

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.026

水飞蓟宾联合多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝有效性及安全性系统评价*

郑子恢¹, 潘慧杰², 何颖³, 张亚同¹, 张碧华¹, 李琼¹, 胡欣¹, 金鹏飞^{1△}

(北京医院·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 > 1. 药学部, 2. 检验科, 3. 中医科, 北京 100730)

摘要:目的 系统评价水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊相较单用多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗酒精性及非酒精性脂肪性肝病的有效性及安全性。方法 计算机检索 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库(WangFang)、中国生物医学文献数据库、The Cochrane Library、Embase 数据库, 纳入两药联用治疗脂肪肝的随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库自建库起至 2022 年 12 月。由 2 名研究人员选取文献、提取资料, 评价文献质量, 采用 Revman 5.4 软件进行荟萃分析及系统评价。结果 共纳入 11 项 RCT, 其中 8 项未明确随机分组方法, 10 项未标明是否采用分配隐藏及是否双盲; 涉及 1 043 例患者, 研究组(水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊)520 例, 对照组(单用多烯磷脂酰胆碱胶囊)523 例。Meta 分析结果, 治疗效果, 研究组总有效率[OR = 4.47, 95%CI(2.84, 7.03), P < 0.01]、显效率[OR = 1.93, 95%CI(1.37, 2.73), P < 0.01]及丙氨酸氨基转移酶[ALT, MD = -15.77, 95%CI(-21.52, -10.03), P < 0.01]、天门冬氨酸氨基转移酶[AST, MD = -14.40, 95%CI(-18.34, -10.47), P < 0.01]、γ-谷氨酰转移酶[GGT, MD = -12.68, 95%CI(-16.80, -8.56), P < 0.01]、甘油三酯[TG, MD = -0.55, 95%CI(-0.60, -0.51), P < 0.01]、总胆固醇[TC, MD = -1.01, 95%CI(-1.19, -0.84), P < 0.01]、低密度脂蛋白胆固醇[LDL-C, MD = -0.82, 95%CI(-1.18, -0.46), P < 0.01]和高密度脂蛋白胆固醇[HDL-C, MD = 0.08, 95%CI(-0.19, 0.36), P < 0.01]改善幅度均明显优于对照组, 且联合治疗分别在降低脂肪性肝病患者的 ALT, AST, GGT, TC, LDL-C, 以及改善非酒精性脂肪性肝病患者的 HDL-C 水平方面可能更具优势。研究组与对照组不良反应发生率相当[OR = 0.71, 95%CI(0.14, 3.68), P = 0.68 > 0.05]。结论 水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗酒精性及非酒精性脂肪性肝病的效果明显优于单用多烯磷脂酰胆碱胶囊。但因选取研究的质量和数量限制, 上述结论有待日后更多高质量 RCT 予以验证。

关键词: 脂肪性肝病; 水飞蓟宾胶囊; 多烯磷脂酰胆碱胶囊; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)02-0109-08

Efficacy and Safety of Silybin Combined with Polyene Phosphatidylcholine in the Treatment of Fatty Liver: A Systematic Review

ZHENG Zihui¹, PAN Huijie², HE Ying³, ZHANG Yatong¹, ZHANG Bihua¹, LI Qiong¹, HU Xin¹, JIN Pengfei¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Clinical Laboratory, 3. Department of Traditional Chinese Medicine, 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, China 100730)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of Silybin Capsules combined with Polyene Phosphatidylcholine Capsules in the treatment of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease compared with those of Polyene

* 基金项目: 国家重点研发计划[2020YFC2009001]; 国家卫健委药政司委托课题[NHC-YZS-202103]。

第一作者: 郑子恢, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学及循证药学, (电子信箱)12686@qq.com。

△通信作者: 金鹏飞, 男, 博士, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为医院药学及药物分析, (电子信箱)j790101@163.com。

[12] DATHE K, HULTZSCH S, PRITCHARD LW, et al. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(10): 1347-1353.

[13] MARTIN E, VICKERS B, LANDAU R, et al. ABM clinical protocol #28, peripartum analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother[J]. Breastfeed Med, 2018, 13(3): 164-171.

[14] MADEJ TH, STRUNIN L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus

dose during elective caesarean section[J]. Anaesthesia, 1987, 42(11): 1156-1161.

[15] WUEST HP, BELLVILLE JW. The respiratory effects of dezocine and pentazocine in man[J]. J Clin Pharmacol, 1979, 19(4): 205-210.

[16] WARREN MM, BOYCE WH, EVANS JW, et al. A double-blind comparison of dezocine and morphine in patients with acute renal and ureteral colic[J]. J Urol, 1985, 134(3): 457-459.

(收稿日期: 2022-02-08; 修回日期: 2022-07-28)

Phosphatidylcholine Capsules alone. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of the combination of two drugs in the treatment of fatty liver in the PubMed, CNKI, WangFang, China Biology Medicine (CBM), The Cochrane Library and Embase databases from the inception of each database to December 2022 were searched and included. Two researchers selected literature, extracted data, evaluated the quality of literature, and conducted Meta-analysis and systematic evaluation by the Revman 5.4 software. **Results** Eleven RCTs were included, eight of which had unclear random grouping method, ten of which did not indicate whether to use allocation concealment or double blinding. A total of 1 043 patients were involved, 520 cases in the study group (Silybin Capsules combined with Polyene Phosphatidylcholine Capsules) and 523 cases in the control group (Polyene Phosphatidylcholine Capsules alone). Meta-analysis results showed that the total effective rate [$OR = 4.47, 95\% CI (2.84, 7.03), P < 0.01$], significant effective rate [$OR = 1.93, 95\% CI (1.37, 2.73), P < 0.01$], alanine aminotransferase [$ALT, MD = -15.77, 95\% CI (-21.52, -10.03), P < 0.01$], aspartate aminotransferase [$AST, MD = -14.40, 95\% CI (-18.34, -10.47), P < 0.01$], γ -glutamyl transferase [$GGT, MD = -12.68, 95\% CI (-16.80, -8.56), P < 0.01$], triglycerides [$TG, MD = -0.55, 95\% CI (-0.60, -0.51), P < 0.01$], total cholesterol [$TC, MD = -1.01, 95\% CI (-1.19, -0.84), P < 0.01$], low-density lipoprotein cholesterol [$LDL-C, MD = -0.82, 95\% CI (-1.18, -0.46), P < 0.01$] and high-density lipoprotein cholesterol [$HDL-C, MD = 0.08, 95\% CI (-0.19, 0.36), P < 0.01$] in the study group were significantly better than those in the control group, and the combined treatment might have an advantage in reducing the levels of ALT, AST, GGT, TC, LDL-C in patients with fatty liver disease and patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), while it might have an advantage in improving the levels of HDL-C in patients with NAFLD. The incidence of adverse drug reactions in the study group was similar to that in the control group [$OR = 0.71, 95\% CI (0.14, 3.68), P = 0.68 > 0.05$]. **Conclusion** The efficacy of Silybin Capsules combined with Polyene Phosphatidylcholine Capsules in the treatment of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease is significantly better than that of Polyene Phosphatidylcholine Capsules alone. However, due to the limited quality and quantity of the selected studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality RCTs in the future.

Key words: fatty liver disease; Silybin Capsules; Polyene Phosphatidylcholine Capsules; randomized controlled trial; Meta-analysis

脂肪性肝病(FLD)是遗传环境代谢应激相关性疾病,根据致病因素的不同可分为酒精性脂肪性肝病(AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)两大类^[1]。FLD现已成为我国第一大慢性肝病,已对人类健康和社会发展造成重大危害^[1]。NAFLD发病率已超过AFLD,欧美国家NAFLD发病率为20%~30%,亚太地区为12%~24%。NAFLD与AFLD虽病因不同,但均体现为肝细胞受损,多种生化指标异常,《中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)》^[1]中明确提出了中医中药治疗FLD的重要作用。水飞蓟宾胶囊主要成分为水飞蓟宾磷脂复合物;多烯磷脂酰胆碱由大豆中萃取出的磷脂制成,两者在稳定肝细胞膜、保护肝细胞酶等方面具有良好的协同作用,被推荐使用^[1]。FLD病程迁延,肝损伤严重,单一药物不足以达到理想疗效。前述两药治疗FLD的疗效和安全性研究较多,但大部分样本量较小(单组低于100例),且多为单中心研究,缺乏高等级医学证据^[2]。对此,本研究中进行了相关系统评价,以更好地指导临床合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入临床确诊FLD患者^[3-4]。排除哺乳期、妊娠期,有意识障碍及神经系统疾病,患严重的肾、肝、肺、心等脏器疾病,对本研究拟用药物不耐受,嗜肝病毒感染、药物性及中毒性肝损伤,以及自身免疫性肝病者。研

究组患者予水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊,对照组患者单用多烯磷脂酰胆碱胶囊,用量用法不限。

主要结局指标包括总有效率、显效率,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和不良反应发生率;次要结局指标包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。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水平较治疗前下降>50%;无效为临床症状无改善,ALT和AST水平未达上述标准。

1.2 文献处理

文献检索:计算机检索Embase、The Cochrane Library、PubMed数据库及中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang)、中国生物医学文献数据库(CBM)的随机对照试验(RCT),排除非中、英文文献,动物实验类文献,无法提取有效数据的文献及重复文献。检索时限均为各数据库自建库起至2022年12月,其中英文检索词为“Silybin”“Silymarin”“Silibinin”“SIL”“Polyene Phosphatidylcholine”“fatty liver disease”“RCT”,中文检索词为“水飞蓟宾”“多烯磷脂酰胆碱”“脂肪肝”“随机对照”。

文献筛选与资料提取:2名研究人员独立完成资料筛查、提取并相互核对。如有不同见解,与第3名研究人员充分讨论研究后处理。提取资料包括: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^[5]。

文献质量评价:由2名研究人员依照Cochrane Handbook的风险评估规则^[6]对纳入文献进行质量评价,并互相核对。如遇不同见解,与第3名研究人员充分讨论后决定^[5]。

1.3 统计学方法

采用Revman 5.4软件处理数据。计量资料和计数资料分别以均数差(MD)和比值比(OR)为效应指标^[5]。组间不同指标比较,行异质性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索共得101篇文献,经去重等流程后,最终纳入11篇,均为中文文献。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 文献基本特征与偏倚风险

11篇文献共涉及患者1 043例,其中研究组520例,对照组523例。纳入研究的基本特征见表1(年龄、病程列数据均以研究组在前;水为水飞蓟宾胶囊,多为多烯磷脂酰胆碱胶囊;tid为每日服药3次;结局指标依次为①总有效率;②显效率;③ALT;④AST;⑤GGT;⑥TG;

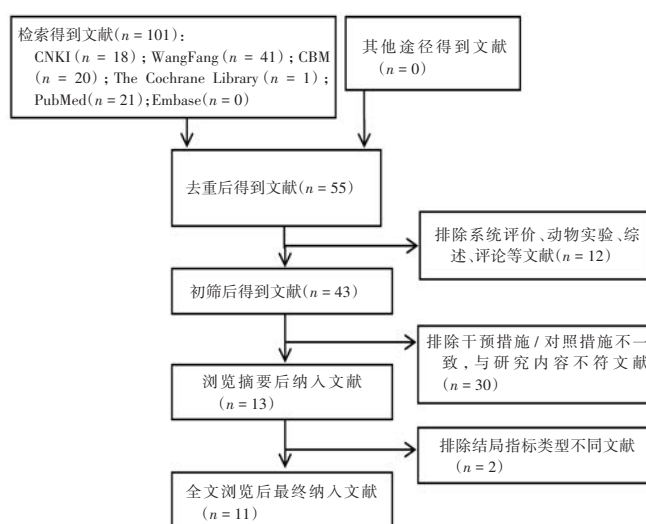


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow chart and results of literature screening

⑦TC;⑧LDL-C;⑨HDL-C;⑩不良反应发生率)。

11篇文献均按随机分组原则设计试验,其中8篇未明确随机分组方法,10篇未标明是否采用分配隐藏及是否双盲。详见图2。

2.3 Meta分析结果

总有效率:7篇文献^[7-8,11-14,17]报道,涉及728例患

表1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

文献	疾病类型	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	性别 (男/女, 例)	干预措施		疗程 (d)	结局指标
					研究组	对照组		
杨亚莉 2020 ^[7]	NAFLD	46.05 ± 13.89	9.89 ± 2.44	29/41	水 105 mg, tid	多 456 mg, tid	90	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
		45.82 ± 14.05	7.34 ± 2.27	30/40	+ 多 456 mg, tid			
李生利 2018 ^[8]	NAFLD	43.1 ± 6.4	10.6 ± 3.2	38/12	水 70 ~ 140 mg, tid	多 456 mg, tid	180	①②③④⑥⑦
		43.7 ± 6.0	11.2 ± 3.4	33/15	+ 多 456 mg, tid			
廖文秋 2014 ^[9]	NAFLD	22.4 ~ 55.3	共 33 例	共 32 例	水 70 mg, tid	多 456 mg, tid	180	③④⑤⑥⑦⑧⑨
					+ 多 456 mg, tid			
刘萍萍 2017 ^[10]	NAFLD	40.8 ± 1.9		31/19	水 70 mg, tid	多 456 mg, tid		③④⑤⑥⑦⑧⑨
		41.6 ± 2.5		28/22	+ 多 456 mg, tid			
韦涛 2017 ^[11]	AFLD	47.84 ± 2.26		17/13	水 70 mg, tid	多 456 mg, tid	84	①②③④⑤⑥⑦⑩
		48.25 ± 2.38		18/12	+ 多 456 mg, tid			
卫静 2019 ^[12]	NAFLD	48.12 ± 2.43	6.21 ± 1.44	40/26	水 70 mg, tid	多 456 mg, tid	180	①②③④⑤⑥⑦
		47.39 ± 2.78	6.52 ± 1.53	36/30	+ 多 456 mg, tid			
张帮杰 2013 ^[13]	NAFLD			40/26	水 70 mg, tid	多 600 mg, tid	180	①
				36/30	+ 多 600 mg, tid			
张志新 2018 ^[14]	NAFLD	43.1 ± 9.3		40/26	水 70 mg, tid	多 456 mg, tid	180	①②③④⑥⑦
		43.8 ± 9.7		36/30	+ 多 456 mg, tid			
赵佳琦 2020 ^[15]	AFLD	48.46 ± 8.81	11.14 ± 2.56	27/14	水 100 mg, tid	多 456 mg, tid	90	③④⑤⑥⑦⑧⑨
		48.52 ± 8.76	11.11 ± 2.43	25/16	+ 多 456 mg, tid			
朱思卉 2018 ^[16]	AFLD	50.1 ± 18.6		20/14	水 100 mg, tid	多(剂量不详),	180	③④⑤⑥⑦⑧⑨
		49.6 ± 18.3		19/15	+ 多(剂量不详), tid	tid		
朱文现 2018 ^[17]	NAFLD	43.0 ± 3.5	11.0 ± 3.5	15/13	水 70 ~ 140 mg, tid	多 456 mg, tid	120	①②③④⑥⑦
		42.5 ± 3.5	10.5 ± 3.5	15/15	+ 多 456 mg, tid			

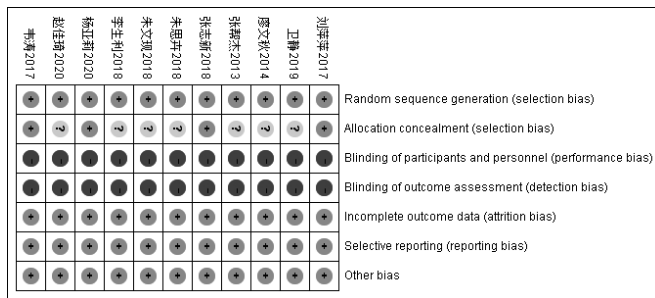


图2 质量评价风险偏倚图

Fig. 2 Risk bias diagram of quality assessment

者。各研究间无异质性($P = 0.55 > 0.1, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。结果显示,研究组总有效率显著高于对照组[$OR = 4.47, 95\%CI(2.84, 7.03), P < 0.01$]。详见图3。

显效率:6篇文献^[7-8,11-12,14,17]报道,涉及588例患者。各研究间无异质性($P = 0.34 > 0.1, I^2 = 12\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,研究组显效率显著高于对照组[$OR = 1.93, 95\%CI(1.37, 2.72), P < 0.01$]。详见图4。

AST:10篇文献^[7-12,14-17]报道,涉及903例患者。各研究间有异质性($P < 0.1, I^2 = 93\%$),采用随机效应模型分析。结果,研究组AST降幅显著优于对照组[$MD = -14.40, 95\%CI(-18.34, -10.47), P < 0.01$];进一步做亚组分析,结果显示,研究组 AFLD患者[$MD = -14.14, 95\%CI(-18.68, -9.60), P < 0.01$]及NAFLD患者[$MD = -14.74, 95\%CI(-20.64, -8.84),$

$P < 0.01$]AST降幅均显著优于对照组。详见图5。

ALT:10篇文献^[7-12,14-17]报道,涉及903例患者。各研究间有异质性($P < 0.1, I^2 = 98\%$),采用随机效应模型分析。结果,研究组ALT降幅显著优于对照组[$MD = -15.77, 95\%CI(-21.52, -10.03), P < 0.01$];进一步做亚组分析,结果显示,研究组 AFLD患者[$MD = -10.62, 95\%CI(-17.28, -3.96), P < 0.01$]及NAFLD患者[$MD = -18.10, 95\%CI(-25.09, -11.11), P < 0.01$]ALT降幅均显著优于对照组。详见图6。

GGT:7篇文献^[7,9-12,15-16]报道,涉及647例患者。各研究间有异质性($P < 0.1, I^2 = 92\%$),采用随机效应模型分析。结果,研究组GGT降幅显著优于对照组[$MD = -12.68, 95\%CI(-16.80, -8.56), P < 0.01$];进一步做亚组分析,结果显示,研究组 AFLD患者[$MD = -16.41, 95\%CI(-24.71, -8.11), P < 0.01$]及NAFLD患者[$MD = -9.69, 95\%CI(-15.03, -4.35), P < 0.01$],GGT降幅均显著优于对照组。详见图7。

TG:10篇文献^[7-12,14-17]报道,涉及903例患者。各研究间无异质性($P = 0.92, I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。结果显示,研究组TG降幅显著优于对照组[$MD = -0.55, 95\%CI(-0.60, -0.51), P < 0.01$]。详见图8。

TC:10篇文献^[7-12,14-17]报道,涉及903例患者。各研究间有异质性($P < 0.01, I^2 = 77\%$),采用随机效应模型分析,结果显示,研究组TC降幅显著优于对照组[$MD = -1.01, 95\%CI(-1.19, -0.84), P < 0.01$];进一步做亚组分析,结果显示,研究组 AFLD患者[$MD =$

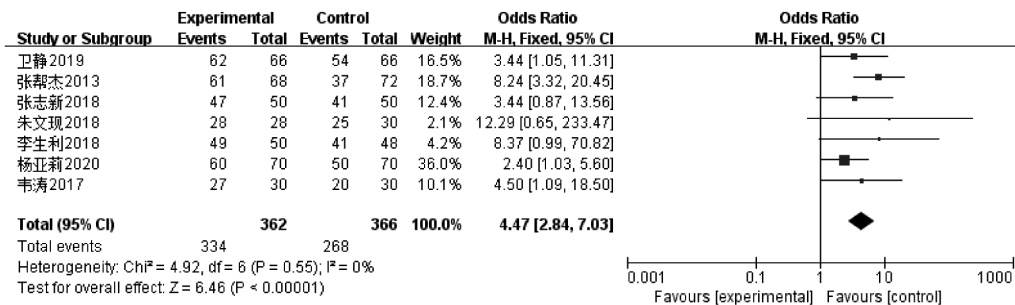


图3 总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis forest plot: Comparison of the total effective rate

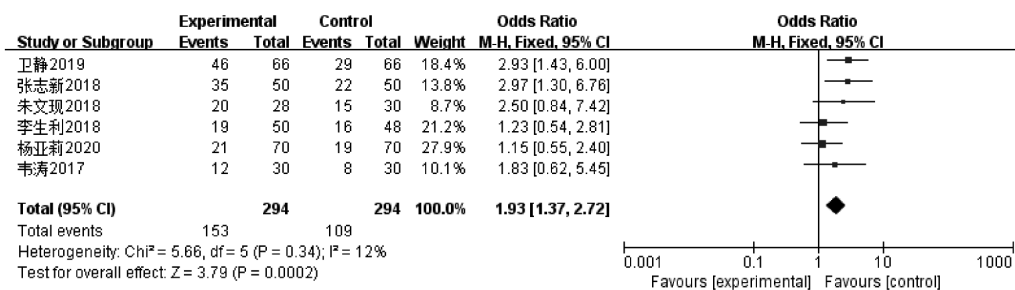


图4 显效率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis forest plot: Comparison of the significant effective rate

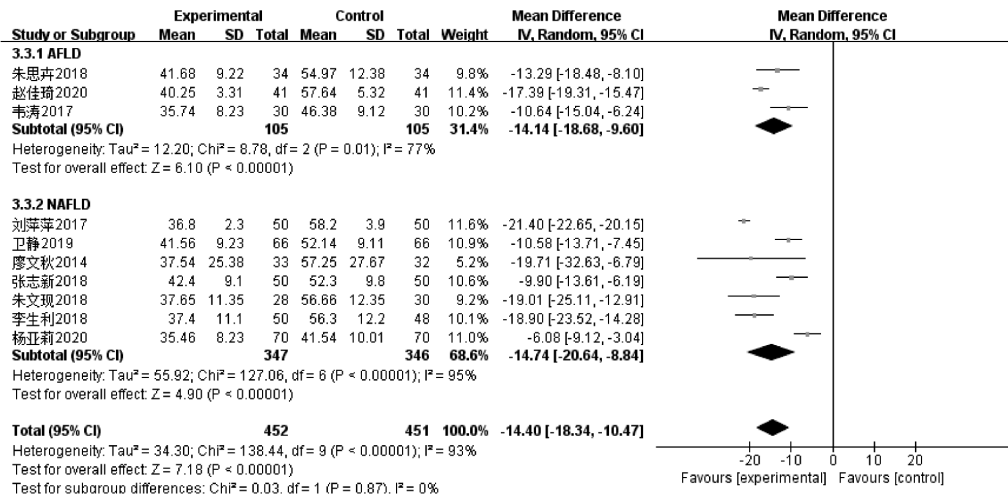


图5 AST的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta - analysis forest plot: Comparison of the AST

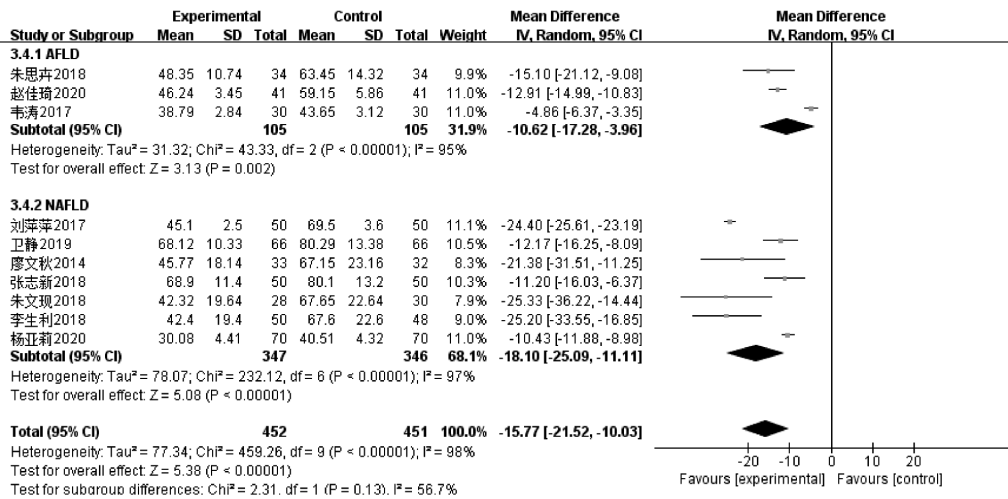


图6 ALT的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta - analysis forest plot: Comparison of the ALT

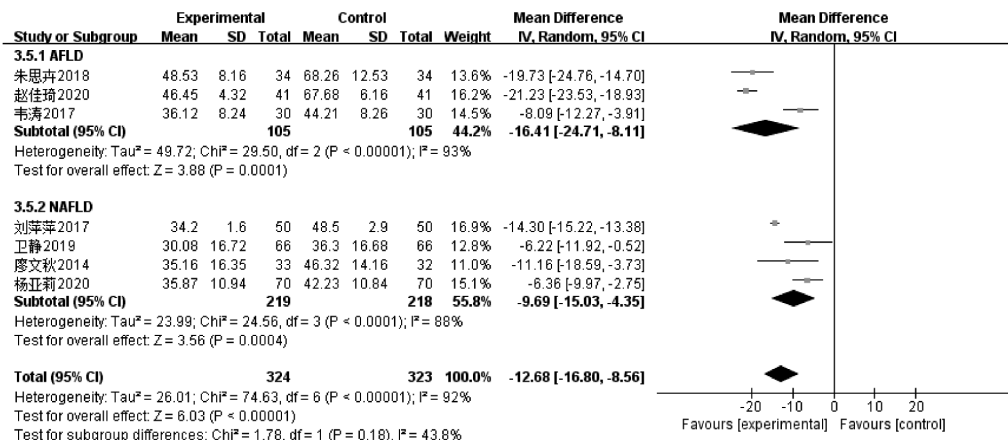


图7 GGT的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta - analysis forest plot: Comparison of the GGT

- 1.31, 95%CI(- 1.61, - 1.00), P < 0.01]及NAFLD患者[MD = - 0.93, 95%CI(- 1.09, - 0.76), P < 0.01] TC降幅均显著优于对照组。详见图9。

LDL - C: 5 篇文章^[7,9-10,15-16]报道, 涉及455 例患者。各研究间有异质性(P < 0.01, I² = 99%), 采用随机效应模型, 结果显示, 研究组LDL - C降幅显著优于对

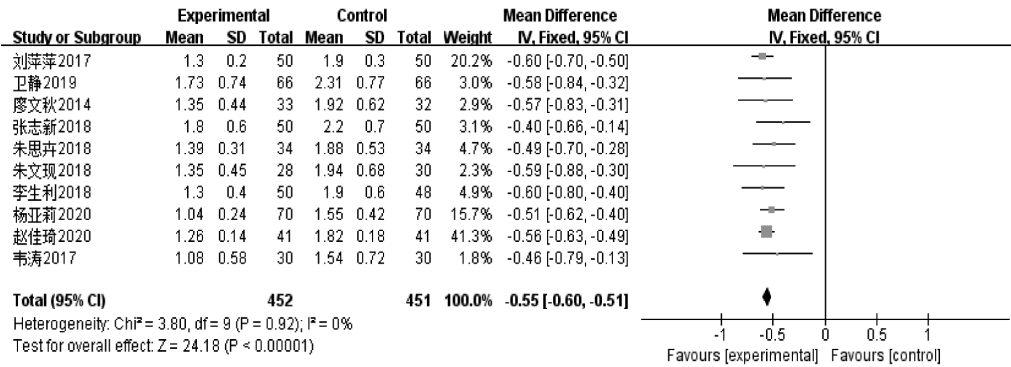


图8 TG的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest plot: Comparison of the TG

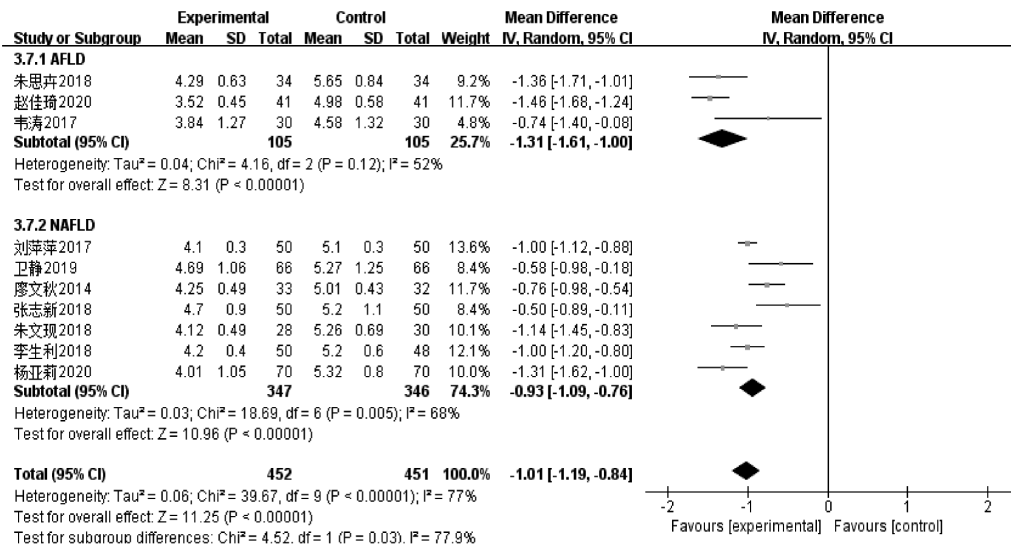


图9 TC的Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis forest plot: Comparison of the TC

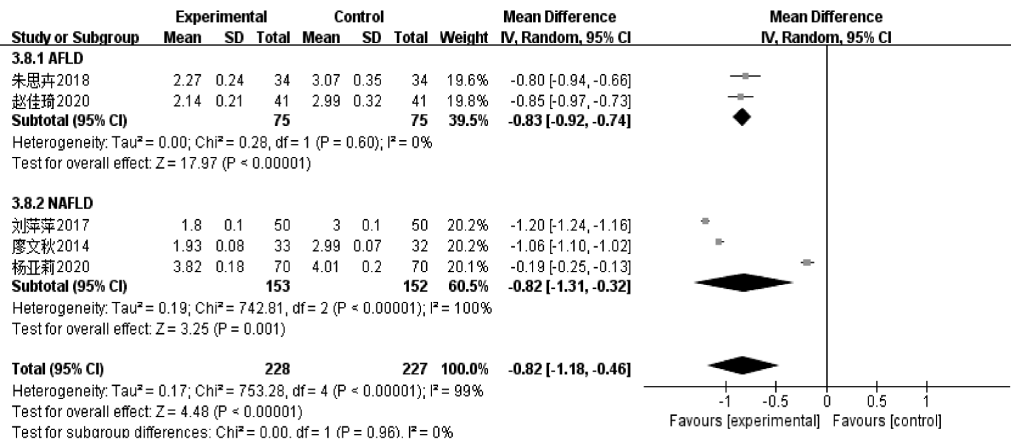


图10 LDL-C的Meta分析森林图

Fig. 10 Meta-analysis forest plot: Comparison of the LDL-C

对照组[MD = -0.82, 95%CI (-1.18, -0.46), P < 0.01]; 进一步做亚组分析, 结果显示, 研究组 AFLD 患者 [MD = -0.83, 95%CI (-0.92, -0.74), P < 0.01] 及 NAFLD 患者 [MD = -0.82, 95%CI (-1.31, -0.32), P < 0.01] LDL-C 降幅均显著优于对照组。若去除杨亚

莉等^[7]的研究, 则 NAFLD 的亚组分析中异质性显著降低, 可能与该研究入组患者疗程相对较短有关。详见图 10。

HDL-C: 5 篇文章^[7, 9-10, 15-16]报道, 涉及 455 例患者。各研究间有异质性 (P < 0.01, I² = 98%), 采用随机

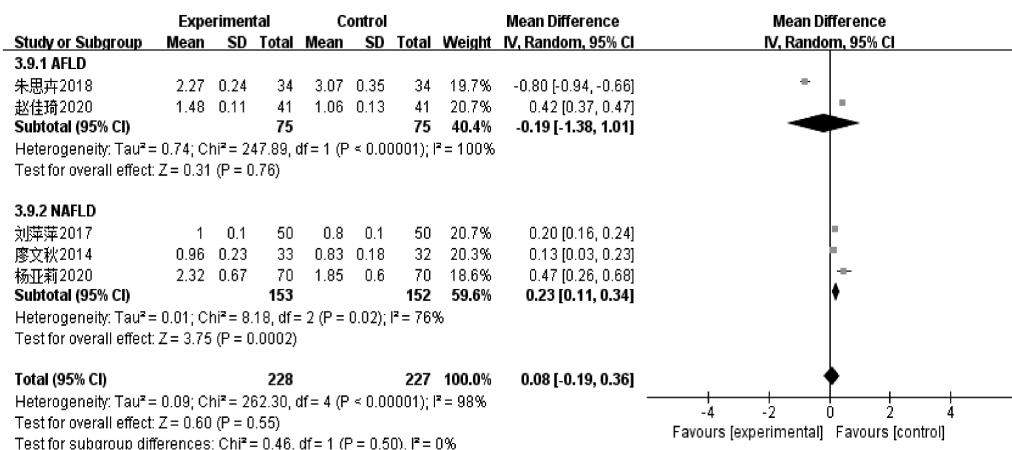


图 11 HDL - C的Meta分析森林图

Fig. 11 Meta - analysis forest plot: Comparison of the HDL - C

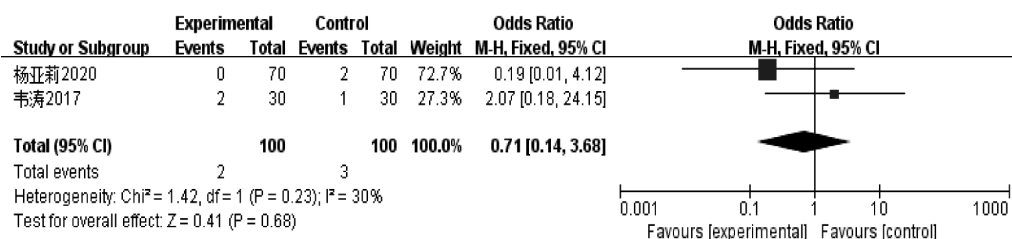


图 12 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 12 Meta - analysis forest plot: Comparison of the incidence of adverse drug reactions

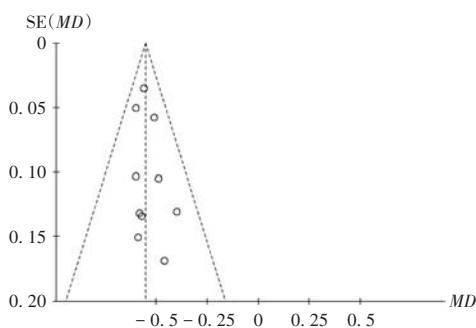


图 13 TG分析倒漏斗图

Fig. 13 Inverted funnel plot of TG analysis

效应模型分析,结果显示,研究组 HDL - C 升幅显著优于对照组 [$MD = 0.08, 95\%CI(-0.19, 0.36), P < 0.01$]; 进一步做亚组分析,结果显示,研究组 AFLD 患者 HDL - C 升幅略低于对照组 [$MD = -0.19, 95\%CI(-1.38, 1.01), P = 0.76 > 0.05$], 研究组 NAFLD 患者 HDL - C 升幅显著优于对照组 [$MD = 0.23, 95\%CI(0.11, 0.34), P < 0.01$]. 详见图 11. 两者 MD 差异较大, 此结果应谨慎对待。

不良反应发生率: 2 篇文章^[7, 11]报道, 涉及 200 例患者. 各研究间无异质性 ($P = 0.23 > 0.1, I^2 = 30\%$), 采用固定效应模型分析, 研究组不良反应发生率略低于对照组, 但无统计学差异 [$OR = 0.71, 95\%CI(0.14, 3.68), P = 0.68 > 0.05$]. 详见图 12 (由于纳入研究数量

有限, 因此对于此结果应慎重对待)。

2.4 发表偏倚分析

10 篇文章^[7-12, 14-17]报道了联合治疗对 TG 的影响, 根据 TG 情况绘制倒漏斗图, 结果基本对称, 不存在较高的发表偏倚, 结果见图 13。

3 讨论

FLD 是遗传环境代谢应激相关性疾病, 多种原因导致的肝脏内脂肪蓄积过多是 FLD 的主要发病因素, 目前尚无针对性治疗方法. 过量饮酒与体质量超标及其多元代谢紊乱与 FLD 的关系最为密切, DAI 等^[18]研究发现, FLD 发生率与饮酒呈正相关. 在生物学视角上与胰岛素抵抗、氧应激反应、脂肪酸代谢紊乱、细胞因子异常有一定关联^[19-20], 其中 DAY 等^[21]提出的“二次打击”理论被广泛接受。

目前, 药物治疗是治疗 FLD 的常用手段, 多烯磷脂酰胆碱胶囊为临床常用药, 其化学结构与内源性磷脂一致, 多烯磷脂酰胆碱的活性成分多聚乙酰卵磷脂在对抗脂质过氧化反应的同时保护肝细胞膜, 对受损肝细胞膜进行生理修复, 维持膜的流动性, 促进药物转运至肝细胞内, 利于发挥协同作用. 多烯磷脂酰胆碱还可抑制细胞色素 P450 酶的活性, 减轻氧自由基对肝细胞的损伤^[22]. 现代药理学研究显示, 水飞蓟宾可抑制脂质过氧化和氧化应激, 增强线粒体内谷胱甘肽活性, 从而

起到稳定肝细胞膜,保护肝细胞的作用^[23]。此外,水飞蓟宾还有抗炎、抗纤维化的作用,主要与对抗肝星状细胞(HSC)的激活并抑制其活性有关。可见,多烯磷脂酰胆碱与水飞蓟宾在稳定肝细胞膜、保护肝细胞酶及抗脂质过氧化等方面可发挥协同作用。

此次Meta分析结果提示,水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗FLD可显著提高总有效率及显效率,有效降低ALT,AST,GGT,TG,TC和LDL-C水平;以疾病类型进行亚组分析发现,联合治疗分别在改善AFLD患者的GGT和TC水平及NAFLD患者的ALT和HDL-C水平方面则更具优势。研究组不良反应发生率虽略低于对照组,但无统计学差异,由于纳入研究数量有限,对于此结果应慎重对待。Meta分析结果显示,GGT,ALT,HDL-C及AST结局指标异质性较高,根据疾病类型进行亚组分析,各亚组内仍存在一定异质性,说明疾病类型的不同并不一定为本研究的异质性来源;进行敏感性分析,以进一步寻找异质性来源,评价异质性研究对结果的影响。除HDL-C和不良反应发生率外,其余指标逐一剔除各项研究后,异质性未显著降低,未发现结果逆转,表明结果可靠。

《2018年非酒精性脂肪性肝病防治指南》及《2019年中国脂肪性肝病诊疗专家建议》对于FLD均推荐单药的保肝治疗。但由于FLD病程迁延,而中药不良反应相对较小,多项临床研究证实多烯磷脂酰胆碱与水飞蓟宾联用具有良好的协同作用,本研究中通过Meta分析进一步证实了两者联用的有效性,但安全性数据量过小,且敏感性分析并不理想,因此建议临床联用时着重关注不良反应的发生,尤其是因多重用药加重肝脏负担所带来的问题。

综上所述,水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗FLD可显著提高疗效,改善相关生化指标水平,安全有效。然而,由于纳入文献质量和数量有一定局限,可能会影响此次分析的准确性,今后将以更多的高质量研究进一步验证。

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.

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

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

[4] 中华医学会肝病学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 JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic

reviews of interventions: version 5. 1. 0[EB/OL]. (2021 - 09 - 25)[2022 - 01 - 11]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

[6] CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, 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] 杨亚莉,张志强,魏毅强. 水飞蓟宾联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝临床研究[J]. 新中医,2020,52(19):81 - 84.

[8] 李生利. 探讨多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝疗效[J]. 北方药学,2018,15(1):65.

[9] 廖文秋,刘小叶,张 琍. 多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2014,19(2):196 - 197.

[10] 刘萍萍. 多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾对非酒精性脂肪肝的治疗价值分析[J]. 影像研究与医学应用,2017,1(17):162 - 163.

[11] 韦 涛. 多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾胶囊对酒精性脂肪肝患者肝功能的影响[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(10):1827 - 1829.

[12] 卫 静. 多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝的效果观察[J]. 健康必读,2019(13):68 - 69.

[13] 张帮杰,赵 迪,杜鹏程,等. 多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾治疗非酒精性肝病 68 例临床观察[C]//中华医学会. 中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文汇编. 2013:507 - 508.

[14] 张志新. 多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝的效果观察[J]. 河南医学研究,2018,27(4):725 - 726.

[15] 赵佳琦. 水飞蓟宾胶囊治疗酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 中国医药指南,2020,18(6):157.

[16] 朱思卉. 水飞蓟宾联合多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的临床研究[J]. 健康之路,2018(11):83.

[17] 朱文现. 研究多烯磷脂酰胆碱联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝疗效[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(77):105.

[18] DAI HF, SHEN Z, YU CH, 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.

[19] CLARK JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40(Suppl 1): S5 - S10.

[20] BARSHOP NJ, SIRLIN CB, SCHWIMMER JB, 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.

[21] DAY CP, JAMES OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842 - 845.

[22] MEDINA J, MORENO - OTERO R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease [J]. Drugs, 2005, 65(17): 2445 - 2461.

[23] 鲁小梅,李 铁,刘瑞江. 水飞蓟宾抗肿瘤及其机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2009,23(4):320.

(收稿日期:2022-02-22;修回日期:2022-09-21)