

2014—2018年南京市第二医院门诊药房水飞蓟类保肝药物的使用情况分析

沈洁, 束艳, 童宁, 张小玉

南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)药学部, 江苏 南京 210003

摘要:目的 了解南京市第二医院门诊药房2014—2018年水飞蓟类保肝药物的门诊使用情况, 分析该类药物的使用特点和趋势, 为临床合理用药和科学管理提供参考。方法 收集南京市第二医院2014—2018年水飞蓟类药物的门诊使用资料, 对消耗量、销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)等进行整理分析。结果 2014—2018年, 水飞蓟类保肝药物中年消耗量最高的是水飞蓟宾葡甲胺, 但从2016年开始逐年降低, 至2018年仍占48.75%; 销售金额和DDDs值排名最高的是水飞蓟素, 其从2015年开始逐年上升, 至2018年销售金额占37.88%; 5年内益肝灵液体胶囊的DDC值一直最高, 其日治疗费用达到8.12; 复方益肝灵的消耗量、销售金额、DDDs和DDC均处于最低值, 其2018年的消耗量占比仅为0.21%。结论 南京市第二医院门诊治疗肝炎以纯度较高和价格适中的水飞蓟宾、水飞蓟素以及水飞蓟宾葡甲胺这3种药物为主, 这与其适宜的价格和适宜的用药频度是一致的。

关键词: 水飞蓟类保肝药物; 销售金额; 用药频度; 日均费用

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3433-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.051

Analysis on usage of *Silybum marianum* liver-protecting drugs in Department of Outpatient in The Second Hospital of Nanjing from 2014 to 2018

SHEN Jie, SHU Yan, TONG Ning, ZHANG Xiao-yu

Department of Pharmacy, The Second Hospital of Nanjing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003, China

Abstract: Objective To investigate the utilization condition of *Silybum marianum* liver-protecting drugs in Department of Outpatient in The Second Hospital of Nanjing from 2014 to 2018, and the characteristics and tendency were analyzed so as to provide references for the rational use and scientific management of the drugs. **Methods** The consumption data about *Silybum marianum* liver-protecting drugs in Department of Outpatient in The Second Hospital of Nanjing from 2014 to 2018 were collected for analysis of consumption sum, sales amount, DDDs, and DDC etc. **Results** From 2014 to 2018, consumption sum of silybin meglumine accounted for the largest proportion in *Silybum marianum* liver-protecting drugs, and decreasing year by year from 2016, accounted for 48.75% in 2018. The sale amount and DDDs of silymarin accounted for the largest proportion, and increasing year by year from 2015, accounted for 37.88% in 2018. DDC value of Yiganling Liquid Capsules in five years has been the highest, and its daily treatment cost has reached 8.12. Consumption, sales amount, DDDs, and DDC of Compound Yiganling were at the lowest level, and its consumption in 2018 was only 0.21%. **Conclusion** Silibinin, silymarin and silibinin meglumine with high purity and moderate price is mainly used in Department of Outpatient in The Second Hospital of Nanjing, which is consistent to its appropriate price and appropriate frequency of medication.

Key words: *Silybum marianum* liver-protecting drugs; sale amount; DDDs; DDC

水飞蓟为菊科植物水飞蓟 *Silybum marianum* (L.) Gaertn.的干燥成熟果实, 原产于南欧、北非, 在欧洲作为治疗肝胆疾病的民间用药已有2 000多年历史。我国于1972年从西德引种水飞蓟, 现已在多地成功推广种植, 其果实具有清热解毒、疏肝利胆之功效, 用于肝胆湿热、胁痛、黄疸等症^[1]及毒

蘑菇中毒的抢救^[2]。水飞蓟素属于类黄酮, 由水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟丁3种异构体组成, 水飞蓟宾是主要有效成分^[2]。现代药理研究表明水飞蓟素及水飞蓟宾等单体成分具有广泛的药理活性, 如抗氧化、保肝、抗炎、降血脂、抗癌以及神经保护等作用^[1]。南京市第二医院是江苏省规模最大的三

收稿日期: 2019-04-16

作者简介: 沈洁, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: shenjie5821298@126.com

级甲等传染病专科医院, 其肝病科为南京市临床重点专科, 是全国肝胆病防治技术示范基地、省中西医结合肝病研究中心、省病毒性肝炎诊疗中心, 擅长各类急慢性肝炎、肝硬化、脂肪肝等肝脏疾病的诊疗和研究, 每年需消耗大量的肝病类药物^[3], 其中水飞蓟类药物在肝病用药中占有很大的比例。目前临床使用较多的水飞蓟类药物有水飞蓟宾胶囊、水飞蓟素片、水飞蓟宾葡甲胺片、益肝灵液体胶囊、复方益肝灵(包括胶囊和片剂)等。因此, 本研究对 2014—2018 年南京市第二医院门诊药房水飞蓟类保肝药物的使用情况进行统计分析, 为临床治疗和药物研发提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于南京市第二医院门诊药房计算机管理系统提供的 2014—2018 年 5 种水飞蓟类药物水飞蓟宾胶囊、水飞蓟素片、水飞蓟宾葡甲胺片、益肝灵液体胶囊、复方益肝灵(包括胶囊和片剂)的数据。

1.2 方法

以世界卫生组织(WHO)建议的限定日剂量(DDD)为标准, 应用 Excel 软件对数据进行分析处理, 计算各药的用药频度(DDDs)及日均费用

(DDC)。DDD 指某一特定药品为治疗主要适应症而设定的用于成人的平均日剂量, 参考《新编药理学》(第 17 版)^[4]和药品说明书。以药品总消耗量除以该药的 DDD 值, 求得 DDDs, 即药品使用频率越高, 其 DDDs 值越大, 说明该药使用数量越多; 同一药品不同剂型因 DDD 值不同, 需分别计算, 所得之和即为总 DDDs。DDC=某药品的年消耗金额/该药的 DDDs 值, 不同剂型同一药物的 DDC 精确算法为: $A=A_1P_1+A_2P_2+\dots+A_nP_n$, 其中 A_n 指该剂型的 DDC, P_n 指该剂型 DDDs 占该药总 DDDs 的百分比^[5], DDC 克服了药品日剂量不同的缺点, 使药品消费成本具有可比性。

2 结果

2.1 水飞蓟类保肝药物的消耗量

以 5 种药物中水飞蓟活性成分的含量进行统计分析, 计算 2014—2018 年的消耗量及占总消耗量的比例, 见表 1。水飞蓟宾葡甲胺的年消耗量均最高, 其构成比也最大, 但整体消耗量从 2016 年开始逐年降低; 益肝灵液体胶囊从 2015 年开始使用至 2017 年, 消耗量一直最小, 构成比也最小; 复方益肝灵 5 年内年消耗量逐年降低, 至 2018 年降至最低, 仅占 0.21%; 水飞蓟素的年消耗量成逐年增加的趋势, 至 2018 年其年消耗量仅次于水飞蓟宾葡甲胺。

表 1 水飞蓟类保肝药物的消耗量及构成比

Table 1 Consumption and constituent ratio of *Silybum marianum* liver-protecting drugs

药品名称	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	消耗量/mg	构成比/%	消耗量/mg	构成比/%	消耗量/mg	构成比/%	消耗量/mg	构成比/%	消耗量/mg	构成比/%
水飞蓟宾	10 531 500	16.25	11 354 700	16.91	10 437 000	13.33	5 655 300	8.03	8 799 000	15.42
水飞蓟素	10 137 400	15.65	8 261 400	12.30	10 852 800	13.86	15 775 200	22.39	19 163 200	33.57
水飞蓟宾葡甲胺	27 868 800	43.02	34 526 400	51.41	40 915 200	52.24	36 638 400	52.00	27 828 000	48.75
益肝灵液体胶囊	0	0.00	1 475 628	2.20	2 803 416	3.58	3 060 288	4.34	1 171 632	2.05
复方益肝灵	16 251 984	25.08	11 540 424	17.18	13 306 860	16.99	9 332 400	13.24	117 600	0.21

2.2 水飞蓟类保肝药物的销售金额

水飞蓟类保肝药物在整个保肝药物中占比约在 10%, 2014—2016 年所有水飞蓟素类药物的销售总额在上升, 占比也呈上升趋势, 但是从 2017 年开始, 整个销售金额处于下降趋势, 占比也明显降低, 至 2018 年已降至 7.74%。水飞蓟类保肝药物的销售总额及构成比见表 2。

水飞蓟素从 2015 年开始, 销售额逐步增加, 至 2018 年其销售额排名第 1 位; 水飞蓟宾和水飞蓟宾

表 2 水飞蓟类保肝药物的销售总额及构成比

Table 2 Total sales amount and constituent ratio of *S. marianum* liver-protecting drugs

年份	保肝类药物/万元	水飞蓟类药物/万元	构成比/%
2014	1 572.51	151.57	9.64
2015	1 473.06	153.26	10.40
2016	1 504.88	155.95	10.36
2017	1 485.08	139.10	9.37
2018	1 513.19	117.06	7.74

葡甲胺的销售金额占比均较高,但是在 2016 年后呈现降低的趋势;复方益肝灵近 5 年整体销售额呈降低趋势,至 2018 年其销售额仅有 0.07 万元。具体水飞蓟类保肝药物的销售金额及构成比见表 3。

2.3 具体水飞蓟类保肝药物的 DDDs 及排序

水飞蓟宾的 DDDs 总体最高,说明其使用频率最高,但近 5 年的整体趋势是降低的,水飞蓟素 DDDs 整体呈现逐步增加的趋势,至 2018 年排名第 1 位;复方益肝灵的 DDDs 整体趋势是逐步降低的,

至 2018 年其排序最低,说明其使用越来越少。具体水飞蓟类保肝药物的 DDDs 及排序见表 4。

2.4 具体水飞蓟类保肝药物的 DDC 及排序

5 种药物的 DDC 值均呈现逐年降低的趋势,说明水飞蓟素类药物在肝病治疗药物中的成本逐步降低;益肝灵液体胶囊的 DDC 值在 5 种药物中一直排序最高,说明其成本也最高,复方益肝灵的 DDC 值一直最低,说明其使用成本低。具体水飞蓟类保肝药物的 DDC 及排序见表 5。

表 3 具体水飞蓟类保肝药物的销售金额及构成比

Table 3 Sales amount and constituent ratio of specific *S. marianum* liver-protecting drugs

药品名称	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
水飞蓟宾	50.65	33.42	53.19	34.71	43.65	27.99	23.65	17.00	33.74	28.82
水飞蓟素	32.29	21.30	25.70	16.77	30.08	19.29	43.72	31.43	44.34	37.88
水飞蓟宾葡甲胺	41.57	27.43	50.12	32.70	53.02	34.00	47.48	34.13	34.79	29.72
益肝灵液体胶囊	0	0.00	5.83	3.80	9.86	6.32	10.76	7.74	4.12	3.52
复方益肝灵	27.06	17.85	18.42	12.02	19.34	12.40	13.49	9.70	0.07	0.06

表 4 具体水飞蓟类保肝药物的 DDDs 及排序

Table 4 DDDs and its sequence of specific *S. marianum* liver-protecting drugs

药品名称	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序
水飞蓟素	48 273	4	39 340	4	51 680	4	75 120	2	91 253	1
水飞蓟宾	100 300	1	108 140	1	99 400	1	53 860	3	83 800	2
水飞蓟宾葡甲胺	61 931	3	76 725	2	90 923	2	81 419	1	61 840	3
益肝灵液体胶囊	0	5	6 388	5	12 136	5	13 248	5	5 072	4
复方益肝灵	64 492	2	45 795	3	52 805	3	37 033	4	467	5

表 5 具体水飞蓟类保肝药物的 DDC 及排序

Table 5 DDC and its sequence of specific *S. marianum* liver-protecting drugs

药品名称	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序
益肝灵液体胶囊			9.13	1	8.12	1	8.12	1	8.12	1
水飞蓟宾葡甲胺	6.71	1	6.53	2	5.83	2	5.83	2	5.63	2
水飞蓟素	6.69	2	6.53	2	5.82	3	5.82	3	4.86	3
水飞蓟宾	5.05	3	4.92	4	4.39	4	4.39	4	4.03	4
复方益肝灵	4.20	4	4.02	5	3.66	5	3.64	5	1.50	5

3 讨论

水飞蓟素类药物可以保护肝细胞不受损害,促使受损肝细胞恢复,清除体内氧自由基,减轻毒性

物质引起的脂质过氧化反应以及直接或间接抗肝纤维化,防止或延缓肝硬化进程,临床用于治疗急、慢性肝炎、酒精性及中毒性肝损害、脂肪肝及早期

肝硬变^[2]。水飞蓟类药物销售总额在整个保肝类药物总额中总体占比约 10%，但是从 2016 年后，水飞蓟类药物总销售额和整个占比均处于下降趋势，至 2018 年，水飞蓟类药物占整个保肝类药物已降至 7.74%。

3.1 复方益肝灵和益肝灵液体胶囊

水飞蓟素类中成药产品是最早上市的，主要品种有复方益肝灵片和胶囊等中成药^[6]，其含有的水飞蓟宾含量较低，虽能起到一定程度的护肝作用，但是对比新上市含量更高的水飞蓟素片等疗效欠佳，益肝灵液体胶囊虽然 2015 年才上市，但是其价格较高，疗效并未较其他单化合物好，因此复方益肝灵和益肝灵液体胶囊总消耗量和销售金额在 5 种水飞蓟素类药物中均较低，至 2018 年底两者总消耗量仅占 2.26%，销售总金额仅占 3.58%，虽然复方益肝灵的 DDC 在 5 种药物中最低，仅为 1.5，但是益肝灵液体胶囊的日治疗费用最高，两者的使用频率仍是最少的，两者的 DDDs 分别排在第 4、5 位。

3.2 水飞蓟宾类药物

水飞蓟宾类药物上市的代表品种有水飞蓟宾葡甲胺片和水飞蓟宾胶囊，主要是对水飞蓟素类产品进行纯化。其中水飞蓟宾与葡甲胺合成的水飞蓟宾葡甲胺片（商品名为西利宾胺），提高了水飞蓟宾的含量和纯度，提高了护肝的疗效^[6]。水飞蓟宾葡甲胺片在 2016 年总消耗量、总销售金额和 DDDs 值均达至最高，其后逐年降低，至 2018 年其消耗量虽然仍排第 1 位，但其销售金额和 DDDs 值逐步降至第 3 位，这与水飞蓟素片的逐步上升有较大关系。为改善水飞蓟宾的脂溶性，天津药物研究院与南京达威技术研究所共同研制了水飞蓟宾胶囊（商品名为水林佳），是水飞蓟宾与磷脂酰胆碱络合而成的复合物，采用卵磷脂的固体分散技术，以增加水飞蓟宾的脂溶性，提高生物利用度（约可提高 3 倍），显著增强了其疗效^[6]。水飞蓟宾胶囊的上市与水飞蓟宾葡甲胺片是竞争性关系，其消耗量、销售金额和 DDDs 值从 2015 年开始逐年降低，至 2017 年降至最低，2018 年略有上升，但其消耗量和销售金额已排在水飞蓟素片和水飞蓟宾葡甲胺片之后，排在第 3 位，其 DDC 值低于水飞蓟宾葡甲胺片和水飞蓟素片，说明其日治疗费用相对较低，这也是其仍有一定市场的原因。

3.3 水飞蓟素片

德国马博士大药厂将水飞蓟素的 3 种主要活性成分制成了水飞蓟素片，较水飞蓟宾葡甲胺片的有效成分及纯度更高、体外溶出度和生物利用度均增高，对各种慢性肝病均有较好疗效^[6]；因此其在 2015 年后，其总消耗量、销售金额和 DDDs 均呈现逐年增高的趋势，年销售金额和 DDDs 在 2018 年已排在第 1 位，这与其 DDC 逐年降低也有一定的关系。

综上所述，在水飞蓟类药物中使用较广泛的是纯度较高并且价格适中的水飞蓟宾、水飞蓟素和水飞蓟宾葡甲胺，而复方益肝灵虽然价格低廉但纯度较低，因此被市场逐渐淘汰，益肝灵液体胶囊虽然是一种新剂型，从 2015 年开始推广，但是其价格过高，而纯度不高，因此并未在市场上占有优势，一直垫底。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，作为保肝药一直广泛应用于临床；同时水飞蓟还具有抗抑郁和焦虑、降血脂、保护心肌、抑制癌细胞增殖以及神经保护等作用，具有良好的发展前景^[7]。但由于水飞蓟的水溶性较差，生物利用度较低，因此限制了其在临床上的应用，故致力于开发提高水飞蓟生物利用度的新化合物和新剂型显得尤为重要，而水飞蓟宾、水飞蓟素和水飞蓟宾葡甲胺这 3 种药物的广泛应用也是得益于对水飞蓟的化学修饰及提高纯度来实现的。因此，随着对水飞蓟的不断开发与探究，它将充分发挥自身药理优势与临床应用前景，造福于人类健康事业。

参考文献

- [1] 马星海. 水飞蓟化学成分和药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(19): 62-65.
- [2] 曾剑锋, 张文欣. 水飞蓟素临床应用的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(1): 112-114.
- [3] 沈洁, 张维, 顾海燕. 2012—2016 年南京市第二医院甘草酸类抗肝炎药物的门诊使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1570-1573.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [5] 邹豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品 DDD 数排序分析的原理及利用 [J]. 中国药房, 1996, 7(5): 215-217.
- [6] 孙东, 胡仕琦, 王宇明. 水飞蓟在肝病中的临床应用 [J]. 中国社区医师, 2009, 25(10): 19.
- [7] 王小记, 郎美琦. 水飞蓟宾的作用机制及临床应用 [J]. 山西中医, 2014, 30(7): 58-59.