

水飞蓟宾胶囊治疗抗精神病药物所致肝损伤多中心随机对照研究

张国富¹, 王娜¹, 陈建生¹, 马良² (1.首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100088; 2.北京市朝阳区第三医院, 北京 100025)

摘要: **目的** 观察水飞蓟宾胶囊、复方益肝灵及肝泰乐治疗抗精神病药物所致肝损伤的疗效与安全性。**方法** 随机选择三家精神专科医院服用抗精神病药物出现肝功能异常的精神分裂症患者250例为研究对象, 随机分为水飞蓟宾组、复方益肝灵组及肝泰乐组, 比较3组患者治疗12周ALT、AST、TBil、GGT等指标的变化。**结果** 水飞蓟宾组、复方益肝灵组及肝泰乐组总有效率分别为86.16%、90.00%和85.50%。3组患者治疗4、8、12周ALT、GGT、TBil水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。水飞蓟宾组治疗4周AST水平均低于复方益肝灵组及肝泰乐组, 差异均有显著统计学意义(P 均 < 0.01)。水飞蓟宾组治疗8周AST水平均低于复方益肝灵组及肝泰乐组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 而治疗12周AST水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。3组患者治疗12周肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及空腹血糖(GLU)差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 3种药物均能有效治疗抗精神病药物所致肝损伤, 且水飞蓟宾胶囊在治疗4周时降低转氨酶较快, 改善程度优于其他两组。

关键词: 水飞蓟宾; 抗精神病药; 药物性肝损伤

Multicenter, randomized controlled study on effect of silymarin capsules on liver injury induced by antipsychotic drugs

ZHANG Guo-fu¹, WANG Na¹, CHEN Jian-sheng¹, MA Liang² (1.Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2.Beijing Chaoyang Third Hospital, Beijing 100025, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of silibinin capsules, compound liver-benepitino remedy and glucurolactone on patients with hepatic injury induced by antipsychotic drugs. **Methods** Total of 250 schizophrenia patients with abnormal liver function after taking antipsychotics were selected randomly from three psychiatric hospitals. Those patients were divided into three groups randomly and received the treatment of silibinin capsules, compound liver-benepitino remedy and glucurolactone, respectively. ALT, AST, TBil, GGT

in three groups after 12 weeks treatment of three medicines were compared. **Results** The total effective rate of silibinin capsules, compound liver-benepitino remedy and glucuro lactone were 86.16%, 90% and 85.5%, respectively. The differences on the level of ALT, GGT and TBil among three groups were compared not statistically significant at 4th weeks, 8th weeks and 12th week ($P > 0.05$). AST level in the group receiving silibinin was lower than that of other groups at 4th week, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). AST level in the group of receiving silibinin was also lower than that of other groups at 8th week, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). But there was no significant different on AST, Cr, BUN and GLU levels respectively at 12th week among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** All three medicines could be used in antipsychotic-induced hepatic lesion effectively. Silibinin capsules reduces AST level faster than other groups at 4th week, and the degree of improvement is better than other groups.

Key words: Silymarin; Antipsychotic agents; Drug-induced liver injury

多数精神分裂症患者需要长期服药。抗精神病药物多经肝脏代谢,在控制精神症状给患者带来康复的同时,不可避免的会造成不良程度的药物性肝损伤^[1-3]。在调整治疗方案的同时,保肝、护肝药物的选择非常重要。本研究通过一项多中心、随机、开放、对照研究,观察三种临床常用保肝药物:水飞蓟宾胶囊、复方益肝灵及肝泰乐治疗抗精神病药物所致肝损伤的有效性及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年1月至2010年3月北京安定医院、北京朝阳区第三医院及天津安定医院服用抗精神病药导致肝功能异常的精神分裂症患者250例,本研究为开放研究,先将药品顺序编号,然后以随机数字表法抽出服药顺序,随机分为水飞蓟宾组、复方益肝灵组及肝泰乐组。水飞蓟宾组130例,其中男性48例,女性82例,平均年龄(44.25 ± 15.52)岁。复方益肝灵组40例,其中男性25例,女性15例,平均年龄(46.00 ± 12.36)岁。肝泰乐组80例,其中男性42例,女性38例,平均年龄(48.13 ± 13.73)岁。

1.2 纳入标准 ①患者本人或法定监护人签署知情同意书;②年龄18~65岁,性别不限;③符合国际精神疾病诊断与分类标准第十版精神分裂症诊断标准;④服用抗精神病药物前,丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、总胆固醇(total cholesterol, TC)及甘油三酯(triglyceride, TG)正常,乙型肝炎病毒标志物、丙型肝炎病毒抗体均为阴性;⑤在使用抗精神病药物治疗过程中出现ALT和(或)AST高于正常上限1.5倍以上(即 ≥ 60 U/L)。

1.3 排除标准 ①其他原因引起的肝损伤;②使用其他同类药物或影响本实验临床效果评价的药物;③并发其他严重躯体疾病或心脏、肝脏、肾脏严重损害;④既往对上述3种药物过敏者。

1.4 方法 3种药物均为口服,水飞蓟宾胶囊70 mg/次、复方益肝灵84 mg/次、肝泰乐100 mg/次,每日3次。3组患者疗程均为12周,记录治疗4、8、12周各指标情况。

1.5 观察指标 ①自编一般人口学调查表,记录3组患者的性别、年龄信息;②3组患者AST、ALT、TBil、谷酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)及空腹血糖(glucose, GLU)。

1.6 疗效评价 显效:症状消失或好转,AST及ALT与基线水平相比,改善程度达50%及以上。有效:症状有好转,AST及ALT与基线相比,改善程度50%以下。无效:症状、体征、AST、ALT指标无

明显变化或恶化。显效率+有效率=总有效率。

1.7 统计学处理 采用SAS 8.2软件进行统计分析, 计量资料采用方差分析及 t 检验, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态资料采用秩和检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗12周临床疗效比较 3组患者治疗12周, 采用单因素三水平设计定性资料的Wilcoxon秩和检验对临床疗效分级进行频数分布计算, 以ALT及AST的改善程度计算3组有效率, 水飞蓟宾组、复方益肝灵组及肝泰乐组有效率分别为

86.16%、90.00%和85.50%, 3组患者总有效率分别比较, P 均 > 0.05 , 差异均显著无统计学意义, 见表1。

2.2 3组患者治疗前后ALT、AST、TBIl、GGT变化情况 3组患者基线时, 复方益肝灵组GGT水平显著低于水飞蓟宾组及肝泰乐组, P 均 < 0.01 , 差异均有统计学意义。治疗4、8周时, 水飞蓟宾组AST水平均低于复方益肝灵组及肝泰乐组, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$, 差异均有显著统计学意义。3组患者其余各时间点指标比较, P 均 > 0.05 , 差异均无显著统计学意义, 见表2。

表 1 3组患者治疗12周临床疗效比较

	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
水飞蓟宾组 (n = 130)	56	56	18	86.16 ^{ab}
复方益肝灵组 (n = 40)	19	17	4	90.00 ^c
肝泰乐组 (n = 80)	24	42	14	85.50

注: ^a与复方益肝灵组比较, $P > 0.05$; ^{bc}与肝泰乐组比较, $P > 0.05$

表 2 3组患者治疗4、8、12周ALT、AST、GGT及TBIl比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)			
	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组 (n = 130)	78.62 ± 42.15	58.43 ± 39.11	47.03 ± 29.66	44.36 ± 30.28
复方益肝灵组 (n = 40)	76.05 ± 38.57	63.94 ± 34.47	51.85 ± 28.53	44.10 ± 23.88
肝泰乐组 (n = 80)	62.64 ± 28.78	55.32 ± 20.66	47.95 ± 20.28	45.96 ± 18.64
	AST (U/L)			
	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组 (n = 130)	56.84 ± 36.50	41.15 ± 27.43 ^a	34.13 ± 17.01 ^b	33.55 ± 17.15
复方益肝灵组 (n = 40)	56.04 ± 32.25	48.99 ± 29.99	39.91 ± 23.20	35.67 ± 20.38
肝泰乐组 (n = 80)	51.93 ± 25.92	49.21 ± 23.18	41.46 ± 18.60	38.35 ± 16.03
	GGT (U/L)			
	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组 (n = 130)	53.76 ± 42.59	46.58 ± 35.45	41.08 ± 27.81	40.44 ± 32.96
复方益肝灵组 (n = 40)	30.08 ± 18.44 ^c	33.12 ± 19.56	32.02 ± 15.50	29.06 ± 12.18
肝泰乐组 (n = 80)	57.54 ± 86.29	49.59 ± 45.57	44.21 ± 35.74	42.19 ± 36.86
	TBIl (μmol/L)			
	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组 (n = 130)	11.97 ± 5.04	11.31 ± 4.51	11.24 ± 4.85	11.19 ± 4.65
复方益肝灵组 (n = 40)	12.55 ± 4.53	12.17 ± 5.93	11.63 ± 4.39	12.23 ± 4.97
肝泰乐组 (n = 80)	12.07 ± 5.00	13.67 ± 7.35	12.38 ± 6.43	12.35 ± 6.11

注: ^a与复方益肝灵组及肝泰乐组分别比较, P 均 < 0.01 ; ^b与复方益肝灵组及肝泰乐组分别比较, P 均 < 0.05 ; ^c与水飞蓟宾组及肝泰乐组分别比较, P 均 < 0.01

表 3 3组患者治疗4、8、12周ALT、AST、GGT及TBil与基线差值及比较(中位数M)

	ALT (U/L)			AST (U/L)		
	4周-基线	8周-基线	12周-基线	4周-基线	8周-基线	12周-基线
水飞蓟宾组(n=130)	-13.05	-21.40	-21.40	-7.00 ^b	-11.10	-14.00
复方益肝灵组(n=40)	-12.05	-23.75	-26.20	-4.15	-11.50	-18.00
肝泰乐组(n=80)	-6.00 ^a	-10.60 ^a	-15.05 ^a	-3.40	-10.10	-13.00
	GGT (U/L)			TBil (μmol/L)		
	4周-基线	8周-基线	12周-基线	4周-基线	8周-基线	12周-基线
水飞蓟宾组(n=130)	-2.00	-4.00	-7.00	-0.60	-0.40	-0.58
复方益肝灵组(n=40)	-1.00	-1.00 ^c	0.00	-0.50	-0.70	-0.70
肝泰乐组(n=80)	-2.00	-3.85	-4.90	0.15 ^c	-0.40	-0.05

注: ^a与水飞蓟宾组及复方益肝灵组比较, $P < 0.01$, ^b与复方益肝灵组及肝泰乐组比较, $P < 0.05$; ^c与水飞蓟宾组及肝泰乐组比较, $P < 0.05$

表 4 3组患者治疗前后Cr及BUN比较($\bar{x} \pm s$)

	Cr (μmol/L)			
	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组(n=130)	68.30 ± 19.98	66.26 ± 21.37	64.72 ± 20.77	68.11 ± 20.34
复方益肝灵组(n=40)	77.35 ± 79.93	62.63 ± 15.84	62.76 ± 16.37	66.83 ± 18.80
肝泰乐组(n=80)	69.83 ± 23.23	69.22 ± 22.84	70.26 ± 21.05 ^a	68.09 ± 23.32
	BUN (mmol/L)			
	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组(n=130)	5.27 ± 1.55	5.98 ± 5.44	6.06 ± 6.02	5.32 ± 1.42
复方益肝灵组(n=40)	5.02 ± 1.48	5.10 ± 1.58	5.23 ± 1.49	5.43 ± 1.34
肝泰乐组(n=80)	13.64 ± 52.54	14.34 ± 52.44	14.68 ± 53.47	7.78 ± 9.51

注: ^a与水飞蓟宾组及复方益肝灵组比较, $P < 0.05$

表 5 3组患者各访视期血糖比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

	基线	4周	8周	12周
水飞蓟宾组(n=130)	5.44 ± 0.86	5.41 ± 0.82	5.42 ± 0.76	5.34 ± 0.82
复方益肝灵组(n=40)	5.08 ± 0.63 ^a	5.33 ± 0.88	5.17 ± 0.76	5.41 ± 1.14
肝泰乐组(n=80)	5.46 ± 0.93	5.39 ± 0.87	5.41 ± 0.83	5.27 ± 0.82

注: ^a与水飞蓟宾组及肝泰乐组比较, $P < 0.05$

2.3 3组患者治疗前后ALT、AST、GGT、TBil变化比较 水飞蓟宾组及复方益肝灵组治疗4、8、12周ALT降低程度高于肝泰乐组, $P < 0.01$, 差异均有显著统计学意义。水飞蓟宾组治疗4周AST降低程度高于复方益肝灵组和肝泰乐组, $P < 0.05$, 差异有统计学意义; 3组患者治疗8、12周AST降低程度比较, $P > 0.05$, 差异均无统计学意义。水飞蓟宾组及肝泰乐组治疗8周GGT降低程度高于复方益肝灵组, $P < 0.05$, 差异均有统计学意义; 3组患者治疗4、12周GGT降低程度比较, $P > 0.05$, 差异均无统计学意义。水飞蓟宾组及复方益

肝灵组治疗4周TBil降低程度高于肝泰乐组, $P < 0.05$, 差异均有统计学意义; 3组患者治疗8、12周TBil降低程度比较, $P > 0.05$, 差异均无统计学意义, 见表3。

2.4 3组患者治疗前后Cr及BUN变化比较 3组患者治疗4、8、12周Cr及BUN水平分别与基线比较, $P > 0.05$, 差异均无统计学意义。水飞蓟宾及复方益肝灵组8周时Cr水平平均低于肝泰乐组, $P < 0.05$, 差异均有统计学意义, 见表4。

2.5 3组患者治疗前后血糖变化比较 基线时, 复方益肝灵组血糖均低于水飞蓟宾组及肝泰乐组,

P 均 > 0.05 , 差异均有统计学意义。3组患者治疗4、8、12周各时间点血糖比较, P 均 > 0.05 , 差异均无统计学意义, 见表5。

2.6 不良反应 3组患者治疗过程中, 均未出现明显不良反应。

3 讨论

抗精神病药物在精神分裂症治疗中起着重要作用。一般情况下, 疾病的急性阶段以药物治疗为主^[4], 但维持治疗阶段药物依然不可或缺。肝脏是药物在体内最主要的代谢场所, 绝大多数药物在此经生物转化而被清除。临床实践发现, 多种药物均可能导致药物性肝损伤^[5,6], 抗精神病药物也不例外^[7]。由于精神分裂症的慢性化特征, 多数患者需要长期服药, 临床常见肝功能异常者^[8-10], 此时需要选择安全有效的保肝药物, 以利于患者的康复。本研究所选的3种药物均为临床常用保肝护肝药物。

水飞蓟宾胶囊是水飞蓟宾与卵磷脂的复合物, 水飞蓟宾是一种细胞膜稳定剂, 可稳定肝细胞膜, 保护其不受损害且捕捉氧自由基, 减轻有毒物质引起的脂质过氧化反应; 卵磷脂则促进水飞蓟宾向肝脏、胆囊转运。

复方益肝灵的主要成分为水飞蓟素及五仁醇, 前者的主要活性成分为水飞蓟宾, 后者具有降低ALT的作用。复方益肝灵对化学毒物引起肝损伤有保护作用, 可促进肝脏合成代谢, 增强肝脏的解毒能力、保护肝细胞。

肝泰乐的主要成分为葡醛内酯, 当肝细胞损伤时, 肝脏解毒功能下降, 葡醛内酯进入体内在酶的作用下变为葡萄糖醛酸, 可与含有羟基或羧基的毒物结合, 形成无毒或低毒的葡萄糖醛酸结合物, 从尿液中排出。此外, 肝泰乐还可降低肝脏淀粉酶的活性, 阻止糖原分解, 使肝糖原含量增加, 降低脂肪在肝中的蓄积, 故有护肝、解毒作用。

本研究将临床疗效进行定性分析, 结果显示3种药物对抗精神病药物所致肝损伤在疗效上无显著差异, 有效率均达到85%以上, 疗效肯定。研究过程中对肾功能及血糖进行监测, 3种药物对上述指

标无显著影响且安全可靠。

临床研究显示, 水飞蓟宾胶囊能有效治疗抗结核药物所致的肝损伤^[11], 有效减轻酒精性肝损伤患者的症状和体征, 缩短肝功能恢复正常所需的时间, 治疗效果确切, 是治疗酒精性肝损伤的一种有效药物^[12], 且一项关于非酒精性脂肪肝患者的临床研究^[13]表明, 水飞蓟宾胶囊能降低血脂并阻止肝纤维化。本研究发现, 水飞蓟宾组及复方益肝灵组治疗4、8、12周ALT降低幅度均大于肝泰乐组。3组患者治疗12周AST、GGT及TBil差异无统计学意义, 但水飞蓟宾组治疗4周AST降低幅度均大于复方益肝灵组及肝泰乐组, 且水飞蓟宾组及复方益肝灵组TBil降低幅度均大于肝泰乐组; 水飞蓟宾组及肝泰乐组治疗8周GGT降低幅度均大于复方益肝灵组。

研究^[8,14,15]发现, 多种药物均可控制抗精神病药所致肝损伤。本研究显示, 所选3种药物均可有效控制抗精神病药所致肝损伤, 且研究过程中未见明显不良反应。本研究与既往研究^[15]结果基本一致, 即对抗精神病药物所致肝损伤, 水飞蓟宾胶囊降酶速度较快, 无明显反跳。3种药物在起效时间上略有差异, 且水飞蓟宾胶囊降酶速度优于复方益肝灵组及肝泰乐组。

参考文献

- [1] 秦群, 程泽能, 李焕德. 非典型抗精神病的药物代谢及药物相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19: 71-74.
- [2] 洪伟. 不典型抗精神病药的肝损害效应[J]. 国际精神病学杂志, 2010, 37: 54-57.
- [3] 彭新英, 彭和平. 常用抗精神病药物与肝功能异常相关性观察[J]. 中国现代医生, 2008, 46: 88-92.
- [4] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 527.
- [5] 刘明. 六味五灵片预防抗结核药物致肝损伤的疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012, 4: 26-28.
- [6] 魏阳, 姚文秀, 周行, 等. 舒肝宁治疗化疗药物所致肝损伤的临床疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2: 9-11.
- [7] 杜兆洪, 伍华林. 抗精神病药对肝功能的影响[J]. 实用医技杂志, 2004, 11: 885-886.
- [8] 杨玉清, 高慧, 盛嘉玲, 等. 甘草酸二铵用于抗精神病药物所致肝损害的疗效分析[J]. 中国民康医学, 2012, 24: 2049-2050.

- [9] 赵淑宜. 抗精神病药致药物性肝炎56例相关分析及护理措施[J]. 中国民康医学, 2012, 24: 101-103.
- [10] 吕成荣, 余亚文, 陶旭东, 等. 抗精神病药物对精神分裂症患者肝肾功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2011, 11: 31-33.
- [11] 孙立茹, 夏晶, 阿克木江. 水飞蓟宾胶囊预防抗结核药物肝损害的临床观察[J]. 中国新药杂志, 2009, 18: 1858-1860.
- [12] 李英莲. 水林佳治疗酒精性脂肪肝临床分析[J]. 中华现代内科学杂志, 2009, 7: 516-518.
- [13] 孙燕辉. 水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪肝50例的疗效[J]. 中国新药杂志, 2010, 19: 769-771.
- [14] 朱敏捷, 王静华, 梅轶, 等. 复方甘草酸苷治疗抗精神病药物所致肝损害的随机对照试验[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29: 895-898.
- [15] 贾竑晓, 陈斌, 朱虹, 等. 水林佳对抗精神病药物所致肝损害保护作用的临床观察[J]. 中国社区医师, 2011, 32: 17.
- 收稿日期: 2012-11-28

· 消息 ·

医学论文写作中的注意事项

论文的写作前言主要概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据等。有些研究还说明该研究开始的具体时间。前言必须开门见山、简要、清楚、切忌套话、空话、牵涉面过宽、详述历史过程或复习文献过多等。不要涉及本研究中的数据或结论。不要与摘要雷同。未经检索, 前言中不可写“国内外未曾报道”等字样, 也不可自我评价达到“XX水平”或“填补XX空白”等。前言通常不需要标题。论著文稿的前言一般不超过250字; 比较短的论文可以只用小段文字起前言作用。

方法主要介绍对象(人或实验动物, 包括对照组)的选择及其基本情况, 以及研究所采用的方法及观察指标。常用标题有“材料与方法”、“对象与方法”、“资料与方法”等。

临床研究需交代病例和对照者的来源、选择标准及研究对象的年龄、性别和其他重要特征等, 并应注明参与研究者是否知情同意。临床随机对照组研究应交代干预方法的设计(随机方法)和所采用的盲法。实验研究需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。

个人创造的方法应详细说明“方法”的细节, 以备他人重复。改进的方法详述改进之处, 并以引用文献的方式给出原方法出处。原封不动使用他人方法, 应以引用文献的方式给出方法的出处, 无需展开描述。

药品、试剂应使用化学名, 并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位和生产时间。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述其工作原理。

统计学处理项应说明统计分析方法及其选择依据。

结果的叙述应客观真实、简洁明了、重点突出、层次分明、合乎逻辑, 不应与讨论内容混淆。若文稿设有图表, 则正文不需重述其全数据, 只需摘述其主要发现或数据。若使用文字描述, 内容冗长繁锁不易读懂, 则应改用图或表来表达数据, 以收到一目了然的效果。应认真核对正文和图表的数据, 达到准确、统一。统计学分析应交代统计方法、统计值, 仅有 P 值不能体现重要的定量信息。

讨论应着重讨论研究中的新发现及从中得出的结论, 包括发现的意义及其限度, 以及对进一步研究的启示。若不能导出结论, 也可以进行必要的讨论, 提示建议、设想、改进的意见或待解决的问题。应将研究结果与其他有关的研究相联系, 并将本研究的结论与目的相关联。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不要过多罗列文献。避免做不成熟的主观推断。讨论中一般不应设置图或表。

本刊编辑部