

水飞蓟素防治实验性肝病的作用及相关临床应用的研究进展

张娟¹, 白庆云^{1*}, 田丽莉² (1.宜春学院化学与生物工程学院, 江西省天然药物活性成分研究重点实验室, 江西 宜春 336000; 2.浙江医院中药房, 杭州 310013)

摘要: 水飞蓟素是一种黄酮类化合物, 具有清除活性氧、抗脂质过氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用。笔者通过查阅大量相关文献, 发现水飞蓟素对各种肝病均具有较好的防治作用。随着基础研究的深入, 发现水飞蓟素还可以促进肝细胞的修复与再生, 与抗病毒药物及其他护肝药物联用时能更显著地降低血清转氨酶水平及改善肝纤维化, 具有安全性高及耐受性好的优点。本文主要对水飞蓟素对不同肝病的防治作用、作用机制及其临床应用现状进行综述, 以期在水飞蓟素在防治肝病方面的深入研究、药物开发和临床应用等方面提供参考。

关键词: 水飞蓟素; 肝病; 保肝作用; 机制; 临床应用

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)19-2745-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222450

引用本文: 张娟, 白庆云, 田丽莉. 水飞蓟素防治实验性肝病的作用及相关临床应用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(19): 2745-2753.

Research Progress on the Effects of Silymarin Against Experimental Liver Diseases and Related Clinical Applications

ZHANG Juan¹, BAI Qingyun^{1*}, TIAN Lili² (1. Jiangxi Key Laboratory of Active Ingredients Research of Natural Drug, College of Chemistry and Bioengineering, Yichun University, Yichun 336000, China; 2. TCM Dispensary, Pharmacy of Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: Silymarin is a kind of flavonoid compound with various pharmacological effects such as scavenging reactive oxygen species, anti-lipid peroxidation, anti-inflammation and anti-tumor. By reviewing a large number of related literature, found that silymarin has a better preventive and curative effect on various liver diseases. With the deepening of basic research, silymarin can also promote the repair and regeneration of hepatocytes, and when used in combination with antiviral drugs and other hepatoprotective drugs, it can significantly reduce serum aminotransferase levels and improve hepatic fibrosis, and it has the advantages of high safety and good tolerability. In this paper, the preventive and curative effects of silymarin on different liver diseases, its mechanism of action and its clinical application are summarized, with a view to providing reference for in-depth research, drug development and clinical application of silymarin in the prevention and treatment of liver diseases.

KEYWORDS: silymarin; liver disease; hepatoprotective effect; mechanism; clinical application

肝脏是人体内最重要的解毒器官, 参与药物的转化与代谢, 并在体内发挥合成尿素、分泌胆汁、解毒、造血等作用。由于肝脏经常受到病毒、寄生虫、药物、酒精等“入侵”感染, 会导致肝功能异常^[1]。因此, 如何有效防治各种类型的肝病是全世界都在探讨的严峻课题。

水飞蓟素(silymarin, SM)是从菊科植物水飞蓟中提取出来的一种化合物, 其成分中含有较多的黄酮醇类物质, 水飞蓟素包括水飞蓟宾(silibinin, SIL)、水飞蓟宁、异水飞蓟宾等, 其中 SIL 是 SM 中最主要的成分^[2]。近年来, SM 及其相关衍生物在临床上的研究逐年增加, 研究认为 SM 通过抗氧化、抗炎、免疫调节、缓解肝纤维化等达到治

疗作用^[3]。许多研究人员已经证实了 SM 对肝病有防治作用, 本文就 SM 及其相关衍生物的保肝作用及其临床研究进展进行梳理, 以期 SM 及其相关衍生物的保肝作用深入研究开发和临床应用提供参考。

1 SM 防治实验性肝病的作用及机制

1.1 化学性肝损伤

文献对 SM 及其相关制剂防治化学性肝损伤的报道较多。报道中以 CCl₄ 诱导的急性肝损伤模型最为多见。赵艳雪等^[4]探究了 SIL 自乳化制剂对 CCl₄ 诱导的肝毒性的保护作用。通过对雄性小鼠实验发现, 使用 CCl₄ 后的小鼠体内谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和谷丙转氨酶

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960748)

作者简介: 张娟, 女, 硕士生 E-mail: 2103840739@qq.com

*通信作者: 白庆云, 女, 博士, 副教授 E-mail: baiqingyun@163.com

(alanine aminotransferase, ALT)水平显著上升, 给予 SIL 自乳化制剂后可显著改善上述 CCl₄引起的肝毒现象。但是他们并未提及 SIL 自乳化制剂改善 CCl₄引起的化学性肝损伤的具体作用机制。Baradaran 等^[5]通过研究 SM 对 CCl₄诱导肉鸡肝损伤的影响,发现 SM 可通过降低血清中脂质过氧化丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量来减轻 CCl₄对肝的损害。在 CCl₄诱导的化学性肝损伤中,过氧化氢酶(catalase, CAT)、血清谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和 Mn-超氧化物歧化酶(Mn-superoxide dismutase, Mn-SOD)肝脏基因表达显著下调,而 SM 则可以使上述基因上调,从而改善 CCl₄引起的肝损伤。

镉(cadmium, Cd)是一种毒性较大的化学物质,且其在体内代谢较慢,容易诱导氧化应激和炎症导致肝损伤^[6]。所以除了上述常用的 CCl₄造肝损伤模型之外,Cd 也可以用来造肝损伤模型。研究发现,SM 的活性成分 SIL 通过降低血清中 ALT、AST 和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的活性以及肝组织中一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量,升高肝脏组织热应激蛋白(heat shock protein, HSP70)的表达,抑制 Cd 诱导的急性肝损伤^[7]。SIL 也可以减轻有机磷农药二嗪农(dimpylate, DI)诱导产生的肝损伤。研究发现,SIL 可以通过降低血清中 AST 和 ALT 水平,以及肝脏 MPO、NO 的活性水平,升高血清和肝组织匀浆中 SOD 的水平,减轻肝损伤。DI 可通过氧化应激引起肝损伤,而 SIL 可诱导抗氧化机制减少氧化应激,从而对 DI 诱导的肝损伤具有治疗作用^[8]。

SM 及其活性成分抗化学性肝损伤的作用和机制总结见表 1。

1.2 免疫性肝损伤

免疫性肝损伤是目前临床上最棘手的疾病之一,一般是通过自身反应性 T 细胞破坏肝细胞或胆管细胞,从而损坏肝脏^[9]。免疫性肝损伤造模通常是通过反复使用刀豆球蛋白 A(concanavalin A, Con A)造成肝损伤。有研究在注射 Con A 前 10 d,

持续灌胃 SM 200 mg·kg⁻¹,然后检测相关炎症细胞因子的水平。通过对照发现 SM 可以提高小鼠的存活率,降低血清转氨酶水平,缓解 Con A 导致的肝脏损伤以及改善肝脏组织病理学变化。结果表明,SM 对 Con A 所致的免疫性肝损伤有改善作用,其作用机制可能与降低脂质过氧化与炎症因子的表达,增加抗氧化酶的活性相关^[10]。

除了用 Con A 来造免疫性肝损伤模型外,还可采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与卡介苗(*Bacillus calmette* Guerin, BCG)合用进行造模。鲍发应等^[11]用小鼠建立 LPS+BCG 肝损伤模型,发现 200 mg·kg⁻¹ SIL 的磷脂酰胆碱复合物可以使 ALT、AST 和总胆固醇(total cholesterol, TC)降低、肝小叶结构变清晰、炎症细胞浸润明显减少,表明 SIL 在免疫性肝损伤方面具有一定的研究价值。另有研究显示 SM 脂质体可抑制 LPS+BCG 引起的小鼠血清 ALT、AST 水平以及肝脏中 MDA 含量升高,使 GSH-Px 和 SOD 水平明显升高;组织学观察表明 SM 脂质体组的肝损伤明显轻于模型组和益肝灵组,表明 SM 脂质体对小鼠 LPS+BCG 引起的免疫性肝损伤有明显的保护作用,且其保护作用明显优于益肝灵^[12]。

雷公藤甲素是环氧化二萜化合物,能够与细胞大分子共价结合,可导致免疫性肝损伤^[13]。用雷公藤甲素对雄性 Wistar 大鼠造模,发现 SM 能够显著下调由雷公藤甲素造成的 AST、ALT、ALP 和 TC 含量增高,并且能够改善肝脏组织结构变形、细胞坏死和炎症浸润的现象。另外,SM 能够恢复雷公藤甲素造成的抗氧化酶(SOD、CAT、GSH)活力下降和抑制 MDA 以及炎症因子以及细胞色素 C(cytochrome C, CYT C)含量增高。说明 SM 能够显著提高抗氧化酶活力来增强体内抗氧化防御体系,控制氧化应激压力,抑制脂质过氧化反应,通过抑制炎症信号通路和细胞凋亡通路的传导来增强肝脏活力和改善肝脏功能,SM 对雷公藤甲素造成的免疫性肝损伤具有良好的预防作用且呈明显的剂量依赖性^[14]。

表 1 水飞蓟素及其活性成分抗化学性肝损伤

Tab. 1 Slymarin and its active components against chemical liver injury

模型	药物处置	水飞蓟素作用结果	参考文献
CCl ₄ , 小鼠	水飞蓟宾自乳化制剂 50, 100, 200 mg·kg ⁻¹ , 10 d	↓ AST、ALT	[4]
CCl ₄ , 肉鸡	水飞蓟素 100 mg·kg ⁻¹ , 21 d	↓ ALP、AST、ALT、GGT; ↑ CAT、GSH-Px、Mn-SOD	[5]
Cd, 小鼠	水飞蓟宾 100 mg·kg ⁻¹ , 7 d	↓ AST、ALT、MPO、NO; ↑ HSP70	[7]
DI, Wistar 大鼠	水飞蓟宾 100 mg·kg ⁻¹ , 7 d	↓ AST、ALT、MPO、NO; ↑ SOD	[8]

SM 及其活性成分抗免疫性肝损伤的作用和机制总结见表 2。

1.3 酒精性肝损伤(alcoholic liver disease, ALD)

ALD 是由于长期过量饮酒所致的一种肝脏疾病。过度饮酒后乙醇在体内氧化代谢为乙醛,从而产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致肝组织中脂质过氧化。乙醇的代谢物会消耗体内 GSH 含量,并导致 ROS 介导的与细胞凋亡相关的肝损伤发生^[15]。研究者将雌性 SD 大鼠用 $6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的酒精灌胃,灌胃后 2 h 给予 SM,发现虽然 SM($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和 SM($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)都可以使血清中 AST、ALT 和总胆红素(total bilirubin, TBil)下降,但低剂量组的 SM 没有显著性差异,而且高剂量 SM 组可以使肝组织中的甘油三酯(triglyceride, TG)显著降低。与模型组相比,SM($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组早期生长反应因子 1(early growth response-1, Egr-1)的表达明显降低。这说明 SM 是通过抑制 Egr-1 的活化,从而减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的形成来缓解 ALD^[16]。另有研究也发现在 ALD 的发病中往往伴随了氧化应激和细胞因子的异常产生,特别是 TNF- α 对于 ALD 具有重要作用。通过实验发现,乙醇可以引起肝细胞脂肪变性,伴有轻度坏死和血清 ALT 活性升高,导致肝脏 GSH 显著降低,同时增强脂质过氧化,并增加肝脏 TNF- α 生成。在给予 SM 后可减轻乙醇引起的这些不良变化。所以 SM 可改善乙醇引起的 ALD,其抗氧化应激和抗炎特性可成为治疗 ALD 的有效药物^[17]。Zhang 等^[18]采用乙醇灌胃和高脂饮食诱导 6 周建立大鼠 ALD 模型,发现 SM 可有效保护肝脏免受酒精性

损伤,改善组织学损伤情况,降低血清中 ALT 和 AST 活性和 TBil 水平,增加 SOD 和 GSH-Px 活性,降低肝脏匀浆中的 MDA 含量,降低肝组织中的 TG 含量。此外,SM 显著下调肝组织中细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和 IL-6 的表达。说明 SM 可防止因乙醇给药引起的肝损伤,其作用机制可能与抑制核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的表达,减少促炎性细胞因子的产生,通过清除自由基或增强抗氧化剂的活性来减轻脂质过氧化有关。李光明等^[19]探究了 SIL 和卡托普利联合用药对 ALD 的治疗作用。发现卡托普利和 SIL 联合用药能降低大鼠血浆中 ALT、AST、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、NF- κ B、TNF- α 的含量,升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的含量;组织病理学观察联合用药组只有少量肝细胞发生脂肪变性,且大多数肝细胞排列比较正常,炎细胞浸润较低。说明卡托普利和 SIL 联合用药对 ALD 大鼠有显著的治疗作用,其机制可能与抑制 NF- κ B、TNF- α 的水平有关。

此外,细胞色素 P450 酶(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)参与酒精的代谢,并且促进酒精代谢产生具有更强毒性的代谢产物。有学者研究发现,与模型组相比,SM 组血清中 AST、ALT 和 MDA、TNF- α 、白介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)明显降低,CYP2E1 mRNA 的表达明显减少,SOD 的活性明显升高,从而起到治疗 ALD 的作用^[20]。

SM 及其活性成分抗 ALD 的作用和机制总结见表 3。

表 2 水飞蓟素及其活性成分抗免疫性肝损伤

Tab. 2 Silymarin and its active components against immune liver injury

模型	药物处置	作用结果	参考文献
Con A, 小鼠	水飞蓟素 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 10 d	↓AST、ALT、ALP、MDA、IL-4、IL-6; ↑CAT、GSH、SOD	[10]
LPS+BCG, 小鼠	水飞蓟素 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 7 d	↓AST、ALT、TC	[11]
LPS+BCG, 小鼠	水飞蓟素脂质体 75, 150, $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 12 d	↓AST、ALT、MDA、NO; ↑GSH-Px、SOD	[12]
雷公藤甲素, 大鼠	水飞蓟素 50, 100, $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 8 d	↓AST、ALT、ALP、GGT、MDA、CYT C、IL-6、IL-10、IL- 1β 、TNF- α ; ↑SOD、CAT、GSH、GST	[14]

表 3 水飞蓟素及其活性成分抗酒精性肝损伤

Tab. 3 Silymarin and its active components against alcoholic liver injury

模型	药物处置	作用结果	参考文献
乙醇, 大鼠	水飞蓟素 100, $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 7 周	↓AST、ALT、TBil、TG、IL-6、Egr-1、TNF- α	[16]
乙醇, 小鼠	水飞蓟素 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 36 h	↓ALT、TBARs、TG、TNF- α ; ↑GSH	[17]
乙醇, 大鼠	水飞蓟素 100, 150, $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 6 周	↓AST、ALT、TBil、TG、MDA、IL-6、NF- κ B、ICAM-1; ↑SOD、GPx	[18]
乙醇, 大鼠	水飞蓟素 $37.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 6 周	↓AST、ALT、LDL-C、TNF- α 、NF- κ B; ↑LDL-C	[19]
乙醇, 大鼠	水飞蓟素 100, $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 5 d	↓AST、ALT、MDA、TNF- α 、IL- 1β 、CYP2E1 mRNA; ↑SOD	[20]

1.4 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

NAFLD是指除酒精和其他明确致病因素外形成的大泡性脂肪病变,其包括非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFLD的发病机制涉及基因和环境因素(如肥胖、糖尿病和血脂异常等),这些因素促进胰岛素抵抗的发生,在代谢综合征中起关键作用^[21]。研究者用高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养大鼠来建造 NAFLD 模型,发现给予 SIL 后,明显改善血浆 TG 水平;改善低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平,以及改善肝内脂质积累。这说明 SM 可通过上调脂质代谢和抗炎介质相关基因来改善 NAFLD^[22]。另有研究者将 C57BL/6 小鼠用 HFD 饲养 4 周,4 周后再口服 SM 治疗 4 周。发现与未接受治疗的动物相比,接受治疗的小鼠的 TG、胆固醇和 LDL 水平降低, HDL 血浆水平升高,并改善了高脂血症,进而改善饮食诱导的肥胖和脂肪肝^[23]。杨立英^[24]发现用 HFD 饲养的小鼠有明显的肝脏脂质沉积,而给予 SIL 后不仅可显著缓解此症状,而且能通过下调微小核糖核酸 122(microRNA-122, miRNA-122)的表达,减少脂质从头合成,并增加脂肪酸氧化,改善 HFD 诱导的 NAFLD 模型的脂质沉积。高华武等^[25]采用高脂乳剂配合 HFD 制备大鼠 NAFLD 模型,发现 SIL 可明显改善肝组织脂肪变性程度,且 TC、TG、AST、ALT 的水平降低, HDL 的水平升高。说明 SIL 对 NAFLD 大鼠发挥治疗作用,其作用可能与降脂、保肝有关。

伊立替康(irinotecan, IRI)可诱发 NASH。用 IRI 建立 NASH 模型,发现与空白组相比, IRI 增加 AST、ALT、中性粒细胞浸润、脂质积累、MDA、IL-1 β 和 IL-6 水平。给予 SM(1.5 mg·kg⁻¹)后改善了上述指标。与 IRI 组相比,中剂量 SM(15 mg·kg⁻¹)组只改善了炎症参数的表达,高剂量 SM (150 mg·kg⁻¹)组的效果反而没有中、低剂量组好。

所以, SM 对 IRI 诱导的 NASH 具有双重作用,其通过抑制氧化应激和蛋白质亚硝基化,防止肝纤维化,从而发挥肝保护作用^[26]。

SM 及其活性成分抗 NAFLD 的作用和机制总结见表 4。

1.5 病毒性肝炎

病毒性肝炎是由多种肝炎病毒引起的肝脏病变的一种传染性疾病^[27]。研究显示, SM 具有抗病毒作用。Wagoner 等^[28]进一步确定了 SM 的抗病毒能力,发现 SM 对丙型肝炎病毒细胞培养感染有抵抗作用,抑制病毒进入 RNA 和蛋白表达。研究者将体外转录的亚基因组复制子的 RNA 转染到人肝癌 Huh7 或 Huh7.5 细胞中,而后将 SM 加入其中,发现当仅在病毒结合过程中存在 SM 时,对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制几乎没有影响。然而,如果在结合后立即添加 SM 到细胞中, HCV 蛋白表达严重受损。结果可以证实 SM 对体外非结构蛋白 5B(non-structural protein 5B, NS5B)聚合酶活性有抑制作用, SM 通过阻断病毒的进入和传播从而达到抗病毒的作用。

目前治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)需要长期使用乙酰化干扰素加利巴韦林,不仅昂贵,而且有严重的不良反应^[29]。Bonifaz 等^[30]研究发现 SM 可通过上调非结构蛋白 5A(nonstructural protein 5A, NS5A)mRNA 的表达和红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)活性水平来达到抗 HCV 的作用^[24]。HCV 复制与内质性神经质相关,该病毒可诱发细胞应激。当细胞外或细胞内环境中的氧气种类浓度超过抗氧化防御时,会触发氧化应激,而保护细胞免受这种应激的抗氧化酶之一是 HO-1。Ahmed-Belkacem 等^[31]利用 HCV-RNA 聚合酶和非结构蛋白 3/4A(nonstructural protein 3/4A, NS3/4A)蛋白酶测定法,在体外评估了 SIL 的抗病毒活性。结果表明, SIL 能够抑制 HCV-RNA 聚合酶活性,减少了 HCV 基因型 1b 复制和基因型为 2a 型的 HCV 病毒株

表 4 水飞蓟素及其活性成分抗非酒精性脂肪肝病
Tab. 4 Silymarin and its active components against nonalcoholic fatty liver disease

模型	药物处置	作用结果	参考文献
HFD, 大鼠	水飞蓟宾 16, 40, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 2 周	$\downarrow$ LDL、TG、TNF- α ; $\uparrow$ HDL	[22]
HFD, 小鼠	水飞蓟素 0.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 16 周	$\downarrow$ LDL、TG、TNF- α 、IL-1 β 、IL-4; $\uparrow$ HDL	[23]
HFD, 小鼠	水飞蓟宾 54 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 4 周	$\downarrow$ TG、miRNA-122、FAS、ACC; $\uparrow$ CPT1A	[24]
HFD, 大鼠	水飞蓟宾 18.9, 37.8, 75.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 8 周	$\downarrow$ AST、ALT、TG、TC、LDL; $\uparrow$ HDL	[25]
NASH, 小鼠	水飞蓟素 1.5, 15, 150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 7 周	$\downarrow$ AST、ALT、IL-1 β 、IL-6、MDA、N-Tyr、TLR ₄	[26]

(japanese fulminant hepatitis 1, JFH1), 表明 SIL 可作为抗病毒药物, 且为 HCV 抗病毒药物的优化和后续开发提供了基础。

SM 及其活性成分抗病毒性肝炎的作用和机制总结见表 5。

1.6 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)

DILI 是指由各种药物及其代谢产物引起的肝脏损伤^[32]。解热镇痛抗炎药中的对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)在使用过量的情况下会导致肝损伤, 故常用来建造 DILI 模型。Papackova 等^[33]用 SM 对小鼠进行预处理后再给予 APAP, 发现经过 SM 治疗的小鼠中明显改善了由 APAP 引起的肝脏的病理损伤, 降低了 SOD、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)含量和 HO-1 活性水平, 缓解了硝基应激, 减少磷酸化氨基末端蛋白激酶(p-Jun N-terminal kinase, p-JNK)活化。Elsayed 等^[34]通过实验发现 APAP 组大鼠肝脏中 ALT、AST、ALP、MDA、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达均显著升高, 谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)表达显著降低。与 APAP 组相比, 治疗组各项指标均有明显改善。SM 对小鼠肝保护作用通过改善肝酶和抑制肝细胞膜的脂质过氧化反应实现。Anmar 等^[35]用 SM 进行预处理, 发现其能够抑制 APAP 诱发的肝损伤的发生, 具体表现在 SM 可以将 SOD、GSH 和 MDA 水平维持在正常范围内, 说明其保肝作用与抗氧化有关。

抗结核药物异烟肼(isoniazid, IN)和利福平

(rifampin, RFP)的代谢主要发生在肝脏中, 主要不良反应是肝损伤, 故也是制备 DILI 模型的常用药。通过在兔子中施用 50 mg·kg⁻¹ 的 IN 同位素氢化物(isoniazid isotopic hydride, INH)造成 DILI 模型, 后给予 SM 治疗, 结果显示 INH 诱发的肝毒性导致血清转氨酶水平上升, 而 SM 可以显著改善这种变化, 起到保护肝脏的作用^[36]。Sabina 等^[37]通过 INH 和 RFP 诱导 Wistar 白化病大鼠建造肝损伤模型。结果显示, INH-RFP 组的大鼠体质量显著下降, 抗过氧化物酶参数均上升, 血清谷草转氨酶(serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT)和血清谷丙转氨酶(serum glutamic-pyruvic transaminase, SGPT)显著升高。而 SM 可改善上述这些指标, 从而发挥抗炎、抗氧化的作用。有研究者用齐多夫定(zidovudine, AZT)单独、INH 单独和 AZT+INH 合并用药造药物肝损伤模型, 发现这 3 种模型都有实质细胞损伤和胆汁淤积, 显著增加了标记酶 ALT、AST、ALP、精氨酸裂解酶(argino succinic acid lyase, ASL)、TBil 的活性水平, 以及 SOD、CAT 活性水平, 减少 GSH、维生素 C 和 E 含量, 但是联合用药与单独使用相比, AST、ALT 和 TBil 的活性提高了 2 倍。给予 SIL 后可显著改善上述指标变化。说明慢性给药 AZT+INH 会引起明显的实质细胞损伤、胆汁淤积、肝细胞膜不稳定和氧化应激, 而 SIL 可减轻 AZT+INH 诱导的肝毒性和氧化应激从而发挥保肝作用^[38]。

SM 及其活性成分抗 DILI 的作用和机制总结见表 6。

表 5 水飞蓟素及其活性成分抗病毒性肝炎

Tab. 5 Silymarin and its active components against viral hepatitis

模型	药物处置	作用结果	参考文献
HCV, Huh7、Huh7.5	水飞蓟素 10, 20, 80 μmol·L ⁻¹ , 48, 72 h	↓ MTP、HCV RNA、NS5B	[28]
HCV, Huh7	水飞蓟素 100, 200 μmol·L ⁻¹ , 24, 48 h	↑ NS5A mRNA、HO-1、IFN-γ	[30]
HCV, Huh7	水飞蓟素 100, 200 μmol·L ⁻¹ , 24, 48, 72 h	↓ HCV-RNA、JFH1、NF-κB	[31]

表 6 水飞蓟素及其活性成分抗药物性肝损伤

Tab. 6 Silymarin and its active components against drug-induced liver injury

模型	药物处置	作用结果	参考文献
APAP, 小鼠	水飞蓟素 100 mg·kg ⁻¹ , 预处理, 3 d	↓ AST、ALT、SOD、GSSG、HO-1、p-JNK、ROS	[33]
APAP, 大鼠	水飞蓟素 200 mg·kg ⁻¹ , 14 d	↓ ALT、AST、ALP、MDA、PCNA; ↑ GSR	[34]
APAP, 雄性 SD 大鼠	水飞蓟素 200 mg·kg ⁻¹ , 8 d	↓ ALT、AST、SOD、GSSG、MDA、ALP、ROS	[35]
INH, 兔子	水飞蓟素 50 mg·kg ⁻¹ , 19 d	↓ ALT、AST、TBil	[36]
INH-RFP, 大鼠	水飞蓟素 50 mg·kg ⁻¹ , 28 d	↓ SGOT、SGPT、SOD、CAT; ↑ TPO	[37]
AZT+INF	水飞蓟素 100 mg·kg ⁻¹ , 45 d	↓ ALT、AST、ALP、MDA、ASL、SOD、CAT; ↑ GSH、VC、VE	[38]

1.7 肝脏缺血再灌注肝损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIR)

HIR 是肝切除、肝移植等疾病共有的病理过程。HIR 过程涉及多种因素,包括线粒体损伤、氧化应激和 ROS 分泌、细胞内 Ca^{2+} 超载和中性粒细胞产生的细胞因子和趋化因子以及 NO 等^[39]。为了研究 SM 在胰岛素抵抗大鼠模型中对 HIR 的保护作用,有学者在大鼠饮用水中添加 10%果糖,喂养 10 周建立胰岛素抵抗。在 HIR(缺血 30 min,再灌注 1 h)前 15 min 用 SM ($100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)治疗。发现 SM 预处理降低了 ALT、AST、MDA、TNF- α 的活性和 TNF- α /IL-10 比值,以及改善了肝脏结构,减弱了半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)免疫染色,增加 GSH、IL-10 的含量,还抑制了血清 H_2S 、胱硫醚 β -合成酶(cystathionine β -synthase, C β S)mRNA 和胱硫醚 γ -裂解酶(cystathionine γ -lyase, CSE)mRNA 表达。这说明内源性 H_2S 增加可加重 HIR 损伤,而 SM 预处理可通过抗氧化、抗炎、抗凋亡作用以及抑制 H_2S 产生来改善 HIR^[40]。其主要成分 SIL 通过预防肝窦充血、炎症以及调节血清转氨酶水平来改善肝脏循环,从而发挥预防 HIR 的作用^[41]。另有研究发现静脉注射 SIL 的羟丙基- β -环糊精(SIL and hydroxypropyl- β -cyclodextrin, SIL-HP- β -CD)的可溶性冻干复合物后抑制了高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein 1, HMGB1)释放,从而起到保护肝的作用^[42]。Ergün 等^[43]发现 SIL 可以减少活性氧诱导的细胞损伤,其保肝机制与抗氧化和抗炎有关。

SM 及其活性成分抗 HIR 的作用和机制总结见表 7。

2 临床应用研究进展

水飞蓟类药物具有显著的抗氧化作用,能提高肝脏的解毒能力,避免肝损伤。现有的临床试验文献表明这类药物在治疗多种肝病方面取得了较好的疗效。

2.1 DILI

SIL 治疗 DILI 的临床研究主要集中在抗结核药物导致肝损伤。Tao 等^[44]通过 meta 分析了来自 5 项随机对照试验的 1 198 例患者,评估了 SM 在预防抗结核药 DILI 中的作用,结果表明 SM 在预防抗结核 DILI 方面显示出中等疗效,在第 4 周显著降低了抗结核药引起的 DILI 的发生风险,并降低了第 2 周和第 4 周血清 ALT 水平,以及第 8 周的 ALP 水平。赵红等^[45]采用多中心、回顾性、非干预的队列研究的方法对 207 例由抗结核药引起的 DILI 患者进行研究,探讨了 SIL 胶囊对 DILI 的治疗作用,评估了 SIL 单用与联合其他药物治疗 DILI 患者的效果。该研究结果显示 SIL 单用治疗组和联合其他药物治疗组的 ALT、TBil、AKP 的复常率均>50%。说明 SIL 单药或者联合其他药物治疗均可以改善 DILI 患者的肝功能。

2.2 病毒性肝炎

此外有研究者还研究了 SM 在临床上治疗病毒性肝炎的疗效。Morishima 等^[46]从感染 HCV 和未感染 HCV 的受试者中分离出外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)和 T 细胞,在体外测试 SM 存在和不存在时对非特异性和抗原刺激的反应。发现在 $5\sim 40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的浓度下,SM 对 PBMC 的毒性最小,且剂量依赖性地抑制 TNF- α 、II 型干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和 IL-2 的增殖和分泌。这说明 SM 可通过抑制 T 细胞增殖和促炎细胞因子分泌去治疗 HCV。刘俊平等^[47]探讨 SIL 胶囊对慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者肝纤维化的作用,评估了 SIL 胶囊对 98 例未治疗的慢性 HBV 感染患者的保肝作用,并初步确定了 SIL 在治疗肝损伤方面的潜力。该研究结果表明 SIL 可以抑制肝纤维化,减轻氧化应激损伤和炎症反应,阻断 HBV 的 DNA 复制,促进肝功能恢复,其机制可能与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

表 7 水飞蓟素及其活性成分抗肝脏缺血再灌注损伤

Tab. 7 Silymarin and its active components against hepatic ischemia reperfusion injury

模型	药物处置	作用结果	参考文献
HIR, 大鼠	水飞蓟素 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 10 周	↓ ALT、AST、MDA、TNF- α 、TNF- α /IL-10、C β S mRNA、CSE mRNA、 H_2S 、caspase-3; ↑ GSH、IL-10	[40]
HIR, 大鼠	水飞蓟宾 $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 24 h	↓ TNF- α 、IL-1、IL-6、ROS、M30、NF- κ B	[41]
HIR, 大鼠	水飞蓟宾羟丙基- β -环糊精	↓ ALT、AST、HMGB1	[42]
HIR, 大鼠	水飞蓟宾 50, 100, 200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	↓ ALT、AST、MDA、TNF- α 、ROS、CAT	[43]

2.3 肝癌

有研究选取了 60 例原发性肝癌患者,所有患者均接受了肝动脉化疗栓塞术,术后开始服用 SIL 胶囊,14 d 后患者恶心呕吐、肝区疼痛发生率,血清 ALT、TBil、AST、 γ -GT 水平均明显降低。说明 SIL 可有效减轻肝癌患者术后的肝损害,并在一定程度上减少患者的不良反应^[48]。还有研究表明 SM 可减少骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)比例,抑制 MDSCs 的功能,促进 CD⁸⁺T 细胞浸润及释放穿孔素和酶,激活 Fas/FasL 通路的功能,抑制肿瘤细胞的生长繁殖,从而来治疗肝癌^[49]。还有研究者对 SIL 联合阿法替尼对卵巢癌的作用进行研究,发现 SIL 可通过破坏细胞骨架和减少 FAK 的形成来抑制 SKOV3 细胞的侵袭能力^[50]。

2.4 ALD 与 NAFLD

SIL 的包合物对 ALD 和 NAFLD 也具有良好的治疗作用。Lirussi 等^[51]探究了水飞蓟素- β -环糊精(silibinin- β -cyclodextrin crystalline, IBI/S)对慢性 ALD 患者的影响,试验组的 ALD 患者服用 IBI/S 135 mg·d⁻¹,连续使用 6 个月,对比发现仅在接受 IBI/S 治疗的组中 MDA 显著减少且疗效显著,这说明 IBI/S 可通过调节氧化应激和炎症反应来改善肝损伤。李术先等^[52]探讨了 SIL 胶囊联合清肝化湿活血汤治疗 ALD 的临床疗效,以及对肝纤维化指标的影响。该研究结果表明 SIL 通过清除肝细胞内的活性氧自由基,从而提高肝脏的解毒能力,改善肝功能指标。另有学者^[53]研究了 SIL 葡甲胺对 ALD 患者的治疗作用,通过对 78 例患者随机分组治疗,发现 SIL 葡甲胺可通过降低 ALT、AST、GGT、TC 和 TG 的水平,从而改善患者血脂水平,减轻氧化应激状态,对患者肝功能有较好的保护效果。此外, SIL 联合复方二氯醋酸二异丙胺(compound diisopropylamine dichloroacetate, CDD)治疗 NAFLD,可改善患者肝功能及血脂水平,提示 SIL 与 CDD 联用可通过不同的途径及药物机制产生较好的协同增效效果,并可有效促进患者肝功能恢复,最终帮助其恢复受损的肝功能^[54]。

3 总结与展望

本文就 SM 保肝作用相关的临床实践和实验研究进行了整理,发现 SM 可作为 DILI、免疫性肝损伤和 ALD 等实验性肝损伤的预防和治疗药物。防治肝损伤的作用机制主要包括抗炎、抗氧

化、清除自由基、促进肝细胞的修复和再生等。涉及的信号通路及关键靶点有 NF- κ B 信号通路的 IL-6、TLR 和 TNF- α 等, Wnt/ β -catenin 信号通路的 DKK1 和 GSK-3 β 等, Fas/FasL 信号通路的 MDSCs, Akt 信号通路的 HMGB1、mTOR 等, Nrf2 信号通路的 NLRP-3、HO-1、SOD 和 CAT 等, MAPK 信号通路的 JNK, STST 信号通路的 IFN 等。

水飞蓟类药物在临床用于治疗肝病已有一定数量的文献报道,其可用于治疗急慢性肝炎、DILI、脂肪肝及肝癌,且可与不同的药物联用通过不同的途径及药物机制产生较好的协同作用^[55]。由此可见,水飞蓟类药物在治疗不同原因引起的肝病上显示了较好的疗效,但是对于它们的有效性和安全性还需要更为系统的评价研究。

综上所述,本文主要对水飞蓟类药物防治实验性肝损伤及其作用机制和临床相关应用的研究进展进行了整理,希望可为 SM 进一步开展更为广泛的临床研究提供参考,为以 SM 为主要成分的制剂在临床治疗中的安全性及有效性的系统性评价奠定基础,并挖掘出 SM 防治不同类型的肝损伤方面可能具有的潜在临床价值。同时 SM 防治不同类型肝损伤的作用靶点将为开发保肝药提供借鉴。

REFERENCES

- [1] MINEMURA M, TAJIRI K, SHIMIZU Y. Liver involvement in systemic infection[J]. World J Hepatol, 2014, 6(9): 632-642.
- [2] ASGHAR Z, MASOOD Z. Evaluation of antioxidant properties of silymarin and its potential to inhibit peroxy radicals *in vitro*[J]. Pak J Pharm Sci, 2008, 21(3): 249-254.
- [3] ŠKOTTOVÁ N, VEČEŘA R, URBÁNEK K, et al. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets[J]. Pharmacol Res, 2003, 47(1): 17-26.
- [4] ZHAO Y X, FENG C X, LIU X T, et al. Protective effects of silybin self-emulsifying drug delivery systems on acute liver injury induced by CCl₄[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(8): 1006-1009.
- [5] BARADARAN A, SAMADI F, RAMEZANPOUR S S, et al. Hepatoprotective effects of silymarin on CCl₄-induced hepatic damage in broiler chickens model[J]. Toxicol Rep, 2019(6): 788-794.
- [6] LIU C, ZHU Y H, LU Z X, et al. Cadmium induces acute liver injury by inhibiting Nrf2 and the role of NF- κ B, NLRP3, and MAPKs signaling pathway[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 17(1): 138.
- [7] LIN L, WANG J C, WANG H W, et al. Protective effects of silibinin on acute liver damage induced by cadmium in mice[J]. Animal Husb Vet Med(畜牧与兽医), 2017, 49(11): 114-117.

- [8] BEYDILLI H, YILMAZ N, CETIN E S, et al. Evaluation of the protective effect of silibinin against diazinon induced hepatotoxicity and free-radical damage in rat liver[J]. Iran Red Crescent Med J, 2015, 17(4): e25310.
- [9] WANG H, FENG X X, HAN P, et al. The JAK inhibitor tofacitinib ameliorates immune-mediated liver injury in mice[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(6): 4883-4892.
- [10] ZHANG Y Z, WU X C, LIU Y X, et al. Protective effect of silymarin on immunological liver injury induced by concanavalin A in mice[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(7): 417-420.
- [11] BAO F Y, QIU P Y, CHEN Z Y. The effectiveness of silybin-phosphatidylcholine compound on liver injury of mice induced by D-galn and BCG+LPS[J]. Prev Treat Cardiovasc Dis(心血管病防治知识 学术版), 2011(9): 10-12.
- [12] XU H X, LIU L, WANG M, et al. The protective effect of silymarin liposomes against experimental liver injury in mice[J]. J Xinjiang Med Univ(新疆医科大学学报), 2007, 30(8): 790-793.
- [13] ZHAO J. Study on the mechanism of triptolide-induced liver injury[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
- [14] WANG L. Preventive effect of silymarin and selenium-enriched *Cordyceps militaris* on triptolide-induced acute hepatotoxicity in rats[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017.
- [15] PAN J H, LEE K Y, KIM J H, et al. *Prunus mume* Sieb. et Zucc. fruit ameliorates alcoholic liver injury in mice by inhibiting apoptosis and inflammation through oxidative stress[J]. J Funct Foods, 2016(25): 135-148.
- [16] TIAN T L. Expression of Egr-1 on alcoholic fatty liver in rats and the intervention effects of silymarin[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2013.
- [17] SONG Z Y, DEACIU I, SONG M, et al. Silymarin protects against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2006, 30(3): 407-413.
- [18] ZHANG W, HONG R T, TIAN T L. Silymarin's protective effects and possible mechanisms on alcoholic fatty liver for rats[J]. Biomol Ther (Seoul), 2013, 21(4): 264-269.
- [19] LI G M, LI W P, LI X B, et al. Study on the effect and mechanism of combined use of silybin and captopril on alcoholic liver disease in rats[J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2019, 54(2): 276-280.
- [20] CHEN S L. Pathogenesis of acute liver injury induced by ethanol and protective effects of silymarin in rats[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2010.
- [21] NEUSCHWANDER-TETRI B A. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 45.
- [22] FEDERICO A, DALLIO M, LOGUERCIO C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: A marriage of many years[J]. Molecules, 2017, 22(2): 191.
- [23] AMATO A, CALDARA G F, NUZZO D, et al. NAFLD and atherosclerosis are prevented by a natural dietary supplement containing curcumin, silymarin, guggul, chlorogenic acid and inulin in mice fed a high-fat diet[J]. Nutrients, 2017, 9(5): 492.
- [24] YANG L Y. Silibinin improves nonalcoholic fatty liver by regulating the expression of miR-122 *in vitro* and *in vivo* study[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019.
- [25] GAO H W, CHEN M, LONG Z J, et al. Lipid hepatoprotective effect of silibinin on fat-induced nonalcoholic fatty liver rat model[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2017, 40(6): 773-777.
- [26] MARCOLINO ASSIS-JÚNIOR E, MELO A T, PEREIRA V B M, et al. Dual effect of silymarin on experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by irinotecan[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017(327): 71-79.
- [27] THUENER J. Hepatitis A and B infections[J]. Prim Care, 2017, 44(4): 621-629.
- [28] WAGONER J, NEGASH A, KANE O J, et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 1912-1921.
- [29] LOZANO-SEPULVEDA S A, BRYAN-MARRUGO O L, CORDOVA-FLETES C, et al. Oxidative stress modulation in hepatitis C virus infected cells[J]. World J Hepatol, 2015, 7(29): 2880-2889.
- [30] BONIFAZ V, SHAN Y, LAMBRECHT R W, et al. Effects of silymarin on hepatitis C virus and haem oxygenase-1 gene expression in human hepatoma cells[J]. Liver Int, 2009, 29(3): 366-373.
- [31] AHMED-BELKACEM A, AHNOU N, BARBOTTE L, et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 1112-1122.
- [32] STINE J G, LEWIS J H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: A systematic review[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(4): 517-536.
- [33] PAPACKOVA Z, HECZKOVA M, DANKOVA H, et al. Silymarin prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191353.
- [34] ELSAYED ELGARAWANY G, ABDOL A G, MAHER TAIE D, et al. Hepatoprotective effect of artichoke leaf extracts in comparison with silymarin on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. J Immunoassay Immunochem, 2020, 41(1): 84-96.
- [35] ABDULRAZZAQ A M, BADR M, GAMMOH O, et al. Hepatoprotective actions of ascorbic acid, alpha lipoic acid and silymarin or their combination against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(5): 181.
- [36] JAHAN S, KHAN M, IMRAN S, et al. The hepatoprotective role of silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits[J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(6): 620-622.
- [37] SABINA E P, PETER S J, PRATHAP S, et al. A comparison of hepatoprotective activity of bacoside to silymarin treatment against a combined isoniazid and rifampin-induced hepatotoxicity in female Wistar rats[J]. J Histotechnol, 2019, 42(3): 128-136.
- [38] RAGHU R, KARTHIKEYAN S. Zidovudine and isoniazid induced liver toxicity and oxidative stress: Evaluation of mitigating properties of silibinin[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016(46): 217-226.

- [39] CANNISTRÀ M, RUGGIERO M, ZULLO A, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers[J]. *Int J Surg*, 2016, 33(Suppl 1): S57-S70.
- [40] YOUNIS N N, SHAHEEN M A, MAHMOUD M F. Silymarin preconditioning protected insulin resistant rats from liver ischemia-reperfusion injury: Role of endogenous H₂S[J]. *J Surg Res*, 2016, 204(2): 398-409.
- [41] KYRIAKOPOULOS G, TSAROUCHEA A K, VALSAMI G, et al. Silibinin improves TNF- α and M30 expression and histological parameters in rat kidneys after hepatic ischemia/reperfusion[J]. *J Invest Surg*, 2018, 31(3): 201-209.
- [42] OLTEAN M. Silybin against liver ischemia-reperfusion injury: Something old, something new...[J]. *J Invest Surg*, 2018, 31(6): 521-522.
- [43] ERGÜN Y, ÜREMİŞ M, KILINÇ M, et al. Antioxidant effect of Legalon(r) SIL in ischemia-reperfusion injury of rat skeletal muscle[J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(4): 264-270.
- [44] TAO L N, QU X Y, ZHANG Y, et al. Prophylactic therapy of silymarin (milk thistle) on antituberculosis drug-induced liver injury: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019(2019): 3192351.
- [45] ZHAO H, LYU F F, SANG R X, et al. Clinical efficacy of silibinin capsules in treating drug-induced liver injury[J]. *Gansu Med J(甘肃医药)*, 2021, 40(6): 490-493.
- [46] MORISHIMA C, SHUHART M C, WANG C C, et al. Silymarin inhibits *in vitro* T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 671-681.
- [47] LIU J P, GUO X Z, LI X M, et al. Effect of silibinin capsules on liver fibrosis and Wnt/ β -catenin signaling pathways in patients with chronic HBV infection[J]. *Chin J Nosocomiology(中华医院感染学杂志)*, 2022, 32(3): 336-340.
- [48] DONG J. Effect of Sijibin capsule on hepatic injury after TACE in hepatocellular carcinoma[J]. *Med J Natl Defending Forces Southwest China(西南国防医药)*, 2019, 29(2): 140-142.
- [49] WU T C, WANG X, ZHU X X. The anti-lung cancer mechanisms of silymarin via inhibiting myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2018, 26(6): 822-827.
- [50] WANG M S, DONG X, ZHAO W X, et al. Study on inhibitory effects of silibinin combined with afatinib on proliferation and invasion of ovarian cancer cells and its mechanism[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2022, 39(22): 2908-2914.
- [51] LIRUSSI F, BECCARELLO A, ZANETTE G, et al. Silybin-beta-cyclodextrin in the treatment of patients with diabetes mellitus and alcoholic liver disease. Efficacy study of a new preparation of an anti-oxidant agent[J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2002, 15(4): 222-231.
- [52] LI S X, ZHANG Z Y, ZHAO H X, et al. Clinical observation of Qinggan Huashi Huoxue Decoction combined with silybin capsules in the treatment of alcoholic liver disease[J]. *China Pharm(中国药业)*, 2021, 30(8): 64-67.
- [53] CAO J. Effects of silybin meglumine on serum lipid levels and liver function indexes in patients with alcoholic fatty liver[J]. *Contemp Med(当代医学)*, 2022, 28(1): 109-112.
- [54] CAI L. Effects of silybin combined with compound diisopropylamine dichloroacetate on liver function and blood lipid levels in patients with non-alcoholic fatty liver[J]. *Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药杂志)*, 2022, 15(5): 24-26.
- [55] GUO X C, ZHANG Z P, DENG Y G, et al. Research on the protection of four kinds monomer of silymarin on acute liver injury in rats induced by *Amanita fuliginea*[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2017, 27(1): 9-12.

收稿日期: 2022-07-11

(本文责编: 曹粤锋)