

水飞蓟宾胶囊保肝作用的药学研究进展[△]

郭思瑞*, 邝咏梅, 何笑荣, 徐文峰[#] (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)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0116-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.025



摘要 水飞蓟宾胶囊是一种从水飞蓟素中提取主要成分水飞蓟宾制成的保肝药物。本文就近年来国内外关于水飞蓟宾胶囊的药学特性和药品质量研究进行综述, 主要从药品的药理作用机制、临床应用、药物动力学、安全性及质量标准等多个维度对水飞蓟宾胶囊进行药学部分的讨论, 为临床合理用药提供参考。

关键词 水飞蓟宾胶囊; 药理作用机制; 保肝作用; 质量标准

Pharmaceutical Progress on Hepatoprotective Effects of Silibinin Capsules[△]

GUO Sirui, KUANG Yongmei, HE Xiaorong, XU Wenfeng (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT Silibinin capsules are a kind of hepatoprotective drugs made from silymarin, the main ingredient in silybin. This paper reviews the pharmacological characteristics and quality of Silibinin capsules at home and abroad in recent years, and mainly discusses from the dimensions of pharmacological mechanism, clinical application, pharmacokinetics, safety and quality standards, so as to provide references for the rational use of Silibinin capsules in clinic.

KEYWORDS Silibinin capsules; Pharmacological mechanism; Hepatoprotective effects; Quality standard

水飞蓟宾是黄酮木脂素类混合物水飞蓟素的重要活性成分, 经研究证实其可以通过提高肝细胞膜稳定性、抗氧化、抗纤维化、抗炎等多种药理途径发挥保护肝细胞的药效作用, 是药理机制明确且临床应用广泛的保肝药物。因其化学结构特性, 属于难溶性药物, 溶于丙酮、乙酸乙酯、乙醇等, 微溶于氯仿, 不溶于水, 且酸性环境多以游离状态存在, 溶解度低, 脂溶性也较差, 属于生物药剂学分类系统(BCS) IV类药, 较差的生物利用度限制了其临床使用^[1]。因此, 学者为提高水飞蓟宾的生物利用度进行了大量的制剂学相关研究^[2-3]。水飞蓟宾胶囊是水飞蓟宾磷脂复合物, 每粒胶囊含有水飞蓟宾 35 mg 和磷脂 65 mg, 适应证为用于急慢性肝炎、脂肪肝的肝功能异常的恢复。本研究就水飞蓟宾胶囊的药学研究现状进行归纳与分析, 从药品的药理作用机制、临床应用、药动学、安全性、质量控制等方面进行综合考察, 为其在临床上的合理应用提供数据参考和支持。

1 水飞蓟宾胶囊的药理作用机制

为提高水飞蓟宾的生物利用度, 20 世纪 90 年代首次合成

了水飞蓟宾磷脂复合物, 即水飞蓟宾胶囊。围绕水飞蓟宾的药理作用机制研究, 对未来水飞蓟宾胶囊的临床应用和机制研究有着极其重要的参考意义。

1.1 保护肝细胞

水飞蓟宾对肝脏具有多种药理作用, 如提高肝细胞膜的稳定性、促进肝脏细胞再生等^[4]。水飞蓟宾络合磷脂酰胆碱后, 可以改善脂溶性差这一特性, 进一步发挥水飞蓟宾稳定细胞膜的作用。另一方面, 磷脂酰胆碱还可以通过抑制脂肪沉积, 促使水飞蓟宾向肝脏转运, 使得水飞蓟宾体内生物利用度得到显著提高; 两者络合后, 在抗脂质过氧化等方面也具有一定的协同作用, 可以起到保肝降酶的最佳效果^[5]。

1.2 自由基清除和抗氧化作用

水飞蓟宾具有良好的自由基清除活性和抗氧化活性。通过构效关系可以发现, 水飞蓟宾的二氢黄酮醇母核部分的羟基结构与自由基清除作用密切关系。水飞蓟宾可以通过直接或间接的方式迅速清除羟基(OH)等反应性较强的自由基, 从而减少或消除 OH 等对抗氧化酶系的抑制作用, 同时具有抑制脂质过氧化反应的作用, 可以降低丙二醛等膜脂过氧化产物的含量^[6]。

1.3 抗纤维化

肝纤维化是指肝结缔组织异常增生, 是肝脏损伤与慢性炎症发生、发展的必然结果, 如不及时治疗, 可能会诱发全身

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81803715); 中央高水平医院临床科研业务费资助项目(No. BJ-2021-211)

* 主管药师。研究方向: 医院药学和药物分析。E-mail: siruigu@126.com

[#] 通信作者: 副主任药师。研究方向: 医院药学与药物分析。E-mail: xuwenfenghill@126.com

多组织器官的病变^[7-8]。肝星状细胞的异常激活或增殖,是肝脏纤维化发生、发展的重要诱因。研究发现,服用水飞蓟宾可以显著抑制肝星状细胞的增殖和迁移,并且可以降低血清中透明质酸、丙氨酸转氨酶、羟脯氨酸的含量,调控 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路相关蛋白的表达,降低肝细胞损伤并逆转肝纤维化进程。肝纤维化还与转化生长因子 β 1(TGF- β 1)/Smads 信号通路的异常激活密切相关,研究发现,给予大鼠水飞蓟宾后,肝组织 TGF- β 1、Smads 等相关蛋白的表达降低,纤维化水平显著降低^[9]。而针对酒精肝的治疗,水飞蓟宾能够辅助改善患者的肝功能,降低肝纤维化因子水平。

1.4 抗炎作用

研究发现,水飞蓟宾能明显抑制核转录因子 κ B 激活,进而调控肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6等多种炎症因子的表达和产生,降低炎症反应。乙型肝炎相关临床研究结果也表明,水飞蓟宾磷脂复合物联合拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等抗病毒核苷类药物对患者进行治疗,可以显著降低患者血清中白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平,进而显著改善患者的肝功能^[10]。

2 水飞蓟宾胶囊的临床应用

水飞蓟宾胶囊在国内被批准主要用于急慢性肝炎、脂肪肝的肝功能异常的恢复,并且获得了多部治疗指南的使用推荐^[11-12]。

2.1 用于非酒精性脂肪性肝病

研究发现,水飞蓟宾可以有效降低非酒精性脂肪性肝炎小鼠的肝重以及腹部脂肪的蓄积,降低血清总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇含量,并调节小鼠肝脏中中链多不饱和脂肪酸水平,缓解肝脏组织脂肪变性,发挥抗非酒精性脂肪性肝炎的作用^[13]。一项 Meta 分析研究纳入了 8 篇文献,共 665 例患者,结果显示,使用水飞蓟宾治疗的 2~3 个月后,非酒精性脂肪性肝病患者的血清中丙氨酸转氨酶水平($P=0.01$)和天冬氨酸转氨酶水平($P<0.001$)显著降低^[14]。因此,水飞蓟宾胶囊具有保肝、降血脂、改善肝纤维化的作用,对非酒精性脂肪性肝病具有良好的治疗效果。

2.2 用于慢性乙型肝炎

由各种肝炎病毒引起的病毒性肝炎是以肝脏炎症为特点的传染性疾病。有研究发现,水飞蓟宾可以通过改善慢性病毒性肝炎患者的生化学指标,发挥治疗肝炎的药效。通过比较水飞蓟宾治疗组、抗病毒核苷类药物恩替卡韦治疗组、水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗组对于乙型肝炎病毒 DNA 水平的影响,发现联合治疗比单纯水飞蓟宾或恩替卡韦治疗效果更好,说明水飞蓟宾在辅助治疗乙型肝炎病毒感染方面具有一定的疗效,可以显著提高抗病毒核苷类药物治疗乙型肝炎病毒感染的效果^[15]。

2.3 用于药物性肝损伤

在药物应用过程中,因药物本身或其代谢产物诱发的肝脏毒性损害或过敏反应所导致的肝脏损伤,都属于药物性肝损伤。有研究采用多中心、回顾性、非干预性队列研究评价水飞蓟宾胶囊用于药物性肝损伤的疗效,共纳入 207 例药物性肝损伤患者,其中水飞蓟宾单药治疗组 84 例,水飞蓟宾联合

其他药物治疗组 123 例,统计发现无论是水飞蓟宾单药治疗组还是联合用药组,患者的肝功能指标复常率、复常时间及治疗转归等指标均有明显改善,证明水飞蓟宾胶囊可以有效改善药物性肝损伤患者的肝功能^[16]。1 项疗效-成本分析研究共纳入 120 例药物性肝损伤患者,分为水飞蓟宾胶囊治疗组、甘草酸二铵胶囊治疗组及硫普罗宁肠溶片治疗组,各 40 例患者,结果显示,水飞蓟宾胶囊治疗总有效率达 92.5%,且单位疗效所花费成本最低,在治疗药物性肝损伤方面具有一定的经济学优势^[17]。

3 水飞蓟宾胶囊的药学研究

分别在大鼠和健康志愿者体内开展的水飞蓟宾胶囊药动学研究,利用高效液相色谱法(HPLC 法)和液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS 法)进行含量测定,结果显示,水飞蓟宾的药动学符合二室模型,且生物利用度显著提高。

3.1 吸收

健康志愿者口服水飞蓟宾胶囊后监测血药浓度,发现达峰时间(T_{max})和药峰浓度(C_{max})分别为(1.4 \pm 0.4)h 和(2.67 \pm 0.61)mg/L;曲线下面积(AUC)₀₋₁₂和 AUC_{0- ∞} 分别为(7.37 \pm 1.80)和(7.60 \pm 1.74)mg \cdot h/L。在大鼠体内监测发现,原料药、水飞蓟素胶囊(利加隆)、水飞蓟宾胶囊(水林佳)的 T_{max} 分别为(4.7 \pm 3.1)、(0.5 \pm 0.4)、(0.3 \pm 0.0)h,与原料药相比,2 个胶囊制剂的 T_{max} 均明显缩短;原料药、水飞蓟素胶囊(利加隆)、水飞蓟宾胶囊(水林佳)的 AUC_{0- ∞} 分别为(1 968.1 \pm 400.4)、(5 760.3 \pm 1 052.7)、(8 548.4 \pm 1 069.1)ng \cdot h/mL,与原料药相比,2 个胶囊制剂均显著提高了水飞蓟宾的生物利用度,相对生物利用度分别为 361.0%和 560.6%^[18]。

3.2 分布和消除

水飞蓟宾口服给药后迅速分布于全身,具有肝脏靶向性。通过研究水飞蓟宾的安全性和给药后体内蓄积情况,发现在 70~280 mg 剂量范围内,体内水飞蓟宾的消除速度基本一致,无蓄积现象。水飞蓟宾主要经过葡萄糖醛酸化而迅速代谢消除,体内的分布半衰期、消除半衰期分别为(0.7 \pm 0.4)、(2.4 \pm 1.1)h,体内清除率/生物利用度为(19.23 \pm 4.32)L/h^[19]。

4 水飞蓟宾胶囊的安全性及质量控制

4.1 安全性

水飞蓟宾胶囊经过多年的临床应用,未发现严重的不良反应,人群耐受性较强,结合药品说明书和文献报道,不良反应主要有偶发性高血压和腹部不适,停药后可自行消失^[20-21]。一般性安全性指标,如血压、脉搏、血液生化指标及心电图等均未见异常。通过对不同的肝药酶 CYP 的研究,也证明了水飞蓟宾不会同其他药物发生相互作用。

4.2 质量控制

水飞蓟宾胶囊现行标准为《国家食品药品监督管理局国家药品标准》,标准号为 WS-010(X-006)—2001。该标准分别从性状、鉴别[紫外可见分光光度法(UV 法)及 HPLC 法]、检查(HPLC 法测定有关物质、UV 法测定溶出度、装量差异、微生物限度)、含量测定(UV 法)等方面进行了规定。在活性成分水飞蓟宾的质量控制方面,通过分光光度法进行含量测定。同时对有关物质和溶出度进行检查,既保证了产品的安全性,

也对有效成分进行了控制,从而使产品质量可控。

5 讨论

水飞蓟宾胶囊的药理作用机制、临床应用、药动学、安全性评价、质量标准等方面的研究文献较为丰富,没有明显的基础研究证据缺失。其药理作用机制和临床应用探索面广,临床适应证均有相应机制通路和药理学研究基础,《贵州省毒蕈中毒诊断与治疗指南(2020版)》《中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019年修订版)》和《药物性肝损伤诊疗指南》(2015年版)等多部指南及共识中均推荐使用水飞蓟宾用于保肝、解毒治疗,为今后开展相关工作提供了数据支持。质量安全方面,水飞蓟宾胶囊临床不良反应较少,现行标准较好地保证了药品的生产质量。但作为上市药品质量再评价,还需进行多批次、长时间范围内的药品监测,保证

(上接第115页)

是经过合理的抗菌药物会诊、干预,会诊组患者的死亡率为0,截肢率(3例截肢)为6.25%,与报道的估计病死率高达30%^[21]、截肢率11%~14%^[22]相比较,会诊组患者没有死亡病例且截肢率更低。另外,会诊组患者治疗有效率达87.50%,与徐培等^[14]报道的80.65%相比,会诊组患者治疗有效率更高,说明临床药师的干预、会诊有助于提高患者的治疗效果。

综上所述,临床药师参与NF患者的会诊给临床用药带来了有效的协助作用。将来在有条件的情况下,选择随机对照分组比较临床药师干预NF的抗感染治疗,再针对临床药师工作开展药物经济学方面的成本-效益分析与系统评价^[23],其结果和结论应该更有意义。

参考文献

- [1] CARTER P S, BANWELL P E. Necrotizing fasciitis: a new management algorithm based on clinical classification [J]. *Int Wound J*, 2004, 1(3): 189-198.
- [2] MILLS M K, FARAKLAS I, DAVIS C, et al. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the national surgical quality improvement program database [J]. *Am J Surg*, 2010, 200(6): 790-797.
- [3] WONG C H, WANG Y S. The diagnosis of necrotizing fasciitis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18(2): 101-106.
- [4] DWORKIN M S, WESTERCAMP M D, PARK L, et al. The epidemiology of necrotizing fasciitis including factors associated with death and amputation [J]. *Epidemiol Infect*, 2009, 137(11): 1609-1614.
- [5] MYERS C M, MILLER J J, DAVIS W D. Skin and soft tissue infections: a case of necrotizing fasciitis [J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2019, 41(4): 322-329.
- [6] 孙法同, 贾代良. 坏死性筋膜炎研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2020, 43(5): 366-371.
- [7] 徐林刚, 董斌, 张群, 等. 坏死性筋膜炎在整形外科中的救治策略 [J]. *感染、炎症、修复*, 2018, 19(4): 242-245, 257.
- [8] 任尊, 程鹏飞, 韩培. 坏死性筋膜炎诊治的研究进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2020, 41(5): 294-297.
- [9] FISHER J R, CONWAY M J, TAKESHITA R T, et al. Necrotizing fasciitis. Importance of roentgenographic studies for soft-tissue gas

产品质量可控。

参考文献

- [1] KŘEN V, VALENTOVÁ K. Silybin and its congeners: from traditional medicine to molecular effects [J]. *Nat Prod Rep*, 2022, 39(6): 1264-1281.
- [2] REN L, MA X L, WANG H L, et al. Prebiotic-like cyclodextrin assisted silybin on NAFLD through restoring liver and gut homeostasis [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 825-840.
- [3] YANG Q, TAN T T, HE Q, et al. Combined amphiphilic silybin meglumine nanosuspension effective against hepatic fibrosis in mice model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5197-5211.
- [4] 宋晓宇. 水飞蓟宾对乙醇或乙醛诱导的肝细胞损伤的保护作用研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2022.
- [5] [J]. *JAMA*, 1979, 241(8): 803-806.
- [10] 吴肇汉, 秦新裕, 丁强. 实用外科学 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 45-46.
- [11] WILSON B. Necrotizing fasciitis [J]. *Am Surg*, 1952, 18(4): 416-431.
- [12] LODHA A, WALES P W, JAMES A, et al. Acute appendicitis with fulminant necrotizing fasciitis in a neonate [J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(11): E5-E6.
- [13] 寇怀琳, 范新春, 张青, 等. 坏死性筋膜炎患者预后不良的危险因素 [J]. *山东医药*, 2022, 62(7): 68-70.
- [14] 徐培, 张红玲, 童欢, 等. 坏死性筋膜炎的临床特征及治疗效果 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2023, 34(4): 213-216.
- [15] 钟洁, 刘小孙. 坏死性筋膜炎诊治分析及研究进展 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2018, 13(10): 955-958.
- [16] Ripley DL. Necrotizing fasciitis [J]. *Prim Care Update Ob Gyns*, 2000, 7(4): 142-147.
- [17] KOUKOURAS D, KALLIDONIS P, PANAGOPOULOS C, et al. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency: presentation of a multi-institutional experience with 45 cases [J]. *Urol Int*, 2011, 86(2): 167-172.
- [18] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 29-32.
- [19] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知: 卫办医政发[2013]37号 [EB/OL]. (2013-05-07) [2023-08-07]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/xwdt/201305/e1a64829a869405e9d378191d00d8_60b.shtml.
- [20] 徐晓菲, 张奇兵, 袁珺, 等. 临床药师干预对降低抗菌药物使用强度效果分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(28): 1-3.
- [21] YOUNG M H, ENGLEBERG N C, MULLA Z D, et al. Therapies for necrotising fasciitis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(2): 155-165.
- [22] NAWIJN F, de GIER B, BRANDWAGT DAH, et al. Incidence and mortality of necrotizing fasciitis in The Netherlands: the impact of group A *Streptococcus* [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 1217.
- [23] 陆华. 药师在不同学科/环境下开展药学服务效果的系统评价 [J]. *中国药房*, 2016, 27(6): 862-864.

(收稿日期:2023-03-01 修回日期:2023-08-07)