

水飞蓟宾预防抗结核药所致肝损伤效果分析

▲ 遵义医学院附属医院呼吸二科 石清红 聂进 陈玲 张建勇 遵义医学院 周本刚 郭鹏

现代结核病控制策略强调，为控制结核病情应联合应用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和（或）链霉素6~9个月的规范抗结核治疗。由于治疗时间长，服药种类多，治疗期间部分患者不能耐受抗结核药所致的不良反应，如肝损伤、胃肠道功能紊乱、皮肤过敏等，特别是肝损伤，患者治疗依从性差，甚至中断治疗，继而导致耐药结核菌产生。抗结核药所致肝损伤成为影响结核治疗效果的关键性因素。水飞蓟宾是公认具有保肝作用的药物，对急慢性肝炎、毒性物质引起的肝炎等均有良好效果。但其在抗结核治疗中的应用效果存在争议。本研究采用Meta分析法系统评价预防性应用水飞蓟宾对抗结核药所致药物性肝损伤的效果，以期为临床合理用药提供参考依据。

资料与方法

检索策略

由两名检索员独立采用检索式检索 the Cochrane library、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库。

纳入标准及排除标准

纳入标准：（1）研究类型：所有采用水飞蓟宾预防抗结核药所致肝损伤效果的临床随机对照研究（RCT），无论是否实施盲法；（2）研究对象：临床确诊的结核患者，既往无基础肝病史，治疗前肝功能正常；（3）干预措施：两组均予规范抗结核治疗方案，试验组采用水飞蓟宾预防性保肝治疗，对照组不予任何保肝治疗；（4）结局指标：药物性肝炎发生率、停药发生率及不良反应发生率。

文献筛选及资料提取

资料提取内容包括纳入研究的基本特征（作者、发表时间、患者来源、病例数、观察周期）、干预措施的具体细节（药物名称、剂量、用法和给药途径）、肝损伤发生率、不良反应发生率及停药率。在涉及含有多组研究的临床RCT时，提取与本研究相关的试验组与对照组。

分析方法

采用RevMan5.3软件进行Meta分析。各研究间异质性检验采用 χ^2 检验（设检验水准 $\alpha=0.1$ ），如异质性检验结果显示各研究间不存在异质性或异质性较小（ $I^2\leq 50\%$ ， $P\geq 0.05$ ），采用固定效应模型计算合并效应量；如异质性检验结果显示各研究间存在异质性（ $I^2>50\%$ ， $P<0.05$ ），分别采用固定效应模型、交

结果

纳入文献的基本情况

检索到的文献经筛选、剔除，共7篇进入研究，均为中文文献，共1612例患者，其中试

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	发表年份	研究地区	研究例数(例)		观察时间	干预措施		结局指标					
			试验组	对照组		对照组	试验组	1	2	3	4	5	6
徐红	2007	上海	42	42	6个月	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟素胶囊 140 mg 2次/d	√	×	—	—	—	—
赵培明	2007	北京	60	64	6个月	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟宾葡甲胺片 200 mg 3次/d	√	×	×	×	×	×
孙立茹	2009	新疆	47	65	8周	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟宾胶囊 70 mg 3次/d	√	×	√	×	×	×
连晓娟	2010	山西	48	48	6个月	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟宾胶囊 70 mg 3次/d	√	×	×	×	×	×
倪明德	2012	山东	216	200	11周	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟宾胶囊 105 mg 3次/d	√	√	√	√	√	√
张国强	2012	洛阳	340	340	12周	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟宾胶囊 105 mg 3次/d	√	√	√	√	√	√
樊春燕	2013	南京	56	44	11周	抗结核治疗方案	抗结核治疗方案+水飞蓟宾葡甲胺片 200 mg 3次/d	√	√	√	√	√	×

Meta分析结果

肝损伤发生率 7篇文献共纳入研究对象1612例，其中试验组809例、对照组803例。组间异质性低（ $I^2=3\%$ ），采用固定效应模型。Meta分析结果显示，两组肝损伤发生率比较差异有统计学意义。

停药率 4篇文献报道停药率，共纳入研究对象1308例，其中试验组659例、对照组649例。组间无异质性（ $I^2=0$ ），采用固定效应模型。Meta分析结果显示，两组停药率比较差异无统计学意义。

不良反应发生率 5篇文献报道不良反应，共纳入研究对

讨论

我国是结核病高负担国家之一，结核患病例数居世界第二位。全程、规范、有效的抗结核治疗可治愈85%以上患者，是控制结核病疫情及传播的主要手段。但仍有部分患者不能完成规范的抗结核治疗，导致治疗失败。最常见原因为抗结核药所致药物性肝损伤。据统计，我国抗结核药所致药物性肝损伤发生率高达30%。一线抗结核药，如异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等均能导致肝损伤。如何降低药物性肝损伤发生率、降低肝损伤程度，使结核病患者顺利完成规范治疗方案，成为临床亟需解决的问题。

水飞蓟素是从水飞蓟果实中分离、提取出来的一种黄酮类化合物，其中水飞蓟宾为其含量最高、活性最强的成分。现代药理学证实，水飞蓟宾具有抗氧化、抗炎、免疫调节、稳定肝细胞膜、促进肝细胞再生等多重作用，可用于治疗急慢性肝炎、酒精性肝损伤、脂肪肝以及中毒性肝损伤等，具有保肝功能。但其在抗结核治疗中的应用效果存在争议。

本文对水飞蓟宾预防抗结核药所致药物性肝损伤效果的相关文献进行Meta分析，共纳入文献7篇，均符合纳入标准，但总体质量一般。Meta分析结果表明，抗结核治疗期间预防性应用水飞蓟宾能降低肝损伤发生率，与马秋英等报道一致。预防性应用水飞蓟宾对抗结核药所致停药率无明显影响，与任晓蕾等报道存在差异，原因可能为纳入病例药物性肝损伤的高危因素未完全排除；病情

严重程度、抗结核治疗方案等存在个体差异；基因易感性因素无法排除，且追踪随访的时间亦不一致。两组均未出现明显不良反应，不良反应发生率差异无统计学意义，说明本药安全性好。本次Meta分析所纳入的7篇文献，1篇研究受试者年龄明显大于其他6篇，且纳入病例中含有复治的肺结核患者，剔除该研究进行敏感性分析，结果较剔除前敏感性未发生明显改变，但年龄、复治是否会对水飞蓟宾的效果有影响，还需要进一步研究进行验证。本Meta分析纳入的研究对象多为中年患者，其结果外推到老年患者时需谨慎。

总之，我们认为水飞蓟宾对抗结核药所致药物性肝损伤有一定的预防作用。