

水飞蓟宾导致慢性肝炎患者缺铁性贫血的研究

朱凌云, 童宁, 俞斐*, 齐雪静 (南京市第二医院, 南京 210003)

摘要 **目的:** 研究水飞蓟宾对慢性肝炎患者缺铁性贫血的影响。**方法:** 选取120例慢性肝炎患者分为两组 (每组60例), 两组患者在性别、年龄、临床类型及肝功能等实验室检查指标上均无显著性差异。对照组服用多烯磷脂酰胆碱 (易善复, 赛诺菲安万特制药有限公司), 剂量为70~140 mg, 口服, 每日3次, 12周为一个疗程; 试验组服用水飞蓟宾 (水林佳, 天津天士力制药有限公司), 剂量为70~140 mg, 口服, 每日3次, 12周为一个疗程。两组于治疗前、治疗2周、治疗结束后4周测定血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁。**结果:** 对照组60例中, 服药前后, 血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁均无显著变化; 试验组60例, 给药后血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁的差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 水飞蓟宾会导致慢性肝炎患者缺铁性贫血的发生。

关键词: 水飞蓟宾; 多烯磷脂酰胆碱; 慢性肝炎; 缺铁性贫血

中图分类号: R951 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)03-0384-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.03.015

Study on Iron Deficiency Anemia in Patients with Chronic Hepatitis Caused by Silibinin

Zhu Lingyun, Tong Ning, Yu Fei*, Qi Xuejing (The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China)

Abstract Objective: To study the effect of Silibinin on iron deficiency anemia in patients with chronic hepatitis. **Methods:** 120 patients with chronic hepatitis were selected into two groups (60 patients per group). There was no significant difference between the two groups in the laboratory test indicators, such as gender, age, clinical types and liver function. Control group was orally administrated polyene phosphatidylcholine (Essentiale, Sanofi-Aventis Pharmaceutical Co., Ltd) at the dose of 70-140 mg, tid for 12 weeks. Experimental group was orally administrated Silibinin (Silibinin capsules, Tianjin Tasly Pharmaceutical Co., Ltd) at the dose of 70-140 mg, tid for 12 weeks. Hemoglobin, serum ferritin and serum iron were measured before the treatment, two weeks after treatment and four weeks after the end of the treatment in two groups. **Results:** There was no significant difference of the hemoglobin, serum ferritin and serum iron of the 60 patients in the control group before and after the treatment. On the contrary, there was significant differences of the hemoglobin, serum ferritin and serum iron of the 60 patients in the experimental group before and after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Silibinin could cause iron deficiency anemia in patients with chronic hepatitis.

Keywords: silibinin; polyene phosphatidylcholine; chronic hepatitis; iron deficiency anemia

基金项目: 南京药学会 - 常州四药医院药学科科研基金资助项目 (编号 2014YX010)

作者简介: 朱凌云, 硕士, 主管药师, 主要从事医院药学研究

通信作者: 俞斐, 学士, 主任药师; E-mail: zhly118714@163.com

传染病专科医院常使用水飞蓟宾作为保肝药物,如水飞蓟宾胶囊、水飞蓟素片、水飞蓟宾葡甲胺片等,这几个品种具有改善临床症状和肝功能的疗效。但其分子为黄酮类结构,与高价铁离子的结合力很强,能够形成铁离子-水飞蓟复合物,会降低服用水飞蓟宾慢性肝炎患者的血清铁离子含量,从而导致病人出现缺铁性贫血。而国内外尚未见相关内容的研究文献。

本研究选择多烯磷脂酰胆碱作为对照组,水飞蓟宾作为试验组,测定服药前、服药过程中、服药后慢性肝炎患者的血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁指标,比较分析水飞蓟宾对患者缺铁性贫血的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2014年5月至12月在我院肝病科确诊并治疗的慢性肝炎患者120例,病程至少持续超过6个月以上的肝脏坏死和炎症,年龄18~65周岁;血清丙氨酸转氨酶(ALT)或天门冬氨酸转氨酶(AST)高于正常上限的1.5倍以上(即 ≥ 60 U/L);血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁正常。排除标准:失代偿肝硬化;并发其他严重躯体疾病或心脏、肾脏等严重损害。患者在研究期间禁止服用酒精和保健药品。120例患者按照随机数字表法分为两组。

1.2 诊断标准

男性成人血红蛋白含量 $HB < 120$ g/L,女性成人(非妊娠) $HB < 110$ g/L,孕妇 $HB < 100$ g/L作为贫血的诊断标准^[1]。贫血的严重程度按照国内标准: 90 g/L $<HB <$ 正常值为轻度贫血, 61 g/L $<HB <$ 90 g/L为中度贫血, 31 g/L $<HB <$ 60 g/L为重度贫血, $HB < 31$ g/L为极重度贫血。缺铁性贫血的诊断标准:1)男性 $HB < 120$ g/L,女性 $HB < 110$ g/L; $MCV < 80$ fl, $MCH < 26$ pg, $MCHC < 0.31$,红细胞形态可有明显的低色素表现;2)具有贫血的临床症状,如疲乏、困倦无力,皮肤苍白等;3)血清铁 < 10.7 μ mol/L,血清铁蛋白男性 < 30 ng/mL,女性 < 13 ng/mL;4)总铁结合力 > 64.44 μ mol/L

(360 μ g/dl),运铁蛋白饱和度 < 0.15 ;5)红细胞游离原卟啉(FEP) > 0.9 μ mol/L(50 μ g/dl)(全血),或血液锌原卟啉 > 0.96 μ mol/L(60 μ g/dl)(全血)或FEP/Hb > 4.5 μ g/Hb;血清铁蛋白(SF) < 14 μ g/L;6)铁剂治疗有效。凡是符合以上第1条和2~6条中的任何2条以上者即可诊断为缺铁性贫血。

1.3 排除标准

120例患者均经过本院检查确诊,并已征求患者本人同意,愿意配合此次研究,按照医嘱按时按量服药。排除失代偿肝硬化;并发其他严重躯体疾病或心脏、肾脏等严重损害以及对上述两种药物过敏者;消化性溃疡、慢性胃炎和痔疮患者^[2];患者在研究期间禁止服用酒精、保健药品;患者无肠道铁吸收障碍。此外,因茶叶内有大量鞣酸可抑制胃酸的分泌,并与铁形成不溶性沉淀物鞣酸铁,使铁的摄入减少,排出增多,故患者在试验期间禁止饮茶^[3]。

1.4 治疗方法

对照组服用多烯磷脂酰胆碱(易善复,赛诺菲安万特制药有限公司),剂量为 $70 \sim 140$ mg,口服,每日3次,12周为一个疗程;试验组服用水飞蓟宾(水林佳,天津天士力制药有限公司),剂量为 $70 \sim 140$ mg,口服,每日3次,12周为一个疗程。

1.5 观察指标

分别对两组患者治疗前、治疗2周、治疗结束后4周,测血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁,并检查血常规。

1.6 数据处理

采用SAS 8.2软件进行统计分析,试验结果采用方差分析及 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用双侧检验, P 小于0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前肝功能指数比较

治疗前两组肝功能指数比较见表1。

治疗前,两组患者的平均年龄、ALT、AST无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 治疗前肝功能指数比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均年龄	ALT/(U/L)	AST/(U/L)
对照组	60	36 ± 3.4	93.4 ± 18.3	102.4 ± 25.5
试验组	60	38 ± 4.1	95.6 ± 16.8	104.4 ± 26.9

2.2 治疗前血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁的比较

治疗前, 两组患者的血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁等指标见表2。

两组患者在治疗前的血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁无显著差异 ($P > 0.05$), 且均在正常范围内。

2.3 治疗过程中和治疗后血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁的比较

两组患者在治疗肝炎时血清铁等指标的变化

情况见表3。

与对照组相比, 试验组血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁均有明显降低, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

2.4 患者出现缺铁性贫血的临床症状比较

两组患者服药后出现缺铁性贫血的临床症状比较见表4。

表2 治疗前血红蛋白等比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血红蛋白 / (g/L)	血清铁蛋白 / (μ g/L)	血清铁 / (μ g/L)
对照组	治疗前	120 \pm 11.6	32.1 \pm 6.5	34.1 \pm 5.6
试验组	治疗前	126 \pm 12.5	29.2 \pm 3.6	31.2 \pm 2.9

表3 治疗过程中和治疗后两组血清铁等指标的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血红蛋白 / (g/L)	血清铁蛋白 / (μ g/L)	血清铁 / (μ g/L)
对照组	治疗2周	124 \pm 10.9	30.4 \pm 1.2	30.9 \pm 4.2
	治疗结束后4周	122 \pm 12.9	33.2 \pm 5.6	35.1 \pm 7.3
试验组	治疗2周	97 \pm 7.6*	21.4 \pm 2.5*	10.5 \pm 2.2*
	治疗结束后4周	95 \pm 7.2*	23.1 \pm 3.1*	11.9 \pm 3.6*

注: * $P < 0.05$, 与对照组相比有统计学差异。

表4 患者服药后出现缺铁性贫血临床症状的比较

临床症状	对照组	所占比例 /%	试验组	所占比例 /%
乏力、疲倦	1	1.6	35	58.3
心悸	2	3.2	40	66.7
头晕、眼花	0	0	42	70
心率加快	1	1.6	38	63.3
心率加快	1	1.6	38	63.3

3 讨论

1) 黄酮木脂素 (Flavonolignans) 是一类新型的黄酮类化合物, 由黄酮和苯丙素类衍生物缩合而成。其中苯丙素类是天然存在的一类含有一个

或几个C₆-C₃单元的酚性物质, 如香豆素、木质素等。水飞蓟素 (Silymarin) 是从菊科草本植物乳蓟 (*Silybum marianum* Linn.Gaertn) 的种子中提取得到的一类黄酮木脂素类化合物, 是水飞蓟的主要活

性成分,由水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟丁以及异水飞蓟宾4种同分异构体组成^[4],其中以水飞蓟宾含量最高,活性最强^[5]。

临床研究表明:水林佳(水飞蓟宾-磷脂复合物)具有稳定肝细胞膜、保护肝细胞不受损害;增进肝细胞合成蛋白质,促使病变肝细胞恢复;清除氧自由基、减轻毒性物质引起的脂质过氧化反应;以及直接、间接抗肝纤维化、防止或延缓肝硬化的进程等作用。同时联合饮食、运动等手段能够有效改善脂肪性肝病患者的肝功能、血脂代谢,减轻脂肪肝程度,并且不良反应较少^[6]。因此,我院将水飞蓟宾作为慢性肝炎的常用药物之一。

2)铁是人体造血必须的微量元素之一,主要分布于血红蛋白内,其次贮藏于肝、脾、骨髓及其他组织中。人体内每天约有30 mg的铁自组织中转变成血清铁进入骨髓,用于造血,形成组织铁、血清铁与骨髓铁之间良好的循环输送途径,保持着动态平衡^[7]。缺铁或铁の利用不良,将影响人体生长发育甚至导致贫血等各种疾病的发生。缺铁性贫血是指机体的铁供给与需求失衡导致铁含量降低、红细胞内铁含量减少而导致的小细胞低色素性贫血。铁蛋白是体内含铁量最丰富的一种水溶性蛋白质,肝、脾、红骨髓及肠粘膜是铁储备的主要场所^[8]。因此,检测血清铁、铁蛋白和骨髓细胞内外铁能灵敏地反映机体中铁的储存和利用水平。

3)肝脏与造血系统关系密切。部分参与血液细胞生成的蛋白质主要在肝脏合成,肝脏的摄取、储存铁、叶酸、维生素B12等功能为血细胞的生成提供必要成分^[9]。贫血对慢性肝炎患者的影响不容忽视,应引起临床医师的高度重视^[10]。本研究发现,慢性肝炎患者服用可与铁离子结合的水飞蓟宾后,相比与铁离子无结合能力的多烯磷脂酰胆碱,给药后的血红蛋白、血清铁蛋白、血清铁含量的差异有显著性意义;同时有超过50%的试验组患者出现缺铁性贫血的临床症状,这些均符合缺铁性贫血的诊断标准,由此可见,服用药物水飞蓟宾会导致

慢性肝炎患者出现缺铁性贫血。因此,在临床指导患者服用水飞蓟宾治疗慢性肝炎时,应定期检测患者血红蛋白、血清铁蛋白以及血清铁的含量;对于患有缺铁性贫血的慢性肝炎患者,使用水飞蓟宾时应进行综合评价。

参考文献:

- [1] 张之南,沈娣.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学技术出版社,2007:6-7.
- [2] 胡伏莲.消化性溃疡病人机制的现代化理念[J].中华消化杂志,2005,25(3):189-190.
- [3] 刘彤华.缺铁性贫血228例临床分析[J].实用临床医学杂志,2012,13(2):22-24.
- [4] Kim NC, Graf TN, Sparacino CM, et al. Complete isolation and Characterization of Silybins and Isosilybins from Milk Thistle (*Silybum Marianum*)[J]. *Org Biomol Chem*, 2003, (1): 1684-1689.
- [5] Loguercio C, Festi D. Silybin and the Liver from Basic Research to Clinical Practice[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 2288-2301.
- [6] 悦己.水林佳.帮助肝功能恢复正常[N].中国医药报,2014-06-13(003).
- [7] 张慧,杨金玲,黄兰玲,等.贫血患者血清铁铁蛋白细胞内外铁检测结果分析[J].第四军医大学吉林军医学院学报,2001,23:135-137.
- [8] 陈丽华,胡美霞,彭群英.妊娠期贫血病因及治疗效果的临床分析[J].南昌大学学报,2011,51(3):37-45.
- [9] 王家龙,李绍白.肝脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2013:150-161,638-775.
- [10] 季淑静,王梦洁,陈金军.慢性急性乙型肝炎患者肝衰竭患者贫血特点分析[J].实用肝脏病杂志,2016,19(1):55-59.

(收稿日期 2017年6月21日 编辑 王萍)