

甘草有效组分治疗非酒精性脂肪肝的系统评价

张良登^{1,2} 孙晓红² 魏玮² 姚魁武³

【摘要】 目的 评价甘草有效组分治疗非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的有效性与安全性。方法 计算机检索 10 个中英文数据库 (时间均自建库 ~ 2013 年 12 月), 纳入甘草有效组分治疗 NAFLD 随机对照试验 (RCT) 文献, 对其方法学质量及终点指标行合成分析。结果 共纳入 28 个 RCT 合计 2260 例 NAFLD 患者, 其方法学质量均属于高偏倚风险。所有 RCT 试验组采用甘草有效组分制剂或结合西药或中成药治疗, 对照组采用西药或中成药治疗, 均未报告主要终点, 仅报告次要终点, 有 16 个 RCT 报告不良反应结局指标。Meta 分析结果显示试验组治疗后天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰基转移酶、甘油三酯、总胆固醇改善效果及总有效率显著优于对照组。结论 甘草有效组分治疗 NAFLD 有效且安全, 但由于所纳入的 RCT 方法学质量均较低, 需要开展更为严格的 RCT 以提供充分证据支持临床应用甘草有效组分治疗 NAFLD。

【关键词】 甘草有效组分; 非酒精性脂肪肝; 随机对照试验; 系统评价与 Meta 分析

【中图分类号】 R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6613(2014)06-0565-06

Systematic Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treated with the Effective Components of Licorice

ZHANG Liang - deng^{1,2}, SUN Xiao - hong², WEI Wei², YAO Kui - wu³

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of the effective components of licorice in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Ten databases of Chinese and English versions were retrieved (from the date of database building till December 2013). The literatures were included on the randomized controlled trial (RCT) of NAFLD treated with the effective components of licorice. The synthetic analysis was done on the methodological quality and final endpoints. **Results** Totally, 2260 cases of NAFLD and 28 RCT were collected. The methodological quality was high risk of bias. In all RCT groups, the cases were treated with the preparation of the effective components of licorice or combined with western medicine or Chinese medicine. In the control group, western medicine or Chinese medicine was adopted. The secondary endpoints were reported rather than the primary one. The outcome indicators were reported in 16 RCT. Meta analysis results showed that the improvements in AST, ALT, GGT, TG and TC, as well as the total effective rate in the trial group were significant better than those in the control group. **Conclusion**

The effective components of licorice are effective and safe in the treatment of NAFLD. Because of the low methodological quality of RCT included, it is required to develop rigorous RCT so as to provide the adequate evidences to support the clinical application of the effective components of licorice in the treatment of NAFLD.

【Key words】 Effective Components of Licorice; Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Randomized Controlled Trial; Systematic Review and Meta Analyses

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver dis-

ease, NAFLD) 是以肝细胞弥漫性脂肪变性堆积为特点, 包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化及肝癌。西医治疗 NAFLD 主要包括保肝、抗炎、降脂等, 尚无特效药物。中医药治疗 NAFLD 具有整体与个体化特色, 而以有效组分及其组分配伍为代表的现代中药则极大地发挥了治疗 NAFLD 的中医疗效优势。甘草有效组分具有抗炎、

基金项目: 中国中医科学院中央级公益性科研院所科研基本业务费自主选题项目 (No. ZZ070816)

作者单位: 1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

通讯作者: 魏玮, Email: sxxy@sina.com

降脂等作用,已广泛用于治疗肝病,对 NAFLD 治疗效果较好,但目前尚无系统评价对甘草有效组分治疗 NAFLD 疗效。本文在收集甘草有效组分治疗 NAFLD 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献基础上,对这些 RCT 疗效和质量进行评价,为甘草有效组分治疗 NAFLD 提供循证证据。

一、数据库与检索策略

英文数据库包括 MEDLINE、EMBASE、CENTRAL、The Cochrane Hepato - Biliary Group Controlled Trials Register、Clinical Trials. gov,检索词是“liquorice”“glycyrrhizin”“compound glycyrrhizin”“nonalcoholic fatty liver disease”“nonalcoholic simple fatty liver”“nonalcoholic steatohepatitis”“steatohepatitis”“fatty liver”“cirrhosis”“randomized controlled trial”“randomized trial”“clinical trial”。中文数据库包括中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中国临床试验注册中心,检索词是“甘草有效组分”“甘草”“甘草酸”“甘草酸铵”“甘草酸二铵”“异甘草酸镁”“非酒精性脂肪肝”“非酒精性脂肪性肝病”“非酒精性单纯性脂肪肝”“非酒精性脂肪性肝炎”“脂肪性肝炎”“脂肪肝”“肝硬化”“中西医结合”“随机对照试验”“临床试验”。各检索词均采用单独或结合的方式进行检索,所有数据库检索时间均自建库 ~ 2013 年 12 月。

二、纳入标准

RCT 试验组单用中药甘草有效组分制剂或联合其他药物,对照组为除外甘草有效组分制剂的其他药物,无论是否采用盲法。结局指标是:主要终点,包括任何原因引起的死亡、肝脏相关死亡率、肝脏相关疾病发病率、不良反应事件(如引起残疾的事件)、生活质量;次要终点,包括 B 超、CT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)等。

三、数据提取与质量评价

由 2 位作者(张良登、孙晓红)分别独立开展文献检索纳入,使用标准的资料提取表进行数据提取,数据提取包括每个 RCT 发表时间、样本量、干预、结局等。如有分歧通过第三者确定共识意见(魏玮、姚魁武)。按照 the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions 标准^[1]对 RCT 方法学进行评价。评价内容包括随机序列产生(选择

偏倚)、分配隐藏(选择偏倚)、盲受试者和试验人员(实施偏倚)、盲结局评价(测量偏倚)、数据结果不全(报告偏倚)、选择发表(发表偏倚)等。RCT 质量按照低偏倚风险、高偏倚风险和不明确偏倚风险分类,将纳入 RCT 分为 2 个级别:低偏倚风险,即所有内容均为低偏倚风险;高偏倚风险,即至少 1 个内容存在高偏倚风险或不明确偏倚风险。

四、数据合成

采用 RevMan 5.2 软件分析。计量、计数资料分别采用均数、相对危险度进行统计。通过分析 RCT 受试者、干预、疗程等以判断异质性。并通过森林图、标准 χ^2 检验、 P 值 0.10、 I^2 检测异质性。根据异质性结果,采用随机效应模型或固定效应模型分析。行漏斗图和敏感性分析,以分别明确发表偏倚和稳定性。

五、结果

1. 检索结果:检索过程与文献选择采用 PRISMA^[2]流程图描述。初检出文献 530 篇,经阅读文题和摘要多次筛选,共提取出 79 篇文献进入全文筛选,再次排除 51 篇文献,排除原因如图 1 所示。最终纳入 28 个 RCT^[3-30]进行合成分析,其中 1 个 RCT 为英文文献。

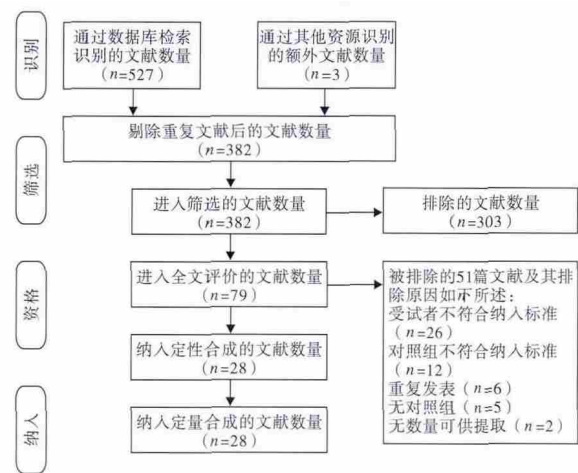


图 1 PRISMA 流程图

2. 纳入 RCT 特点:共有 28 个 RCT 合计 2260 例 NAFLD 受试者,单个 RCT 样本量最大 168 例,最小 40 例,平均为 81 例。有 20 个 RCT 试验组与对照组均包含常规治疗,常规治疗主要包括健康教育、控制饮食、体育运动等。试验组中甘草有效组分制剂包括复方甘草酸苷片、复方甘草酸苷胶囊、复方甘草酸苷注射液、甘草酸二铵注射液、甘草酸二铵胶囊、异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵肠溶胶囊、甘草酸多相脂质体及水制甘草浸膏。干预总疗程最短 2

周,最长 6 个月。均未报告主要终点。有 16 个 RCT 报告不良反应结局,其中 10 个 RCT 均未发现不良反应,6 个 RCT 报告存在比较轻微的不良反 应,包括头晕、头痛、血压升高、心慌胸闷、轻度低钾血症、恶 心、腹胀、腹泻、皮疹等。均主要报告次要终点。

3. 偏倚风险:大部分 RCT 对方法学相关信息提供均不足,方法学质量均较低,均属于高偏倚风险 RCT(表 1)。均提及随机分组,有 4 个 RCT 报告分 配序列产生方法,有 2 个 RCT 报告采用盲法。有 2 个 RCT 报告病例的失访或脱落。均未提及分配隐 藏、样本量估算和意向性分析。

4. 干预效应:有 22 个 RCT 报告 AST,其中 18 个 RCT 报告 AST 值,Meta 分析显示甘草有效组分试验 组治疗后 AST 改善效果优于对照组($P < 0.000 01$)。有 25 个 RCT 报告 ALT,其中 21 个 RCT 报告 ALT 值,Meta 分析显示试验组治疗后 ALT 改善效果优于 对照组($P < 0.000 01$)。有 10 个 RCT 报告 GGT,其 中 9 个 RCT 报告 GGT 值,Meta 分析显示试验组治 疗后 GGT 改善效果优于对照组($P < 0.000 1$)。有 18 个 RCT 提及 TG,其中 17 个 RCT 报告 TG 值,Me- ta 分析显示试验组治疗后 TG 改善效果优于对照组

($P < 0.000 01$)。有 18 个 RCT 提及 TC,其中 14 个 RCT 报告 TC 值,Meta 分析显示试验组治疗后 TC 改 善效果优于对照组($P < 0.000 01$)。有 13 个 RCT 报告总有效率,Meta 分析显示试验组治疗后总有效 率优于对照组($P < 0.000 01$)。对次要终点行漏斗 图分析,提示大部分次要终点指标存在发表偏倚; 经敏感性分析,提示结果稳定。结果见图 2~图 7。

六、讨论

随着人们生活水平提高和生活方式改变,肥胖、糖尿病等代谢综合征组分流 行,NAFLD 发病率逐年增高而成为全球公共卫生问题。中医药治疗 NAFLD 主要采用辨证论治及针灸、药膳等方法,具 有经济方便与安全有效的优势。现代中药主要以 有效组分入药,中药有效组分治疗 NAFLD 取得了重 要进展,在治疗 NAFLD 的有效组分包括甘草酸苷、 葛根素等。甘草性平味甘,能补脾益气、清热解毒、 缓急止痛及调和诸药。甘草有效组分种类众多,已 广泛应用于临床。本研究共纳入 28 个 RCT 合计 2260 例 NAFLD 受试者,试验组共有 9 种甘草有效 组分制剂在 RCT 中被证实有效与安全。Meta 分析 结果提示含甘草有效组分治疗组治疗后 AST、ALT、GGT、

表 1 纳入 RCT 质量评价

纳入文献	随机序列产生	分配隐藏	盲法	盲受试者和试验人员	盲结局评价	数据结果不全	选择发表	偏倚风险级别
司连芝 ^[3]	U	U	U	U	U	L	L	H
翟厚峰 ^[4]	U	U	U	U	U	L	L	H
宋晓英 ^[5]	U	U	U	U	U	L	L	H
赵海明 ^[6]	H	U	H	H	U	H	H	H
张帮杰 ^[7]	U	U	U	U	U	H	H	H
陶鹏程 ^[8]	L	U	U	U	U	H	H	H
吕红 ^[9]	U	U	U	U	U	H	H	H
饶芳 ^[10]	U	U	U	U	U	H	H	H
伍国顺 ^[11]	U	U	U	U	U	H	H	H
邓绿 ^[12]	U	U	U	U	U	H	H	H
穆英惠 ^[13]	U	U	U	U	U	H	H	H
孔敏仪 ^[14]	U	U	U	U	U	H	H	H
金伟 ^[15]	U	U	U	U	U	L	L	H
赵静 ^[16]	U	U	U	U	U	L	L	H
徐玉玲 ^[17]	U	U	U	U	U	H	H	H
李旭芳 ^[18]	U	U	U	U	U	L	L	H
晏金学 ^[19]	U	U	U	U	U	L	L	H
张国强 ^[20]	U	U	U	U	U	H	H	H
张启祥 ^[21]	U	U	U	U	U	L	L	H
郭秀丽 ^[22]	U	U	U	U	U	L	L	H
陶华兴 ^[23]	U	U	U	U	U	H	H	H
张建 ^[24]	U	U	U	U	U	H	H	H
伍美芳 ^[25]	U	U	U	U	U	L	H	H
贺露露 ^[26]	U	U	U	U	U	H	H	H
周晓玲 ^[27]	L	U	U	U	U	L	L	H
吴琼波 ^[28]	U	U	U	U	U	L	L	H
徐春波 ^[29]	U	U	U	U	U	H	H	H
Hajiaghahmohammadi ^[30]	L	U	L	U	L	L	L	H

注: H 指高偏倚风险, L 指低偏倚风险, U 指不明确偏倚风险

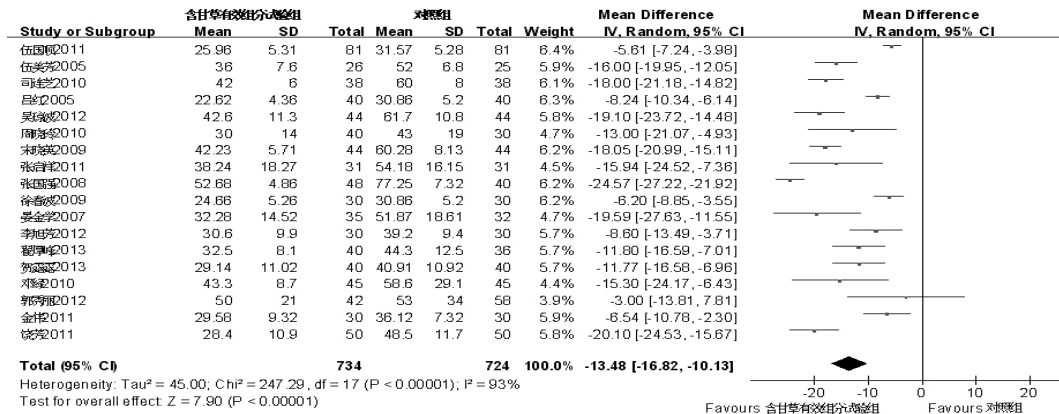


图2 两组治疗后 AST 比较

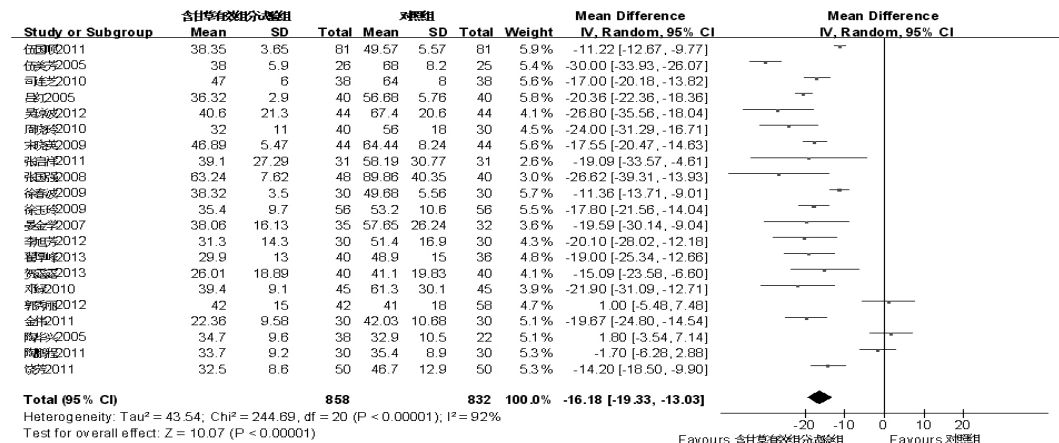


图3 两组治疗后 ALT 比较

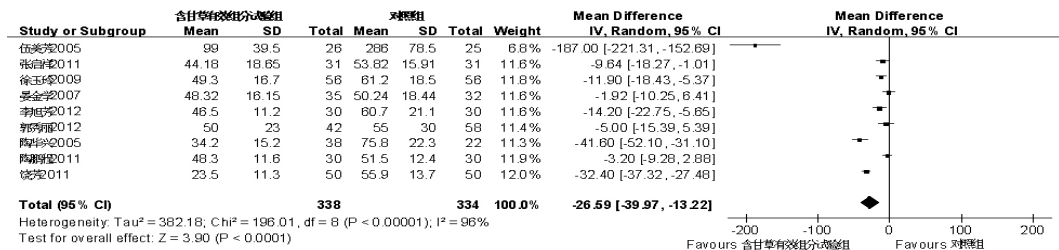


图4 两组治疗后 GGT 比较

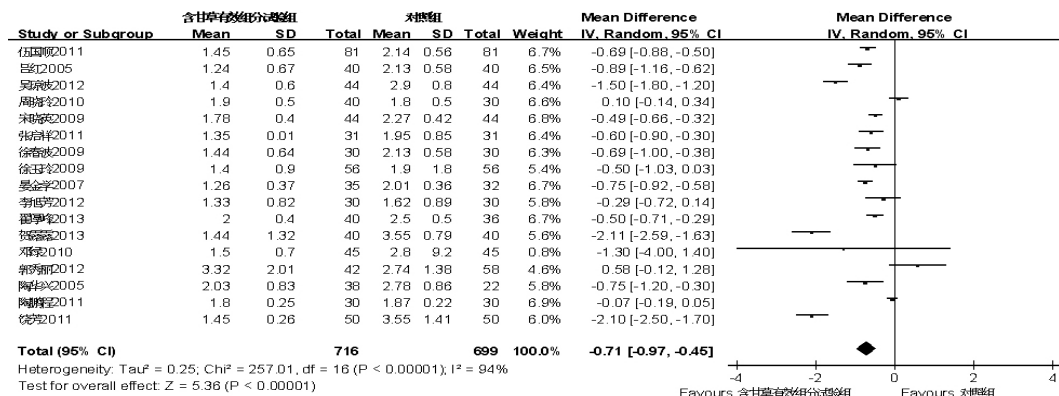


图5 两组治疗后 TG 比较

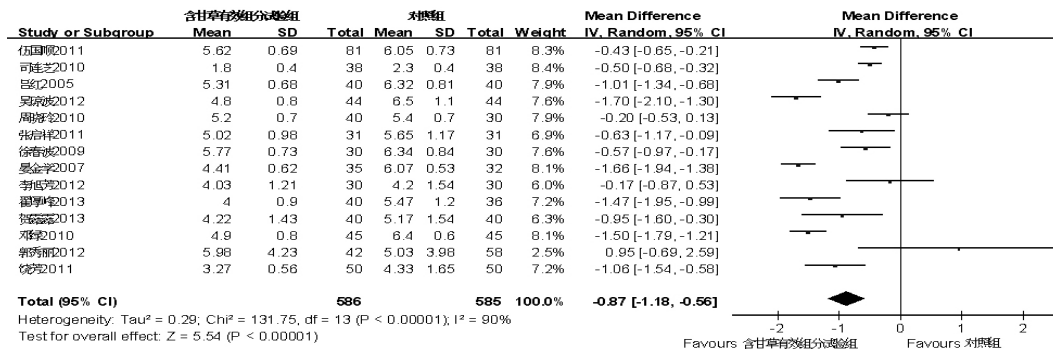


图 6 两组治疗后 TC 比较

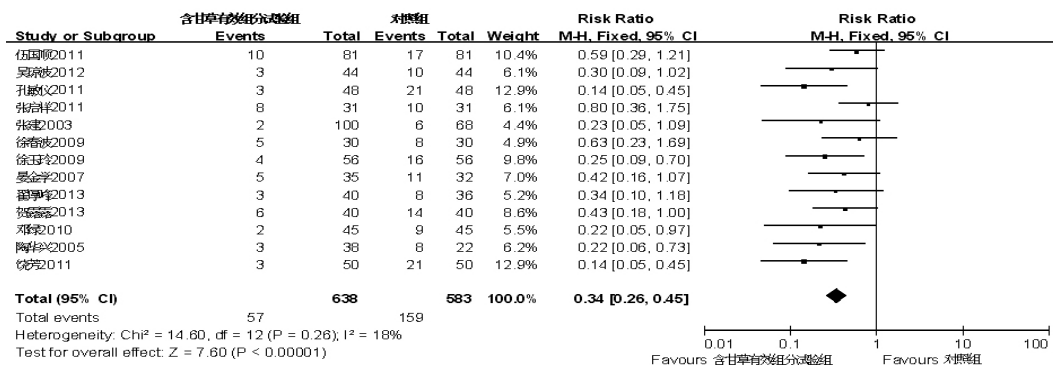


图 7 两组治疗后总有效率比较

TG、TC 等改善效果及总有效率显著优于对照组。所有 RCT 均未报告主要终点。纳入 RCT 疗程最长 6 个月，均无长期随访数据。因此对甘草有效组分制剂治疗的远期疗效与安全性尚不明确，建议今后应重视长期随访并报告主要终点与次要终点。所有 RCT 在设计、方法学、报告等方面均属于高偏倚风险。

基于甘草有效组分治疗 NAFLD 的系统评价与 Meta 分析，所有纳入 RCT 含甘草有效组分组均显示能改善次要终点，但还不能确定纳入 RCT 中甘草有效组分治疗 NAFLD 的安全性及有效性。由于纳入 RCT 存在高偏倚风险及样本量偏小、无主要终点等，故无法得出支持推荐甘草有效组分治疗 NAFLD 确切结论。为了获取甘草有效组分治疗 NAFLD 高水平证据，并为临床实践提供指导，建议开展多中心、大样本、随机、双盲的高质量 RCT。RCT 需要重视样本量估算、明确终点指标、疗程、随访及不良反应报告，且 RCT 设计宜遵循 SPIRIT 声明所规定的要求及按照 CONSORT 声明报告试验结果。

参 考 文 献

[1] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0, review manager (RevMan) [DB/OL].

http://handbook.cochrane.org/ 2011-03.
 [2] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement [J]. Ann Intern Med 2009, 151(4): 264-269.
 [3] 司徒芝, 王红平, 高雪琴. 复方甘草酸苷联合复方丹参治疗青少年脂肪肝 76 例 [J]. 临床医学 2010, 30(8): 109-110.
 [4] 翟厚峰, 赵焕东, 何清, 等. 复方甘草酸苷联合血脂治疗非酒精性脂肪性肝炎 40 例 [J]. 中国实用医刊 2013, 40(17): 107-108.
 [5] 宋晓英, 焦栓林, 秦建增, 等. 复方甘草酸苷联合双环醇治疗青少年脂肪肝疗效观察 [J]. 医药论坛杂志 2009, 30(10): 93-94.
 [6] 赵海明. 复方甘草酸苷片治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究 [J]. 西部医学 2010, 22(7): 1196-1198.
 [7] 张帮杰, 龚羊, 王庆治. 复方甘草酸苷(美能)治疗非酒精性脂肪性肝炎 [D]. 第九届国际治疗内镜和消化疾病学术会议论文集编 2008: 420-421.
 [8] 陶鹏程. 复方甘草酸苷对非酒精性脂肪肝患者血清 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国医师进修杂志 2011, 34(10): 64-65.
 [9] 吕红. 甘利欣联合熊去氧胆酸片治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察 [J]. 河北医学 2005, 11(5): 439-440.
 [10] 饶芳, 田峰, 肖艳霞. 联用复方甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(16): 2025-2027.
 [11] 伍国顺. 异甘草酸镁联合丹参治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察 [J]. 中国当代医药 2011, 18(27): 58-59.
 [12] 邓绿, 刘浏. 异甘草酸镁联合丹参治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察 [J]. 医学信息 2010, 23(12): 4487.
 [13] 穆英惠. 治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察 [J]. 医学信息, 2009, 1(6): 45.
 [14] 孔敏仪. 复方甘草酸苷联合复方丹参 (下转第 575 页)

生附 或兼用乌头、草乌,终嫌毒气太烈,非敢操必胜之券矣”。(3)燥润功异:药物的枯燥与津润,古人认为它们的功效有一定的差异,如石寿棠所云:“药有润燥,凡体质柔软,有汁有油皆润;体质干脆,无汁无油者皆燥。”其津润者性质多为寒凉,具有滋阴清热、润燥滑肠等作用;其枯燥者性质多为温燥,具有温里散寒、燥湿等作用。如《本草正义》云“玉竹味甘多脂,柔润之品,本草虽不言其寒,然所治皆燥热之病,其寒何如。”(4)色归机理:药材的颜色包括药材本身的颜色及经炮制后饮片的颜色。受《素问·藏气法时论》中五色隶属五脏规律的影响,古人常依据药材的颜色推演出其所归脏。并据此解释药物对脏腑机体某些部位的选择性作用。如《本草正义》云“紫草,气味苦寒,而色紫入血,故清理血分之热。”

2. 为更全面地指导临床用药等提供依据:张氏长期从事临床,且对所用药物之效用体察甚为精微,书中论述药物每多经验之谈,切中肯綮,示人以投药之客观指标。如对柴胡的功用主治,先生约而言之,止有二层,一为邪实,则外寒在半表半里者,引而出之,使还于表,而寒邪自散;一为正虚,则清气之陷于阴分者,举而升之,使返其宅,而中气自振。此外则有肝络不疏一证,在上为胁肋撑撑,在下为脐腹胀,实皆阳气不宣,木失调达所致,于应用中,加入少许柴胡,以为佐使而做向导,奏效甚捷。此外,先生对各家本草关于柴胡主治的谬误也有评议,如《日华本草》补五劳七伤,后世说柴胡为

虚劳之专主,柴胡禀春升之性而以气胜,故能宣通阳气,祛散寒邪,是去病之药,非补虚之药。以升阳散寒之药,而妄称为补,大错误。

3. 有利于近代中药教育事业:《本草正义》一书编写,最初目的在此书绪言中提到,“编纂以作讲堂课本”,为张氏在黄墙中医学校任教时所撰讲义,曾先后作为嘉定、兰溪中医学校课本。编纂中广收各家学说,内容丰富,又能结合自身临床经验,直指药物作用机理,有助于初学者更好的学习中药,可以为学者在以后的临床用药上打下坚实的基础。书中处处体现着张氏辨疑纠谬、严谨求真、勇于批判、在批判中创新的治学态度,堪称中医药工作者治学之楷模。

四、结语

张山雷一生致力振兴中医,临证、治学、著述不间寒暑,为中医事业及近代中医教育事业做出了贡献。而《本草正义》是一部具有较高学术价值的中药学专著,对学习中药者具有较大参考价值。本书内容有其独到之处,可供中医药理论研究和临床治疗之参考。但由于个人知识面有限及时代局限性,书中亦存有不足之处,如对某些药物性能之解释存有唯心之见,认定某些药物来源或有失实之处等,读者可慧眼明辨,或参阅现代文献以详明之。吾侪择其善者而从之,其不善者据理以辩之可也。此外,书中引述文献,文句往往改易,如欲引用,宜参阅原书。

(收稿日期:2014-03-03)

(上接第 569 页)

- 治疗青少年脂肪肝的临床疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(6): 63-64.
- [15]金伟,董涛,栾春燕,等. 复方甘草酸苷联合葛根素对非酒精性脂肪性肝病患者血清 IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(11): 1035-1036.
- [16]赵静,牛瑞红. 复方甘草酸苷联合木糖醇治疗非酒精性脂肪肝合并糖尿病的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(19): 2951-2952.
- [17]徐玉玲. 复方甘草酸苷治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(8): 662-664.
- [18]李旭芳,高静,李晓岚. 复方甘草酸普治疗糖尿病非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(26): 90-91.
- [19]晏金学. 甘草酸二铵肠溶胶囊口服治疗脂肪性肝病的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(4): 710-711.
- [20]张国强. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效[J]. 医学信息, 2008, 21(8): 1394-1395.
- [21]张启祥. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗脂肪性肝病疗效观察[J]. 中国初级卫生保健, 2011, 25(4): 105-106.
- [22]郭秀丽,梁丕霞,徐有青. 甘草酸二铵与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2012, 21

- (3): 289-292.
- [23]陶华兴. 甘草酸二铵治疗青少年非酒精性脂肪肝 38 例[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(5): 479.
- [24]张建,唐红敏,刘厚钰,等. 甘草甜素多相脂质体对非酒精性脂肪肝肝功能的影响[J]. 肝脏, 2003, 8(3): 30-32.
- [25]伍美芳. 甘利欣联合复方丹参注射液治疗脂肪肝 26 例[J]. 河北医药, 2005, 27(7): 551.
- [26]贺露露,陈飞. 药物治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 科技创新导报, 2013, 11(5): 237-238.
- [27]周晓玲,谢胜,赵正孝,等. 异甘草酸镁结合强肝消脂饮对非酒精性脂肪肝胰岛素抵抗指数的影响[J]. 河北医药, 2010, 32(13): 1746-1748.
- [28]吴琼波. 异甘草酸镁联合丹参治疗非酒精性脂肪性肝炎对照观察[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(9): 41-42.
- [29]徐春波,张鹏,曹亮. 异甘草酸镁联合血塞通治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. 吉林医学, 2009, 30(6): 504-505.
- [30]Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial[J]. Phytother Res, 2012, 26(7): 1381-1384.

(收稿日期:2014-05-11)