

水飞蓟制剂肝病临床应用专家共识发布

水飞蓟制剂用于抗炎保肝治疗 疗效显著

▲ 水飞蓟制剂肝病临床应用专家委员会

水飞蓟是菊科水飞蓟属草本植物，早在公元前第4世纪，西方就将其提取物用于肝胆疾病的治疗。随着水飞蓟制剂循证医学证据的积累，水飞蓟制剂已被多部肝病诊疗指南列为抗炎保肝治疗药物。

现根据临床水飞蓟制剂在各种肝病临床应用的结果作为循证医学证据，参照肝病治疗诊疗各项指南和共识，结合肝病治疗发展趋势，讨论并撰写本专家共识，以期临床医生提供更为可靠的用药依据。



药理作用特点

水飞蓟制剂对于由四氯化碳、半乳糖胺、醇类和其他肝毒素造成的肝损害具有保护作用，同时可改善非酒精性脂肪性肝病的病理学改变。

抗氧化作用 水飞蓟素可通过抗脂质过氧化反应，维持细胞膜的流动性，从而保护肝细胞膜；也可抑制中性粒细胞的超氧阴离子释放，降低炎症细胞所致的肝细胞损伤；此外，其可增加慢性酒精性肝病小鼠体内淋巴细胞中超氧化物歧化酶的表达；同时可降低活性氧及丙二醛等氧化物质的产生。

抗炎作用 水飞蓟宾可通过抑制 IKK- β 以及

p50、p65 活性，从而抑制 NF- κ B，发挥降低前炎症细胞因子水平的作用。

抗肝纤维化作用 水飞蓟素可通过抗氧化及直接抑制各种细胞因子对肝星状细胞的激活，实现抗纤维化作用。

降脂作用 水飞蓟宾可显著降低肝脏内甘油三酯含量及血清甘油三酯、总胆固醇水平。

药物代谢动力学特点

水飞蓟宾口服吸收后迅速到达肝脏，在肝脏中代谢后分布于胆汁中，经胆汁排泄。在体内经 I 及 II 相代谢，II 相代谢为其主要代谢途径。主要代谢产物为磺酸化和葡萄糖醛酸化代谢物。

临床使用建议

非酒精性脂肪性肝病

《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》（2010 版）建议，非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）治疗措施为综合治疗，方案包括辅以保肝、抗炎和抗纤维化类药物。

一项随机对照研究对比了二甲双胍、吡格列酮和水飞蓟素对 NAFLD 的治疗效果。结果发现，3 组患者的空腹血糖、血脂、丙氨酸氨基转移酶

（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、血清胰岛素水平和 HOMA 指数均较治疗前有显著降低（ $P < 0.01$ ），其中水飞蓟素治疗组的 AST 和 ALT 降幅最大。

一项双盲、随机、安慰剂对照试验评估维生素 E、磷脂酰胆碱及水飞蓟宾复合物治疗 NAFLD 的效果。结果发现，试验组患者不仅在肝酶血浆水平、

HOMA 和肝脏组织学等方面较对照组有显著改善，且体质指数（BMI）达标率为 15%，亦显著高于对照组（2.1%， $P < 0.01$ ）。

此外，水飞蓟宾胶

囊联合阿昔莫司胶囊和洛伐他汀等药物治疗 NAFLD，在改善患者临床症状、肝功能、血脂及超声影像等方面疗效确切，安全性良好。

推荐意见 1：水飞蓟制剂可有效改善肝功能异常的 NAFLD 患者的肝酶学指标。

推荐意见 2：水飞蓟制剂与二甲双胍、吡格列酮、维生素 E、阿昔莫司和洛伐他汀等药物的联合治疗方案可改善 NAFLD 患者的胰岛素抵抗和肝病理学病变。

酒精性肝病

《酒精性肝病诊疗指南》（2010 版）建议，酒精性肝病（ALD）治疗原则为戒酒及营养支持，减轻 ALD 的严重程度，改善已存在的继发性营养不良，对症治疗酒精性肝硬化及其并发症。

5 项应用水飞蓟素

治疗 ALD 的临床研究结果显示，经均数为 41 个月的治疗后，水飞蓟素治疗组的 4 年累计生存率显著高于安慰剂组（ $P = 0.036$ ），且亚组分析提示，水飞蓟素对 ALD 的疗效与肝病的严重程度无关。

推荐意见 3：水飞蓟制剂可有效治疗 ALD，对于改善酒精性肝硬化患者的生活质量，延长生存时间具有重要意义。

药物性肝损伤

一项收集 20 年临床资料，纳入 2000 例毒覃导致肝功能损伤患者的回顾性研究发现，应用水飞蓟素的病死率为 5.8%，而未应用者则高达 14.1%。

一项双盲、随机、对照试验证实，抗结核治疗的同时服用水飞蓟素与服用安慰剂相

比，可显著降低药物性肝损伤（DILI）的发生率（3.7% 与 32.1%）。

新近发表的 Meta 分析结果显示，水飞蓟宾预防性保肝治疗组，肝功能损伤发生率显著低于常规抗结核治疗组（RR=0.27，95%CI：0.21~0.35， $P < 0.01$ ），提示水飞蓟宾对抗结核药所致 DILI 具有预防作用。

推荐意见 4：对药物所致的 DILI，尤其是毒覃中毒所致肝损伤，应用水飞蓟制剂治疗，可恢复异常的肝功能指标，且服用方便，安全性好。

推荐意见 5：预防性应用水飞蓟制剂，可减少抗结核药物所致 DILI 的发生率，降低治疗药物的停药率，有助于保障原发病治疗的顺利进行。

作为传统保肝植物药，水飞蓟的安全性数据已相当完备。目前对于水飞蓟制剂的应用主要集中在肝脏保护方面，尤其是 NAFLD、ALD 和 DILI 的辅助治疗中。随着对水飞蓟宾药理活性的研究逐步深入，发现水飞蓟宾在降脂、抗血小板聚集、抗肿瘤以及治疗糖尿病并发症方面具有较好疗效，但尚需进行符合循证医学原则的临床试验来证实其治疗效果。

结语

慢性病毒性肝炎

治疗慢性乙型肝炎一项随机、双盲、平行对照研究，纳入 122 例伴有 ALT 升高的慢性乙型肝炎患者，治疗组（62 例）给予水飞蓟素联合恩替卡韦治疗，对照组（60 例）给予恩替卡韦治疗。

结果显示，联合治疗组血清肝纤维化指标（透明质酸、层粘蛋白及 IV 型胶原）和肝功能指标（AST、总胆红素）显著下降，白蛋白上升显著，分别与治疗前和对照组比较，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。水飞蓟素联合恩替卡韦在慢性乙型肝炎患者肝功能恢复、血清肝纤维化指标下降等方面的作用优于单独使用恩替卡韦。

治疗慢性丙型肝炎一项针对 pegIFN/RBV 无应答的基因 1 型 HCV 感染者的研究显示，单用水

飞蓟宾 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉注射 1 周后，HCV 病毒载量有显著下降；随后加用 pegIFN/RBV，降幅更为显著。

另一项研究显示，对于既往 pegIFN/RBV 无应答的基因 1 型 HCV 感染者，大剂量水飞蓟宾静脉注射 2 周以上，不论是联合 pegIFN/RBV 还是单用水飞蓟宾，均能迅速降低病毒载量。该研究也证实了慢性丙型肝炎患者使用大剂量水飞蓟宾的良好耐受性和安全性。

目前已有新型小分子直接抗病毒药物（DAA）可显著提高慢性 HCV 感染者的持续病毒学应答，但受药物价格及其他原因所限，尚有很多中国慢性丙型肝炎患者无法获得 DAA，对于此类人群，水飞蓟素尚有应用价值。

推荐意见 6：应用抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎患者，联合水飞蓟素治疗可在不影响核苷（酸）类似物抗病毒疗效的同时，改善患者肝功能及肝纤维化程度，从而延缓和阻止疾病进展，提高患者依从性，保证抗病毒治疗的持续性。

推荐意见 7：对于 pegIFN/RBV 治疗无应答、不耐受且无法获取 DAA 的慢性丙型肝炎患者，静脉注射水飞蓟素可作为一种有效的替代治疗选择。

专家委员会名单 (按姓氏拼音排序)

成军	陈国凤	鲁凤民	陆荫英
南月敏	宁琴	尚佳	谢雯
邢卉春	熊勇	徐小元	闫杰
杨松	于岩岩	张跃新	赵敏