

· 论著 ·

当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的系统评价

牟坤¹, 邬逸芳¹, 徐宁宁¹, 薛海岩¹, 钟森^{2*}

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610041; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

摘要: **目的** 系统评价当飞利肝宁治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国知识基础设施数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、WanFangData数据库,查找当飞利肝宁治疗非酒精性脂肪性肝病相关的随机对照试验(RCT),检索时限均从建库至2017年5月。由两名评价者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料及评价纳入研究的偏倚风险后,采用RevMan5.3软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入8个RCT,共计849例患者。Meta分析结果显示:与对照药组相比,当飞利肝宁在降低天门冬氨酸氨基转移酶[MD=-8.96, 95%CI(-20.62, 2.69), P=0.13]、谷丙转氨酶[MD=-6.87, 95%CI(-15.36, 1.63), P=0.11]及甘油三酯[MD=-0.33, 95%CI(-0.66, 0.01), P=0.06]方面疗效无明显优势;但能明显降低总胆固醇[MD=-0.76, 95%CI(-1.21, -0.31), P=0.001],提高肝脾比值复常率[MD=0.12, 95%CI(0.02, 0.23), P=0.02]及总有效率[RR=0.37, 95%CI(0.29, 0.49), P<0.00001]。**结论** 证据显示,当飞利肝宁在降低总胆固醇及缓解症状提高疗效上有优势,但不能明显降低天门冬氨酸氨基转移酶、谷丙转氨酶、甘油三酯,受纳入研究数量及质量限制,以上结论尚需开展更多大样本、高质量的RCT加以验证。

关键词: 当飞利肝宁; 非酒精性脂肪性肝病; 系统评价; Meta分析; 随机对照试验

中图分类号: R575.1 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.76.005

本文引用格式: 牟坤, 邬逸芳, 徐林林, 等. 当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的系统评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(76): 12-15.

Dangfei Liganning Capsule for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review

MOU Kun¹, WU Yi-fang¹, XU Ning-ning¹, XUE Hai-yan¹, ZHONG Sen^{2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610041; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610072)

ABSTRACT: Objective To systematically review the efficacy and safety of Dangfei Liganning Capsule in the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Methods** We searched CNKI, VIP, PubMed and WanFang Data from their inception to May 2017, to collect randomized controlled trials (RCTs) on Dangfei Liganning Capsule for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Two reviewers screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** 8 RCTs involving 849 patients were finally included. The results of Meta-analysis showed that: As for reduced the level of aspartate aminotransferase [MD=-8.96, 95%CI(-20.62, 2.69), P=0.13], alanine aminotransferase [MD=-6.87, 95%CI(-15.36, 1.63), P=0.11] and triglycerides [MD=-0.33, 95%CI(-0.66, 0.01), P=0.06], there is no obvious advantage compared with The control group. But Dangfei Liganning Capsule can obviously decrease the total cholesterol [MD=-0.76, 95%CI(-1.21, -0.31), P=0.001], Increase the liver/spleen CT recovery rate [MD=0.12, 95%CI(0.02, 0.23), P=0.02] and total efficiency [RR=0.37, 95%CI(0.29, 0.49), P<0.00001]. **Conclusion** Evidence shows that, Dangfei Liganning Capsule was superior to decrease the total cholesterol and alleviate the symptoms and improve the effect. But have no obvious advantage in decreasing aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and triglycerides. Due to the limited quantity and quality of includes studies, the above conclusion should be further confirmed by more large-scale, high-quality RCTs.

KEY WORDS: Dangfei Liganning capsule; Nonalcoholic fatty liver disease; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除外过量饮酒和其他明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为病理特征临床综合征^[1]。为欧美等西方发达国家的第一大肝病。近年来,随着人们生活方式的改变,肥胖症患者越来越多,以及人口老年化趋势的进一步发展,我国的脂肪性肝病发病率明显上升。有文献报道称,基于我国城市人口的抽样调查表明我国成人脂肪肝患病率为12.5-35.4%,而其中非酒精性脂肪肝患病率约为6.3-27%,有高达80-90%的脂肪肝患者并不饮酒,因此肥胖和代谢障碍是非酒精性脂肪肝形成和发展的重要因素。由于我国庞大的人口基数,对这类患者若不采取干预和治疗,以后将成为我国的一个严重公共卫生问题。当飞利肝宁是临床上治疗脂肪肝的一个常用药,临床观察证实该药具有改善肝功能,降低血脂,减轻肝脂肪变性和保护肝细胞的作用。目前已有较多文献对当飞利肝宁疗效进行报道,但尚未有这方面的系统评价。本研究通过Meta分析进行系统评价当飞利肝宁的疗效和安全性,为临床

作者简介: 牟坤(1991-),男,硕士,以中西医结合防治内科疾病为主要方向。通讯作者*: 钟森,主任医师,教授。

应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

当飞利肝宁治疗非酒精性脂肪性肝病的临床随机对照试验(RCT)。患者符合2003年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发布的《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[2]或2006年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发布的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[3]中的诊断标准。

1.1.1 干预措施

试验组口服当飞利肝宁胶囊,对照组口服模拟剂或其他保肝药。

1.1.2 结局指标

主要指标:①总有效率,总有效率=显效率+有效率;②谷丙转氨酶(ALT);③天门冬氨酸氨基转移酶(AST);④总胆固醇(TC);⑤甘油三酯(TG);⑥肝/脾CT比值。次要指标:不良反应发生率。

1.2 排除标准

排除酒精性肝病试验;排除非随机对照试验;排除

不符合纳入标准的研究;排除包括其他非药物治疗的研究;排除重复发表和无法获取数据及数据有误的研究。

1.3 文献检索

检索中国知识基础设施数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、WanFangData 数据库,检索词为“非酒精性脂肪性肝病”、“当飞利肝宁”、“随机对照试验”等。检索 PubMed 数据库,检索词包含“Nonalcoholic fatty liver disease”、“dang fei li gan ning”“Randomized controlled trial”。检索时限均为建库至 2017 年 5 月,以 CNKI 为例,检索策略如下:(SU=‘当飞利肝宁’ or KY=‘当飞利肝宁’ or TI=‘当飞利肝宁’ or AB=‘当飞利肝宁’)and (SU=‘非酒精性脂肪性肝病’ or KY=‘非酒精性脂肪性肝病’ or TI=‘非酒精性脂肪性肝病’ or AB=‘非酒精性脂肪性肝病’)

1.4 资料提取及质量评价

由 2 位评价员独立筛选文献资料,如有分歧则协商解决。文献筛选初读标题摘要,再读全文选出符合的文献研究。并按照 Cochrane 手册标准对 RCT 进行文献质量评价。

1.5 统计分析

统计应用 RevMan5.3 软件进行,二分类变量指标采用相对危险度 RR 为效应指标,连续型变量资料采用均数差 MD 为效应指标,并给出各效应指标的点估计值和 95%CI。在进行 Meta 分析前首先判断各研究之间的异质性,采用 χ^2

检验进行分析($\alpha=0.1$),同时根据 I^2 值进行异质性定量分析, $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时无异质性,采用固定效应模型; $P<0.1$, $I^2>50\%$ 时,若无明显临床异质性可采用随机效应模型,否则只进行描述性分析。Meta 分析检验水准定为 0.05,用 P 值表示,即当 $P<0.05$ 时不同治疗组之间疗效差异有统计学意义。同时用漏斗图识别纳入的研究是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 132 篇,通过阅读标题和摘要排除重复文献 41 篇,不符合纳入标准文献 62 篇,剩余 29 篇。逐一阅读全文排除非随机对照研究 2 篇,排除数据有误或无法提取数据研究 12 篇,排除治疗手段不符合研究 7 篇,经逐层筛选最终纳入 8 个 RCT^[4-11]。

2.2 纳入研究的基本特征,见表 1。

T: 试验组;C: 对照组;DFLGN: 当飞利肝宁;MLJ: 模拟剂;XQYDSP: 熊去氧胆酸片;GLY: 甘利欣;TQGPCRJN: 天晴甘平肠溶胶囊;HGJN: 护肝胶囊;YGLP: 益肝灵片;YJCYJW: 月见草油胶丸。①总有效率;②(ALT);③(AST);④(TC);⑤(TG);⑥肝/脾 CT 比值。

2.3 纳入研究方法质量学评价,见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C, 岁)	疗程	干预措施		结局指标
				T	C	
李朝敏 2012 ^[4]	113/114	45.5/46.7	3 月	DFLGN4 粒, 3 次/天	MLJ4 粒, 3 次/d	①②③④⑤⑥
李国政 2009 ^[5]	40/40	43.55/41.86	12 周	DFLGN4 粒, 3 次/天	MLJ4 粒, 3 次/d	①②③④⑤⑥
陈黎 2007 ^[6]	30/22	45.7	6 月	DFLGN4 粒, 3 次/天	XQYDSP3 片, 2 次/d	②③④⑤
吴佳玉 2008 ^[7]	30/26	40.18/38.63	12 周	DFLGN4 粒, 3 次/天	GLY3 粒, 3 次/d	①②③④⑤
张雪 2015 ^[8]	30/30	20-55/18-60	6 月	DFLGN4 粒, 3 次/天	TQGPCRJN3 粒, 3 次/d	①②④⑤⑥
元民 2012 ^[9]	64/64	16-64	3 月	DFLGN1g, 3 次/天	HGJN1.4g, 3 次/d	①②③④
黄欣 2004 ^[10]	32/10	40.21/39.36	12 周	DFLGN4 粒, 3 次/天	YGLP2 粒, 3 次/d	②③④⑤
石苏英 2012 ^[11]	108/96	46/45	2 月	DFLGN1g, 3 次/天	YJCYJW1.5g, 3 次/d	①②④⑤

表 2 纳入研究方法质量学评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚
李朝敏 2012 ^[4]	不清楚	不清楚	未用	完整	是	不清楚
李国政 2009 ^[5]	随机数表	不清楚	未用	完整	是	不清楚
陈黎 2007 ^[6]	分层随机	不清楚	未用	完整	是	不清楚
吴佳玉 2008 ^[7]	入院随机	不清楚	未用	完整	是	不清楚
张雪 2015 ^[8]	不清楚	不清楚	未用	完整	是	不清楚
元民 2012 ^[9]	抽签随机	不清楚	未用	完整	是	不清楚
黄欣 2004 ^[10]	不清楚	不清楚	未用	完整	是	不清楚
石苏英 2012 ^[11]	入院随机	不清楚	未用	完整	是	不清楚

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率

6 个同质性研究^[4-5,7-9,11] 提供了当飞利肝宁组与对照组在有效率方面的数据($P=0.03$, $I^2=58\%$)。固定效应模型 Meta 分析结果示:当飞利肝宁组总有效率高于对照组,差异有统计学意义[RR=0.37, 95%CI(0.29, 0.49), $P<0.00001$](图 1)。

2.4.2 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)

6 个异质性研究^[4-7,9-10] 提供了当飞利肝宁组在降低 AST 疗效方面的数据($P<0.00001$, $I^2=99\%$), 随机效应模型 Meta 分析结果示:当飞利肝宁组在降低 AST 疗效方面与对照组差异无统计学意义[MD=-8.96, 95%CI(-20.62, 2.69), $P=0.13$](图 2)。

2.4.3 谷丙转氨酶 (ALT)

8 个异质性研究^[4-11] 提供了当飞利肝宁组在降低 ALT 疗效方面的数据($P<0.00001$, $I^2=99\%$), 随机效应模型 Meta 分析结果示:当飞利肝宁组在降低 ALT 疗效方面与对照组差异无统计学意义[MD=-6.87, 95%CI(-15.36, 1.63), $P=0.11$](图 3)。

2.4.4 甘油三酯 (TG)

7 个异质性研究^[4-8,10-11] 提供了当飞利肝宁组在降低 TG 疗效方面的数据($P<0.00001$, $I^2=85\%$), 随机效应模型 Meta 分析结果示:当飞利肝宁组在降低 TG 疗效方面与对照组差异无统计学意义[MD=-0.33, 95%CI(-0.66, 0.01), $P=0.06$](图 4)。

2.4.5 总胆固醇 (TC)

8个异质性研究^[4-11]提供了当飞利肝宁组在降低TC疗效方面的数据($P < 0.00001$, $I^2 = 97%$), 随机效应模型 Meta 分析结果显示: 当飞利肝宁组在降低TC疗效方面优于对照组, 差异有统计学意义 [MD=-0.76, 95%CI(-1.21,-0.31), $P = 0.001$] (图5)。

2.4.6 肝/脾 CT 比值

3个异质性研究^[1-2,5]提供了当飞利肝宁组与对照组治疗后肝/脾CT比值的数据($P = 0.23$, $I^2 = 31%$), 随机效应模型 Meta 分析结果显示: 当飞利肝宁组在治疗后CT比值复常率优于对照组, 差异有统计学意义 [MD=0.12, 95%CI(0.02,0.23), $P = 0.02$] (图6)。

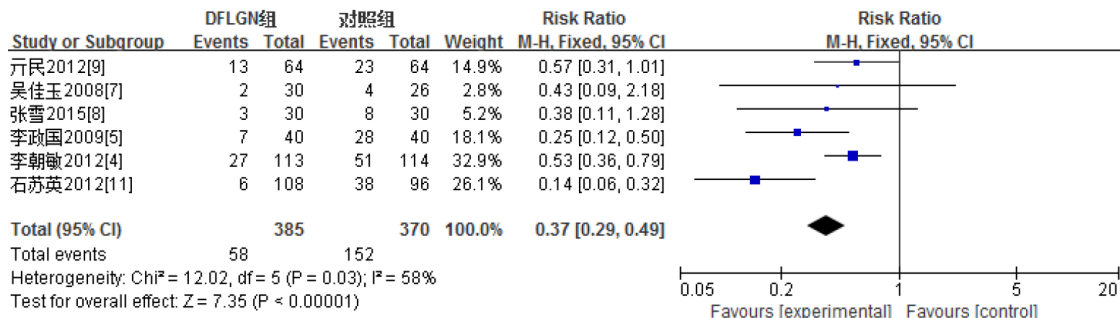


图1 当飞利肝宁组与对照组总有效率比较的 Meta 分析

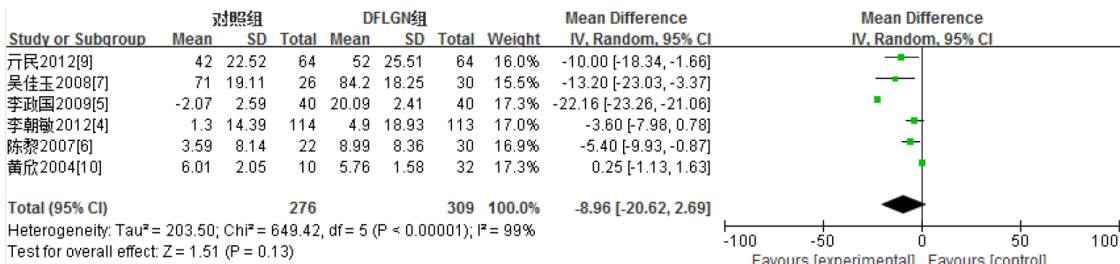


图2 当飞利肝宁组与对照组 AST 降低水平比较的 Meta 分析

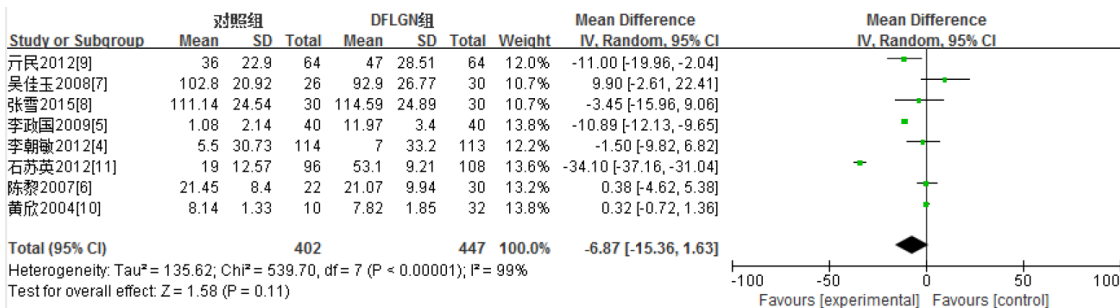


图3 当飞利肝宁组与对照组 ALT 降低水平比较的 Meta 分析

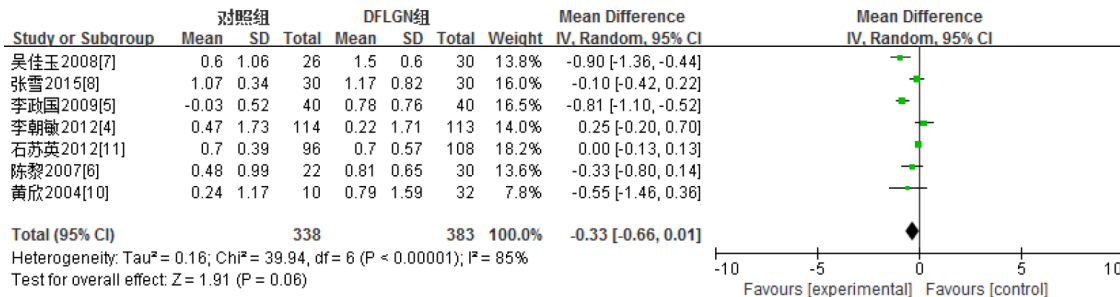


图4 当飞利肝宁组与对照组 TG 降低水平比较的 Meta 分析

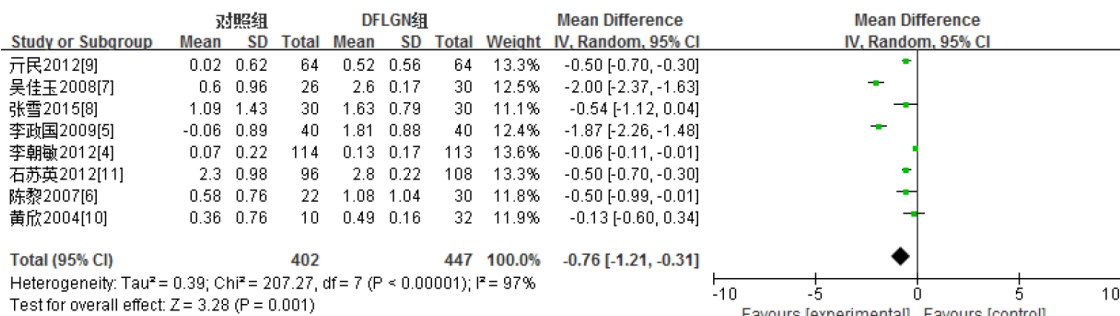


图5 当飞利肝宁组与对照组 TC 降低水平比较的 Meta 分析

Study or Subgroup	对照组		DFLGN组			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD			
张雪2015[8]	-0.51	0.64	30	-0.43	0.48	30	11.8%	-0.08 [-0.37, 0.21]
李国政2009[5]	-0.01	0.32	38	-0.2	0.25	37	39.8%	0.19 [0.06, 0.32]
李朝敏2012[4]	-0.05	0.39	114	-0.17	0.45	113	48.3%	0.12 [0.01, 0.23]
Total (95% CI)			182			180	100.0%	0.12 [0.02, 0.23]
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.92, df = 2 (P = 0.23); I ² = 31%								
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)								

图 6 当飞利肝宁组与对照组治疗前后肝 / 脾 CT 比值比较的 Meta 分析

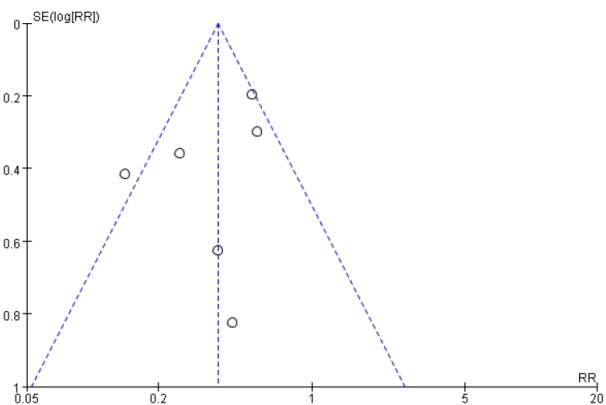


图 7 总有效率漏斗图

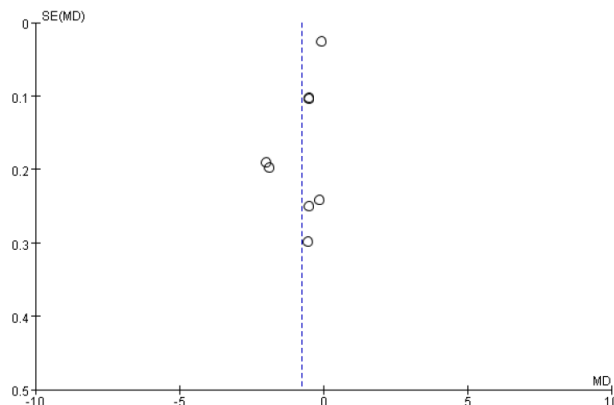


图 8 TC 漏斗图

2.5 发表偏倚分析

对总有效率和 TC 进行漏斗图分析, 图上的点呈现不对称分布(见图 7、8), 提示纳入的研究可能存在发表偏倚。

2.6 不良反应

共有 6 个研究^[4-8,10] 报告了结果, 结果均未见不良反应, 2 个研究^[9,11] 未描述。

3 讨论

目前国内外众多指南就 NAFLD 的概念基本达成共识, NAFLD 是胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤, NAFLD 是代谢综合征的重要组成部分, 肥胖、血脂紊乱、糖尿病和代谢综合征是其肯定的危险因素; 疾病谱包括单纯性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及肝硬化和隐匿性肝硬化^[12]。其发病机制复杂, 现普遍认可的为“二次打击”学说和“四步骤学说”。在治疗上主要以改善胰岛素抵抗、纠正代谢紊乱和保肝抗炎为主。

当飞利肝宁为天然植物当药提取物和水飞蓟提取物, 其中含龙胆苦甙、龙胆碱、当药黄素等, 具有抗炎, 保护肝细胞及促进肝细胞修复的作用^[13]。宋海燕等^[14] 通过大鼠实验研究发现当飞利肝宁胶囊对高脂饮食联合四氯化碳诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝炎具有显著防治作用, 对脂联素、TNF α 和胰岛素抵抗的调节都是其改善非酒精性脂肪性肝炎脂肪变性和肝损伤的重要因素。徐娇雅等^[15] 对当飞利肝宁胶囊对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 大鼠肝损伤敏感性的防治作用及潜在机制的研究发现 NLRP3 炎性小体的激活参与了 CCl₄ 诱导的 NAFLD 肝细胞损伤进程, 而当飞利肝宁胶囊降低 NLRP3 炎性小体相关基因的表达及 NF- κ B 蛋白的表达, 从而减轻肝脏炎症损伤、保护肝细胞。本次 Meta 分析也显示当飞利肝宁胶囊对非酒精性脂肪性肝病的总体疗效明显高于对照组。

本次研究的局限性。纳入的文献虽只有 8 篇, 但并非都是高质量的研究, 部分文献没有报道具体的随机方案, 也没有提及是否应用盲法等, 因此可能会存在一定程度的报告上的偏倚; 纳入的研究基本没有直接报告检测指标变化的数值, 需应用估算公式进行估算, 其结果可能也会存在偏倚; 文献样本量较小, 且均未报告是否有失访情况及相关原因, 因此对可能存在的不良反应难以发现, 同时也可能存在失访偏倚; 此外, 对各研究的横向比较发现其疗程及干预措施之间差异较大, 因此对不同的结果进行统计分析时可能会存在偏倚。

本次 Meta 分析显示, 当飞利肝宁在非酒精性脂肪性肝病治疗上有一定的疗效, 尤其是在降低总胆固醇及恢复肝脾 CT 比值方面疗效确切, 且未发现明显不良反应。由于纳入研究质量数量的限制及系统评价方法学的局限, 尚需开展更多大样本、高质量的随机对照临床试验进行验证, 以获取更高水平的临床证据。

参考文献

- [1] 吴孟超, 李梦东. 实用肝病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:242.
- [2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准 [J]. 中华肝病杂志, 2003,11(2):71.
- [3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 中华肝病杂志, 2003,14(3):161-163.
- [4] 李朝敏, 龚梅, 李明权, 等. 当飞利肝宁治疗非酒精性单纯性脂肪肝患者 113 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2012,53(1):38-41.
- [5] 李国政. 当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝 (湿热内蕴型) 的临床研究 [D]. 广西中医药大学, 2009.6.
- [6] 陈黎, 陈枝俏. 当飞利肝宁胶囊联合血脂康治疗合并高脂血症的非酒精性脂肪性肝病 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007,14(2):64-65.
- [7] 吴佳玉, 江南, 黄仁刚. 当飞利肝宁治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究 [J]. 四川省卫生管理干部学院学报, 2008,(03):192-193.
- [8] 张雪, 马国俊. 当飞利肝宁胶囊治疗慢性乙肝合并非酒精性脂肪肝临床观察 [J]. 新中医, 2015,(09):91-92.
- [9] 元民, 张国强, 王灵菊, 等. 当飞利肝宁治疗非酒精性脂肪性肝病 64 例临床观察 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012,(09):855-857.
- [10] 黄欣. 当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病 42 例临床观察 [A]. 中华医学会感染病学分会. 中华医学会全国第九次感染病学学术会议论文集汇编 [C]. 中华医学会感染病学分会, 2006:1.
- [11] 石苏英. 当飞利肝宁胶囊治疗脂肪肝 108 例 [J]. 中医杂志, 2012,(06):516-517.
- [12] 沈峰, 范建高. 2012 年美国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2012,(09):676-679.
- [13] 吴孟超, 李梦东. 实用肝病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:406.
- [14] 宋海燕, 毛志敏, 杨丽丽, 等. 当飞利肝宁胶囊改善高脂饮食联合四氯化碳诱导的大鼠非酒精性脂肪性肝炎的作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012,(03):196-200.
- [15] 徐娇雅, 肖铁刚, 舒祥兵, 等. 当飞利肝宁胶囊调控炎性小体改善非酒精性脂肪肝病大鼠肝损伤敏感性 [J]. 中华中医药杂志, 2015,(05):1580-1584.