group received routine symptomatic treatment [temperance, oral administration of Inosine tablets (0.4 g/times, bid), vitamin and microelement supplementation, etc.]. Study group was additionally given Silibinin capsule (70 mg/time, bid) orally, for consecutive 48 weeks, on the basis of control group. The clinical efficacies and the incidence of ADR were compared between 2 groups. The changes of serum oxidative injury indexes (SOD, MDA), liver fibrosis indexes [laminin (LN), hyaluronic acid (HA), type IV collagen (IV-C), type III procollagen (PC III)] and liver function indexes (ALT, AST) were recorded before and after treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in baseline information between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, total response rate of study was significantly higher than that of control group ($P<0.05$), but there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, serum levels of MDA, liver fibrosis indexes and liver function indexes in 2 groups were decreased significantly ($P<0.05$), while SOD levels were increased significantly ($P<0.05$); the improvement of study group was more significant than control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Silibinin capsules combined with routine treatment can enhance clinical efficacy of ALD patients with early liver fibrosis, mainly manifesting as improving oxidative stress, regulating liver function and inhibiting the development of liver fibrosis.

KEYWORDS Silibinin capsules; Alcoholic liver disease; Early liver fibrosis lesion; Oxidative injury; Liver function

酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是一种长期大量饮酒引起的肝脏疾病,发病初期以脂肪肝为主要表现,若未接受积极有效的治疗干预,可能发展为肝纤维化、肝硬化,甚至严重影响肝功能致肝功能衰竭发生,于患者健康安全威胁较大。相关研究表明,肝纤维化属于可逆性病变,是一种动态的病理过程^[1],在纤维化病变初期或进展期内予以科学有效的治疗干预,能促进患者病情转归,减轻其肝功能损害程度,一旦错失最佳治疗时机,病情发展至肝硬化阶段,则可危及患者生命安全,需引起重视。水飞蓟素由水飞蓟种子提取而成,具有保肝、护肝的作用,水飞蓟宾作为水飞蓟素中含量最高的有效成分,保肝效果较水飞蓟宁、异水飞蓟宾等更突出^[2],被日益广泛地应用于肝病的辅助治疗中,抗肝纤维化病变效果确切^[3]。本研究主要探讨水飞蓟宾胶囊联合常规治疗对ALD伴早期肝纤维化病变患者血清氧化损伤和肝功能的影响,以期明确水飞蓟宾辅助治疗的临床表现。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

1.1.1 纳入标准 ①B超引导下经皮穿刺活检采集活体组织,经病理检查确诊为早期肝纤维化病变,同时符合中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会于2010年拟定的《酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[4]中ALD诊断标准及《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[5]中早期(S1~S2期)肝纤维化病变相关诊断标准、分期标准的患者;②饮酒史超过5年者;③临床资料完整者。

1.1.2 排除标准 ①非酒精性脂肪肝患者或中晚期肝纤维化病变患者;②合并严重自身免疫疾病、严重器质性病变、肝脏外的脏器功能不全或恶性肿瘤者;③入组前8周内使用免疫调节药物或糖皮质激素药物者;④相关药物过敏史或禁忌证者;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥

未成年或年龄超过80岁者。

1.1.3 脱落标准 ①中途更改治疗方案或失访的患者;②治疗过程中依从性不佳者。

1.2 研究对象

选取我院2013年4月—2015年1月就诊的76例ALD伴早期肝纤维化病变患者为研究对象,按随机数字表法分为研究组和对照组,各38例。两组患者年龄、性别、饮酒史、肝纤维化分期情况等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。两组患者基线资料情况见表1。

表1 两组患者基线资料情况

Tab 1 Comparison of baseline information of patients between 2 groups

组别	n	男/女,例	年龄,岁($\bar{x}\pm s$)	饮酒史,年($\bar{x}\pm s$)	肝纤维化分期,例	
					S1期	S2期
研究组	38	28/10	58.9±6.8	7.7±2.1	25	13
对照组	38	30/8	58.7±6.9	7.5±2.2	26	12

1.3 治疗方法

两组患者入组后均严格遵守《酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[4]及《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[5]中相关规范予以戒酒,口服肌苷片[(四川大冢制药有限公司,批准文号:国药准字H51020128,规格:每片0.2g),剂量为0.4g/次,每日2次]、补充维生素和微量元素等常规对症治疗。研究组在上述基础上口服水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20040299,规格:每粒35mg),剂量为70mg/次,每日2次。两组患者均持续治疗48周后评价治疗效果。

1.4 临床疗效与不良反应判定

比较两组患者治疗48周后的临床疗效和治疗期间不良反应发生情况。参考《酒精性肝病诊疗指南(2010

年修订版》^[4]及《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[5]中相关内容将临床疗效分为3级,分别为显效:临床症状评分较治疗前降低70%以上,肝纤维化指标及肝功能指标检测结果基本恢复正常;有效:临床症状评分较治疗前降低30%以上,肝纤维化指标及肝功能指标检测结果较治疗前改善;无效:临床症状评分、肝纤维化指标及肝功能指标检测结果均未见明显改善或持续升高。计算总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。观察两组患者治疗期间酒精戒断症状(主要表现为恶心、失眠等)、胃肠道症状(主要表现为恶心、呃逆等)。

1.5 指标检测

比较两组患者治疗前和治疗48周后血清氧化损伤指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PC III)]及肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]变化情况。两组患者均于治疗前和治疗48周后常规抽取晨起肘前静脉血6 mL, 3 000 r/min(离心半径:10 cm)离心15 min,取上清液-20℃冷藏待检。按人SOD试剂盒(上海基免实业有限公司)说明书操作,采用黄嘌呤氧化酶法测定血清中SOD水平;按人MDA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)说明书操作,采用硫代巴比妥酸法测定血清中MDA水平;使用罗氏Modular型全自动生化分析仪检测血清中ALT、AST水平;按人LN试剂盒、人HA试剂盒、人IV-C试剂盒、人PC III试剂盒(均由上海钰博生物科技有限公司提供)说明书操作,采用放射免疫法检测血清中LN、HA、IV-C、PC III水平。

1.6 统计学方法

使用SPSS 19.0软件进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

治疗第48周时,研究组失访2例(5.3%, 2/38),剩余36例有效病例;对照组失访6例(15.8%, 6/38),剩余32例有效病例。

2.1 临床疗效

治疗48周后,研究组患者总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	36	13(36.1)	16(44.4)	7(19.4) [#]	29(80.6) [#]
对照组	32	8(25.0)	10(31.3)	14(43.8)	18(56.3)

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. control group, [#] $P < 0.05$

2.2 不良反应

治疗期间,研究组患者中有2例患者出现轻微的酒

精戒断症状(均为失眠),1例出现轻度胃肠道症状(呃逆),不良反应发生率为8.3%;对照组患者中有2例患者出现轻微的酒精戒断症状(失眠和恶心反应各1例),不良反应发生率为6.3%;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.108, P = 0.743$)。

2.3 血清氧化损伤指标

治疗48周后,两组患者血清MDA水平较治疗前比较显著降低($P < 0.05$),其中研究组降低程度较对照组更明显($P < 0.05$);两组患者血清SOD水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),其中研究组升高程度较对照组更明显($P < 0.05$),结果见表3。

表3 两组患者治疗前、后血清氧化损伤指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum oxidative injury indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n	MDA, nmol/L	SOD, U/mL
研究组	治疗前	38	18.9±4.4	81.7±19.5
	治疗48周后	36	9.3±2.6 ^{**}	121.5±25.9 ^{**}
对照组	治疗前	38	18.8±4.2	81.5±19.3
	治疗48周后	32	12.4±2.8 [*]	97.8±23.4 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. control group, [#] $P < 0.05$

2.4 肝纤维化指标

治疗48周后,两组患者血清中LN、HA、IV-C、PC III水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),其中研究组降低程度较对照组更明显($P < 0.05$),结果见表4。

表4 两组患者治疗前、后肝纤维化指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of liver fibrosis indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n	LN, ng/mL	HA, ng/mL	IV-C, ng/mL	PC III, μ g/L
研究组	治疗前	38	139.6±15.3	118.7±14.2	134.1±19.2	126.4±13.3
	治疗48周后	36	120.8±8.2 ^{**}	101.4±7.6 ^{**}	114.4±10.3 ^{**}	109.2±7.7 ^{**}
对照组	治疗前	38	139.1±15.5	119.0±14.4	133.9±19.5	126.6±13.7
	治疗48周后	32	130.5±9.6 [*]	112.2±8.3 [*]	124.3±11.8 [*]	117.1±8.6 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P < 0.05$; vs. control group, [#] $P < 0.05$

2.5 肝功能指标

治疗48周后,两组患者ALT、AST水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),其中研究组降低程度较对照组更明显($P < 0.05$),结果见表5。

3 讨论

随着生活节奏的加快及饮食结构的改变,ALD的患病率逐年递增^[6],且向年轻化方向发展,不仅影响患者肝功能,还可能因肝纤维化致肝硬化发生,对患者健康安全威胁极大。当前,以ALD为代表的慢性肝脏疾病已成为社会广泛关注的公共卫生问题,如何通过科学有效的治疗干预抑制病情发展,全面提升患者临床疗效、改善其肝功能、抑制肝纤维化发生也成为各学者探究的热门话题。

表5 两组患者治疗前、后肝功能指标检测结果($\bar{x} \pm s$, U/L)

Tab 5 Comparison of liver function indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, U/L)

组别	观察时间	n	AST	ALT
研究组	治疗前	38	48.3 ± 15.5	83.5 ± 15.9
	治疗48周后	36	29.9 ± 10.9**	52.6 ± 12.4**
对照组	治疗前	38	48.2 ± 15.3	83.3 ± 16.0
	治疗48周后	32	40.8 ± 10.6*	65.5 ± 12.2*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

临床研究认为,肝星状细胞活化引起的形态、功能改变能在一定程度上推动肝纤维化病变进程^[7],而肝内氧化应激损伤作为其重要机制能参与到肝星状细胞的活化过程中,以此在肝纤维化过程中扮演重要角色。血清MDA是临床应用范围较广的血清氧化损伤指标之一,具有较强的细胞毒性,可诱发细胞蛋白交联致内质网崩裂,引起细胞膜通透性改变、部分酶活性降低、线粒体代谢异常等不良后果^[8]。SOD则是一种重要的生物活性酶,具有抑制超氧阴离子毒性、保护肝细胞结构和功能的作用^[9]。机体血清中MDA含量升高、SOD水平降低,则可造成自由基生成使清除动态失衡,从而降低肝脏组织细胞抗氧化防御功能、加剧肝损伤程度致恶性循环发生^[10]。本研究发现,两组患者均在治疗前存在不同程度的血清MDA水平升高及SOD水平降低表现,而接受治疗后,两组患者上述血清氧化损伤指标及肝纤维化指标检测结果均较治疗前明显改善,且在常规对症治疗基础上联合水飞蓟宾胶囊的研究组患者各指标改善效果显著优于仅接受常规对症治疗的对照组患者,与韩怡等^[11]报道结论基本一致,猜测可能与水飞蓟宾胶囊有较高的抗氧化作用相关。药物进入人体后可调节血清SOD及MDA水平,通过阻断脂质过氧化进程,恢复机体自由基生成保持清除平衡状态等途径减轻血清氧化损伤,以此达到抑制该纤维化病变进程的目的。

此前有药理研究指出,水飞蓟宾作为一种从菊科药用植物水飞蓟种子的种皮中提取所得的黄酮化合物,对肝细胞膜具有较高的保护及稳定作用^[12],不仅可促进正常肝细胞分裂与生长,以提升肝细胞功能、促进核糖核酸和蛋白质合成、增强巨噬细胞活性、促进病情转归;还能通过其较高的抗氧化作用及促脂肪转移作用^[13],降低肝脏脂肪变性风险、提高肝脏正常代谢水平,通过正常代谢减轻病毒对肝功能的损伤程度,达到养肝、护肝的效果。本研究也证实,研究组患者肝功能改善效果及肝纤维化指标调控效果均明显优于对照组患者,与王煜等^[14]报道结论基本一致,说明以水飞蓟宾为主要配伍成分的水飞蓟宾胶囊对血液内ALT含量升高具有一定阻止作用^[15],保肝、护肝效果理想,能以此减轻肝细胞损伤促进患者肝功能恢复,达到治疗目的。

综上所述,将水飞蓟宾胶囊用于ALD伴早期肝纤维化病变患者的临床治疗中,不仅能调节其肝功能、改善氧化应激状态,还能有效抑制肝纤维化进程,且不良反应轻微,治疗安全性较高。

参考文献

- [1] 王小莲,吴江锋.酒精性肝纤维化发生机制的研究进展[J].重庆医学,2013,42(4):464-466.
- [2] 汪艳丽,余燕影,田洁,等.水飞蓟宾乳糖修饰对急性酒精性肝损伤保护作用的影响[J].时珍国医国药,2013,24(10):2360-2363.
- [3] 丁霞,田德禄,姚雪彪,等.中医学对酒精性肝纤维化的认识[J].中华中医药杂志,2006,21(1):50-53.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):167-170.
- [5] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(11):866-870.
- [6] 中华肝脏病学会肝纤维化学组.肝纤维化诊断及疗效评估共识[J].中华肝脏病杂志,2002,10(5):327-328.
- [6] 延华,张粉利,高艳琼,等.饮酒与酒精性肝病流行病学调查研究[J].陕西医学杂志,2015,44(7):917-918,920.
- [7] 江远,张玲,邓远红,等.不同铁负载水平影响肝星状细胞活化和凋亡的抗肝纤维化机制研究[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(6):369-373.
- [8] VARMA M, MAKWANE H, KARE PK, et al. Study of serum ferritin, serum uric acid and plasma malondialdehyde (MDA) levels in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *IJBAR*, 2016, 7(4):169.
- [9] BANERJEE P, JANA S, CHAKRABORTY S, et al. Inflammation and MMPs in alcohol-induced liver diseases and protective action of antioxidants.[J]. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 2013, 50(5):377-386.
- [10] SHINDE A, GANU J, NAIK P, et al. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease [J]. *Biomedical Research*, 2012, 23(1):105-108.
- [11] 韩怡,胡乃中.还原型谷胱甘肽联合水飞蓟宾治疗肝硬化的临床观察[J].中国药房,2016,27(9):1200-1202.
- [12] 李鑫,王晨,王洪岩,等.水飞蓟宾治疗酒精性肝病疗效的Meta分析[J].实用肝脏病杂志,2014,17(1):22-25.
- [13] 刘敏,肖颖,左爱仁,等.槲皮素、根皮素、水飞蓟宾清除自由基和抑制脂质过氧化活性研究[J].中成药,2012,34(4):753-756.
- [14] 王煜,张爱芸,张旭,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的小鼠肝损伤的保护作用比较[J].中国生化药物杂志,2015,35(1):71-73.
- [15] 刘伟,余燕影,曹树稳,等.水飞蓟宾及其类似物的化学修饰研究进展[J].天然产物研究与开发,2012,24(1):124-131.

(收稿日期:2017-07-16 修回日期:2017-10-18)

(编辑:邹丽娟)