

水飞蓟宾治疗药物性肝损伤独具优势

▲ 吉林大学第一医院肝病科 邵爽 刘春燕 高沿航

水飞蓟宾的作用机制

► 抗氧化机制

水飞蓟宾的抗氧化作用与细胞内的酚类抗氧化物相关。其可阻止自由基形成、结合自由基清除物质、干扰膜的脂质过氧化（调节膜的通透性），同时具有阻止超氧阴离子基团与 NO 生成、增加 ADP 磷酸化以促进 ATP 合成、降低丙二醛合成等作用，还可降低脂质过氧化，影响线粒体的渗透性与呼吸过程。

另外，水飞蓟宾可作为铁螯合剂发挥抗氧化作用，其氧化复合物的抗氧化作用较其本身更强，可能与复合物的不饱和键及高脂溶性有关。

► 抗炎与免疫调节机制

水飞蓟宾的抗炎机制与多种细胞的结构及其旁路相关。TNF α 超家族位于细胞膜上，通过与受体结合而引发凋亡及其他信号转导。

水飞蓟宾可以阻断肝细胞中 TNF α 诱发 α -鹅膏蕈碱的过程，抑制参与炎症反应的黏附因子的表达，还可抑制白细胞与自然杀伤细胞所介导的细胞损伤，但对于抗体型细胞损伤无作用。

在细胞质中，水飞蓟宾可以抑制 LTB₄ 通路，例如在肝 Kupffer 细胞中，水飞蓟宾具有很强的抑制 LTB₄ 合成的能力，其半抑制浓度为 15 $\mu\text{mol/L}$ ，在人体白细胞及视网膜内皮细胞中也发现了这种作用。此外，水飞蓟宾的抗炎机制与阻止核因子- κB (NF- κB) 的转导相关。

► 抗纤维化机制

水飞蓟宾可直接间接实现抗肝纤维化作用。肝星状细胞转化为成肌纤维细胞被认为是肝纤维化的一个中心环节。在肝星状细胞中，当水飞蓟宾浓度达到 25 $\mu\text{mol/L}$ 时，可降低血小板源性生长因子所诱导的 DNA 合成及细胞增殖；达到 25~50 $\mu\text{mol/L}$ 时，可降低上层漂浮细胞中 TGF β 所诱导的 I 型原骨胶原的合成。

此外，IL-1 β 是一种潜在的促炎生成因子，水飞蓟宾可抑制 IL-1 所诱导的人单核细胞趋化蛋白 1 及上皮细胞中 IL-8 的合成。

► 代谢调节机制

低剂量胰岛素可降低线粒

体活性氧的形成，从而抑制导致糖酵解产生的碳类物质的氧化过程。水飞蓟宾可通过抑制胰岛素相关葡萄糖转运体 4 提高脂肪细胞中的葡萄糖水平。在大鼠模型实验中，当水飞蓟宾浓度达到 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 时，可通过抑制丙酮酸激酶活性，降低各种底物的糖异生作用。

此外，在基础状态下或胰高血糖素刺激下，其还可通过抑制葡萄糖-6-磷酸酶活性，抑制糖原异生、分解。

► 细胞信号转导作用

肿瘤细胞中可见血小板衍生生长因子受体、表皮生长因子受体等过度表达，水飞蓟宾可有效抑制表皮生长因子受体，调节细胞周期并诱导细胞凋亡。此作用与抗氧化、抗炎、抑制生长因子有丝分裂原信号、酪氨酸激酶活化等相关。

肿瘤细胞生长的必要条件是血管再生，该过程受刺激因子诱导。水飞蓟宾可减少血管内皮生长因子的分泌，抑制毛细血管形成、毛细血管网分解，同时抑制基质的入侵和迁移。

► 高蛋白质合成能力

肝细胞再生是治疗急慢性肝炎的重要目标。动物实验显示，腹膜内水飞蓟宾的吸收可提高 rRNA 的合成，继而增加蛋白质的合成，但具体机制尚不明确。在切除肝脏的大鼠中，上述作用仍然存在，但在健康对照组、肝癌组则不发挥这种作用。

► 抗毒物机制

水飞蓟宾可用于治疗医源性、药源性肝脏疾病，增加膜的稳定性。其可通过占用毒物相关连接位点，抑制肝细胞与有毒物质结合；同时可在不影响膜的流动性的情况下竞争性抑制肝细胞特有的蕈伞素传导系统的作用。

► 促进乳汁分泌

有报道称水飞蓟宾可促进乳汁的形成，但具体机制尚不明确，可能与多巴胺受体系统相关。随着研究的深入，水飞蓟宾未来可能被用于治疗催乳素缺乏的患者。

药物性肝损伤是临床上常见的肝损伤类型，占所有肝病患者的 5%，急性肝炎患者的 10%，急性肝衰竭患者的 50%。水飞蓟宾作为水飞蓟素提取物中最具生物活性的物质，具有抗氧化、抗炎、抗纤维化等作用，是较为经典的保肝药物，广泛应用于各种肝损伤的治疗。在欧美国家，65% 的肝损伤患者应用中草药制剂治疗，仅德国每年使用水飞蓟宾的费用即高达 1.8 亿美元。

在我国，水飞蓟宾已作为包括药物性肝损伤在内的多个指南的推荐用药。水飞蓟宾除了具有保护肝脏的作用以外，还具有抗 HCV 复制、降脂、保护心肌、抑制癌细胞增殖、保护神经以及抗抑郁和焦虑等作用。



我国自 20 世纪 80 年代从欧洲引进种植水飞蓟，其种子和果实可提取出含有 7 种以上成分的黄酮类化合物，即水飞蓟素，包含水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭等成分。其中水飞蓟宾最具生物活性，所占比例约为 50%~70%。水飞蓟宾可分解为两种 1:1 非对映异构体，二者围绕黄酮类骨架分布，总体结构为疏水性，通过设计二者的最佳比例，能够使血浆游离的水飞蓟宾达到并维持有效水平。

水飞蓟宾属于低溶解度、低渗透度、低生物利用度药物，约 20%~50% 的有效成分可口服吸收，其中约 80% 从胆汁分泌，10% 进入肠肝循环。为提高水飞蓟宾的溶解度，可将其与溶解性高的物质相结合或增加其底物浓度。

目前，已合成多种水溶性相对较高的水飞蓟宾复合物，酶催化形成 β 糖苷复合物的方式也可增加水飞蓟宾的水溶性。此外，有研究指出透明质酸盐与脱氧胆酸盐或甘草酸盐的合成物亦可有效增加水飞蓟宾的水溶性。

药物排泄方面，20%~40% 的水飞蓟宾以葡萄糖苷酸或硫酸盐结合形式经胆汁重吸收，3%~8% 通过尿液排泄，其余部分从粪便排泄。

结语

水飞蓟宾现已广泛用于治疗药物性肝损伤、抗抑郁和焦虑、降脂、保护心肌、抑制癌细胞增殖以及神经保护等多个领域，目前临床以口服给药为主。如何增加水飞蓟宾的水溶性以及深入研究明确其作用机制，对未来进一步发挥其功能以及拓宽其治疗领域具有重要意义。

水飞蓟宾治疗药物性肝损伤

► 抗精神病类药物所致肝损伤

长期服用抗精神病类药物（以氯丙嗪居多）可导致肝损伤，主要表现为血清 ALT 升高，少数患者可出现黄疸。抗精神病类药物导致肝损伤的机制尚不明确，可能是由于药物对肝细胞的毒性损伤或肝脏对药物的变态反应所致。

水飞蓟宾治疗抗精神病类药物所致肝损伤，可有效降低血清 ALT 水平，同时其对于 HBV 携带者服用抗精神病类药物所致肝损伤具有一定的预防作用，且安全性较好。

► 抗结核药物所致肝损伤

全球抗结核药所致肝损伤占所有肝损伤的 2%~30%，我国最高达 8%~30%。目前推荐联合应用异烟肼、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，但长期用药会产生耐药性，同时可能导致不同程度的肝损伤，10%~30% 的患者可出现肝衰竭、脂肪肝样变性、肝坏死。水飞蓟宾可拮抗肝细胞坏死、稳定细胞膜结构及代谢，促进功能恢复。其具有强脂溶性，可强效清除异烟肼代谢产物所产生的氧自由基，阻止利福平对代谢产物的诱导，对肝脏起保护作用。

水飞蓟宾预防性保肝治疗可降低药物作用的间断率，提高患者依从性及抗结核治疗效果。但另有研究提示，对于无肝损伤的人群，水飞蓟宾预防性保肝治疗的意义不大，同时认为抗结核

治疗过程中的转氨酶异常是肝脏的适应性表现。

► 对乙酰氨基酚类药物所致肝损伤

在发达国家，对乙酰氨基酚在体内急剧聚集已成为急性肝衰竭发生的主要原因。对于酗酒、营养不良、脱水患者而言，对乙酰氨基酚引起毒性作用的剂量临界值更低。

对乙酰氨基酚类药物主要通过胃肠道吸收，在肝脏结合葡萄糖醛酸或硫酸盐转化成无毒物质。如果该代谢途径饱和，对乙酰氨基酚则通过氧化酶 P450 系统转变成一种有毒的代谢产物——N-乙酰-对苯醌亚胺（NAPQI）与谷胱甘肽结合，当体内 NAPQI 产生过多或谷胱甘肽含量较少时，NAPQI 会与肝细胞膜上的蛋白质与脂质结合，从而导致肝细胞死亡。

水飞蓟宾可通过直接抗氧化、细胞膜脂质清除自由基或调节氧化酶 P450 系统抑制对乙酰氨基酚所致肝损伤。其可增加体内还原型谷胱甘肽水平，破坏对乙酰氨基酚所诱导的 DNA 岛以发挥抑制肝损伤的作用。

► 他汀类药物所致肝损伤

应用他汀类药物也存在肝损伤风险，虽然临床上较为罕见，但仍有部分患者因此停药。目前认为，大剂量和高龄是他汀类药物引起肝损伤的主要危险因素，常发生于连续应用他汀类药物治疗 3~12 个月。水飞蓟宾对他汀类药物所致肝损伤的有效性尚不明确，仍需进一步探索。

