

水飞蓟制剂肝病临床应用专家共识

水飞蓟制剂肝病临床应用专家委员会

【摘要】 随着水飞蓟制剂循证医学证据的积累,水飞蓟制剂已被多部肝病诊疗指南列为抗炎保肝治疗药物。但限于篇幅,上述指南均未就水飞蓟制剂的具体临床应用展开论述,也未能给出详尽的循证医学证据。为此,我们根据临床水飞蓟制剂在各种肝病临床应用的结果作为循证医学的证据,参照肝病治疗、诊疗各项指南和共识,结合肝病治疗的发展趋势,讨论并撰写本专家共识,以期临床医生进一步提供更为可靠的用药依据。

【关键词】 水飞蓟素;保肝;专家共识

Experts consensus on silymarin therapy in patients with liver diseases *Committee of experts on silymarin therapy in patients with liver diseases*

【Abstract】 Clinical studies showed silymarin agents are effective in liver protection in patients with liver disease and silymarin agents are recommended in several Chinese guidelines in complementary management of different liver diseases. Yet, comprehensive review of data about silymarin agents is needed to provide specific recommendation in management of different liver diseases. The committee of silymarin therapy in patients with liver diseases published the consensus on silymarin therapy in patients with liver diseases to standardize the clinical silymarin therapy in complementary therapy of liver diseases.

【Key words】 Silymarin; Hepatoprotective; Expert consensus

水飞蓟 (*silybum marianum L. Gaertn*) 是菊科水飞蓟属草本植物,原产于南欧、北非。水飞蓟是一种欧洲民间草药,早在公元前四世纪西方就将其提取物用于肝胆疾病的治疗^[1-3]。

水飞蓟素 (silymarin) 是从水飞蓟种子中提取的一种新型黄酮类化合物,主要成分有水飞蓟宾 (silybin/silibinin)、异水飞蓟宾 (isosilybin)、水飞蓟宁 (silydianin) 和水飞蓟亭 (silychristin) 等^[4-5]。其中,以水飞蓟宾含量最高,生物学活性也最强。基础和临床研究证实,水飞蓟宾具有保肝、抗炎、免疫调节、降血脂和抗氧化等作用^[6-9],因此被世界各国广泛应用于各种肝脏疾病的治疗中。

随着水飞蓟制剂循证医学证据的积累,水飞蓟制剂已被中国《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010)》、《酒精性肝病诊疗指南(2010)》、《药物性肝损伤诊治指南(2015)》和《肝脏炎症及其防治专家共识》^[10-13]等多部肝病诊疗指南列为抗炎保肝治疗药物。但限于篇幅,上述指南均未就

水飞蓟制剂的具体临床应用展开论述,也未能给出详尽的循证医学证据。为此,我们根据临床水飞蓟制剂在各种肝病临床应用的结果作为循证医学的证据,参照肝病治疗、诊疗各项指南和共识,结合肝病治疗发展趋势,讨论并撰写本专家共识,以期临床医生进一步提供更为可靠的用药依据。

一、药理作用特点

动物实验证实,水飞蓟制剂对于由四氯化碳、半乳糖胺、醇类和其他肝毒素造成的肝损害具有保护作用,也能改善非酒精性脂肪性肝病的病理学改变^[14]。水飞蓟素的保肝作用机制概括如下:

1. 抗氧化作用:水飞蓟素可通过抗脂质过氧化反应,维持细胞膜的流动性,从而保护肝细胞膜^[15];也可以抑制中性粒细胞的超氧阴离子释放,来降低炎症细胞所致的肝细胞损伤^[16]。还有研究显示,水飞蓟宾能够增加慢性酒精性肝病小鼠体内淋巴细胞中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的表达,从而起到抗氧化作用^[17]。而且,也有研究报道,水飞蓟宾可以降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等氧化物质的产生^[18-19]。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.05.002

基金项目:北京市医院管理局扬帆计划项目(肝炎专业)(No. ZYLX201402);登峰计划项目(肝病专业)(No. DFL20151701)

2. 抗炎作用: 水飞蓟宾可降低多种前炎症细胞因子水平, 如: IL-8、IL-6、MCP-1和TNF- α , 从而发挥抗炎作用^[20-24]。该效应是通过抑制IKK- β 以及p50、p65活性, 从而抑制NF- κ B作用来实现的^[25-26]。

3. 抗肝纤维化作用: 多项研究证实, 水飞蓟素通过抗氧化和直接抑制各种细胞因子对肝星状细胞(HSC)的激活, 实现抗纤维化作用^[23, 27]。

4. 降脂作用: 小鼠实验证实, 水飞蓟宾可降低肝脏内甘油三酯(TG)含量和血清TG、总胆固醇(TCh)水平^[16, 25]。而且这些动物实验结果也显示, 应用水飞蓟宾干预后, 其肝脏病理学方面(如脂肪变、炎症、肝细胞气球样变)均有不同程度的改善^[28-29]。也有研究提示, 该药可降低受试动物的体重^[30]。

二、药物代谢动力学特点

健康志愿者单剂量口服水飞蓟宾70、140和280 mg的药代动力学参数 C_{max} (ng/ml)分别为1 551.9 \pm 871.2、2 052.8 \pm 1056.7、3 946.9 \pm 1 864.9; AUC 0-11 h (ng/ml·h)分别为1 760.2 \pm 604.0、2 670.1 \pm 801.5、5 257.7 \pm 1 555.2; AUC 0~ ∞ (ng/ml·h)分别为1 783.8 \pm 605.7、2 708.6 \pm 804.1、5 329.2 \pm 1 545.1; 在3个剂量组下, 水飞蓟宾的AUC 0~11 h和 C_{max} 与给药剂量均呈线性相关($r=0.9686$, $P < 0.20$; $r=0.9625$, $P < 0.20$)^[31]。健康人口服水飞蓟宾卵磷脂复合物360 mg(以水飞蓟宾计)后, 游离血药浓度峰值(298 \pm 96) ng/ml, 峰时间为(1.6 \pm 0.3) h, 血中的平均残留时间为(3.6 \pm 0.4) h, AUC (0-12 h)为(881 \pm 207) ng·ml⁻¹·h⁻¹。与普通水飞蓟宾制剂相比, 由水飞蓟宾与磷脂酰胆碱络合而成的复合物口服吸收好, 生物利用度显著提高, 活性增强, 耐受性好, 具有肝脏靶向性^[32]。

水飞蓟宾口服吸收以后迅速到达肝脏, 在肝脏中代谢后分布于胆汁中, 经胆汁排泄。在体内经I和II相代谢, 其中II相代谢为其主要代谢途径。其主要代谢产物为磺酸化和葡萄糖醛酸化代谢物。人口服后体内可检测到产物有水飞蓟宾单葡萄糖醛酸化代谢产物、双葡萄糖醛酸化代谢产物、单磺酸化代谢产物、葡萄糖-磺酸化代谢产物和O-去甲基水飞蓟宾葡萄糖醛酸化代谢产物^[33]。

三、临床使用建议

一系列随机对照临床研究为临床医生应用水飞蓟制剂进行保肝治疗提供了丰富的循证医学证据, 纳入研究的人群包括非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤以及慢性病毒性肝炎患者。

(一) 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)

《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(2010

版)建议, NAFLD治疗措施为综合治疗, 方案包括辅以保肝、抗炎和抗纤维化类药物。

一项纳入64例NASH患者的随机对照临床研究显示, 接受水飞蓟素210 mg/d治疗8周的试验组($n=33$)患者较应用安慰剂的对照组($n=31$)患者在肝脏酶学指标方面得到显著改善; 两组患者血清ALT水平在治疗前后分别为(91.3 \pm 21.3) U/L、(38.4 \pm 11.8) U/L(试验组)和(84.6 \pm 23.3) U/L、(52.3 \pm 29.0) U/L($P=0.038$)^[34]。另一项随机对照研究比较了二甲双胍、吡格列酮和水飞蓟素对NAFLD的疗效。该研究共纳入66例NAFLD患者, 随机分为3组, 每组22例, 分别给予上述药物治疗8周。治疗后, 3组患者的空腹血糖、血脂、ALT、AST、血清胰岛素水平以及HOMA指数均较治疗前有显著降低($P < 0.01$), 其中水飞蓟素治疗组的AST和ALT下降幅度最大^[35]。

多项研究显示, 水飞蓟素联合维生素E治疗NAFLD, 还能为患者带来胰岛素抵抗和肝脏病理学方面的改善。一项双盲、随机、安慰剂对照试验评估维生素E、磷脂酰胆碱、水飞蓟宾复合物治疗非酒精性脂肪性肝病的效果。该试验共纳入179例患者, 按照1:1比例随机分配至试验组和对照组, 维生素E、磷脂酰胆碱、水飞蓟宾复合物治疗组患者不仅在肝酶血浆水平、HOMA和肝脏组织学等方面较安慰剂组有显著改善, 而且身体质量指数(BMI)达标率为15%, 亦显著高于安慰剂组(2.1%, $P < 0.01$)^[36]。另有随机对照研究选取36名经皮肝组织活检确诊的NAFLD患者, 所有患者被随机分为两组: I组患者: 水飞蓟素加维生素E治疗+调整为低热量饮食的生活方式(1 520cal, 碳水化合物52%, 脂质25%, 蛋白质23%)+锻炼3个月, II组患者仅低热量饮食; 结果显示, 水飞蓟素加维生素E和低热量饮食能够改善肝功能指标和非侵入性的NAFLD指数, 提示水飞蓟素可作为一种辅助治疗NAFLD的药物^[37]。Federico等^[38]也在随机对照研究中发现水飞蓟素、维生素E、磷脂复合物可改善NAFLD患者的胰岛素抵抗。

此外, 水飞蓟宾胶囊联合阿昔莫司胶囊^[39]、洛伐他汀^[40]等药物治疗非酒精性脂肪性肝病, 在改善患者临床症状、肝功能、血脂及超声影像等方面疗效确切, 安全性良好。

推荐意见1: 水飞蓟制剂可有效改善肝功能异常的非酒精性脂肪性肝病患者的肝脏酶学指标。

推荐意见2: 水飞蓟制剂与二甲双胍、吡格列酮、维生素E、阿昔莫司、洛伐他汀等药物的联合

治疗方案对可改善非酒精性脂肪性肝病患者的胰岛素抵抗和肝病理学病变。

(二) 酒精性肝病 (ALD)

《酒精性肝病诊疗指南》(2010版)建议, ALD治疗原则: 戒酒和营养支持, 减轻酒精性肝病的严重程度; 改善已存在的继发性营养不良和对症治疗酒精性肝硬化及其并发症。

现已发表的5项应用水飞蓟素治疗ALD的临床研究, 共纳入600余例酒精性肝硬化患者。结果显示, 经过均数为41个月的治疗后, 水飞蓟治疗组患者的4年累计生存率显著高于安慰剂组 ($P = 0.036$), 且亚组分析提示水飞蓟素对酒精性肝硬化的疗效与肝病的严重程度无关^[18, 41-44]。

推荐意见3: 水飞蓟制剂可有效治疗酒精性肝病, 对于改善酒精性肝硬化患者的生活质量, 延长生存时间具有重要意义。

(三) 药物性肝损伤

多项研究证实水飞蓟素能够有效治疗毒蕈(鹅膏毒素)中毒所致肝损伤。一项收集20年临床资料, 纳入2 000例毒蕈导致肝损伤患者的回顾性研究发现, 应用水飞蓟素的病死率为5.8%, 而未应用者则高达14.1%^[45]。另一项研究比较了单用水飞蓟素与青霉素联合水飞蓟素治疗毒蕈中毒的疗效, 结果显示, 单用水飞蓟素组的死亡或肝移植发生率显著低于联合治疗组 (5.1% vs. 8.8%)^[46]。此外, 还有研究证实了水飞蓟素在毒蕈中毒治疗中的安全性良好, 可用于年龄中位数为5岁的儿童患者^[47-48]。

有学者评价了水飞蓟素用于预防抗结核药所致药物性肝损伤(DILI)的效果。一项双盲、随机、对照试验证实, 抗结核治疗的同时服用水飞蓟素与服用安慰剂相比, 将显著降低DILI的发生率 (3.7% vs. 32.1%)^[49]。而同期发表的另一项前瞻性、开放标签、多中心、随机、对照研究却得到不同的结果。该研究共纳入565例患者, 治疗组(277例)使用水飞蓟宾胶囊(70 mg、3次/d, 共治疗8周), 另为291例为空白对照组。结果显示, 治疗8周后两组患者在肝损伤发生率、DILI诊断人数等指标差异均无统计学意义; 但治疗组中因肝功能损伤停止抗结核治疗的比率(3.25%)仅为对照组(6.19%)的一半, 说明抗结核治疗期间联合应用水飞蓟素可降低抗结核药物的停药率^[50]。新近发表的Meta分析共纳入7个RCTs、1 612例患者, 结果显示, 水飞蓟宾预防性保肝治疗组肝损伤发生率显著低于常规抗结核治疗组 ($RR = 0.27$, 95%CI = 0.21 ~ 0.35, $P < 0.01$), 提示水飞蓟宾对抗结核

药所致药物性肝损伤具有预防作用^[51]。

推荐意见4: 对药物所致的药物性肝损伤, 尤其是毒蕈中毒所致肝损伤, 应用水飞蓟制剂治疗, 可恢复异常的肝功能指标, 且服用方便, 安全性好。

推荐意见5: 预防性应用水飞蓟制剂, 可减少抗结核药物所致药物性肝损害的发生率, 降低治疗药物的停药率, 有助于保障原发病治疗的顺利进行。

(四) 慢性病毒性肝炎

国内外学者对慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗基础上应用水飞蓟制剂的疗效进行相关临床研究后发现, 水飞蓟制剂可促进慢性病毒性肝炎患者的生化学指标迅速恢复正常, 有助于改善肝炎症状。

1. 治疗慢性乙型肝炎: 一项采用随机、双盲、平行对照研究纳入122例伴有丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高的慢性乙型肝炎患者, 治疗组(62例)给予水飞蓟素联合恩替卡韦治疗, 对照组(60例)给予恩替卡韦治疗。结果显示, 联合治疗组血清肝纤维化指标(透明质酸、层粘连蛋白、IV型胶原)和肝功能指标(天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素)显著下降, 白蛋白上升明显, 分别与治疗前和对照组比较, 差异具有显著统计学意义 ($P < 0.05$), 且两组患者在治疗3、6个月时HBV DNA低于检测下限的比率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由此可见, 水飞蓟素联合恩替卡韦在慢性乙型肝炎患者肝功能恢复正常, 血清肝纤维化指标下降等方面的作用优于单独使用恩替卡韦^[61]。

另有研究观察水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效, 采用随机数表法将100例患者分为试验组和对照组各50例; 给予试验组患者恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗, 给予对照组患者恩替卡韦治疗; 结果显示: 试验组患者的肝功能、纤维化改善程度均优于对照组 ($P < 0.05$)^[62]。

推荐意见6: 应用抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎患者, 联合水飞蓟素治疗可在不影响核苷(酸)类似物抗病毒疗效的同时, 改善患者肝功能及肝纤维化程度, 从而延缓和阻止疾病进展, 提高患者的依从性, 保证抗病毒治疗的持续性。

2. 治疗慢性丙型肝炎: 一项针对PegIFN/RBV无应答的基因1型HCV感染者的研究显示, 单用水飞蓟宾 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射1周后, HCV病毒载量明显下降; 随后加用PegIFN/RBV, 将使HCV RNA下降幅度更为显著^[52]。另一项研究亦显示,

对于既往PegIFN/RBV无应答的基因1型HCV感染者,大剂量水飞蓟宾静脉注射2周以上,不论是联合PegIFN/RBV还是单用水飞蓟宾,均能迅速降低病毒载量^[53]。该研究也证实了慢性丙型肝炎患者使用大剂量水飞蓟宾的良好耐受性和安全性。此后,又有众多研究者使用大剂量水飞蓟宾静脉注射单药预防HCV感染者的肝移植后复发;这些研究也证实了水飞蓟宾可迅速降低HCV病毒血症,而且安全性良好^[54-60]。

虽然,目前已有新型小分子直接抗病毒药物(DAAs)大大提高了慢性HCV感染者的SVR,也扩大了治疗人群。但受药物价格及其原因所限,尚有很多中国慢性丙型肝炎患者无法获得DAAs,对于这类人群,水飞蓟素尚有应用价值。

推荐意见7: 对于PegIFN/RBV治疗无应答、不耐受且无法获取DAAs的慢性丙型肝炎患者,静脉注射水飞蓟素可作为一种有效的替代治疗选择。

三、研究展望

作为一类传统保肝植物药,水飞蓟的安全性数据已相当完备。目前对于水飞蓟制剂的应用主要集中在肝脏保护方面,尤其是NAFLD、ALD和DILI的辅助治疗中。随着对水飞蓟宾的药理活性研究的深入,水飞蓟宾在降血脂、抗血小板聚集、抗肿瘤以及治疗糖尿病并发症方面显示出较好的疗效,但尚需进行符合循证医学原则的临床试验来证实其疗效。

专家委员会名单(按姓氏拼音排序): 陈国凤、成军、鲁凤民、陆荫英、南月敏、宁琴、尚佳、谢雯、邢卉春、熊勇、徐小元、闫杰、杨松、于岩岩、张跃新、赵敏

参 考 文 献

- 1 Flora K, Hahn M, Rosen H, et al. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*,1998,93(2):139-143.
- 2 Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases[J]. *Drugs*,2001,61(14):2035-2063.
- 3 Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine[J]. *Indian J Med Res*,2006,124(5):491-504.
- 4 Janiak B, Hansel R. Phytochemisch-pharmakognostische untersuchungen uber fructus cardui mariae[J]. *Planta Med* (Stuttg.),1960,8:71-84.
- 5 Tittel G, Wagner H. High-performance liquid chromatographic separation of silymarins and their determination in a raw extract of *Silybum marianum* Gaertn[J]. *J Chromatogr*,1977,135(2):499-501.
- 6 Katiyar SK. Silymarin and skin cancer prevention: anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects (Review)[J]. *Int J Oncol*,2005,26(1):169-176.
- 7 Lee JS, Kim SG, Kim HK, et al. Silibinin polarizes Th1/Th2 immune responses through the inhibition of immunostimulatory function of dendritic cells[J]. *J Cell Physiol*,2007,210(2):385-397.
- 8 Krecman V, Skottová N, Walterová D, et al. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats[J]. *Planta Med*,1998,64(2):138-142.
- 9 Skottová N, Krecman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug[J]. *Physiol Res*,1998,47(1):1-7.
- 10 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组[J]. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010). *中华肝脏病杂志*,2010,18(3):163-166.
- 11 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010)[J]. *中华内科杂志*,2010,49(4):3357-3360.
- 12 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南(2015年版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(11):1752-1768.
- 13 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,34(2):152-163.
- 14 Polachi N, Bai G, Li T, et al. Modulatory effects of silibinin in various cell signaling pathways against liver disorders and cancer--A comprehensive review[J]. *Eur J Med Chem*,2016,123:577-595.
- 15 Hackett ES, Twedt DC, Gustafson DL. Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease[J]. *J Vet Intern Med*,2013,27(1):10-16.
- 16 Fehér J, Láng I, Nékám K, et al. Effect of silibinin on the activity and expression of superoxide dismutase in lymphocytes from patients with chronic alcoholic liver disease[J]. *Free Radic Res Commun*,1987,3(6):373-377.
- 17 Zhang W, Hong R, Tian T. Silymarin's protective effects and possible mechanisms on alcoholic fatty liver for rats[J]. *Biomol Ther (Seoul)*,2013,21(4):264-269.
- 18 Salamone F, Galvano F, Cappello F, et al. Silibinin modulates lipid homeostasis and inhibits nuclear factor kappa B activation in experimental nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Transl Res*,2012,159(6):477-486.
- 19 Nakamura A, Tajima K, Zolzaya K, et al. Protection from non-alcoholic steatohepatitis and liver tumorigenesis in high fat-fed insulin receptor substrate-1-knockout mice despite insulin resistance[J]. *Diabetologia*,2012,55(12):3382-3391.
- 20 Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*,2013,5(3):109-113.
- 21 Müzes G, Deák G, Láng I, et al. Effect of the bioflavonoid silymarin on the in vitro activity and expression of superoxide dismutase (SOD) enzyme[J]. *Acta Physiol Hung*,1991,78(1):3-9.
- 22 Kim M, Yang SG, Kim JM, et al. Silymarin suppresses hepatic stellate cell activation in a dietary rat model of non-alcoholic steatohepatitis: analysis of isolated hepatic stellate cells[J]. *Int J Mol Med*,2012,30(3):473-479.
- 23 Aghazadeh S, Amini R, Yazdanparast R, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of *Silybum marianum* in treatment of experimental steatohepatitis[J]. *Exp Toxicol Pathol*,2011,63(6):569-574.
- 24 McCarty MF. Potential utility of natural polyphenols for reversing fat-induced insulin resistance[J]. *Med Hypotheses*,2005,64(3):628-635.
- 25 Prakash P, Singh V, Jain M, et al. Silymarin ameliorates fructose induced insulin resistance syndrome by reducing de novo hepatic lipogenesis in the rat[J]. *Eur J Pharmacol*,2014,727:15-28.
- 26 Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*,2003,125(2):437-443.
- 27 Kim S, Choi JH, Lim HI, et al. Silibinin prevents TPA-induced MMP-9 expression and VEGF secretion by inactivation of

- the Raf/MEK/ERK pathway in MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Phytomedicine*,2009,16(6-7):573-580.
- 28 Zhang Y, Hai J, Cao M, et al. Silibinin ameliorates steatosis and insulin resistance during non-alcoholic fatty liver disease development partly through targeting IRS-1/PI3K/Akt pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2013,17(3):714-720.
- 29 Rosso N, Marin V, Giordani A, et al. The pros and the cons for the use of silybin-rich oral formulations in treatment of liver damage (NAFLD in particular)[J]. *Curr Med Chem*,2015,22(25):2954-2971.
- 30 Boudierba S, Sanchez-Martin C, Villanueva GR, et al. Beneficial effects of silibinin against the progression of metabolic syndrome, increased oxidative stress, and liver steatosis in *Psammomys obesus*, a relevant animal model of human obesity and diabetes[J]. *J Diabetes*,2014,6(2):184-192.
- 31 褚扬, 李伟, 韩建平, 等. 水飞蓟宾胶囊在中国健康志愿者体内的药代动力学研究[J]. *中国药理学通报*2009,25(12):1669-1672.
- 32 赵暖, 栾立标. 水飞蓟宾-磷脂复合物的药代动力学和药理学研究进展[J]. *药学进展*,2006,30(7):295-299.
- 33 李伟, 高钧, 丁宁, 等. 水飞蓟宾-卵磷脂复合物对水飞蓟素胶囊的相对生物利用度研究[J]. *中国新药杂志*,2006,15(10):817-819.
- 34 Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, et al. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized clinical trial[J]. *Caspian J Intern Med*,2014,5(1):9-12.
- 35 Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, et al. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study[J]. *Hepat Mon*,2012,12(8):e6099.
- 36 Loguercio C, Andreone P, Brisc C, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *Free Radic Biol Med*,2012,52(9):1658-1665.
- 37 Aller R, Izaola O, Gómez S, et al. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2015,19(16):3118-3124.
- 38 Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, et al. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations[J]. *Gut*,2006,55(6):901-902.
- 39 孙志新. 水飞蓟宾胶囊联合阿昔莫司胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病52例临床观察[J]. *解放军医学杂志*,2014,39(10):847-848.
- 40 戴德茹. 水飞蓟宾联合洛伐他汀对非酒精性脂肪肝的临床疗效[J]. *中国实用医药*,2016,11(8):139-140.
- 41 Trinchet JC, Coste T, Lévy VG, et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients[J]. *Gastroenterol Clin Biol*,1989,13(2):120-124.
- 42 Bunout D, Hirsch S, Petermann M, et al. Controlled study of the effect of silymarin on alcoholic liver disease[J]. *Rev Med Chil*,1992,120(12):1370-1375.
- 43 Parés A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial[J]. *J Hepatol*,1998,28(4):615-621.
- 44 Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver[J]. *J Hepatol*,1989,9(1):105-113.
- 45 Enjalbert F, Rapior S, Nougulier-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*,2002,40(6):715-757.
- 46 Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, et al. Amanita poisoning-comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin[J]. *Dtsch Med Wochenschr*,2008,133(44):2261-2267.
- 47 Mengs U, Pohl RT, Mitchell T. Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning[J]. *Curr Pharm Biotechnol*,2012,13(10):1964-1970.
- 48 Grabhorn E, Nielsen D, Hillebrand G, et al. Successful outcome of severe Amanita phalloides poisoning in children[J]. *Pediatr Transplant*,2013,17(6):550-555.
- 49 Luangchosisiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S, et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. *BMC Complement Altern Med*,2015,15:334.
- 50 Gu J, Tang SJ, Tan SY, et al. An open-label, randomized and multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(3):4320-4327.
- 51 石清红. 水飞蓟宾预防抗结核药所致肝损伤效果的Meta分析[J]. *山东医药*,2016,56(8):44-46.
- 52 Wagoner J, Negash A, Kane OJ, et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle[J]. *Hepatology*,2010,51(6):1912-1921.
- 53 Biermer M, Schlosser B, Fülöp B, et al. High-dose silibinin rescue treatment for HCV-infected patients showing suboptimal virologic response to standard combination therapy[J]. *J Viral Hepat*,2012,19(8):547-553.
- 54 Neumann UP, Biermer M, Eurich D, et al. Successful prevention of hepatitis C virus (HCV) liver graft reinfection by silibinin monotherapy[J]. *J Hepatol*,2010,52(6):951-952.
- 55 Beinhardt S, Rasoul-Rockenschaub S, Scherzer TM, et al. Silibinin monotherapy prevents graft infection after orthotopic liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*,2011,54(3):591-592.
- 56 Eurich D, Bahra M, Berg T, et al. Treatment of hepatitis C-virus-reinfection after liver transplant with silibinin in nonresponders to pegylated interferon-based therapy[J]. *Exp Clin Transplant*,2011,9(1):1-6.
- 57 Mariño Z, Crespo G, D'Amato M, et al. Intravenous silibinin monotherapy shows significant antiviral activity in HCV-infected patients in the peri-transplantation period[J]. *J Hepatol*,2013,58(3):415-420.
- 58 Bárcena R, Moreno A, Rodríguez-Gandía MA, et al. Safety and anti-HCV effect of prolonged intravenous silibinin in HCV genotype 1 subjects in the immediate liver transplant period[J]. *J Hepatol*,2013,58(3):421-426.
- 59 Rendina M, D'Amato M, Castellana A, et al. Antiviral activity and safety profile of silibinin in HCV patients with advanced fibrosis after liver transplantation: a randomized clinical trial[J]. *Transpl Int*,2014,27(7):696-704.
- 60 Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2013,310(8):804-811.
- 61 李传生. 利加隆联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*,2015,25(22):73-74.
- 62 蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 等. 水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效[J]. *世界华人消化杂志*,2016,24(12):1898-1902.

(收稿日期: 2016-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)