

Silymarin於肝臟疾病之治療 ：臨床應用與實證結果

長庚紀念醫院高雄分院藥劑科藥師 鄭人慈、蕭淑珍、江吉文、戴慶玲

壹、前言

根據行政院衛生署統計，臺灣每年約有五千人死於肝硬化與慢性肝病、七千人死於肝癌，慢性肝病及肝硬化名列95年國人十大死亡原因的第七位，而肝癌更是高居男性癌症死因的第一位、女性的第二位。由於肝臟疾病盛行於臺灣，所以國人對肝庇護劑的治療需求也逐年增加，依中央健康保險局高屏分局藥費使用狀況之統計分析結果發現，民國92年的藥費成長率比起90年多了5.99%，其中肝庇護劑成長了10.81%，幾乎為藥費成長率的2倍；而92年肝庇護劑藥費約3千萬元左右，佔了所有藥費的0.44%，¹在健保財務吃緊的現況下，是一項很大的負擔。然而，綜合諸多臨床試驗的結果來看，肝庇護劑的治療效果是有待商榷的，在有限的醫療資源下，如何適當地使用肝庇護劑便成為一門重要的課題。於文獻資料中被視為肝庇護劑的藥物有許多種，其中僅有silymarin有較多臨床研究探討相關的治療成果，²⁻⁴因此本文以silymarin作為代表藥物，回顧silymarin在臨床治療上之應用，並從實證

醫學觀點探討其治療成效。

貳、Silymarin之成分來源：水飛薊 (milk thistle)

水飛薊是世上最古老且最廣被研究的草本植物之一，俗名有：St. Mary Milk、苦薊草、牛奶薊頭等名稱，學名為：Silybum marianum (L) Gaertneri，早在古希臘時期就被認為具有治療肝病及保護肝臟的作用，因此從數千年前至今，一直是用來治療肝功能障礙的藥方。由水飛薊種子及果實抽提出的類黃酮類 (flavonoid) 結構共有四種，包括：silibinin、silibianin、silicristin和isosilibinin，現在統稱為silymarin，主要成分為silybinin，保護肝臟的功能也最為顯著，在肝臟中即使經過腸肝循環後於肝細胞的濃度仍比血清中的高。^{2,3}許多藥廠生產的保肝藥都含有水飛薊萃取物，德國很早就認可標準化的水飛薊萃取物可作為醫師處方的保肝藥品，在美國則作為健康食品之用。

參、臨床藥理作用

持續性的B型肝炎病毒感染是日後演變成肝細胞癌的重要危險因子，而慢性C型肝炎病毒感染者，平均有20%的人會發展成為肝硬化，有0.5~2.5%的人會進展至肝細胞癌。^{5,6}對於病毒性肝炎的治療處置，interferon或lamivudine仍是目前治療B型肝炎最具療效的藥物；⁷而ribavirin加上interferon則建議用於C型肝炎的治療。⁸雖然上述之治療對策已經證實可以提高肝炎病患的存活率，但卻因為引起藥物不良反應的頻率較高且價格昂貴而難以廣為患者所接受，^{9,10}因此許多肝臟疾病患者便轉而尋求較不具毒性且有效的替代治療藥物。而研究證實silymarin有調節發炎媒介物質的作用，例如：抗腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor, TNF)、nitrous oxide以及interleukin-6等，因此具有抗發炎的效果。除此之外，關於silymarin細胞保護作用的藥理機轉，也在研究中一一被探索出來，總括而言，潛在的作用機轉包括：具有抗氧化物的特性並可抑制脂質的過氧化作用、抑制nuclear factor- κ B活化、抗纖維化的效用、免疫調解作用、調節細胞的通透性、防止粒線體損傷、抑制cytochrome P450的活性以及提高RNA與DNA和蛋白質的生合成等作用。^{2,3}以下則將介紹silymarin用於治療各種肝臟疾病可能之藥理作用。

一、病毒性肝炎

於病毒性肝炎，有1~5%的人是受到B型肝炎病毒感染，另外有85%則是因為C型肝炎病毒所致。⁵慢性B型肝炎的

患者，若以interferon- α 治療可使B型肝炎e抗原(HBeAg)從血液中消失，用以減少發炎反應、改善臨床症狀；⁷而合併interferon- α 與ribavirin治療C型肝炎，則可抑制C型肝炎病毒RNA的濃度。⁸而silymarin雖然無法影響病毒的複製，但就藥理作用來推測，或許可預期silymarin能夠抑制因病毒感染所誘發的一連串發炎與細胞毒性反應。²

二、酒精性肝炎

最近的文獻回顧支持了導致急性與慢性酒精中毒之主要媒介，是因為酒精於組織中會產生破壞性自由基的這種假說，而此種自由基誘導作用將會繼續往下形成一種複雜的交互作用過程。一項以慢性酒精性肝炎患者為對象的雙盲研究中發現，受試者接受silymarin每日420mg的劑量治療6個月後，可顯著地恢復病患紅血球與淋巴球超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)的活性和血清中-SH基的濃度以及麩氨基硫過氧化酶(glutathione peroxidase)的活性，而這些研究資料間接地假設了抗氧化和抗過氧化的效果或許為silymarin肝臟保護機轉中相當重要的一環。²

三、肝硬化

肝硬化往往是非酒精性或酒精性脂肪肝與慢性病毒性肝炎(B型與C型肝炎)最後的共同路徑，而所有的治療處置對於這些成因，其實效果相當地有限，唯一確立的治療方式便是酒精性肝臟疾病的患者應立

即戒酒。²使用silymarin來治療肝硬化若就藥理學的觀點而言，可資運用的作用機轉相當廣泛，例如：silymarin可抑制5-lipoxygenase路徑，尤其是其具有leukotriene B₄ (LTB₄) 與活性氧化物 (reactive oxygen species) 清除者的特性；而抑制nuclear factor- κ B、激酶(kinases) 與凋亡蛋白酶 (caspases) 的活化或許可用來解釋silymarin在細胞保護功能上的角色。除此之外，於動物實驗中亦證實silymarin可減少膽道阻塞的大白鼠肝臟中的collagen和pro-collagen III含量。²

由以下的研究可瞭解到silymarin對肝硬化的治療成果，此研究為一隨機臨床試驗，於170名患者中有87名（酒精性肝硬化者46名、非酒精性者41名）接受silymarin 140mg每日三次的治療，而另外83名（酒精性肝硬化者45名、非酒精性者38名）則是接受安慰劑治療。此試驗平均觀察期為41個月，研究結果發現：安慰劑組有10人退出，37名患者死亡（含2名退出者），其中有31人的死因與肝臟疾病有關；治療組有14人退出，24名患者死亡（含4名退出者），其中有18人的死因與肝臟疾病有關。四年的存活率於silymarin治療組為58%、於安慰劑組為39% (p=0.001)，經次族群分析後發現silymarin的治療對於酒精性肝硬化者 (p=0.01) 與起初的肝硬化分級為Child A者 (p=0.03) 最為有效。²

肆、實證醫學觀點

儘管silymarin早已廣泛地用於肝臟疾

病的治療，但以各類肝臟疾病患者為研究對象進行臨床試驗時，其療效卻無法獲得一致性的結果，這些研究認為silymarin並無法降低死亡率以及改善肝功能與肝臟的組織學。有研究者將先前silymarin用於肝臟疾病治療的相關臨床試驗進行統合分析 (meta-analysis) 後發現，這些臨床研究均有其重大的研究限制，其中兩個主要的限制分別為：(1) 研究對象不一致，導因於缺乏明確的納入與排除條件。(2) 接受的治療劑量各異，無法互相比較，這些限制使得個別研究間難以互相比較，所以對其結果也就無法予以適當的解釋。¹¹

有鑑於此，Rambaldi等人¹²將silymarin用於酒精性和/或病毒性（B型與C型）肝炎治療的隨機臨床試驗進行系統性回顧，評估silymarin在與對照試驗或不介入治療相互比較之下，對酒精性和/或病毒性肝炎患者的益處與傷害。此項回顧的納入條件為：僅包含酒精性和/或病毒性肝炎的隨機臨床試驗、隨機臨床試驗可以是雙盲或單盲或非盲性的、可為已發表或未發表的試驗、沒有語言的限制。以死亡率作為治療成果的評量，評量的項目包括以下類型：(1) 死亡人數分為總死亡人數與肝臟相關死亡人數，此為主要的評量項目。(2) 臨床症狀與併發症的發展。(3) 肝臟的生化檢驗數值與肝功能評估。(4) 肝生檢結果。(5) 不良反應事件的型態與件數。表示方法是以相對風險值 (relative risks, RR) 及95%信賴區間 (95% confidence interval, CI) 來呈現。搜尋結果共有18個隨機臨床試驗、1,088名酒精性和/或

病毒性肝炎的病患符合納入條件，此18個臨床試驗中只有28.6%具有高品質的方法學。分析結果發現：silymarin與空白試驗或不介入治療相互比較之下，對於死亡率 (RR 0.78, 95%CI 0.53-1.15)、肝臟疾病的併發症 (RR 0.95, 95%CI 0.83-1.09) 或肝臟的組織學都未達統計上顯著差異。當合併分析所有的臨床試驗時，silymarin可以顯著降低肝臟相關死亡率 (RR 0.50, 95%CI 0.29-0.88)，但此效果在高品質的臨床試驗中卻無法觀察到 (RR 0.57, 95%CI 0.28-1.19)；silymarin也可以降低酒精性肝炎患者死亡率的益處 (RR 0.58, 95%CI 0.34-0.98; P=0.04)，但同樣地，並無法在高品質的試驗中觀察到相同的結果 (RR 0.34, 95%CI 0.06-2.11)。另一方面，屬於正面的結果是silymarin並不會增加藥品不良反應的發生風險 (RR 0.83, 95%CI 0.46-1.50)；而對於生活品質的改善或健康經濟學的成果，則未有任何臨床試驗從事這方面的研究。但此系統性回顧仍有其限制，首先是由於樣本數過少，因此限制了統計檢定力 (power)；其次則是因為僅針對酒精性和/或病毒性肝炎患者進行分析，所以其他的肝臟疾病如：非酒精肝炎、藥物性肝炎，就必須參考另外的文獻回顧。¹²

總括而言，此結果仍對silymarin於酒精性和/或病毒性 (B型與C型) 肝炎患者的治療效益有所質疑，並強調缺乏高品質的臨床證據用以支持此治療方式，因此須再有更多的臨床隨機對照試驗結果呈現後方能下定論。

伍、肝臟疾病之治療選擇

然而接下來需要思考的問題是，倘若silymarin對於肝臟疾病之治療效果仍舊是個疑問時，那麼該用什麼藥物去治療患者的肝臟疾病呢。

一、酒精性肝炎

有幾種藥品曾嘗試過這方面疾病的治療，但經隨機臨床試驗與統合分析後，其結果並未能有顯著的臨床差異性，這些藥品包括：clochicine、anabolic-androgenic steroids、propylthiouracil、glucocorticosteroids、insulin/glucagon、amlodipine以及amino acid輸液補給等。^{12,13}根據研究，現今以S-adenoyl-L-methionine、¹⁴pentoxifyllin¹⁵以及silymarin¹²較可能成為具有治療潛力的藥品，但都需要進一步的臨床證據支持，必須要強調的是，目前還未有足夠的證據得以支持或否定silymarin對酒精性肝臟疾病的療效。此外，長期酗酒是引起酒精性肝炎的主要原因，倘若患者在以肝庇護劑治療的同時未能改變酗酒的習慣將會造成醫療的浪費，對於此類病患須先規勸患者戒酒而非一味地給予肝庇護劑治療。

二、B型/C型肝炎

單獨使用interferon治療C型肝炎患者其療效仍有限，根據最近的研究建議以ribavirin合併interferon治療C型肝炎患者，更能改善肝臟的組織學，也能降低肝臟相關的致病率與致死率，但是合併治療也會提高貧血與藥品不良反應的風險。

^{8,9}B型肝炎的患者則可以選用interferon或lamivudine，這是目前較具一定療效且已在臺灣上市的藥物，但已出現肝功能失償 (hepatic decompensation) 的患者，應儘快以lamivudine治療，而不適用interferon。⁶

陸、結論

國人多將肝庇護劑視為強肝解毒的藥品而使其用藥日益氾濫，目前從實證醫學的觀點而言，silymarin對於肝臟疾病之治療效益仍舊未有明確的答案，然而缺乏證據可資證明其有效性並不等同於已然證實無效，因此期待將來有更多高品質的臨床對照試驗來證實silymarin的治療成效，以作為醫師處方藥物決策之依據。

參考資料：

1. 衛生署全民健康保險爭議審議委員會：肝炎病患使用肝庇護劑之爭議。台灣醫學2005; 19: 232-4.
2. Saller R, Meier R, Brignoli R: The use of silymarin in the treatment of liver disease. *Drugs* 2001; 61: 2035-63.
3. Rainone F: Milk thistle. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1085-8.
4. Gordona A, Hobbs DA, Bowden DS, et al: Effects of silybum marianum on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 275-80.
5. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
6. World Health Organization: Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hep* 1996; 6: 35-47.
7. Liaw YF, Leung N, Guan R, George Lau KK, Merican I: Asian Pacific Consensus Working Parties on Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 239-45.
8. Pianko S, McHatchison JG: Treatment of hepatitis C with interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 581-6.
9. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al: Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997-1004.
10. El-Zayadi AR, Attia M, Badran HM, et al: Non-interferon-based therapy: an option for amelioration of necro-inflammation in hepatitis C patients who cannot afford interferon therapy. *Liver International* 2005; 25: 746-51.
11. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Am J*

- Med 2002; 113: 506-15.
12. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Gluud C: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 4. Art. No.: CD003620.
13. Mezey E, Caballerin J, Mitchell MC, et al: Effect of parenteral amino acid supplementation in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. Hepatology 1991; 14: 1090-6.
14. Mato JM, C' amara J, Ferna'ndez de Paz J, et al: S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol 1999; 30: 1081-9.
15. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119: 1637-48.

