

水飞蓟素联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察

韩明, 文萍, 文剑波, 徐林芳 (江西省萍乡市人民医院, 萍乡市 337000)

摘要: **目的** 评价水飞蓟素联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效。**方法** 非酒精性脂肪性肝炎患者70例, 随机分为两组。病例组35例给予水飞蓟素联合辛伐他汀治疗, 对照组35例服用护肝片和维生素E治疗, 疗程均为12周。治疗前后测定两组患者血清转氨酶(ALT、AST)及血脂(TG、TC), 同时观察患者有无不良反应。**结果** 治疗后两组患者血清ALT均明显降低, 尤以病例组降低明显($P < 0.05$), 病例组患者治疗后各项血脂指标均显著改善, 用药期间两组患者均未出现明显不良反应。**结论** 水飞蓟素联合辛伐他汀对非酒精性脂肪性肝炎有显著疗效且用药安全。

关键词: 脂肪型肝炎, 非酒精性; 水飞蓟素; 辛伐他汀

Clinical effect of silymarin combined with simvastatin on patients with nonalcoholic steatohepatitis

HAN Ming, WEN Ping, WEN Jian-bo, XU Lin-fang (Jiangxi Pingxiang People's Hospital, Pingxiang 337000, China)

Abstract: **Objective** To assess the therapeutic effect of silymarin combined with simvastatin on patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Methods** Total of 70 patients with non-alcoholic steatohepatitis were randomly divided into experiment group treated with silymarin combined with simvastatin ($n = 35$) and control group treated with liverprotecting tablet and Vitamine E ($n = 35$), respectively for consecutive 12 weeks. Serum transaminase levels, triglyceride, cholesterol were detected before and after treatment, respectively. Side-effect was also observed during the therapy. **Results** The levels of serum ALT both in experiment group and control group were obviously reduced at the end point compared with the base line, especially in the former group ($P < 0.05$); the disturbance of TG, TC were all markedly ameliorated in experiment group compared with control group after treatment, and no severe side-effects occurred during the therapy. **Conclusions** Silymarin combined with simvastatin is an effective and safe remedy for patients with non-alcoholic steatohepatitis.

Key words: Steatohepatitis, alcoholic; Silymarin; Simvastatin

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种病变主体在肝小叶, 以肝细胞脂肪变性和脂肪储积为病理特征但无过量饮酒史的临床综合征, 主要包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。随着肥胖症及其相关代谢紊乱在我国日益增加, NAFLD同样成为我国发达地区和富裕阶层的常见病, 其中非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)与肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭及原发性肝癌等发生密切相关。因此,

脂肪肝的治疗对防止慢性肝病进展和改善预后十分重要, 但目前尚无公认真有效的治疗方案。本研究采用水飞蓟素联合辛伐他汀治疗NASH患者, 取得较好的疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年2月至2010年5月萍乡市人民医院门诊诊断为肝功能异常伴有脂肪肝患者70例, 其中男性38例, 女性22例, 年龄16~45岁, 平均年龄30.5岁。疾病诊断标准符合2006年中华肝脏病分会脂肪肝和酒精性肝病组制订的“非酒精性脂肪性肝炎诊断标准”并除外以下因素: (1)每周乙醇摄入量 > 40 g; (2)病毒性肝炎;

(3)明显糖尿病、自身免疫性肝病、药物或化学中毒、营养不良以及全胃肠外营养等疾病。入选病例采用随机分组方法分为病例组和对照组,每组35例,两组病例在年龄、性别、体重指数等方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 病例组口服水飞蓟素胶囊(水林佳天津天士力产品)70 mg,每日3次;辛伐他汀(江苏扬子江药业产品)20 mg,每日1次,疗程12周。对照组给予护肝片(黑龙江葵花药业产品)1.4 g,每日3次;维生素E(浙江医药产品)100 mg,每日2次,疗程12周。

1.3 观察指标及检测仪器 用药前及用药12周后观察主要临床症状,检测肝功能指标ALT及AST,血脂指标甘油三脂(TG)及总胆固醇(TC),并对不良反应作详细记录。血清转氨酶及血脂水平检测采用Beckman CF4全自动生化分析仪。

1.4 疗效标准 有效:临床症状改善或消失(临床症状按照无、轻度、中度、重度划分,治疗结束时患者症状减轻一度为改善),转氨酶降低50%以上或恢复正常,血脂明显降低或正常。无效:肝功能及血脂指标未达到上述标准或升高。

1.5 统计学方法 采用SPSS 13.0软件进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 治疗后病例组有效31例,无

效4例,总有效率88.57%;对照组有效25例,无效10例,总有效率71.42%。病例组疗效明显优于对照组,两组间总体疗效差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后肝功能变化情况 两组患者治疗前ALT、AST明显异常,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者ALT、AST较治疗前均有好转,病例组疗效明显优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组患者治疗前后血脂变化情况 两组患者治疗前TG、TC明显异常,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者TG、TC较治疗前均降低,病例组降低水平明显优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.4 不良反应 病例组治疗2~4周内4例出现食欲减退,2例出现腹痛、腹胀,未作特殊处理,10日后症状自行消失;对照组用药后有2例出现轻度食欲减退,继续用药2周后症状消失。

3 讨论

NAFLD是西欧、美国、澳大利亚、日本第一大慢性肝病以及肝酶异常的首要病因,普通成年人NAFLD患病率为20%~33%,其中10%~15%为NASH,后者10年内肝硬化发生率为15%~25%,而脂肪性肝硬化患者发生原发性肝细胞癌、肝衰竭和移植肝复发的概率为30%~40%^[1-3]。近年来

表1 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x} \pm s$, U/L)

	ALT		AST	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
病例组	122.8 \pm 20.6 ^a	34.5 \pm 8.8 ^b	78.9 \pm 12.0 ^a	28.0 \pm 11.5 ^b
对照组	116.6 \pm 21.2	58.6 \pm 8.3	78.5 \pm 10.2	41.3 \pm 7.5

注:与对照组比较^a $P > 0.05$,^b $P < 0.05$

表2 两组患者治疗前后血脂比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

	TC		TG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
病例组	6.4 \pm 1.6 ^a	3.2 \pm 0.6 ^b	3.6 \pm 1.6 ^a	1.1 \pm 0.5 ^b
对照组	6.8 \pm 1.2	3.6 \pm 0.9	3.5 \pm 1.8	1.3 \pm 0.9

注:与对照组比较^a $P > 0.05$,^b $P < 0.05$

由于生活方式改变,国内NAFLD发病率迅速上升。刘朝晖等^[4]应用超声检测1832名20~63岁武警某部人群,脂肪肝检出率为12.5%。流行病学研究显示NASH是遗传-环境-代谢应激相关性疾病。NASH是以肝细胞丧失、脂肪变性、气球样变、炎症坏死及纤维化形成特征病理状态。NASH的发病机制非常复杂,且未完全阐明。目前认为在“初次打击”诱发脂肪肝的前提下,以氧应激和脂质过氧化损伤为轴心的“二次打击”在NASH的发生发展中起重要作用^[5]。氧应激产生的过多ROS为脂肪肝的发病基础,而线粒体是ROS的主要攻击目标。FFA增多、TNF- α 大量释放、肝细胞CYP2E1过度表达以及IR等诸多因素通过氧应激和脂质过氧化损伤导致脂肪肝发生炎症反应及纤维化形成,从而诱发及加重NASH。除上述机制外,NASH还受遗传易感性、环境、免疫反应等因素的影响。随着研究的进一步深入,细胞凋亡、细胞因子、抵抗素、瘦素、脂联素、SREBP-1c、NF- κ B、PPAR- α 及铁超载等因素在NASH发病机制中的作用逐渐引起了人们的重视^[6]。部分NASH患者可发展为肝纤维化和NASH相关肝硬化,导致严重后果。如能在单纯性脂肪肝及脂肪性肝炎阶段及时诊断并有效干预,则可防止或延缓肝纤维化、肝硬化等严重肝病发生。由于NASH发病机制尚未明确,针对NASH治疗方法多样,但仍缺乏单一有效的方法。目前NASH治疗目的是减少肝脏脂肪变性,减缓向纤维化和隐源性肝硬化进展^[7],因此药物联合治疗也是综合治疗的一种重要方法。

水飞蓟素是从菊科药用植物水飞蓟种子中提取出来的黄酮类化合物,其主要成分为水飞蓟素(silybin),具有抗氧化自由基、抗脂质过氧化、保护肝细胞膜等作用。在治疗肝病方面,水飞蓟素可以稳定肝细胞膜、保护肝细胞的酶系统、清除肝细胞内的活性氧自由基、提高肝脏的解毒功能,从而起到保护肝细胞、改善肝功能的作用。水林佳是一种天然植物保肝药,是水飞蓟素与一定比例的磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline, lecithin)络合成的复合物,两者搭配提高了水飞蓟素的生物利用度,显著增强其抗脂质过氧化、

稳定与修复受损细胞膜、促进肝细胞功能恢复等作用^[8]。水飞蓟素治疗脂肪肝确切机制尚不明确,程勇等^[9]一项临床观察证实水飞蓟素胶囊治疗NASH患者3个月后,临床检验结果显示患者血清IL-18、IL-8、TNF- α 、AST、ALT、TG、TC指标均有不同程度改善。闻勤生等^[10]报道与模型组相比,水飞蓟素治疗组大鼠肝功能有所改善,HA及SOD含量下降,TIMP-1、TIMP-2、MMP-2表达降低,MMP-13及MDA升高,肝纤维化程度减轻,水飞蓟素具有一定抗纤维化作用。Schumann等^[11]研究表明水飞蓟素能通过抑制肝内肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素- γ (IFN- γ)及核因子NF- κ B活化并增加IL-10的合成,从而抑制刀豆素A(ConA)诱导T细胞介导的肝损伤,不过其确切的护肝机制有待进一步阐明。临床上使用水飞蓟素治疗NASH确实有效。国内赵振平等^[12]报道使用水林佳治疗NASH安全有效。李丹等^[13]报道水林佳联合肝宝胶囊治疗NASH具有较好的临床疗效,无明显不良反应。

HMG-CoA还原酶可催化胆固醇的生物合成,而他汀类药物可抑制该酶的活性。最初他汀类药物治疗高脂血症时可引起患者转氨酶水平升高,因此被认为对肝功能有害,然而近来国外研究结果显示他汀类药物应用于NAFLD患者是安全的^[14]。

目前贾继东等^[15]认为他汀类药物可安全用于NAFLD/NASH患者血脂紊乱的长期治疗。他汀类药物的不良反应包括头痛、失眠、抑郁及消化不良、恶心、腹泻腹痛等消化道症状,通常轻且短暂,大多数患者耐受性好。本研究病例组患者使用辛伐他汀出现不良反应比较少而且轻,未出现肌肉不适、肌痛等症状。他汀类药物治疗NASH机制尚未明确。张晓兰等^[16]报道一组大鼠动物实验表明氟伐他汀治疗组肝功能、血脂较模型组均有所下降,说明氟伐他汀治疗NASH有效,不仅有降脂作用,还可缓解炎症反应,其机制可能与减少TNF- α 、IL-6等因子继而降低炎症细胞产生、聚集及活化有关。国外文献报道,他汀类药物对于慢性肝病伴高脂血症患者不仅降脂有效、安全,而且对于慢性肝病有治疗作用。Lewis等^[17]一项多中

心、随机、双盲、对照试验报道大剂量普伐他汀(80 mg/d)治疗慢性肝病伴高胆固醇血症患者与安慰剂相比可显著降低低密度脂蛋白、胆固醇、总胆固醇及TGS,安全且耐受性良好。Ekstedt等^[18]将两次肝组织病理学检查平均相隔14年的68例肝酶持续异常的NAFLD患者纳入研究,他汀组肝脂肪变程度显著减轻且无1例患者出现慢性肝病的临床症状,而对照组肝脏脂肪变未见减轻反而肝纤维化程度加重,提示他汀治疗可能使NAFLD患者获益。

本研究病例组患者应用水飞蓟素和辛伐他汀治疗后,患者升高的血清TG和TC能不同程度降低,进一步减少脂肪在肝细胞内沉积,同时稳定与修复受损细胞膜、促进肝细胞功能恢复,达到预防和治疗脂肪肝的作用。治疗后两组患者血清ALT均明显降低,尤以病例组降低效果显著($P < 0.05$),病例组患者治疗后各项血脂水平均显著改善,用药期间两组患者均未出现显著不良反应。本组实验结果表明,无论从改善患者自觉症状还是降低血清转氨酶及血脂方面,水飞蓟素联合辛伐他汀治疗NASH的疗效均优于护肝片联合维生素E,但病例组疗程仅为12周,长期疗效有待进一步观察。

参考文献

- [1] Williams R. Global changes in liver disease[J]. *Hepatology*,2006,44:521-526.
- [2] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2007,25:883-889.
- [3] Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, et al. How common is nonalcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences[J]? *J Gastroenterol Hepatol*,2007,22:788-793.
- [4] 刘朝晖, 张新琼. 武警某部干部脂肪肝的流行病学研究[J].

临床军医杂志,2001,29:77-78.

- [5] Videla LA, Rodrigo R, Araya J, et al. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radic Biol Med*,2004,37:1499-1507.
- [6] 黄颖秋. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*,2009,17:3181-3188.
- [7] 张晓兰, 张志钢. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J]. *中国医师进修杂志*,2010,33:6-9.
- [8] 王宝恩, 谢贤春, 段钟平, 等. 水飞蓟宾磷脂复合物治疗脂肪肝临床对照研究[J]. *药品评价*,2007,4:68-70.
- [9] 程勇, 赵亚敏, 苏剑. 水飞蓟宾胶囊对非酒精性脂肪性肝炎患者血清IL-18、IL-8、TNF- α 、肝酶及血脂的影响[J]. *中国老年学杂志*,2010,30:979-980.
- [10] 闻勤生, 王旭霞, 徐辉, 等. 水飞蓟宾在非酒精性脂肪性肝炎进展过程中对肝纤维化的影响[J]. *胃肠病学肝病杂志*,2007,16:57-59.
- [11] Schümann J, Prockl J, Kierner AK, et al. Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury[J]. *J Hepatol*,2003,39:333-340.
- [12] 赵振平, 高学松. 水林佳治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察[J]. *中国肝脏病杂志*,2008,1:38-39.
- [13] 李丹, 潘晨. 水林佳联合肝宝胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎35例疗效观察[J]. *福建医药杂志*,2007,29:115-116.
- [14] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, et al. An assessment of statin safety by hepatologists[J]. *Am J Cardiol*,2006,97:77C-81C.
- [15] 贾继东, 白启轩. 非酒精性脂肪性肝病治疗策略[J]. *临床内科杂志*,2008,25:733-735.
- [16] 张晓兰, 张志钢, 闻勤生. 氟伐他汀对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用[J]. *肝脏*,2009,14:47-48.
- [17] Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Hepatology*,2007,46:1453-1463.
- [18] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Statins in patients with elevated liver enzymes because of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical and histopathological follow-up study[J]. *J Hepatol*,2006,44:S254-S255.

收稿日期: 2010-12-07