

水飞蓟宾治疗酒精性肝病疗效Meta分析

▲首都医科大学附属北京天坛医院消化内科 李鑫 王晨 王洪岩 徐有青

酒精性肝病（ALD）是由于长期大量饮酒导致的中毒性肝损伤。近年来，流行病学调查显示，饮酒人数和酒精性肝病的发病率呈逐年递增趋势。在肝脏疾病中，其发病率仅次于病毒性肝炎居第二位。ALD的治疗方案除戒酒和营养调整外，主要为药物治疗。水飞蓟宾是一种抗氧化剂，具有抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜等作用。目前，国内外已有数项研究报道水飞蓟宾对ALD患者的保护作用，但报告的疗效不一，缺乏多中心大规模的随机对照试验（RCT）研究，且无相关文献的数据分析。本研究采用Meta分析法对水飞蓟宾治疗ALD患者的RCT论文进行系统评价，明确水飞蓟宾治疗ALD的疗效和安全性。

资料与方法

纳入文献及质量评价

中文以水飞蓟宾、酒精性肝硬化、酒精性肝炎、酒精性脂肪肝为关键词。英文以silybin, silymarin, alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis为关键词。检索Cochrane图书馆、PubMed、OVID、CNKI、维普和万方数据库收录的1998-2013年发表的相关文献。纳入文献包括所有口服水飞蓟宾治疗

ALD的RCT中、英文文献，无论是否采用盲法；诊断均符合中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会制定的诊断标准。

两名评价员独立选择试验、提取资料。遇分歧时通过讨论或由第三名研究者决定。文章采用Cochrane Reviewers' Handbook 5.0随机对照试验的质量评价标准评价。

统计指标与分析

包括血生化指标、临床疗效和不良反应。采用Cochrane RevMan 5.0.25统计软件，计数资料使用RR及95%CI，连续变量使用加权均数差（WMD）及95%CI为疗效分析计量。当各研究间无异质性时，选择固定效应模型分析，对有异质性的则选择随机效应模型。

研究结果

纳入文献的特征

初检出16篇文献，排除内容重复、动物实验、研究时间过短、无对照组

等文献后，最终纳入8篇RCT研究。研究地点为中国和西班牙，共计849例

患者，其中试验组477例，对照组268例，其基本情况见表1。

纳入文献方法学质量评价

在纳入的8篇文献中，1篇文献采用随机数字表法分配，其余7篇未注明随机分配方法；1篇文献

说明治疗组与安慰剂组均使用形状、颜色和气味相同的口服片剂实施盲法，其余7篇均未提及随机分

配方案的隐藏方法；1篇文献描述了脱落、失访和长期随访结局。其余未提及该情况。

表 1 纳入文献的基本特征						
作者 / 年限	例数 (T/C)	水飞蓟宾	对照组	疗程 (周)	比较指南	不良反应
付菊平 /2013	43/36	水飞蓟宾胶囊 75 mg, 3 次 /d	护肝胶囊 70 mg, 3 次 /d	12	ALT、AST、 GGT、TC、TG	无
刘三都 /2012	45/45	水飞蓟宾胶囊 140 mg, 3 次 /d	还原型谷胱甘肽片 0.4 g, 3 次 /d	12	ALT、AST、 GGT、TC、TG	未观察
周永安 /2008	30/29	水飞蓟宾胶囊 140 mg, 3 次 /d	护肝片 4 片, 3 次 /d	12、24	血生化、Ⅲ型前 胶原多肽	无
尹叠峰 /2009	60/20	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 3 次 /d	护肝片 4 片, 3 次 /d; 脂必妥片 3 片, 3 次 /d	12	ALT、AST	未观察
谢志军 /2009	50/44	水飞蓟宾胶囊 140 mg, 3 次 /d	益肝灵分散片 3 片, 3 次 /d	2、4、8	症状: 血生化	酒精 戒断症状
潘忠 /2010	44/43	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 3 次 /d	护肝片 4 片, 3 次 /d; 脂必妥片 3 片, 3 次 /d	12	ALT、AST	无
钱东初 /2011	80/80	水飞蓟宾胶囊 150 mg, 3 次 /d	肌苷片 0.2 g, 3 次 /d; 葡醛内酯片 0.2 g, 3 次 /d	12	疗效	未观察
Pares A/1998	103/97	水飞蓟宾胶囊 150 mg, 3 次 /d	同色, 同味安慰剂	96	症状: 生存率; ALT、AST、GGT、 PT、MCV、白蛋白	未观察

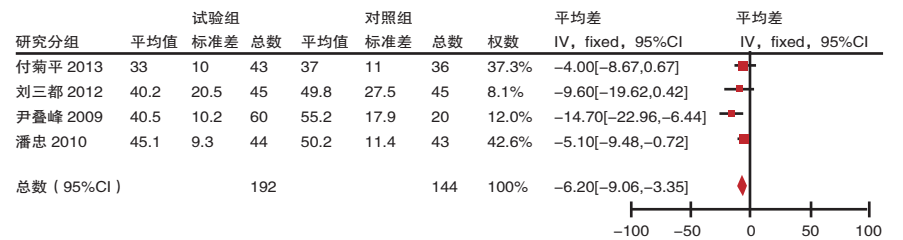


图1 水飞蓟宾与对照组治疗ALD患者12周后ALT水平的Meta分析

肝脏酶学指标

7篇文献进行了用药前后患者血清丙氨酸转氨酶（ALT）和天冬氨酸转氨酶（AST）水平比较，4篇是针对酒精性脂肪肝治疗12周的研究。治疗后各研究间ALT水平无统计学异质性（ $P=0.13$ ， $I^2=46\%$ ）。两组间比较， $WMD=-6.20$ ，95%CI（-9.06，-3.35），差异有统计学意义（ $P<0.0001$ ，图1）。分析漏斗图中的漏斗基本对称，提示无发表偏倚，可信度高（图2）；各研究组间AST水平变化的统计学异质性 $I^2=69\%$ 。两组间比， $WMD=-14.17$ ，95%CI（-17.08，-11.25），差异具有统计学意义（ $P<0.00001$ ）。另

外3篇中，1篇针对酒精性脂肪肝治疗8周，1篇针对酒精性肝炎治疗12周，1篇针对酒精性肝硬化治疗12周。结果均显示试验组优于对照组，两组差异有统计学意义；4篇文献比较了两种方法治

疗ALD后谷氨酰转肽酶（GGT）变化，结果显示各研究间无统计学异质性（ $P=0.17$ ， $I^2=40\%$ ）。两组间进行比较， $WMD=-32.32$ ，95%CI（-36.83，-27.81），差异具有统计学意义（ $P<0.00001$ ）。

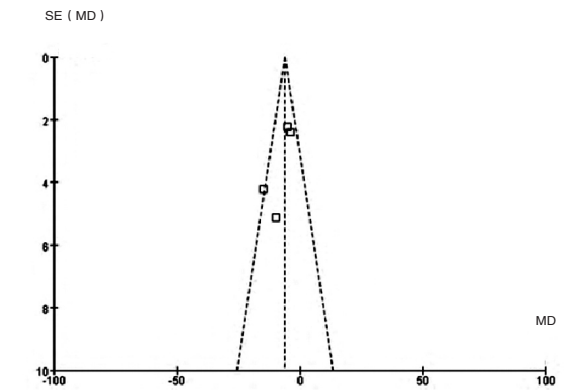


图2 水飞蓟宾与对照组治疗ALD患者12周后ALT水平的漏斗图

肝脏合成指标

2篇文献比较了两种方法治疗ALD患者后凝血酶原时间的变化，结果显示各研究间无统计学异质性（ $P=0.63$ ， $I^2=0\%$ ）。两组间比较， $WMD=2.11$ ，95%CI（0.64，3.57），差异有统计学意义（ $P=0.005$ ）。同时比较

两种方法治疗后白蛋白的变化，结果显示各研究间无统计学异质性（ $P=0.88$ ， $I^2=0\%$ ）。两组间比较， $WMD=1.42$ ，95%CI（0.08，2.75），差异具有统计学意义（ $P=0.04$ ）。3篇文献共纳入228例患者，各研究间有统计学异质性

（ $P<0.05$ ， $I^2>75\%$ ）。结果两组甘油三酯比较， $WMD=-1.40$ ，95%CI（-1.61，-1.19），差异有统计学意义（ $P<0.00001$ ），两组胆固醇比较， $WMD=-0.35$ ，95%CI（-0.56，-0.13），差异有统计学意义（ $P=0.001$ ）。

讨论

ALD是西方国家常见病。据统计，在因肝脏病死亡的患者中，44%由酒精引发。在欧洲，世界卫生组织统计的死亡中，酒精相关性疾病引起的死亡是最高的。在我国，ALD发病率也不断上升。目前研究发现，ALD发病与氧化应激、肠漏、营养缺乏、微量元素的失调有关。

水飞蓟宾是水飞蓟种子中提取的活性成分，具有多种药理学活性作用，如清除肝脏活性氧自由基，对抗脂质过氧化以维持肝细胞膜的流动性，具有促进肝细胞的修复再生、调节肝脏脂肪代谢的作用。同时能够改善酒精性肝损伤导致的细胞膜或

细胞器膜的损坏、氧化应激和脂质过氧化等。水飞蓟宾是我国ALD诊疗指南（2010版）中作为治疗ALD的Ⅱ类推荐用药，但对其治疗ALD的疗效和不良反应情况还缺乏多中心、大规模的随机对照研究分析资料。

本研究对水飞蓟宾治疗ALD的疗效和不良反应进行了Meta分析。结果显示，与安慰剂或一般保肝药相比，口服水飞蓟宾能显著降低患者血清ALT、AST、GGT水平，改善患者肝脏合成功能和血脂水平。无明显的药物相关性不良反应，所得出的结果均具有统计学意义。将纳入的随机对照研

究进行异质性分析，结果显示，各研究的肝脏酶学和肝脏合成指标的异质性小，而血脂的异质性大，推测原因可能是纳入的样本少，仅有两项研究观察了该项目，在临床具体实施和质量控制方面都存在差异。

有关水飞蓟宾治疗ALD患者对肝脏酶学、合成指标和血脂水平均有改善作用，无明显的药物相关性不良反应。今后还应开展设计更加严格的长期随访的大样本随机对照试验，以终点指标结合实验室检测指标进行临床疗效的评价，从而进一步确定水飞蓟宾治疗酒精性肝病的临床应用价值。