

水飞蓟宾胶囊治疗肝炎有效性的系统评价[△]

郑子恢^{1*}, 高峰², 赵紫楠¹, 潘慧杰³, 郭思瑞¹, 张亚同¹, 金鹏飞^{1#}(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⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-0980-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.019

摘要 目的:系统评价水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的有效性。方法:计算机检索 Embase、中国知网等国内外数据库,纳入水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的随机对照试验(研究组患者的治疗方案为单独使用水飞蓟宾胶囊,对照组患者的治疗方案为除水飞蓟宾胶囊外的其他方案),检索时间为建库至2022年2月。选取文献、评估纳入文献的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入6项随机对照试验研究,包括450例患者,研究组、对照组患者分别为250、200例。分析结果表明,采用水飞蓟宾胶囊治疗的研究组患者,其总有效率($OR=3.20, 95\%CI=1.82\sim 5.62, P<0.0001$)、纳差缓解率($OR=5.25, 95\%CI=2.77\sim 9.94, P<0.00001$)、乏力缓解率($OR=2.73, 95\%CI=1.65\sim 4.52, P<0.0001$)、肝区不适缓解率($OR=5.62, 95\%CI=2.90\sim 10.90, P<0.00001$)、丙氨酸转氨酶水平($MD=-13.46, 95\%CI=-24.02\sim -2.90, P=0.01$)和天冬氨酸转氨酶水平($MD=-9.77, 95\%CI=-14.68\sim -4.86, P<0.0001$)均显著优于采用其他方案的对照组,差异均有统计学意义。结论:现有证据表明,单独使用水飞蓟宾胶囊治疗肝炎在有效性方面较对照方案有显著优势。受所选取研究的数量和质量所限,上述结论有待更多高质量的随机对照试验予以验证。

关键词 水飞蓟宾胶囊; 肝炎; Meta 分析; 随机对照试验

Systematic Review on Efficacy of Silybin Capsules in the Treatment of Hepatitis[△]

ZHENG Zihui¹, GAO Feng², ZHAO Zinan¹, PAN Huijie³, GUO Sirui¹, ZHANG Yatong¹, JIN Pengfei¹(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine of 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 Care, Security Bureau of the Central Military Commission Joint Staff, Beijing 100017, China; 3. Dept. of Clinical Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy of Silybin capsules in the treatment of hepatitis. **METHODS:** Randomized controlled trials on Silybin capsules in the treatment of hepatitis (the research group was given Silybin capsules alone, while the control group was treated with a regimen other than Silybin capsules) were retrieved from Embase, CNKI and other domestic and overseas database from the establishment of the database to Feb. 2022. After screening literature and assessing the risk of bias, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 6 randomized controlled trials including 450 patients were enrolled, with 250 cases in the research group and 200 cases in the control groups, respectively. Results of analysis showed that patients in the research group treated with Silybin capsules had significantly better overall effective rate ($OR=3.20, 95\%CI=1.82\sim 5.62, P<0.0001$), remission rate of poor appetite ($OR=5.25, 95\%CI=2.77\sim 9.94, P<0.00001$), remission rate of fatigue ($OR=2.73, 95\%CI=1.65\sim 4.52, P<0.0001$), remission rate of liver discomfort ($OR=5.62, 95\%CI=2.90\sim 10.90, P<0.00001$), alanine aminotransferase level ($MD=-13.46, 95\%CI=-24.02\sim -2.90, P=0.01$) and aspartate aminotransferase level ($MD=-9.77, 95\%CI=-14.68\sim -4.86, P<0.0001$) than those of the control group with other therapeutic regimens, with statistically significant differences. **CONCLUSIONS:** The available evidence

△ 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,博士,硕士生导师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

indicated that the application of silymarin capsules alone in the treatment of hepatitis has a significant advantage over the control regimens in terms of efficacy. Due to the number and quality of the selected studies, the above findings need to be validated in more high-quality randomized controlled trials.

KEYWORDS Silybin apsure; Hepatitis; Meta-analysis; Randomized controlled trials

肝炎指由多种因素导致的肝功能降低及肝细胞凋亡,急性肝炎一般病程不超过 180 d,当急性丙型肝炎、急性乙型肝炎病程超过 6 个月后则演变成为慢性肝炎^[1-3]。《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)》^[4]中着重阐述了中医中药治疗肝炎的优势地位。水飞蓟宾胶囊主要成分为水飞蓟宾磷脂复合物,对急慢性肝炎均有很好的治疗效果。目前,多项临床试验研究了水飞蓟宾胶囊治疗急慢性肝炎的有效性。本研究对水飞蓟宾胶囊治疗急慢性肝炎的疗效进行系统评价,为临床医务人员合理用药提供依据。

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:诊断为肝炎的患者,符合《病毒性肝炎防治方案》^[5]的相关标准。排除同时患有严重的肝、肺、心等疾病者;排除同时患有神经系统疾病者;排除处于哺乳期、妊娠期的患者;排除自身免疫性肝病者;排除对研究药物不耐受者。

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,对照组为除水飞蓟宾胶囊外的其他方案,用法与用量不限。

1.1.4 结局指标:不限定,主要包括总有效率、纳差缓解率、乏力缓解率、腹胀缓解率、肝区不适缓解率、丙氨酸转氨酶(ALT)水平和天冬氨酸转氨酶(AST)水平。疗效判定标准,显效为临床症状消失或明显改善,ALT 和 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 水平未达到上述标准;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。

1.2 文献检索方法

检索 Embase、中国知网(CNKI)、PubMed、万方数据库、the Cochrane Library 和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至 2022 年 2 月,对录用的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“Silybin”“Hepatitis”和“RCT”。中文检索词为“水飞蓟宾”“肝炎”和“随机对照”。

1.3 文献资料的选取

由 2 名作者独立完成资料筛选、提取并核对。如有不同意见,与第 3 名研究者讨论研究后决定。提取文献的基本信息、基线指标、治疗措施、偏倚风险的因素和结局指标^[6]。

1.4 质量评价

由 2 名作者依照 Cochrane Handbook 的风险评估,对文献进行质量审查^[7]。当遇到不同见解时,与第 3 名作者探讨研究再做决定。

1.5 统计学方法

运用 RevMan 5.3 软件对数据进行分析。计量资料和计

数资料采用均数差(MD)和比值比(OR)为效应指标^[6]。通过 I^2 和 χ^2 衡量异质性,当 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$ 时,说明同质性良好,应用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$ 时,说明有异质性,应用随机效应模型进行 Meta 分析^[6]。通过漏斗图发现发表偏倚。

2 结果

2.1 文献选取流程及结果

在数据库中检索到 676 篇 RCT 文献,经过去重、复筛,最终选取 6 篇 RCT 文献,见图 1。

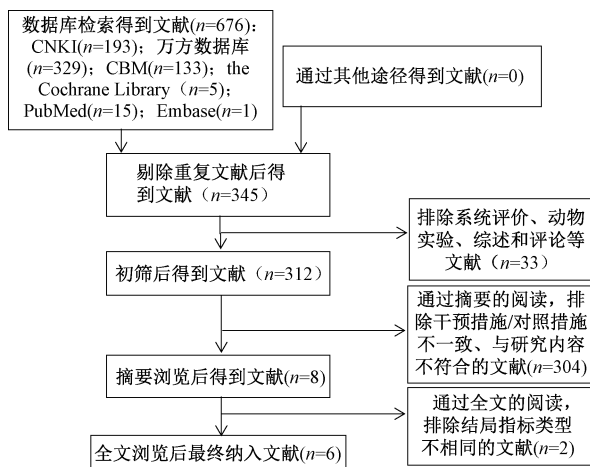


图 1 文献选取流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 文献基本特征及偏倚风险评估结果

最终纳入 6 项 RCT,包括 450 例患者,研究组、对照组分别为 250、200 例。纳入文献的基本特征见表 1。所收录的 6 篇文献的研究方法均按随机原则设计,部分文献未标明分配隐藏及是否双盲,见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率:4 项研究^[8,10,12-13]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的总有效率,包括 276 例患者。各研究间同质性良好($P=0.11 > 0.1$, $I^2=50\%$),应用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组方案治疗肝炎的总有效率显著优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.0001$),见图 3。

2.3.2 纳差缓解率:4 项研究^[8-11]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的纳差缓解率,包括 267 例患者。各研究间存在异质性($P < 0.1$, $I^2=74\%$),当排除朱跃科等^[8]的研究后,剩余研究间同质性良好($P=0.47$, $I^2=0\%$),应用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者在纳差缓解率方面显著优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.0001$),见图 4。

2.3.3 乏力缓解率:4 项研究^[8-11]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的乏力缓解率,包括 267 例患者。各研究间同质性良好($P=0.42$, $I^2=0\%$),应用固定效应模型进行 Meta 分析。结果

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included literature

文献	疾病类型	病例数(男性/女性)		年龄/岁($\bar{x}\pm s$,范围)		病程($\bar{x}\pm s$)		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	研究组	对照组		
朱跃科等(2009年) ^[8]	慢性乙型肝炎	40 (33/7)	40 (31/9)	32.7±9.2	35.4±8.2	>6个月		水飞蓟宾胶囊 1次 120 mg, 1日3次	护肝宁片 1次 4片, 1日3次	84	①②③④⑤⑥⑦
谢志军等(2009年) ^[9]	酒精性肝炎	50 (50/0)	44 (44/0)	36.7±10.2	38.07±10.8	—	—	水飞蓟宾胶囊 1次 160 mg, 1日3次	复方益肝灵片 1次 2片, 1日3次	56	②③⑤⑥⑦
王斌等(2011年) ^[10]	非酒精性脂肪性肝炎	40 (36/4)	32 (29/3)	23~52	23~50	—	—	水飞蓟宾胶囊 1次 70 mg, 1日3次	护肝片 1次 1.4 g, 1日3次	84	①②③④⑤
郭敬姝(2010年) ^[11]	慢性乙型肝炎	56	24	14~62		—	—	水飞蓟宾胶囊 1次 140 mg, 1日2次	护肝片 1次 1.4 g, 1日3次	84	②③⑤⑥⑦
方楚葵等(2018年) ^[12]	慢性乙型肝炎	32 (20/12)	32 (18/14)	45.89±4.51	45.24±4.11	(6.87±2.06)年 (7.34±2.27)年		水飞蓟宾胶囊 1次 70~140 mg, 1日3次	拉米夫定片 1次 100 mg, 1日1次	168	①⑥⑦
孙秀光(2008年) ^[13]	非酒精性脂肪性肝炎	32	28	23~65		—	—	水飞蓟宾胶囊 1次 70 mg, 1日3次	硫普罗宁片 1次 0.2 g, 1日3次	84	①

注:①总有效率;②纳差缓解率;③乏力缓解率;④腹胀缓解率;⑤肝区不适缓解率;⑥ALT;⑦AST;“—”表示未提及

Note:①total effective rate;②remission rate of poor appetite;③remission rate of fatigue;④remission rate of abdominal distension;⑤remission rate of liver discomfort;⑥alanine aminotransferase;⑦aspartate aminotransferase;“—” indicates not mentioned

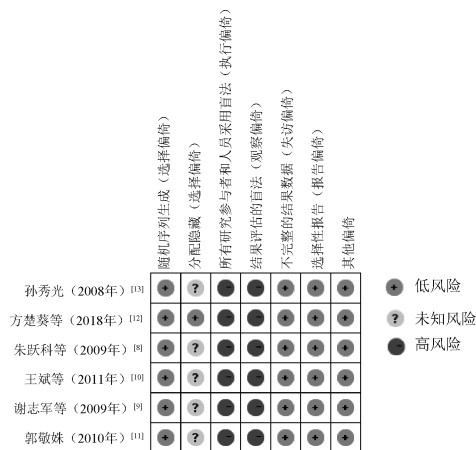


图 2 纳入研究的质量评价风险偏倚图

Fig 2 Risk bias diagram of quality assessment of involved studies

显示,研究组患者在乏力缓解率方面显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.0001$),见图5。

2.3.4 肝区不适缓解率:4项研究^[8-11]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的肝区不适缓解率,包括267例患者。各研究间存在异质性($P<0.1, I^2=78%$),当排除朱跃科等^[8]的研究后,剩余研究间同质性良好($P=0.13, I^2=50%$),应用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者在肝区不适缓解率方面显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.0001$),见图6。

2.3.5 ALT水平:4项研究^[8-9,11-12]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的ALT水平,包括318例患者。各研究间存在异质性($P<0.1, I^2=80%$),应用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组方案降低肝炎患者ALT水平的效果优于对照组,差异具有统计学意义($P=0.01$),见图7。

2.3.6 AST水平:4项研究^[8-9,11-12]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的AST水平,包括318例患者。各研究间存在异质性

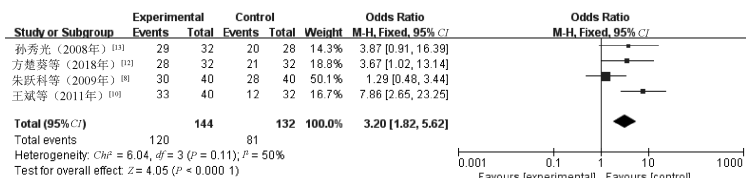


图 3 总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rates

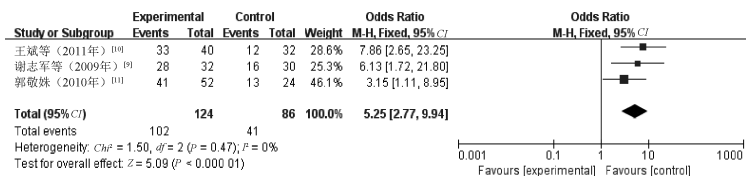


图 4 纳差缓解率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of remission rates of poor appetite

($P<0.1, I^2=82%$),当排除谢志军等^[9]的研究后,剩余研究间同质性良好($P=0.43, I^2=0%$),应用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组方案降低肝炎患者AST水平的效果显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.0001$),见图8。

2.4 发表偏倚分析

纳入的4项研究^[8,10,12-13]报告了水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的总有效率,针对总有效率情况制作漏斗图,图形左右基本对称,提示基本无发表偏倚,见图9。

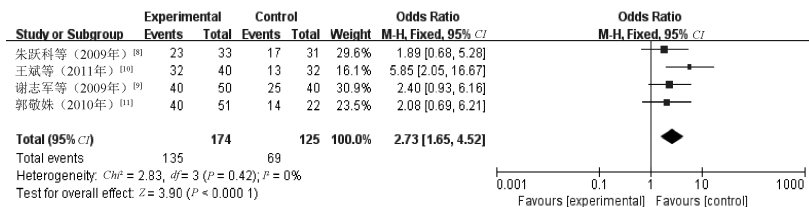


图5 乏力缓解率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of remission rates of fatigue

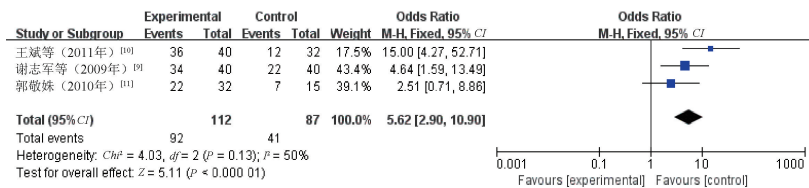


图6 肝区不适缓解率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of remission rates of liver discomfort

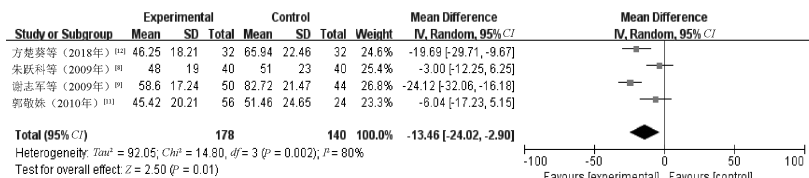


图7 ALT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of ALT levels

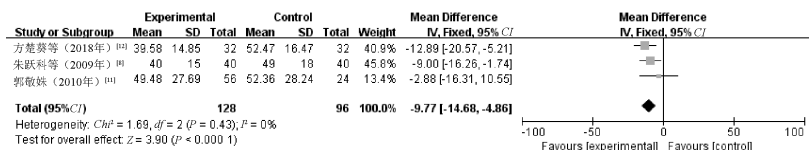


图8 AST 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of AST levels

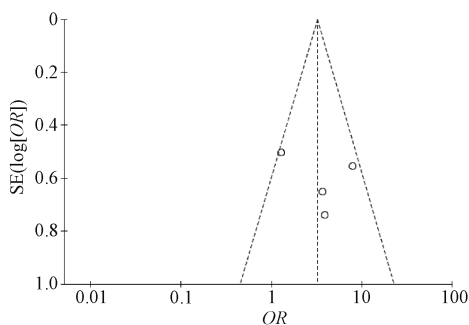


图9 总有效率分析的漏斗图

Fig 9 Funnel plot of total effective rates

3 讨论

在肝炎患者中, >90% 的患者在 3 个月内可痊愈, 属于急性肝炎, 但有 <10% 的患者会转变为慢性迁延性肝炎或慢性活动性肝炎。丙型肝炎、乙型肝炎最易演变为慢性肝炎, 5% ~ 10% 的成人感染乙型肝炎病毒、50% 的成人感染丙型肝炎病毒后会转变为慢性肝炎^[14-15]。

水飞蓟宾胶囊由活性成分水飞蓟宾和磷脂酰胆碱组成, 后

者的加入能有效提高水飞蓟宾的亲水性, 使其在体内的吸收和利用效率大幅提升^[16-17]。研究结果显示, 水飞蓟宾对 CCl_4 、D-氨基半乳糖及大剂量对乙酰氨基酚所致小鼠 AST 及 ALT 水平升高具有明显的抑制作用^[18]。同时, 水飞蓟宾可有效稳定肝细胞膜, 防止或减轻肝细胞损伤, 提升受损肝细胞的修复, 还具有抗肝纤维化和免疫调节等作用, 是世界上认可的疗效确实的肝损伤修复药^[19-22]。

本次 Meta 分析共纳入 6 项 RCT, 包括 390 例患者, 研究组、对照组分别为 218、172 例。分析结果显示, 水飞蓟宾胶囊可以显著提高总有效率, 有效改善肝炎患者的纳差、腹胀、乏力、肝区不适等症状, 并可以有效降低 ALT 和 AST 水平, 与对照方案比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。安全性方面, 本次纳入的文献均未提及相关数据, 但均提及两组患者未发现严重不良反应。

本次 Meta 分析过程中, 并未查询到国外相关水飞蓟宾胶囊治疗肝炎的 RCT 研究。目前, 欧美国家仍将干扰素和核苷类似物作为主要的药物治疗手段, 该类药物治疗确实, 但安

(下转第 989 页)

[14] 王劲松, 黄芪桂枝五物汤联合针灸治疗糖尿病周围神经病变 48 例[J]. 环球中医药, 2017, 10(6): 647-649.

[15] 程益兰, 冯雪. 加味黄芪桂枝五物汤联合针灸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国社区医师, 2020, 36(26): 107-108.

[16] 高莉, 吴琳, 鹿晓君. 针药结合治疗糖尿病周围神经病变 80 例[J]. 吉林中医药, 2015, 35(5): 527-529.

[17] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(12): 938-948.

[18] ABBOTT C A, MALIK R A, VAN ROSS E R, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U. K [J]. Diabetes

Care, 2011, 34(10): 2220-2224.

[19] ZAKIN E, ABRAMS R, SIMPSON D M. Diabetic neuropathy[J]. Semin Neurol, 2019, 39(5): 560-569.

[20] FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. Physiol Rev, 2021, 101(1): 259-301.

[21] 华文进, 卜平. 糖尿病周围神经病变的中西医结合治疗进展[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(11): 1219-1221.

[22] 王佳, 胡予, 罗蔓, 等. 注射用鼠神经生长因子治疗老年糖尿病周围神经病变的疗效和安全性评估[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(1): 55-58, 82.

[23] 魏文静, 陈秋. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的研究概况[J]. 广西中医药大学学报, 2020, 23(3): 73-75.

(下转第 995 页)

(上接第 983 页)

全性较差, 而国内使用中医中药治疗肝炎已相当普及。上述现象可能与欧美国家使用中医中药治疗肝炎还不够了解有关。

对上述结局指标进行敏感性分析发现, 对于总有效率、乏力缓解率及 ALT 水平, 当去除其中某 1 项研究后, Meta 分析结果相对稳固, 均在 95% CI 区间内; 对于纳差缓解率、肝区不适缓解率及 AST 水平, 当去除某 1 项研究后, Meta 分析结果变化较大, 分析模型发生变化, 因此, 对于上述 3 项指标的分析结果应慎重对待。

综上所述, 现有证据表明, 水飞蓟宾胶囊治疗肝炎可以明显改善症状, 提高疗效, 降低生化指标水平, 安全有效。然而, 由于所选取的文献数量偏少, 并且质量一般, 病例数较少, 可能会影响本次分析的可靠性, 分析结果还需谨慎对待。因此, 希望今后有更多的研究者对上述结论进行更高质量的研究。

参考文献

[1] 曹成龙. 急慢性乙肝的区别[J]. 肝博士, 2010(4): 17-18.

[2] 马素贞. 慢性肝炎的免疫学异常及乙型肝炎血清学的意义[J]. 衡阳医学院学报, 1990(2): 173-180.

[3] 耿红梅, 国艳霞, 焦红梅. 慢性乙型肝炎病人的健康教育[J]. 中华腹部疾病杂志, 2006, 6(7): 532-533.

[4] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2520-2525.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.

[6] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0[EB/OL]. [2022-02-22]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

[7] 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.

[8] 朱跃科, 段钟平, 王宝恩, 等. 水飞蓟宾磷脂胆碱复合物治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(12): 1392-1395.

[9] 谢志军, 董明华, 胡志燕. 大剂量水飞蓟宾-磷脂复合物治疗酒精

性肝炎 50 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(3): 146-147.

[10] 王斌, 曹燕平, 张红旭, 等. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(2): 18-21.

[11] 郭敬姝. 水飞蓟宾胶囊治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(2): 22-24.

[12] 方楚葵, 蔡纪平. 水飞蓟宾对乙型肝炎患者肝功能的疗效观察[J]. 吉林医学, 2018, 39(4): 689-691.

[13] 孙秀光. 水飞蓟宾磷脂复合物治疗脂肪性肝炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(33): 5155.

[14] 张艳梅, 丁晓慧. 成人急性乙型肝炎抗病毒治疗的探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(12): 1327-1330, 1344.

[15] 王慧芬. 丙型肝炎病毒感染相关肝衰竭的抗病毒治疗[J]. 传染病信息, 2008, 21(2): 71-73.

[16] 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.

[17] 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.

[18] RAJNARAYANA K, REDDY M S, VIDYASAGAR J, et al. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole[J]. Arzneimittelforschung, 2004, 54(2): 109-113.

[19] 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]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(1): 57-59.

[20] REDDY K R, BELLE S H, FRIED M W, et al. Rationale, challenges, and participants in a phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C[J]. Clin Trials, 2012, 9(1): 102-112.

[21] EURICH D, BAHRA M, BERG T, et al. Treatment of hepatitis C-virus-reinfection after liver transplant with silybinin in nonresponders to pegylated interferon-based therapy[J]. Exp Clin Transplant, 2011, 9(1): 1-6.

[22] HUBER R, FUTTER I, LÜDTKE R. Oral silymarin for chronic hepatitis C—a retrospective analysis comparing three dose regimens[J]. Eur J Med Res, 2005, 10(2): 68-70.

(收稿日期:2021-11-19 修回日期:2022-02-22)