

中图分类号: R969.4; R975⁺.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)05-0105-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.05.026



水飞蓟宾联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化患者临床疗效及肝功能的影响*

张贺媛, 王芳, 吴璇, 刘雪皎, 黄春洋, 王璇

(首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069)

摘要:目的 探讨水飞蓟宾(SIL)联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗原发性胆汁性肝硬化(PBC)的临床疗效,以及对患者肝功能的影响。方法 选取医院2020年5月至2022年8月收治的PBC患者118例,按用药方案的不同分为单药组(57例)和联合组(61例)。单药组患者口服UDCA,联合组患者在单药组治疗基础上加用SIL,两组患者均治疗24周。结果 联合组总有效率为95.08%,显著高于单药组的71.93%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转氨酶,以及Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、透明质酸酶水平均显著降低($P < 0.05$),且联合组均显著低于单药组($P < 0.05$)。单药组和联合组不良反应发生率相当(14.04%比21.31%, $P > 0.05$)。结论 SIL联合UDCA治疗PBC的临床疗效良好,可改善患者的肝功能指标及肝纤维化指标,且安全性良好。

关键词: 水飞蓟宾;熊去氧胆酸;原发性胆汁性肝硬化;肝功能;肝纤维化;临床疗效

Clinical Efficacy of Silymarin Combined with Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Patients with Primary Biliary Cirrhosis and Its Effect on Liver Function

ZHANG Heyuan, WANG Fang, WU Xuan, LIU Xuejiao, HUANG Chunyang, WANG Xuan

(Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100069)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Silymarin Capsules combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and its effect on liver function. **Methods** A total of 118 patients with PBC admitted to the hospital from May 2020 to August 2022 were selected and divided into the monotherapy group (57 cases) and the combined group (61 cases) according to different medication regimens. The patients in the monotherapy group were orally treated with ursodeoxycholic acid, on this basis, the patients in the combined group were treated with Silymarin Capsules. Both groups were treated for 24 weeks. **Results** The total effective rate in the combined group was 95.08%, which was significantly higher than 71.93% in the monotherapy group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of total bilirubin (TBiL), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and γ -glutamyltransferase (GGT), and the levels of type Ⅲ procollagen (PC Ⅲ), type Ⅳ collagen (Ⅳ-C), laminin (LN), and hyaluronidase (HA) in the two groups significantly reduced ($P < 0.05$), and those in the combined group were significantly lower than those in the monotherapy group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the monotherapy group was comparable to that in the combined group (14.04% vs. 21.31%, $P > 0.05$). **Conclusion** Silymarin Capsules combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with PBC have good clinical efficacy and safety, which can improve patients' liver function indexes and liver fibrosis indexes.

Key words: silymarin; ursodeoxycholic acid; primary biliary cirrhosis; liver function; liver fibrosis; clinical efficacy

原发性胆汁性肝硬化(PBC)又称原发性胆汁性胆管炎,可引起肝内细小胆管的慢性、非化脓性、破坏性炎症^[1]。临床表现主要为血清抗线粒体抗体阳性和肝内胆管特异性损伤,可导致长期持续性的肝内胆胆汁淤积,甚至导致再生结节不明性肝硬化或肝衰竭^[2],多发于中老年女性群体。但PBC的发病机制目前尚无定论,多数研究者认为患者自身免疫反应介导的肝功能损伤是由遗传因素和环境因素综合介导的^[3]。熊去氧胆酸(UDCA)可通过调节免疫、细胞保护、促进胆汁分泌等途径改善PBC患者的肝功能,缓解疾病进程,是临床一线治疗药物。

30%~40%的患者在UDCA治疗后不能达到完全生物化学应答,处于并发症的高风险中^[4]。水飞蓟宾(SIL)胶囊是从中药材水飞蓟中提取的黄酮类活性成分,具有较好的抗炎、保肝作用^[5]。本研究中探讨了SIL联合UDCA治疗PBC的临床疗效,以及对患者肝功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》中PBC的诊

*基金项目:北京市属医院科研培育计划项目[PX2019062]。

第一作者:张贺媛,女,大学本科,护师,研究方向为自身免疫性肝病、肝硬化的诊治,(电子信箱)zhy920324@163.com。

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
单药组($n=57$)	8/49	45.8 ± 12.3	23.5 ± 3.3	3.0 ± 1.4
联合组($n=61$)	9/52	46.9 ± 11.8	24.7 ± 4.2	2.8 ± 1.1
χ^2/t 值	0.012	0.496	1.718	0.866
P 值	0.911	0.621	0.089	0.388

断标准^[6];治疗前3个月内无UDCA或SIL用药史;无研究用药禁忌证;临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会审批(批件号为京佑科伦字[2020]110号),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:病毒性、药物性、酒精性、脂肪性肝损伤;合并严重基础疾病;依从性差,无法按研究需要参与治疗;合并精神疾病;不能配合研究。

病例选择与分组:选取我院2020年5月至2022年8月收治的PBC患者118例,按用药方案的不同分为单药组(57例)和联合组(61例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

单药组患者口服UDCA胶囊(安士制药<中山>有限公司,国药准字H20213697,规格为每粒250 mg)15 mg/(kg·d),每天3次,餐后用药。联合组患者在单药组治疗基础上加用SIL胶囊(天津天士力圣特制药有限公司,国药准字H20040299,规格为每粒35 mg),每天3次,每次70 mg。两组均治疗24周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肝功能指标。取患者的空腹静脉血

5 mL,离心(转速为3 000 r/min)10 min,取上清液,采用SK6100型全自动生化分析仪(深圳市盛信康科技有限公司)检测总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)。2)血清肝纤维化指标。采用放射免疫法检测Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN)及透明质酸酶(HA)水平,检测仪器为GC-2016型 γ 放射免疫计数器(安徽中科中佳科学仪器有限公司)。3)安全性。记录患者治疗期间皮疹、瘙痒、胃肠道不适等不良反应的发生情况。

疗效判定:显效,临床症状消失,肝功能恢复正常;有效,临床症状好转,肝功能指标较治疗前下降超过50%或低于上限值2倍;无效,临床症状及体征无明显变化,肝功能指标无改善或恶化。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。符合正态性分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.2 Comparison of liver function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	TBil(μ mol/L)		ALT(U/L)		ALP(U/L)		GGT(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组($n=57$)	38.27 ± 9.84	30.22 ± 6.52*	57.45 ± 9.48	42.83 ± 5.30*	299.25 ± 48.17	131.84 ± 33.72*	176.84 ± 20.97	121.75 ± 18.65*
联合组($n=61$)	37.82 ± 8.16	24.80 ± 4.17*	56.96 ± 10.13	29.14 ± 6.77*	297.54 ± 50.45	100.69 ± 23.64*	177.57 ± 21.56	86.48 ± 15.79*
t 值	0.271	5.415	0.271	12.173	0.188	5.841	0.186	11.112
P 值	0.787	<0.001	0.787	<0.001	0.851	<0.001	0.853	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表3同。

Note:Compared with those before treatment,* $P<0.05$ (for Tab.2 - 3).

表3 两组患者血清肝纤维化指标比较($\bar{X} \pm s$, μ g/L)

Tab.3 Comparison of serum liver fibrosis indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, μ g/L)

组别	PCⅢ		Ⅳ-C		LN		HA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组($n=57$)	212.85 ± 47.13	167.94 ± 43.28*	177.11 ± 42.85	149.32 ± 30.13*	174.24 ± 45.48	156.96 ± 29.70*	225.79 ± 61.53	165.38 ± 40.24*
联合组($n=61$)	211.36 ± 50.33	136.85 ± 31.57*	175.33 ± 46.21	125.13 ± 19.57*	176.53 ± 44.89	152.94 ± 20.53*	226.93 ± 60.47	118.80 ± 28.49*
t 值	0.166	4.479	0.217	5.205	0.275	0.856	0.102	7.294
P 值	0.869	<0.001	0.829	<0.001	0.784	0.394	0.919	<0.001

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
单药组(n = 57)	11(19.30)	30(52.63)	16(28.07)	41(71.93)
联合组(n = 61)	32(52.46)	26(42.62)	3(4.92)	58(95.08)
χ^2 值	11.692			
P值	< 0.001			

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	皮疹	瘙痒	胃肠道不适	合计
单药组(n = 57)	3(5.26)	3(5.26)	2(3.51)	8(14.04)
联合组(n = 61)	3(4.92)	2(3.28)	8(13.11)	13(21.31)
χ^2 值	1.066			
P值	0.302			

3 讨论

PBC起病隐匿,无早期典型症状,疾病发展分为临床前期、无症状期、症状期和失代偿期。临床前期与无症状期,患者均无明显临床症状,不易引起注意;症状期,患者会逐步出现皮肤瘙痒、乏力等症状^[7]。相关研究表明,PBC患者进入症状期后的平均生存时间为5~8年,且并发症门静脉高压的10年内发生率为10%~20%^[6]。失代偿期患者将会出现消化道出血、腹水、肝功能衰竭等恶性并发症,加速终末期进程,严重威胁患者的生命质量^[8]。

UDCA是治疗PBC的首选药物,可在肝脏被有效吸收,并发挥其自身的免疫调节、抗炎性反应、抗氧化等作用,显著改变PBC自然病史进程^[9-11]。UDCA可改善胆汁淤积的肝细胞分泌疏水性胆酸的能力,在降低肝细胞内源性疏水性胆酸浓度的同时,抑制胆汁酸吸收和促进胆汁酸排泄,起到促进胆汁转运、保护肝细胞、免疫调节等作用,最终达到减轻胆汁淤积、延缓门静脉高压进展的目的^[12]。但UDCA用药存在生物化学不完全应答的缺点,仅对有生物化学应答的PBC患者有效。动物实验研究发现,SIL可能通过介导骨形态发生蛋白9/SMAD(BMP9/SMAD)信号通路,缓解博来霉素诱导的肺功能损伤模型小鼠的肺纤维化和氧化应激,从而修复损伤的肺功能^[13]。刘俊平等^[14]研究认为,SIL可保护肝功能,抑制肝纤维化,减轻氧化应激损伤和炎症反应,作用机制可能与调控Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路有关。UDCA联合SIL,可在PBC患者对单用UDCA生物化学不完全应答的情况下,通过SIL的作用机制,保证疗效下限,抑制病情发展。

本研究结果显示,联合组患者总有效率显著高于单药组($P < 0.05$),治疗无效患者有13例存在生物化学

应答欠佳的情况,提示SIL联合UDCA可有效降低单用UDCA应答欠佳的风险,提高临床疗效^[15]。治疗后,联合组患者的TBiL,ALT,ALP,GGT水平均显著低于单药组,提示联合用药的化学应答效果更佳,与巩小琳等^[16]的研究结果基本一致。联合组患者治疗后的PCⅢ,Ⅳ-C,HA均显著低于单药组,与文献^[17-18]的研究结果一致,提示联合用药可抑制肝硬化进程。联合组患者不良反应发生率高于单药组,但组间无显著差异,且不良反应程度较轻,提示UDCA联合SIL的安全性良好。

综上所述,SIL联合UDCA治疗PBC的临床疗效良好,可改善患者的肝功能指标及肝纤维化指标,且安全性良好。

参考文献

[1] 徐 艳,于秉楠,武 剑. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者自身免疫性甲状腺疾病流行率调查[J]. 实用肝脏病杂志,2022,25(1):42-45.

[2] TANAKA A. Current understanding of primary biliary cholangitis[J]. Clin Mol Hepatol,2021,27(1):1-21.

[3] 刘 欣,延 威,赵 雨. ApoB/ApoA1/25-(OH)D 预测原发性胆汁性肝硬化病情的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(2):66-71.

[4] SORET PA, CHAZOUILÈRES O, CORPECHOT C. Cholangite biliaire primitive[J]. Rev Prat,2021,71(8):885-891.

[5] 南 然,李宜璇. 清肝化湿活血汤联合水飞蓟宾胶囊对酒精性肝病患者肝纤维化指标的影响[J]. 实用医学杂志,2022,38(8):1022-1026.

[6] GARRIDO I, LIBERAL R, CARDOSO MJ, et al. The impact of undiagnosed primary biliary cholangitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2021,33(15):e1027-e1031.

[7] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 肝脏,2015,20(12):960-968.

[8] 尤 红,段维佳,李淑香,等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(1):35-41.

[9] 王 瑛,袁鹤立,赵 利,等. 清热利胆自拟方联合熊去氧胆酸对原发性胆汁性胆管炎患者肝功能、免疫功能及炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(15):1606-1610.

[10] 黄桂芳,杨晋辉. 自身抗体与熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎生化应答的关系探讨[J]. 解放军医学杂志,2022,47(2):143-149.

[11] 蔡 明,徐 倩,乔金为,等. 高效液相色谱-蒸发光散射法测定熊去氧胆酸及杂质熊去氧胆酸含量[J]. 中国药业,2020,29(15):55-57.

[12] 孙雪林,徐文峰,胡 欣. 熊去氧胆酸的杂质控制研究进展[J]. 中国药房,2022,33(21):2681-2684.

[13] 宋政炜,陈敏捷,陈 飞,等. 法尼酯X受体在肝胆胰恶性