本版责编：赵佩
美编：林丽
电话：010-58302828-6896
E-mail:zhaopei15@163.com
医师报
2016年8月11日

水飞蓟宾治疗酒精性肝病疗效分析

▲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，各地饮酒人群数量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而居第二位。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。国内外已有数项研究报道了水飞蓟宾对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，且目前国内外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论文进行了系统评价，以了解水飞蓟宾治疗ALD的疗效和安全性。

资料与方法 >>>>

>>> 纳入文献

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、alcoholiccirrhosis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年期间发表的相关文献。纳入文献包括所有口服水飞蓟宾治疗ALD的RCT论文，无论是否采用盲法；英文和中文文献；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组制定的诊断标准。

>>> 纳入文献的质量评价

由两名评价员独立选择试验、提取资料。遇分歧时则通过讨论或由第3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协作网提供的RevMan 5.0.25统计软件，计数资料使用RR及其95%CI，连续变量使用WMD及其95%CI为疗效分析统计量。当各研究间无异质性时，选择固定效应模型分析，对有异质性的文献，则选择随机效应模型。

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个RCT研究。研究地点在中国和西班牙，共计849例患者，其中试验组（T）477例，对照组（C）268例。

>>> 纳入文献方法学质量评价

在纳入的8篇文献中，1篇采用随机数字表法分配，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。

>>> 肝脏酶学指标

7篇文献进行了用药前后患者血清ALT和AST水平比较，其中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，加权均数差（WMD）=-6.20，95%CI（-9.06，-3.35），P < 0.0001，差异有统计学意义（图1）。

亚组	试验组 平均数	试验组 标准差	试验组 总数	对照组 平均数	对照组 标准差	对照组 总数	加权	均数差 IV,Fixed,95%CI
付菊平 2013	33	10	43	37	11	36	37.3%	-4.00（-8.67,0.67）
刘三都 2012	40.2	20.5	45	49.8	27.5	45	8.1%	-9.6（-19.62,0.42）
尹叠峰 2009	40.5	10.2	60	55.2	17.9	20	12.0%	-14.70（-22.96，-6.44）
潘忠 2010	45.1	9.3	44	50.2	11.4	43	42.6%	-5.10（-9.48，-0.72）
总数（95%CI）	192	144	100.0%	-6.20（-9.06，-3.35）				

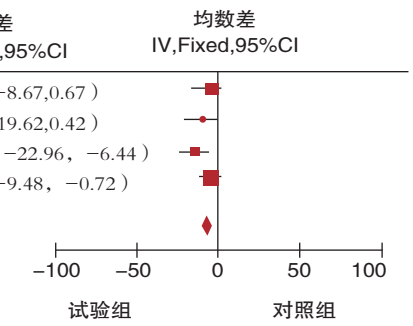

图1 水飞蓟宾与对照组治疗酒精性脂肪肝患者12周后ALT水平的Meta分析

图2的漏斗基本对称，提示无发表偏倚；各研究间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），P < 0.00001，差异有统计学意义。

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GGT的变化，结果显示，各研究间无统计学异质性（P=0.17，I^2=40%）。两组间比较显示，WMD=-32.32，95%CI（-36.83，-27.81），P < 0.00001，差异有统计学意义。

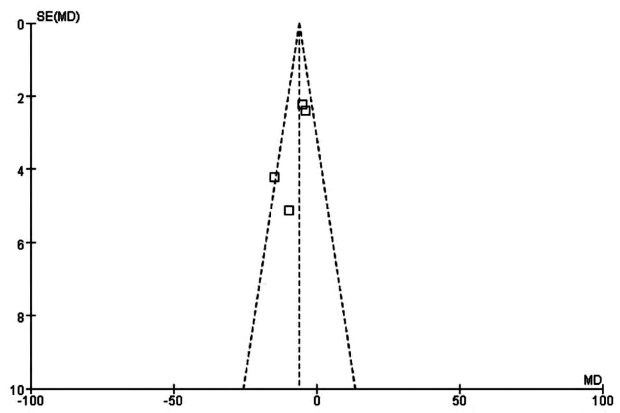

图2 水飞蓟宾与对照组治疗酒精性脂肪肝患者12周后ALT水平的漏斗图

>>> 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（PT）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），P=0.005，差异有统计学意义。这2篇文献还比较了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），P=0.04，差异有统计学意义。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%），选用随机效应模型。结果两组甘油三酯的比较，WMD=-1.40，95%CI（-1.61，-1.19），P < 0.00001，差异有统计学意义，两组胆固醇比较，WMD=-0.35，95%CI（-0.56，-0.13），P=0.001，差异有统计学意义。

讨论 >>>>

ALD是西方发达国家的常见病。据统计，在因肝脏病死亡的患者中，有44%由酒精引起。在欧洲，酒精相关性疾病引起的死亡是世界卫生组织统计范围内最高的。在我国，ALD发病率也不断上升。目前的研究发现与ALD的发病与氧化应激、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，同时促进肝细胞的修复再生、调节肝脏脂肪代谢。能够改善酒精性肝损伤导致的细胞膜/细胞器膜的破坏、氧化应激和脂质过氧化。水飞蓟宾是2010年我国ALD诊疗指南中作为ALD的Ⅱ类推荐用药，其对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/一般保肝药比较，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，推测原因可能为纳入的样本少，仅两项研究观察了该项目，在临床具体实施和质量控制方面存在差异。本项Meta分析纳入的文献还存在以下问题：（1）多项研究未具体描述随机方法和随机分配方案的隐藏，易导致选择性偏倚；（2）纳入的研究少，仅有849例患者，从而影响了研究人群的代表性和统计性能；（3）纳入的研究中多为酒精性脂肪肝和酒精性肝炎，而肝硬化样本少，仅1项研究描述了终点指标；（4）只纳入了中英文文献，可能存在选择偏倚。

有关水飞蓟宾治疗酒精性肝病患者对肝脏酶学、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。但由于本系统评价受纳入文献的限制，今后需要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。