

# 水飞蓟宾胶囊治疗脂肪性肝病有效性和安全性的系统评价<sup>△</sup>

郑子恢<sup>1\*</sup>, 高峰<sup>2</sup>, 赵紫楠<sup>1</sup>, 潘慧杰<sup>3</sup>, 郭思瑞<sup>1</sup>, 张亚同<sup>1</sup>, 金鹏飞<sup>1#</sup> (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017; 3. 北京医院检验科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0726-09

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.021

**摘要** 目的:系统评价水飞蓟宾胶囊治疗脂肪性肝病(FLD)的有效性和安全性。方法:计算机检索 PubMed, the Cochrane Library、Embase、中国知网、中国生物医学文献数据库和万方数据库,纳入水飞蓟宾胶囊治疗FLD的随机对照试验(RCT),研究组患者单独使用水飞蓟宾胶囊,对照组不限,检索时间为建库至2022年6月。选取文献、提取资料并评价文献的偏倚风险后,通过RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入24项RCT研究,包括2356例患者(研究组1193例,对照组1163例)。有效性的Meta分析结果显示,研究组患者的总有效率( $OR=5.24, 95\%CI=3.98\sim 6.90, P<0.00001$ )、显效率( $OR=2.27, 95\%CI=1.83\sim 2.83, P<0.00001$ )、B超分级( $OR=2.36, 95\%CI=1.03\sim 5.38, P=0.04$ )、丙氨酸转氨酶( $MD=-14.81, 95\%CI=-20.65\sim -8.97, P<0.00001$ )、天冬氨酸转氨酶( $MD=-13.60, 95\%CI=-18.52\sim -8.67, P<0.00001$ )、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $MD=-22.16, 95\%CI=-32.56\sim -11.76, P<0.00001$ )、三酰甘油( $MD=-0.40, 95\%CI=-0.76\sim -0.05, P=0.03$ )、总胆固醇( $MD=-0.77, 95\%CI=-1.20\sim -0.34, P=0.0004$ )和总胆红素( $MD=-4.33, 95\%CI=-5.24\sim -3.41, P<0.00001$ )等指标水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义;安全性的Meta分析结果显示,研究组患者的不良反应发生率略低于对照组,但差异不具有统计学意义( $OR=0.93, 95\%CI=0.50\sim 1.73, P=0.82>0.05$ )。结论:现有证据表明,水飞蓟宾胶囊治疗FLD安全、有效。因选取的RCT数量和质量限制,上述结论有待今后更多的高质量RCT予以验证。

**关键词** 水飞蓟宾胶囊;脂肪性肝病;Meta分析;随机对照试验

## Systematic Review on Efficacy and Safety of Silybin Capsules in the Treatment of Fatty Liver Disease<sup>△</sup>

ZHENG Zihui<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>2</sup>, ZHAO Zinan<sup>1</sup>, PAN Huijie<sup>3</sup>, GUO Sirui<sup>1</sup>, ZHANG Yatong<sup>1</sup>, JIN Pengfei<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department, Central Military Commission, People's Republic of China, Beijing 100017, China; 3. Dept. of Clinical Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy of Silybin capsules in the treatment of fatty liver disease (FLD). **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM and Wanfang Data were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Silybin capsules in the treatment of FLD (the study group was given Silybin capsules alone, while the control group was not limited). The retrieval time was from the establishment of the database to Jun. 2022. After literature selection, data extraction and literature bias risk evaluation, Meta-analysis was performed by RevMan 5.4 software. **RESULTS:** A total of 24 RCTs were extracted, including 2356 patients (1193 cases in the study group and 1163 cases in the control group). The total effective rate ( $OR=5.24, 95\%CI=3.98-$

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2009001);国家卫健委药政司委托课题(No. NHC-YZS-202103)

\* 主管药师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:12686@qq.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

6.90,  $P < 0.000\ 01$ ), significant effective rate ( $OR = 2.27, 95\% CI = 1.83-2.83, P < 0.000\ 01$ ), B-ultrasound classification ( $OR = 2.36, 95\% CI = 1.03-5.38, P = 0.04$ ), alanine aminotransferase ( $MD = -14.81, 95\% CI = -20.65-8.97, P < 0.000\ 01$ ), aspartate aminotransferase ( $MD = -13.60, 95\% CI = -18.52-8.67, P < 0.000\ 01$ ),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $MD = -22.16, 95\% CI = -32.56-11.76, P < 0.000\ 01$ ), triacylglycerol ( $MD = -0.40, 95\% CI = -0.76-0.05, P = 0.03$ ), total cholesterol ( $MD = -0.77, 95\% CI = -1.20-0.34, P = 0.000\ 4$ ) and total bilirubin ( $MD = -4.33, 95\% CI = -5.24-3.41, P < 0.000\ 01$ ) in the study group were significantly better than those in the control group, with statistically significant differences. The incidence of adverse drug reactions in the study group was slightly lower than that in the control group, the difference was not statistically significant ( $OR = 0.93, 95\% CI = 0.50-1.73, P = 0.82 > 0.05$ ). CONCLUSIONS: The available evidence suggests that Silybin capsules are safe and effective in the treatment of FLD. Due to the limitations of the number and quality of RCT selected, the above conclusions need to be validated by more high quality RCT in the future.

**KEYWORDS** Silybin capsules; Fatty liver disease; Meta-analysis; Randomized controlled trial

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)为遗传环境代谢应激相关性疾病,包括酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)两大类<sup>[1]</sup>。FLD 现已取代乙型肝炎成为我国第一大慢性肝病,对人民健康和社会发展造成严重危害<sup>[1]</sup>。随着社会经济的发展,NAFLD 的患病率升高,在欧美等发达国家可达到 20%~30%,亚太地区成人 NAFLD 患病率为 12%~24%,且仍呈升高趋势。《中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019 年修订版)》<sup>[1]</sup>(以下简称“2019 年版专家建议”)中明确提出中医中药在治疗 FLD 中的重要作用,选择恰当的中药长期足量治疗,且不建议多药合用。水飞蓟宾胶囊的主要成分是从菊科水飞蓟属植物水飞蓟果实中提出分离而得的一种黄酮类化合物,对 FLD 有很好的治疗功效<sup>[2]</sup>。水飞蓟宾胶囊已在 2019 年版专家建议中得到推荐<sup>[1]</sup>。目前已有多项临床研究探讨水飞蓟宾胶囊治疗 FLD 的有效性和安全性,但尚无研究通过系统评价的方式进行分析。本研究对水飞蓟宾胶囊治疗 FLD 的疗效和安全性进行系统评价,为临床合理用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象:临床确诊为 FLD 的患者,符合中华医学会肝病学会 AFLD 和 NAFLD 相关诊断标准<sup>[3-4]</sup>。

1.1.3 干预措施:研究组的治疗方案为单独使用水飞蓟宾胶囊,对照组不限,用法与用量不限。

1.1.4 结局指标:不限定。疗效判定标准,显效为临床症状消失或明显改善,丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平恢复正常;好转为临床症状有所改善,ALT 和 AST 水平较治疗前降低 > 50%;无效为临床症状无改善,ALT 和 AST 水平未达上述标准;总有效率 = 显效率 + 好转率。

1.1.5 排除标准:无法提取有效数据的文献;重复文献;动物实验;非中英文文献。

### 1.2 文献检索方法

计算机检索 Embase、the Cochrane Library、PubMed、中国知

网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(Wanfang Data),检索时限均为建库至 2022 年 6 月,对纳入的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“Silybin”“fatty liver disease”和“RCT”;中文检索词为“水飞蓟宾”“脂肪肝”和“随机对照”。

### 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

2 名研究者独立完成资料筛查、提取并相互核对。如有不同见解,与第 3 名研究者充分讨论研究后处理。提取的资料包括:所入选研究的基本信息;纳入研究的基线指标;具体治疗措施;评价偏倚风险的因素;结局指标。由 2 名研究者依照 Cochrane Handbook 的风险评估对纳入的文献进行质量评价,并互相核对<sup>[5-6]</sup>。如有不同见解,与第 3 名研究者充分探讨研究后决定。

### 1.4 统计学方法

运用 RevMan 5.4 软件对数据进行处理分析。计量资料和计数资料分别采用均数差(MD)和比值比(OR)为效应指标,并计算 95%CI<sup>[5]</sup>。通过  $I^2$  和  $\chi^2$  衡量异质性,当  $I^2 \leq 50\%$ ,  $P \geq 0.1$  时,表明同质性良好,使用固定效应模型进行 Meta 分析;当  $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.1$  时,表明具有异质性,使用随机效应模型进行 Meta 分析<sup>[5]</sup>。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。发表偏倚通过倒漏斗图进行评估。

## 2 结果

### 2.1 文献选取流程及结果

初步检索共得到 806 篇文献,经过去重、复筛等进一步选取,最终选取 24 篇文献,均为中文文献,见图 1。

### 2.2 选取文献的基本特征与偏倚风险评估结果

最终选取 24 篇文献<sup>[7-30]</sup>,包括 2 356 例患者(研究组患者 1 193 例,对照组患者 1 163 例)。选取文献的基本特征见表 1。24 篇文献的研究方法均按随机分组原则设计,但部分文献未标明分配隐藏及双盲等情况,见图 2。

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率:16 项研究<sup>[8-13,16-18,20-24,29-30]</sup>报告了总有效率,包括 1 833 例患者,不存在统计学异质性( $P = 0.99 > 0.1, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析,研究组患者的总有效率显著优于对照组,差异具有统计学意义( $OR = 5.24,$

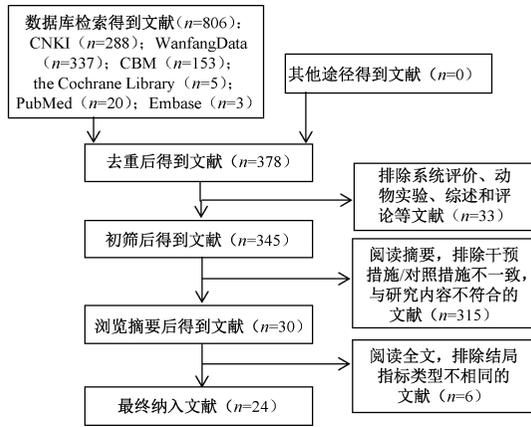


图1 文献选取流程

Fig 1 Literature screening process

95% CI = 3.98 ~ 6.90,  $P < 0.000 01$ ), 见图3。

2.3.2 显效率: 13项研究<sup>[8, 10, 12-13, 16-17, 20-24, 29-30]</sup>报告了显效率,

表1 选取文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	疾病类型	病例数 (男性/女性)		年龄/岁 ( $\bar{x} \pm s$ , 范围, 平均值)		病程/年 ( $\bar{x} \pm s$ , 范围)		干预措施	疗程/d	结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组			
程慧桢等(2009年) <sup>[7]</sup>	NAFLD	10	10	39±11	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 140 mg, 1日3次	84	④⑤⑥⑩
冯成军(2013年) <sup>[8]</sup>	FLD	32 (25/7)	33 (27/6)	38.5±3.2	40.0±2.4	4.7±1.2	4.7±1.4	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑥⑦⑧
高月秋等(2013年) <sup>[9]</sup>	NAFLD	60	60	32~69	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	84	①⑩
黄红霞等(2011年) <sup>[10]</sup>	NAFLD	30	30	27~68	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑦⑧⑩
李海琴等(2010年) <sup>[11]</sup>	NAFLD	30	20	41.3	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①④⑤⑥⑦
李立伟等(2010年) <sup>[12]</sup>	NAFLD	28	28	23~62	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②③④⑤⑦⑧⑩
李颖(2017年) <sup>[13]</sup>	NAFLD	44(28/16)	44(27/17)	48.6±7.1	48.3±7.4	8.4±2.2	8.1±2.4	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑦⑧
刘三都等(2012年) <sup>[14]</sup>	AFLD	45	45	38.6±12.4	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 140 mg, 1日3次	84	④⑤⑥⑦⑧
鲁晓岚等(2008年) <sup>[15]</sup>	FLD	33	25	43.69±1.31	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	84	④⑤⑥⑦⑧
马臻奇(2008年) <sup>[16]</sup>	AFLD	61(61/0)	68(68/0)	40±8	39±7	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑥⑦⑧⑨
毛蕾(2016年) <sup>[17]</sup>	AFLD	30(30/0)	30(30/0)	—	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②
钱东初(2011年) <sup>[18]</sup>	AFLD	80	80	21~68	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 150 mg, 1日3次	84	①
阮建文等(2010年) <sup>[19]</sup>	NAFLD	30(23/7)	30(25/5)	43.9±21.4	43.3±26.4	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	168	③④⑤
孙雷(2015年) <sup>[20]</sup>	NAFLD	247(86/161)	247(99/148)	39.3±2.5	40.5±2.3	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②
孙凌月等(2015年) <sup>[21]</sup>	NAFLD	60(44/16)	60(41/19)	44±10	43±9	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑦⑧
铁艳峰(2015年) <sup>[22]</sup>	AFLD	40(38/2)	40(40/0)	42.67±3.04	41.33±3.12	—	—	水飞蓟宾胶囊 70~140 mg, 1日3次	90	①②④⑤
王芳(2012年) <sup>[23]</sup>	FLD	66(35/31)	54(28/26)	55.2±8.9	55.8±8.3	5.1±3.2	5.3±2.8	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑥⑦⑧
王景慧等(2010年) <sup>[24]</sup>	FLD	24(20/4)	24(21/3)	27~60	30~58	1~8	1~10	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②
肖时湘等(2009年) <sup>[25]</sup>	NAFLD	24	23	20~60	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	28	④⑤⑥⑦⑧
许海莲等(2015年) <sup>[26]</sup>	FLD	40(35/5)	32(27/5)	—	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 140 mg, 1日3次	84	④⑤⑥⑦⑧
余灏东等(2008年) <sup>[27]</sup>	NAFLD	46(35/11)	44(34/10)	37.8±5.2	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	④⑤⑦⑧⑩
张淑敏等(2009年) <sup>[28]</sup>	NAFLD	45	41	41.8±5.7	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	90	③④⑤⑦⑧⑨⑩
周晓霞(2010年) <sup>[29]</sup>	NAFLD	28(19/9)	35(24/11)	30~70	32~72	—	—	水飞蓟宾胶囊 70 mg, 1日3次	126	①②④⑤⑥⑦⑧
朱增红(2013年) <sup>[30]</sup>	NAFLD	60	60	38.2±9.4	—	—	—	水飞蓟宾胶囊 105 mg, 1日3次	90	①②④⑤⑦⑧⑩

注: ①总有效率; ②显效率; ③B超分级; ④丙氨酸转氨酶(ALT); ⑤天冬氨酸转氨酶(AST); ⑥γ-谷氨酰转肽酶(GGT); ⑦三酰甘油(TG); ⑧总胆固醇(TC); ⑨总胆红素(TBIL); ⑩不良反应发生率; “—”表示未提及

Note: ①total effective rate; ②significant effective rate; ③B ultrasound classification; ④alanine aminotransferase (ALT); ⑤aspartate aminotransferase (AST); ⑥γ-glutamyl transpeptidase (GGT); ⑦triacylglycerol (TG); ⑧total cholesterol (TC); ⑨total bilirubin (TBIL); ⑩incidence of adverse drug reactions; “—” indicates not mentioned

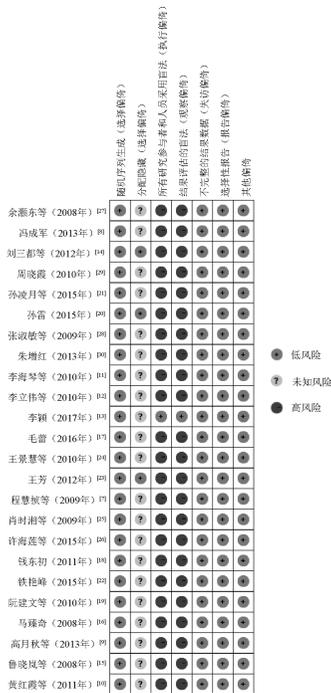


图2 选取文献的质量评价风险偏倚图

Fig 2 Risk bias for quality assessment of included literature

均低于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在硫普罗宁、葡醛内酯亚组中, 研究组患者 AST 水平虽略低于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 6。

2.3.5 ALT:19 项研究<sup>[7-8,10-16,19,21-23,25-30]</sup> 报告了 ALT 水平, 包括 1 474 例患者, 各研究间存在异质性 ( $P < 0.000 01, I^2 = 95%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。研究组患者 ALT 水平降低情况显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $MD = -14.81, 95%CI = -20.65 \sim -8.97, P < 0.000 01$ ); 根据对照方案的不同进行亚组分析, 在饮食调节及适当运动、护肝片和还原性谷胱甘肽亚组中, 研究组患者 ALT 水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在硫普罗宁、葡醛内酯亚组中, 研究组患者 ALT 水平虽略低于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 在多烯磷脂酰胆碱亚组中, 研究组患者 ALT 水平虽略高于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P = 0.60 > 0.05$ ), 见图 7。

2.3.6 GGT:10 项研究<sup>[7-8,11,14-16,23,25-26,29]</sup> 报告了 GGT 水平, 包括 714 例患者, 各研究间存在异质性 ( $P < 0.000 01, I^2 = 96%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。研究组患者 GGT 水平降低情况显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $MD = -22.16, 95%CI = -32.56 \sim -11.76, P < 0.000 1$ ); 根据对照方案的不同进行亚组分析, 在饮食调节及适当运动、硫普罗宁和还原性谷胱甘肽亚组中, 研究组患者 GGT 水平均低于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在多烯磷脂酰胆碱亚组中, 研究组患者 GGT 水平虽略高于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P = 0.50$ ), 见图 8。

2.3.7 TG: 16 项研究<sup>[8,10-16,21,23,25-30]</sup> 报告了 TG 水平, 包括 1 314 例患者, 各研究间存在异质性 ( $P < 0.000 01, I^2 = 98%$ ),

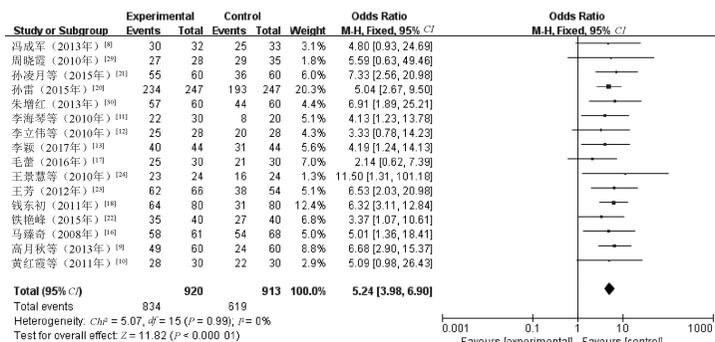


图3 总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate

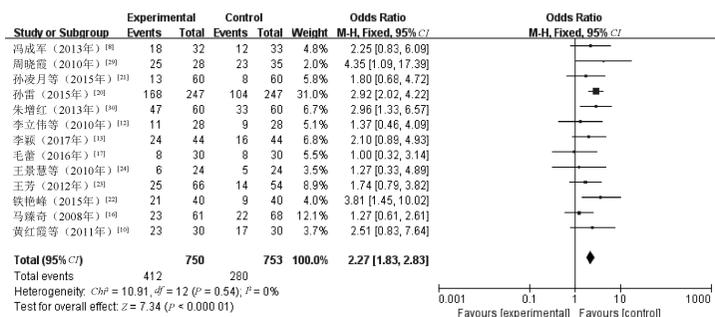


图4 显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of significant effective rate

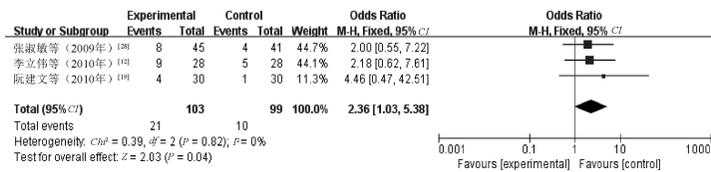


图5 B超分级比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of B ultrasound classification

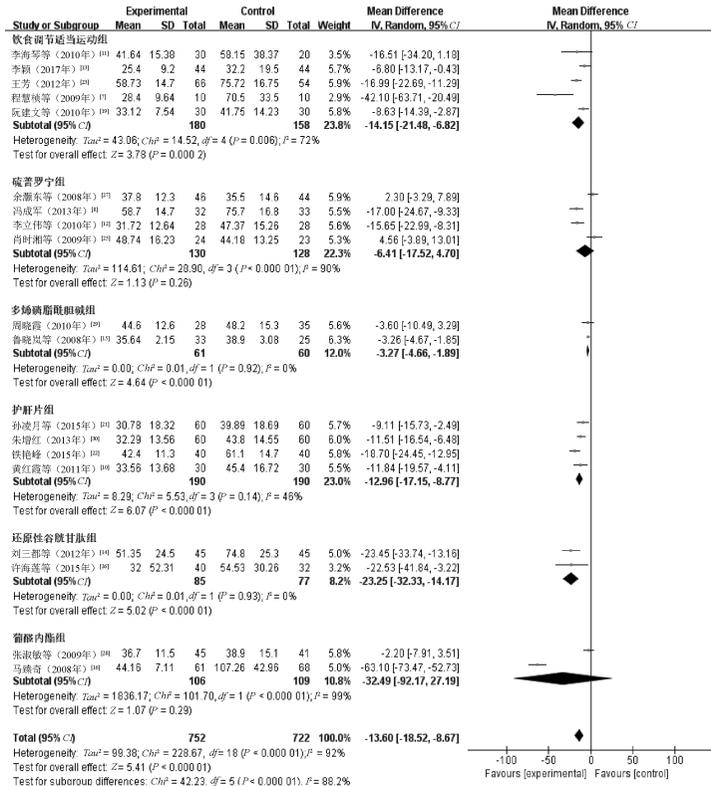


图6 AST水平比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of AST levels

采用随机效应模型进行Meta分析。研究组患者TG水平降低情况显著优于对照组,差异具有统计学意义( $MD = -0.40, 95\% CI = -0.76 \sim -0.05, P = 0.03$ );根据对照方案的不同进行亚组分析,在饮食调节及适当运动、护肝片亚组中,研究组患者TG水平均低于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );在硫普罗宁、还原型谷胱甘肽和葡醛内酯亚组中,研究组患者TG水平虽略低于对照组,但差异无统计学意义( $P \geq 0.05$ );在多烯磷脂酰胆碱亚组中,研究组患者TG水平虽略高于对照组,但差异无统计学意义( $P = 0.85$ ),见图9。

2.3.8 TC: 15项研究<sup>[8,10,12-16,21,23,25-30]</sup>报告了TC水平,包括1234例患者,各研究间存在异质性( $P < 0.00001, I^2 = 97%$ ),采用随机效应模型进行Meta分析。研究组患者TC水平降低情况显著优于对照组,差异具有统计学意义( $MD = -0.77, 95\% CI = -1.20 \sim -0.34, P = 0.0004$ );根据对照方案的不同进行亚组分析,在饮食调节及适当运动、护肝片、还原型谷胱甘肽和葡醛内酯亚组中,研究组患者TC水平均低于对照组,差异

均具有统计学意义( $P < 0.05$ );在硫普罗宁、多烯磷脂酰胆碱亚组中,研究组患者TC水平虽略低于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图10。

2.3.9 TBIL: 2项研究<sup>[16,28]</sup>报告了TBIL水平,包括215例患者,不存在统计学异质性( $P = 0.17 > 0.1, I^2 = 48%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。研究组患者TBIL水平降低情况显著优于对照组,差异具有统计学意义( $MD = -4.33, 95\% CI = -5.24 \sim -3.41, P < 0.00001$ ),见图11。

2.3.10 不良反应发生率: 7项研究<sup>[7,9-10,12,27-28,30]</sup>报告了不良反应发生率,包括552例患者,不存在统计学异质性( $P = 0.20 > 0.1, I^2 = 29%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。研究组患者的不良反应发生率虽略低于对照组,但差异无统计学意义( $OR = 0.93, 95\% CI = 0.50 \sim 1.73, P = 0.82 > 0.05$ ),见图12。

## 2.4 发表偏倚

16项研究均报告了总有效率,根据总有效率绘制倒漏斗图,结果显示,左右基本对称,基本不存在发表偏倚,见图13。

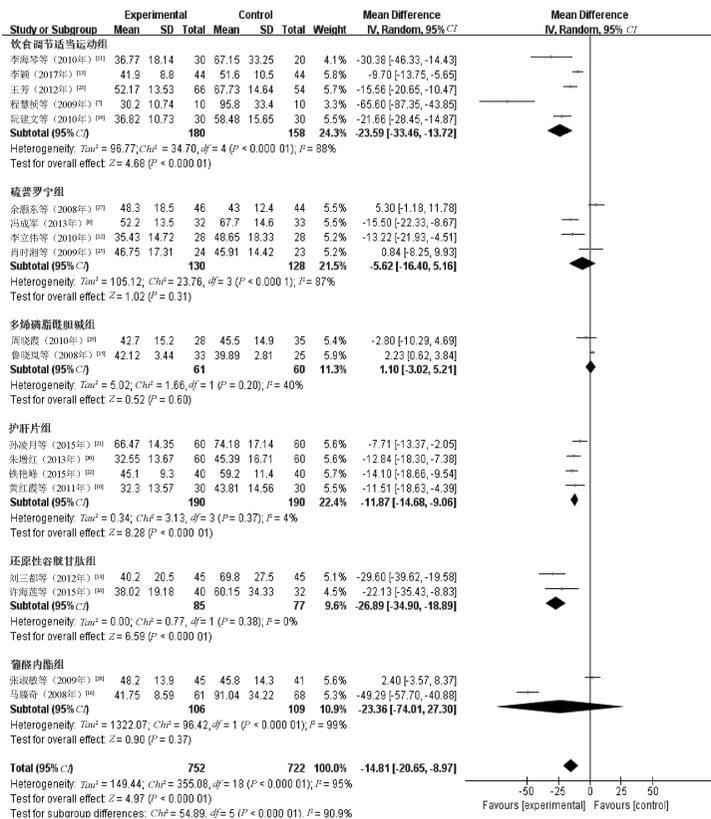


图 7 ALT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of ALT levels

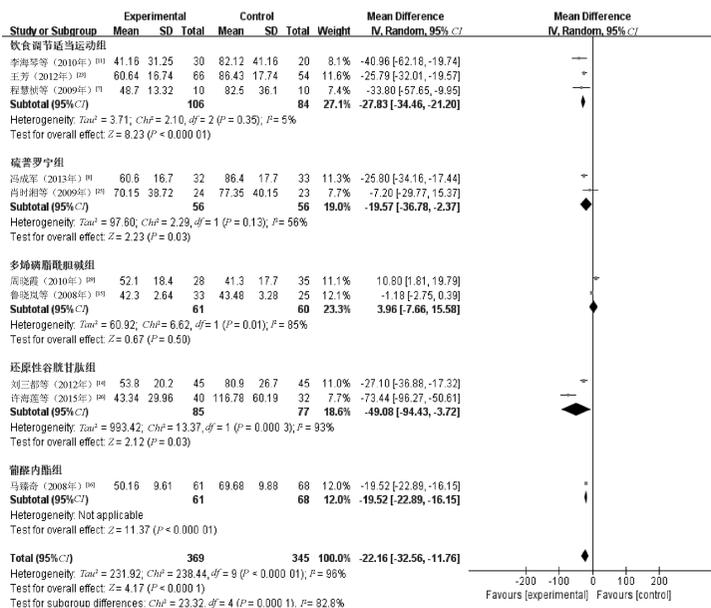


图 8 GGT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of GGT levels

### 3 讨论

FLD 是由于多种原因引起的肝脏内脂肪蓄积过多,其发病机制目前尚未完全明确,亦缺乏有效的治疗方法。肥胖及其相关的多元代谢紊乱和过量饮酒与 FLD 的关系最为密切, Dai

等<sup>[31]</sup>的研究结果发现,饮酒者中 FLD 发生率显著高于非饮酒者,而且 FLD 发生率随酒精消耗量的增加而升高。目前,有研究结果表明,FLD 的发病机制可能与胰岛素抵抗、脂肪酸代谢紊乱、氧应激反应和细胞因子异常有关<sup>[32-33]</sup>;其中,Day 等<sup>[34]</sup>

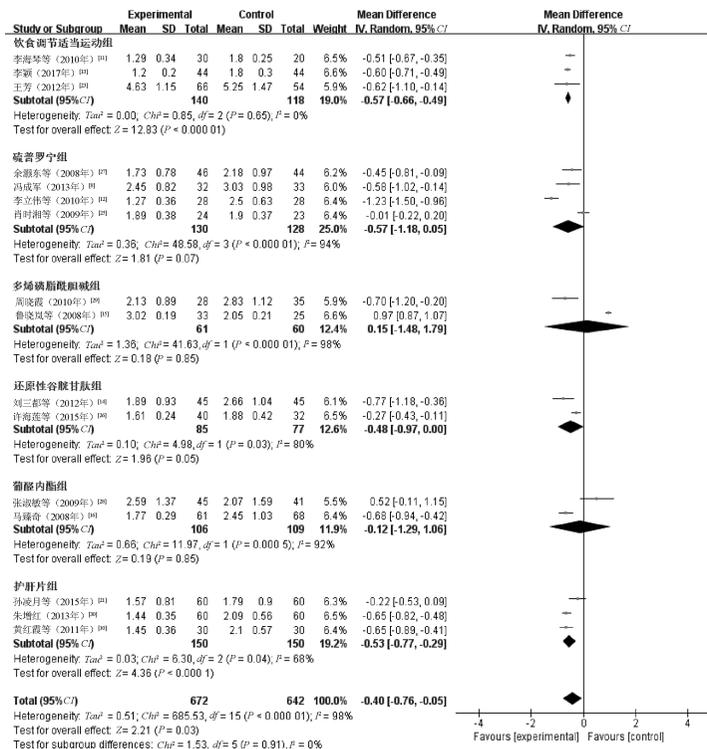


图 9 TG 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of TG levels

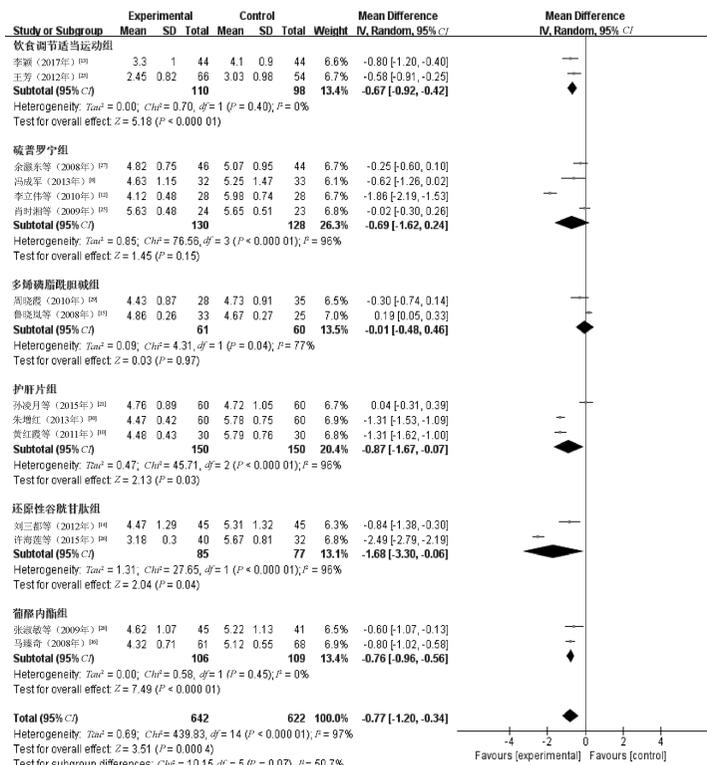


图 10 TC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of TC levels

提出的“二次打击”理论被广泛接受。

水飞蓟宾水溶性差,水飞蓟宾胶囊中加入磷脂酰胆碱后,

提高了水飞蓟宾的水溶性,使其在体内的吸收和有效利用率大幅度提升<sup>[35-36]</sup>。磷脂酰胆碱还能与水飞蓟宾在抗脂质过氧化

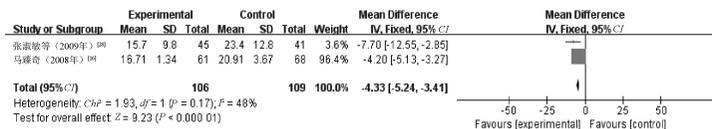


图 11 TBIL 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of TBIL levels

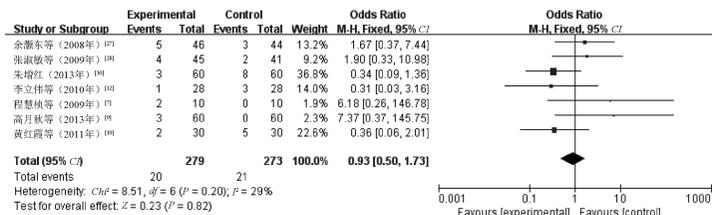


图 12 不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of incidence of adverse drug reactions

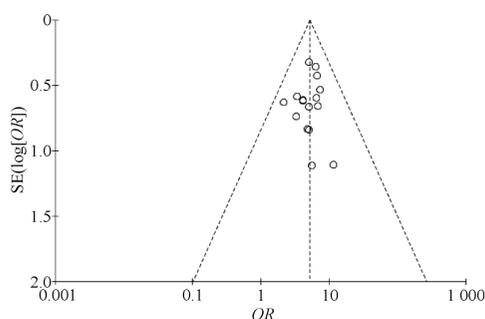


图 13 总有效率的倒漏斗图

Fig 13 Funnel plot of total effective rate

化、稳定肝细胞膜和保护肝细胞酶等方面起协同作用,从而进一步提高肝细胞修复的药理作用<sup>[37-39]</sup>。Serviddio 等<sup>[40]</sup>的研究结果显示,水飞蓟宾胶囊具有很好的抗肝纤维化作用。

本次 Meta 分析共纳入 24 项 RCT 研究,包括 2 356 例患者,Meta 分析结果显示,水飞蓟宾胶囊可以显著提高 FLD 患者的总有效率及显效率,可以有效降低 ALT、AST、GGT、TG、TC 和 TBIL 水平;安全性方面,水飞蓟宾胶囊的不良反应发生率虽略低于对照方案,但差异不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

综上所述,水飞蓟宾胶囊治疗 FLD,可以显著提高总有效率,有效降低相关生化指标水平,安全有效。然而,由于选取文献的质量和数量有一定局限,因此可能会影响本次分析的准确性,希望更多的研究者进行更高质量的 Meta 分析予以验证。

### 参考文献

[1] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组, 等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议 (2019 年修订版) [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(23): 3728, 后插 1-后插 4.

[2] NEUSCHWANDER-TETRI B A, CALDWELL S H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference [J]. Hepatology, 2003, 37(5): 1202-1219.

[3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(1): 4-5, 3.

[4] 中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(1): 1-3.

[5] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [EB/OL]. [2021-09-25]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

[6] CUMPSTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142.

[7] 程慧贞, 王海艳, 崔凤芹, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗单纯性脂肪肝的临床疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(6): 457-459.

[8] 冯成军. 水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝的临床研究 [J]. 医学信息 (下旬刊), 2013, 26(15): 246.

[9] 高月秋, 刘波, 文锐, 等. 水飞蓟宾胶囊在非酒精性脂肪肝治疗中的价值 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(10): 196.

[10] 黄红霞, 水林佳 (水飞蓟宾-磷脂复合物) 治疗非酒精性脂肪性肝病 30 例临床疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(7): 62-63.

[11] 李海琴, 司毅. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝疗效分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(10): 37-38.

[12] 李立伟, 冯天娇, 陈文实. 水林佳治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察 [J]. 淮海医药, 2010, 28(4): 306-308.

[13] 李颖. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效分析及对患者生存质量影响的研究 [J]. 中医药信息, 2017, 34(4): 88-91.

[14] 刘三都, 舒德云, 杨庆坤, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝 45 例疗效观察 [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2012, 4(1): 13-15.

[15] 鲁晓岚, 董蕾, 张宽学, 等. 水飞蓟宾治疗脂肪肝的疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(6): 398-400.

[16] 马臻奇. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱治疗酒精性脂肪肝 61 例临床分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(4): 29-30.

[17] 毛蕾. 水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝 30 例的疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(68): 140.

[18] 钱东初. 水飞蓟宾治疗酒精性脂肪肝 80 例分析 [J]. 按摩与康复医学 (中旬刊), 2011, 2(12): 85-86.

[19] 阮建文, 杨京. 水飞蓟宾胶囊治疗代谢综合征相关脂肪性肝病 30 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(29): 3151-3154.

- [20] 孙雷. 水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪肝患者的临床效果[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(12): 67-68.
- [21] 孙凌月, 霍红. 水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪肝 60 例临床疗效观察[J]. 当代临床医刊, 2015, 28(5): 1599-1600.
- [22] 铁艳峰. 水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(35): 53-54.
- [23] 王芳. 水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(34): 177-178.
- [24] 王景慧, 余延峰. 水飞蓟宾胶囊治疗脂肪肝 48 例疗效观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(9): 59-60.
- [25] 肖时湘, 韩涛, 李岩, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎合并脂肪肝的疗效[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(16): 1530-1532.
- [26] 许海莲, 方贞花, 李元学. 水飞蓟宾治疗脂肪肝的临床疗效分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(17): 147-148.
- [27] 余灏东, 任孟军. 水林佳治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(13): 1921-1922.
- [28] 张淑敏, 魏思忱, 孙秀芝, 等. 水林佳治疗糖尿病性脂肪肝的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2009, 4(23): 23-25.
- [29] 周晓霞. 规律运动外加水飞蓟类药物在脂肪肝上的应用[J]. 海峡药学, 2010, 22(9): 123-124.
- [30] 朱增红. 水飞蓟宾磷脂复合物治疗脂肪肝的疗效与安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(18): 104-105.
- [31] DAI H F, SHEN Z, YU C H, et al. Epidemiology of fatty liver in an islander population of China: a population-based case-control study [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(4): 373-378.
- [32] CLARK J M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(Suppl 1): S5-S10.
- [33] BARSHOP N J, SIRLIN C B, SCHWIMMER J B, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(1): 13-24.
- [34] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [35] SONG Y M, ZHUANG J, GUO J X, et al. Preparation and properties of a silybin-phospholipid complex [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(1): 35-42.
- [36] XIAO Y Y, SONG Y M, CHEN Z P, et al. The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats [J]. *Int J Pharm*, 2006, 307(1): 77-82.
- [37] DETAILLE D, SANCHEZ C, SANZ N, et al. Interrelation between the inhibition of glycolytic flux by silibinin and the lowering of mitochondrial ROS production in perfused rat hepatocytes [J]. *Life Sci*, 2008, 82(21-22): 1070-1076.
- [38] SALLER R, MEIER R, BRIGNOLI R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases [J]. *Drugs*, 2001, 61(14): 2035-2063.
- [39] 陈正跃, 吴子钊, 许建文, 等. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物与水飞蓟宾对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤保护作用的对比 [J]. 中国生化药物杂志, 2004, 25(4): 221-223.
- [40] SERVIDDIO G, BELLANTI F, GIUDETTI A M, et al. A silybin-phospholipid complex prevents mitochondrial dysfunction in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(3): 922-932.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2021-12-20)

(上接第 725 页)

- [10] 黄琪, 周伯庭, 马虹英, 等. GC 法监测丙戊酸血药浓度的室内质控评估[J]. 解放军药学报, 2017, 33(3): 233-236.
- [11] 时正媛, 顾红燕, 杨欣好, 等. 危重症患者万古霉素血药浓度监测与临床结局的相关性研究[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(9): 1015-1017.
- [12] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFFER J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(1): 82-98.
- [13] ABULFATHI A A, CHIREHWA M, ROSENKRANZ B, et al. Evaluation of the effectiveness of dose individualization to achieve therapeutic vancomycin concentrations [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(9): 1134-1139.
- [14] 秦嫣然, 刘成军. 万古霉素血药浓度监测的临床意义及应用 [J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(5): 54-58.
- [15] 罗伟, 罗智敏, 刘建兵, 等. 用 Excel 绘制两种实验室常用室内质量控制图方法 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(5): 620-622.
- [16] 陈明, 唐原君, 王倩茹, 等. 基于质控图联合 Westgard 多规则理论的替考拉宁血药浓度监测的室内质控评估 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 933-937.
- [17] 海帆, 秦雯. Westgard 多规则控制方法结合 Levey-Jennings 质控图在 TEG 日常室内质控中的应用 [J]. 中国输血杂志, 2021, 34(4): 405-408.
- [18] 吴妍, 李会婷, 王丽雯, 等. 基于 Westgard 多规则理论拉莫三嗪治疗药物监测的室内质控评估 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(19): 2417-2421.
- [19] 程秀丽, 王琴, 李巍, 等. Westgard 西格玛多规则方法在临床血液学检验常规项目质控中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 151-154.
- [20] 童彤, 倪伟建, 唐丽琴, 等. 某三甲医院 3 种免疫抑制剂治疗药物监测室内质量控制方法的建立及应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(8): 822-824.
- [21] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.
- [22] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》解读 [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16.
- [23] 朱伟明, 李金英. 万古霉素血药浓度对老年患者肾功能的影响 [J]. 中外医疗, 2018, 37(29): 89-91.
- [24] 符祥俊, 肖坚, 王和芳, 等. 某院 2015 年-2020 年万古霉素治疗药物监测分析 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(5): 737-741.
- [25] 曲连悦, 李紫璇, 初阳, 等. 万古霉素相关肾毒性危险因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(14): 1216-1219.
- [26] 夏宗玲, 倪春艳, 蒋艳, 等. 配置浓度与患者基础肾功能对万古霉素用药安全性的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1138-1141.

(收稿日期:2021-02-20 修回日期:2021-11-21)