

水飞蓟宾胶囊治疗代谢综合征相关脂肪性肝病30例

阮建文, 杨京

阮建文, 杨京, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

卫生部科技发展中心基金资助项目, No. W200801006

通讯作者: 杨京, 教授, 550004, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院感染科. yangjing-107@126.com

收稿日期: 2010-06-29 修回日期: 2010-08-17

接受日期: 2010-08-24 在线出版日期: 2010-10-18

Efficacy of Silibin capsules in the treatment of metabolism syndrome-related fatty liver disease: an analysis of 30 cases

Jian-Wen Ruan, Jing Yang

Jian-Wen Ruan, Jing Yang, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: the Foundation of Development Center for Medical Science and Technology of Ministry of Health, No. W200801006

Correspondence to: Professor Jing Yang, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. yangjing-107@126.com

Received: 2010-06-29 Revised: 2010-08-17

Accepted: 2010-08-24 Published online: 2010-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of Silibin capsules in the treatment of metabolism syndrome (MS)-related fatty liver disease (FLD).

METHODS: An open, randomized, controlled clinical study was carried out. A total of 60 patients were divided into two groups: control group and trial group. The life style of every subject was intervened to exercise for 40 min every day for 5 d every week. In addition, the subjects of the trial group were treated with Silibin capsules at a dose of 70 mg three times daily. The therapeutic effects were evaluated by examining serum enzymes, body mass index, waist circumference, and sonographic grade of fatty liver.

RESULTS: A significant improvement in serum enzymes, body mass index, waist circumference was achieved in the two groups at 12 and 24 weeks after exercise intervention compared with baseline values ($P < 0.01$). However, the improvement in serum enzymes was more significant in the trial

group than in the control group. Although the degree of fatty liver was improved obviously in both two groups, a more significant improvement was noted in the trial group than in the control group.

CONCLUSION: Silibin capsules exert significant effects against FLD by improving liver function.

Key Words: Metabolism syndrome; Fatty liver disease; Silibin; Treatment

Ruan JW, Yang J. Efficacy of Silibin capsules in the treatment of metabolism syndrome-related fatty liver disease: an analysis of 30 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3151-3154

摘要

目的: 探讨水飞蓟宾胶囊治疗代谢综合征相关脂肪肝的疗效。

方法: 采用开放、随机、对照试验将60例代谢综合征相关脂肪肝患者随机分为试验组30例和对照组30例; 试验组进行生活方式干预(健康教育+饮食+运动)、口服水飞蓟宾胶囊70 mg, 每日3次, 对照组进行生活方式干预(健康教育+饮食+运动); 根据治疗前、治疗12 wk和治疗24 wk时的血清酶学(ALT、AST)、人体质量指数(BMI)、腰围、肝脏B超的影像变化, 评估水飞蓟宾胶囊的疗效。

结果: 试验组和对照组治疗12 wk、24 wk时的血清酶学(ALT、AST)、腰围及BMI均较治疗前明显下降($P < 0.01$); 治疗12 wk、24 wk时血清酶学(ALT、AST)试验组下降较对照组明显。治疗前与治疗24 wk时肝脏B超影像检查结果比较表明, 试验组和对照组治疗24 wk时脂肪肝的程度均较治疗前有明显的改善, 但试验组较对照组更加明显。

结论: 水飞蓟宾胶囊治疗代谢综合征相关脂肪肝有良好的疗效, 使血清酶学(ALT、AST)下降, 改善肝内脂肪沉积。

关键词: 代谢综合征; 脂肪肝; 水飞蓟宾; 治疗

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. *世界华人消化杂志* 2010; 18(29): 3151-3154

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3151.asp>

■背景资料

随着肥胖和代谢综合征全球化, 非酒精性脂肪性肝病已成为全球关注的公共健康问题, 代谢综合征相关脂肪肝病患病数也不断增加。

■同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

■研发前沿

目前,很多学者认为NAFLD的发病与胰岛素抵抗密切相关,甚至有学者认为NAFLD是在胰岛素抵抗的基础上产生,怎样改善胰岛素抵抗,怎样改善肝脏脂肪沉积,是一个亟待解决的课题。

0 引言

随着肥胖和代谢综合征全球化的流行趋势,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球关注的公共健康问题。研究表明,NAFLD的发病与胰岛素抵抗及遗传易感性有密切联系^[1]。代谢综合征是以胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症为基础的临床综合征;其临床疾病谱为:动脉粥样硬化性心血管疾病、高血压、多囊卵巢综合征和NAFLD,目前认为该疾病谱仍在进一步扩大^[2]。代谢综合征相关脂肪肝是在胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症的基础上形成,是NAFLD的主要组成成分。随着肥胖和代谢综合征患病率的升高,代谢综合征相关脂肪肝患者数也不断增加。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-04/2009-10贵阳医学院附属医院门诊和住院代谢综合征相关脂肪肝患者60例,其中男48例、女12例,年龄22-78岁,体质指数(body mass index, BMI)26.2 kg/m²±2.6 kg/m²。随机分成试验组30例和对照组30例,试验组男23例,女7例,年龄43.9岁±21.4岁;对照组男25例,女5例,年龄43.3±26.4岁。水飞蓟宾胶囊(商品名:水林佳)由天津天士力制药股份有限公司生产。入选标准:(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量每周男性<140 g(女性<70 g);(2)除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)存在代谢综合征(改良的美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第3次指南(NCEP-ATPIII)标准^[3]);(4)谷丙转氨酶>40 U/L;(5)影像学表现符合弥漫性脂肪肝诊断标准。排除标准:(1)有其他导致肝功能异常原因;(2)肝硬化患者;(3)先天、溶血、梗阻性黄疸患者;(4)严重肝肾功能不良者。

1.2 方法 试验组进行生活方式干预(健康教育+饮食+运动):每天锻炼40 min,每周至少5 d,运动类型为有氧运动(慢跑、快走、体操、游泳、跳舞等),要求运动强度达到最大耗氧量的50%-70%;饮食结构要均衡,减少高热量、高脂肪摄入;口服水飞蓟宾胶囊24 wk,每次70 mg,每天3次。对照组进行生活方式干预(健康教育+饮食+运动)。试验组与对照组在试验开始前测身高、体重、腰围、血压、ALT、AST、GGT、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、TG、高密度胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肝脏B超并询问疾病史,告知药物使用方法,饮食运动治疗要求;以后患者每2 wk就诊1次,询问饮食、运动治疗情况;每4 wk测ALT、

表 1 试验组和对照组在治疗前、后血清ALT的变化 ($n = 30$, U/L, mean ± SD)

分组	治疗前	治疗12 wk	治疗24 wk
试验组	92.07 ± 30.12	57.08 ± 25.56 ^b	36.82 ± 10.73 ^b
对照组	85.18 ± 26.62	73.56 ± 23.45 ^b	58.48 ± 15.65 ^b
<i>t</i> 值	0.860	2.671	7.267
<i>P</i> 值	0.397	0.012	0.000

^b*P*<0.01 vs 同组治疗前。

表 2 试验组和对照组在治疗前、后血清AST的变化 ($n = 30$, U/L, mean ± SD)

分组	治疗前	治疗12 wk	治疗24 wk
试验组	59.26 ± 19.12	38.96 ± 10.19 ^b	33.12 ± 7.54 ^b
对照组	56.76 ± 26.33	48.74 ± 16.91 ^b	41.75 ± 14.23 ^b
<i>t</i> 值	0.377	2.642	2.883
<i>P</i> 值	0.709	0.013	0.007

^b*P*<0.01 vs 同组治疗前。

AST、GGT 1次;每12 wk测FPG、TG、HDL-C、肝脏B超、体重、腰围1次。入选病例均在知情同意下进行临床观察。按脂肪肝B超声像图分级标准^[4],下降1级及以上为好转。

统计学处理 计量资料参数以mean±SD表示,采用*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验;*P*<0.05有统计学意义。用SPSS17.0软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 试验组和对照组在治疗前、治疗12、24 wk时肝功能指标的变化 试验组和对照组治疗12、24 wk与治疗前相比较,血清ALT与AST下降水平差异均有统计学意义(*P*<0.01);组间分析发现,治疗12、24 wk时血清ALT与AST水平,在试验组与对照组间相比较,差异也有统计学意义,其中12、24 wk时差异显著(*P*<0.01,表1,2)。

2.2 试验组和对照组治疗前与治疗24 wk B超声影像变化 试验组治疗24 wk时肝脏B超声影像学显示的脂肪变性好转率为56.7%,而对照组仅30.0%,脂肪变性好转率在试验组与对照组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。试验组与对照组在24 wk观察过程中,均未出现脂肪变性加重的病例(表3,4)。

2.3 试验组和对照组治疗前与治疗24 wk BMI和腰围变化 试验组和对照组经过治疗24 wk时BMI、腰围均有所下降,且治疗前、后比较差异有统计学意义(*P*<0.01),但两组间比较差异无统

■创新盘点

本文避开NAFLD的发病与胰岛素抵抗关系的争论,研究的是代谢综合征相关脂肪肝患者;观察水飞蓟宾胶囊治疗代谢综合征相关脂肪肝的酶学、BMI、腰围、肝脏脂肪沉积的变化;观察饮食运动治疗代谢综合征相关脂肪肝的酶学、BMI、腰围、肝脏脂肪沉积的变化;推断水飞蓟宾胶囊对胰岛素抵抗的影响,饮食运动对胰岛素抵抗的影响。

表 3 试验组和对照组在治疗前、后肝脏B超影像学变化 ($n = 30$)

分组	治疗前			治疗24 wk			
	轻	中	重	轻	中	重	未见
试验组	9	17	4	17	8	1	4
对照组	7	22	1	13	16	0	1

表 4 试验组和对照组在治疗24 wk时B超影像学变化 $n(\%)$

分组	好转	无变化	恶化
试验组	17(56.7)	13(43.3)	0(0.00)
对照组	9(30.0)	21(70.0)	0(0.00)
t 值	4.344		
P 值	0.034		

计学意义($P > 0.05$, 表5, 6).

3 讨论

NAFLD是指除酒精和其他明确的损肝因素所引起的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化, 胰岛素抵抗和遗传易感性与其发病关系密切。目前, NAFLD病因分为胰岛素抵抗、药物、脂质紊乱、毒物中毒、减重、特发性。代谢综合征相关脂肪肝是NAFLD的一部分, 胰岛素抵抗是代谢综合征相关脂肪肝脂肪沉积的病理生理基础。遗传、肥胖、缺乏运动是胰岛素抵抗形成基本原因。

水飞蓟宾是从菊科药用植物水飞蓟种子中提取出来的黄酮类化合物。水飞蓟宾胶囊是水飞蓟宾与磷脂酰胆碱的复合物制剂。与磷脂酰胆碱络合后, 水飞蓟宾的体内吸收与生物利用度显著提高, 并与磷脂酰胆碱在抗脂质过氧化、保护肝细胞膜、维持细胞膜的流动性方面起协同作用。

本研究试验组和对照组治疗后比较, 试验组ALT、AST的下降作用更明显。水飞蓟宾是良好的抗氧化剂, 他可以抑制活性氧簇的产生, 清除次氯酸、保护肝细胞^[5-9]; 体外细胞培养试验表明, 水飞蓟宾可以抑制小鼠库普弗细胞合成(O_2^-)、NO、白细胞三烯 B_4 合成^[10]。活性氧簇、次氯酸是细胞内的强氧化剂, 是组织损伤、炎症、细胞凋亡的起始环节之一, 参与清除异物、微生物。水飞蓟宾胶囊通过减少细胞内活性氧簇、次氯酸, 从而具有良好的抗氧化、保护肝细胞、抑制炎症的作用。必需磷脂(essential phos-

表 5 试验组和对照组在治疗前、后BMI的变化 ($n = 30$, kg/m^2 , mean \pm SD)

分组	治疗前	治疗24 wk
试验组	26.214 \pm 2.594	25.066 \pm 2.426 ^b
对照组	27.086 \pm 2.329	26.104 \pm 2.161 ^b
t 值	1.362	1.708
P 值	0.184	0.098

^b $P < 0.01$ vs 同组治疗前。

表 6 试验组和对照组在治疗前、后腰围的变化 ($n = 30$, cm, mean \pm SD)

分组	治疗前	治疗24 wk
试验组	93.093 \pm 8.689	91.482 \pm 8.608 ^b
对照组	95.389 \pm 8.802	93.630 \pm 7.791 ^b
t 值	0.897	0.904
P 值	0.378	0.374

^b $P < 0.01$ vs 同组治疗前。

pholipids, EPL)是人体细胞和组织膜系统的基本成分。细胞膜的损伤是细胞损伤的中心环节, EPL是细胞膜的基本成分, 水飞蓟宾胶囊中的EPL及时补充肝细胞膜氧化、丢失的磷脂, 起着稳定肝细胞膜的作用, 阻断了肝细胞损伤中心环节, 增强了水飞蓟宾胶囊的保肝作用。我们研究中试验组ALT、AST的下降明显, 也进一步证实了水飞蓟宾胶囊对代谢综合征相关脂肪肝有良好的保肝、抗炎作用。

本研究中对照组ALT、AST在饮食控制、运动治疗前后也有明显好转, 对照组治疗12、24 wk与治疗前比较差异均有统计学意义。代谢综合征相关脂肪肝的中心环节为胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗是在遗传基础上, 生活习惯和特定环境下诱发形成。肥胖是不良生活习惯和/或特定的环境下产生。肥胖本身是慢性炎症过程, 这种慢性炎症过程加重胰岛素抵抗^[11], 所以减轻体质量是改善胰岛素抵抗的关键环节。减轻体质量与运动、饮食有着密切的关系。通过控制饮食、体育锻炼可以减轻胰岛素抵抗。本试验对照组ALT、AST在饮食、运动治疗后, ALT、AST均有明显下降。说明通过饮食控制、运动减轻了体质量, 改善了胰岛素抵抗, 减轻了肝脏脂肪沉积, 也就减轻了肝脏的炎症损伤。ALT、AST、GGT的水平升高与胰岛素抵抗具有相关性在其他研究得到进一步证明^[12,13]。

通过B超观察肝脏脂肪的变化, 治疗24 wk

■应用要点

本文初步探讨了水飞蓟宾胶囊治疗代谢综合征相关脂肪肝的酶学、BMI、腰围、肝脏脂肪沉积的变化, 可以用水飞蓟宾胶囊治疗相关患者。

■同行评价

本文学术价值较好, 设计合理, 结果可靠, 有一定的实践指导意义。

试验组与对照组的好转率相比较, 差异有统计学意义。有试验表明水飞蓟宾抑制胆固醇调节元件结合蛋白-1C(sterol receptor binding protein 1 -c, SREBP-1c)基因表达, 还可以抑制脂肪合成相关的酶的基因表达^[14]。过度表达SREBP-1c的转基因小鼠会增加体内脂肪生成和肝脏脂肪沉积^[15]。而胰岛素可以通过SREBP-1c激活脂肪合成相关酶^[16]。总的来说, NAFLD肝脏脂肪沉积来源于饮食中的脂质或肝细胞从头合成或脂肪细胞的脂肪分解, 任何途径的代谢异常会导致肝脏的脂肪沉积^[17]; 水飞蓟宾可能可以通过抑制SREBP-1c和脂肪合成的相关酶的基因表达, 干扰肝脏内的脂质代谢, 减轻肝脏脂肪沉积。通过B超观察肝脏脂肪沉积, 试验组治疗后17例肝脏脂肪沉积下降了1个等级及以上, 而对照组只有9例; 试验组较对照组肝脏脂肪沉积有明显改善。证实了水飞蓟宾有干扰肝脏脂质代谢作用, 可以减轻肝脏脂肪沉积^[18]。相类似的结果也在其他研究中得到证实^[19-21]。

治疗前和治疗24 wk时试验组与对照组BMI、腰围差异无统计学意义, 而各组治疗前与治疗24 wk时相比较BMI、腰围差异均有统计学意义, 表明水飞蓟宾对身高、体质量本身无影响, 但是运动、饮食、纠正不良生活习性后, 体质量减轻, 胰岛素抵抗改善, 所以BMI、腰围也就下降了。尽管中心性肥胖与胰岛素抵抗较BMI更加密切相关, 但是不同种族的中心型肥胖的标准差异较大, 而且腰围的测量误差较大, 所以腰围的临床应用不如BMI准确。

本研究是针对代谢综合征合并脂肪肝的相关研究, 受试者的饮食控制、运动是在我们指导下完成的, 肝脏B超主观性强, 与操作者有较大关联, 研究中均为高年资医生操作。进一步研究可以用CT或MR观察肝脏脂肪变化, 还可以用胰岛素敏感性评估稳态模式评估公式-HOMA IR(空腹血糖×空腹胰岛素/225)和胰岛素抵抗综合估测组织处置血糖能力用高胰岛素正糖钳夹技术, 评价水飞蓟宾治疗与胰岛素抵抗的关系。

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学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(2010年修订版). 中华肝病杂志 2010; 18: 163-166
- 2 American Colleges of Endocrinology. ACE position statement: Insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 240-252
- 3 范建高, 蔡晓波. 亚太地区非酒精性脂肪性肝病诊断与治疗共识简介. *药品评价* 2007; 4: 80-81
- 4 姚宗歌. 非酒精性脂肪性肝病超声诊断. *中国医师进修杂志* 2010; 33: 4-6
- 5 Detaille D, Sanchez C, Sanz N, Lopez-Novoa JM,

- Leverve X, El-Mir MY. Interrelation between the inhibition of glycolytic flux by silibinin and the lowering of mitochondrial ROS production in perfused rat hepatocytes. *Life Sci* 2008; 82: 1070-1076
- 6 Dehmlow C, Murawski N, de Groot H. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci* 1996; 58: 1591-1600
- 7 Mira L, Silva M, Manso CF. Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 753-759
- 8 Lettéron P, Labbe G, Degott C, Berson A, Fromenty B, Delaforge M, Larrey D, Pessayre D. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. Evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 2027-2034
- 9 Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001; 61: 2035-2063
- 10 Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology* 1996; 23: 749-754
- 11 苏磊, 修玲玲, 肖海鹏. 炎症反应-肥胖和胰岛素抵抗的重要特征. *国际内分泌代谢杂志* 2008; 28: 410-412
- 12 Hanley AJ, Wagenknecht LE, Festa A, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Alanine aminotransferase and directly measured insulin sensitivity in a multiethnic cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1819-1827
- 13 Wallace TM, Utzschneider KM, Tong J, Carr DB, Zraika S, Bankson DD, Knopp RH, Kahn SE. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat. *Diabetes Care* 2007; 30: 2673-2678
- 14 Ka SO, Kim KA, Kwon KB, Park JW, Park BH. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway. *Int J Mol Med* 2009; 23: 633-637
- 15 Shimano H, Horton JD, Shimomura I, Hammer RE, Brown MS, Goldstein JL. Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers of transgenic mice and in cultured cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 846-854
- 16 Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1139-1142
- 17 Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761
- 18 Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001; 15: 465-489
- 19 鲁晓岚, 董蕾, 张宽学, 王进海, 龚均, 张军, 延华. 水飞蓟宾治疗脂肪肝的疗效观察. *实用肝病杂志* 2008; 11: 398-400
- 20 段钟平, 朱跃科, 陈煜, 单晶, 刘芳, 周莉, 谢贤春, 王宝恩, 王融冰, 陈红, 辛绍杰. 水飞蓟宾磷脂复合物防治脂肪肝的动物试验与临床观察. *实用肝病杂志* 2008; 11: 218-222
- 21 王宝恩, 谢贤春, 段钟平, 崔振宇, 王融冰, 辛绍杰, 朱跃科, 武志明, 刘芳, 赵军, 颜迎春, 陈红. 水飞蓟宾磷脂复合物治疗脂肪肝临床对照研究. *药品评价* 2007; 4: 68-70