

茵陈蒿汤加减治疗非酒精性脂肪肝的随机对照试验系统评价与Meta分析

张良登, 魏玮, 孙晓红, 姚魁武

张良登, 北京中医药大学东直门医院 北京市 100700
张良登, 魏玮, 孙晓红, 中国中医科学院望京医院脾胃病科 北京市 100102
姚魁武, 中国中医科学院广安门医院 北京市 100053
张良登, 博士研究生, 主要从事中西医结合防治脾胃病的研究。
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基金资助项目, No. ZZ070816
作者贡献分布: 张良登与孙晓红负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 张良登与魏玮负责论文的数据分析与审核; 魏玮与姚魁武负责论文的审阅与修改。
通讯作者: 魏玮, 主任医师, 100102, 北京市朝阳区花家地街6号, 中国中医科学院望京医院脾胃病科. sxxy@sina.com
收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-04-28
接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-08

Yinchenhao decoction adjustment for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Liang-Deng Zhang, Wei Wei, Xiao-Hong Sun, Kui-Wu Yao

Liang-Deng Zhang, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese University, Beijing 100700, China
Liang-Deng Zhang, Wei Wei, Xiao-Hong Sun, Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China
Kui-Wu Yao, Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Supported by: the Central Public Welfare Research Institutes Basic Research Project Fund for China Academy of Chinese Medical Sciences, No. ZZ070816
Correspondence to: Wei Wei, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 6 Huajiadi Street, Beijing 100102, China. sxxy@sina.com
Received: 2014-01-08 Revised: 2014-04-28
Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of Yinchenhao decoction adjustment in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: A search of 11 English and Chinese databases (all from inception to December 2013) was performed to collect randomized controlled

trials (RCTs) of Yinchenhao decoction adjustment for NAFLD treatment. Qualitative and quantitative synthetic analyses were used to assess the methodology quality and endpoints of included RCTs.

RESULTS: A total of 14 RCTs with 1214 NAFLD subjects were included. The methodology quality of included RCTs was associated with a high bias risk. The test group was treated with Yinchenhao decoction adjustment or in combination with Western medicine drugs, and the control group was treated with Western medicine or Chinese patent drug or placebo. All included RCTs did not report primary endpoints, but reported secondary endpoints, and only four RCTs reported adverse reactions. Meta-analysis showed that the improvements of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL) and syndrome score, as well as total effective rate, syndrome effective rate and B-type ultrasonography effective rate were significantly better in the test group than in the control group ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Yinchenhao decoction adjustment is effective and safe in the treatment of NAFLD. However, more rigorous RCTs are needed to warrant clinical application of Yinchenhao decoction adjustment to treat NAFLD because of the low methodology quality of the included RCTs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Yinchenhao decoction; Nonalcoholic fatty liver disease; Randomized controlled trials; Systematic review and meta-analysis

Zhang LD, Wei W, Sun XH, Yao KW. Yinchenhao decoction adjustment for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(16): 2327-2337 URL: <http://www.wjgnet.com>

背景资料

随着人们膳食结构和生活方式改变, 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年增高而成为全球性公共卫生问题。西医治疗NAFLD尚无特别有效的药物。茵陈蒿汤出自《伤寒论》, 是清热利湿退黄的经典方药。临床常应用茵陈蒿汤及其加减治疗NAFLD, 大量研究表明效果显著。

同行评议者

刘成海, 研究员, 上海中医药大学附属曙光医院(东)肝病研究所

■ 研究前沿

系统评价与Meta分析是指用定量合成与定性合成的方法对资料进行统计学处理,是循证决策与实践的重要证据。茵陈蒿汤及其加减治疗NAFLD具有较好疗效,但目前尚缺乏系统评价或Meta分析对茵陈蒿汤加减治疗NAFLD的有效性与安全性进行评价。

wjgnet.com/1009-3079/22/2327.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2327>

摘要

目的: 评价茵陈蒿汤加减治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的有效性与安全性。

方法: 计算机检索11个中英文数据库(时间均自建库至2013-12),纳入茵陈蒿汤加减治疗NAFLD随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的文献,对其方法学质量及终点指标行定性与定量合成分析。

结果: 共纳入14个RCT合计1214例NAFLD受试者,其方法学质量均属于高偏倚风险。所有RCT的试验组采用茵陈蒿汤加减或结合西药治疗,对照组采用西药或中成药或安慰剂治疗,均未报告主要终点,而仅报告次要终点指标,只有4个RCT报告不良反应结局指标。对报告的次要终点指标行Meta分析结果显示:含茵陈蒿汤加减组治疗后丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL)证候积分改善效果显著优于对照组,以及总有效率、证候有效率、B超有效率显著优于对照组($P < 0.05$)。

结论: 茵陈蒿汤加减治疗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茵陈蒿汤加减治疗NAFLD。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 茵陈蒿汤; 非酒精性脂肪肝; 随机对照试验; 系统评价与Meta分析

核心提示: 大样本、多中心、随机、双盲的高质量RCT是评价茵陈蒿汤加减治疗NAFLD有效性与安全性的最好方法,建议今后积极开展。为提高临床试验的质量,建议所有参与的研究人员在研究设计前及研究方案注册前开展临床试验方法学相关培训。临床试验设计与结果报告宜遵循SPIRIT声明(www.spirit-statement.org)及CONSORT声明(www.consort-statement.org)相关要求。

张良登, 魏玮, 孙晓红, 姚魁武. 茵陈蒿汤加减治疗非酒精

性脂肪肝的随机对照试验系统评价与Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(16): 2327-2337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2327.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i16.2327>

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝硬化及相关肝癌,以肝细胞脂肪变性和脂肪堆积为共同病理特点。西医治疗NAFLD主要包括抗炎、保肝、抗氧化及降脂等方面,尚无特别有效的药物。茵陈蒿汤出自《伤寒论》,由茵陈、栀子、大黄三味药组成,是清热利湿退黄的经典方药,具有清疏、清利和清泄的功效特点。临床常应用茵陈蒿汤及其加减论治NAFLD湿热证或兼夹湿热证型,大量相关报道表明效果显著,但目前没有相关系统评价或Meta分析对茵陈蒿汤加减治疗NAFLD的有效性与安全性进行评价。本文在收集茵陈蒿汤加减治疗NAFLD临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献基础上,严格按照循证医学方法对这些临床研究质量进行评价,为经方茵陈蒿汤加减治疗NAFLD提供循证证据。

1 材料和方法

1.1 材料 英文检索数据库包括MEDLINE、EMBASE、the Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register、Science Citation Index Expanded和ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>),检索词是“yinchenhao decoction”、“yinchenhao tang”、“herbae artemisiae capillariae decoction”、“eliminating dampness by cooling”、“nonalcoholic fatty liver disease”、“nonalcoholic simple fatty liver”、“nonalcoholic steatohepatitis”、“steatohepatitis”、“fatty liver”、“fibrosis”、“cirrhosis”、“randomized controlled trial”、“randomized trial”、“clinical trial”。中文文献检索数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CMB)、中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org/cn/>),检索词是“茵陈蒿汤”、“茵陈蒿颗粒”、“茵陈”、“清热利湿”、“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”、“非酒精性肝硬化”、“非酒精性肝炎”、“脂肪性肝炎”、“脂肪肝”、“肝硬化”、“非乙醇性脂肪性肝炎”、“非乙醇性脂肪性肝病”、“非乙醇性脂肪肝”、“肝纤维化”、“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至2013-12。纳入标准:RCT试验组单用茵陈蒿汤加减或联合其他药物,对照组为安慰剂或无干预方式或除外茵陈蒿汤加减的其他药物,无论是否采用盲法,对发表状态和语言不做限制。排除半随机对照试验与观察性研究。结局评价类型是:(1)主要终点指标,包括任何原因引起的死亡、肝脏相关性死亡率、肝脏相关性疾病发病率(如肝硬化、静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝肾衰竭、癌症)、不良反应事件(如增加死亡率的事件、威胁生命的事件、要求住院治疗的事件、引起明显残疾的事件)、生活质量;(2)次要终点指标,包括放射学反应(如肝脏B超、CT检查)、生化反应(如血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOME insulin resistance, HOME-IR)等)、组织学反应(如脂肪肝浸润、炎症及纤维化)等。

1.2 方法

1.2.1 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、文献纳入及数据提取。使用标准的资料提取表进行数据提取,数据提取包括每篇纳入文献的作者、发表时间、样本量大小、受试者年龄和性别、干预方法、治疗过程、结局及不良反应等方面(表1)。如有分歧则通过第三方确定共识意见(魏玮、姚魁武)。临床试验方法学评价由2位作者(张良登、孙晓红)按照the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions提供的标准^[1]进行评价。方法学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)及其他偏倚。所有纳入RCT的研究质量按照低偏倚风险、高偏倚风险和不明确偏倚风险进行分类。根据以上标准,将纳入RCT文献分为2个级别:低偏倚风险,即所有偏倚评价内容均为低偏倚风险;高偏倚风险,即至少1个偏倚评价内容存在高偏倚风险或不明确偏倚风险。

1.2.2 数据合成:采用the Cochrane Collaboration提供的RevMan 5.2软件,按照the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions指南^[1]进行分析。计量资料采用均数(mean difference, MD)为疗效分析统计量,计数资料用相对危险度(risk ratio, RR)为疗效分析统计量,两者均以95%CI表示。通过分析纳入RCT的受试者、疾病种类、病情轻重、测量方法、用药剂量、干预措施、比较措施、疗程长短、结局等方面,以判断其是否具有异质性。并通过分析森林图及标准 χ^2 检验和P值0.10检测异质性,同时用I²来衡量。当P>0.10时,可认为无异质性;当P≤0.10时,除外导致异质性的原因后,可认为具有异质性。只要I²值不大于50%,认为可以接受其异质性。根据异质性结果选择使用随机效应模型或固定效应模型进行Meta分析。当有明显的异质性存在时,采用随机效应模型分析;当无异质性存在时,采用固定效应模型分析。对纳入文献进行敏感性分析,以明确结果的稳定性;并行漏斗图分析,以明确纳入研究是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 检索 检索过程与文献选择具体采用PRISMA流程图描述(图1)。初检出文献352篇,其中中文321篇,外文31篇。经阅读文题和摘要多次筛选,共提取出56篇文献进入全文筛选,再次排除42篇文献,排除原因包括受试者不符合纳入标准(n=28)、对照组不符合纳入标准(n=7)、重复发表(n=2)、无对照组(n=3)及无数据可供提取(n=2)。最终纳入14个RCT(其中1个RCT以4篇文献按不同指标分别发表)^[2-18]进行定性和定量合成分析,全部为中文文献。没有检索到未发表的RCT。

2.2 纳入RCT的特点 共有14个RCT合计1214例NAFLD受试者,其中有3个RCT^[7,10-13,18]报告脱落15例,全部试验均在境内完成。单个RCT样本量最大124例,最小51例,平均为87例。除3个RCT^[8,10-13,15]外其余RCT均报告了NAFLD患者的

■ 相关报道

临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)被国内外公认为最佳的治疗性研究设计方案,系统评价或Meta分析是对多个RCT研究结果进行证据整合,证据级别更高。刘鸣教授主编《系统评价、Meta-分析设计与实施方法》,详细地讲解了系统评价与Meta分析。

■创新盘点

经方茵陈蒿汤及其加减治疗NAFLD临床研究很多,与西药比较,具有明显的中医药疗效优势,但尚缺乏循证医学方法对其研究过程与结果进行评价。本研究即采用系统评价与Meta分析方法对茵陈蒿汤加减治疗NAFLD的疗效进行评价,为临床应用提供循证证据。

表1 纳入RCT的特点描述

纳入文献	样本量(男/女)	平均年龄(岁)	诊断标准	试验组治疗方法	对照组治疗方法	疗程	结局评价指标
周自强等 ^[2] , 2010	T: 30(19/11) C: 29(19/10)	46 44	中华医学会相关标准	降脂方+常规	强肝胶囊+常规	3 mo	ALT、GGT、HDL、B超
陈兴等 ^[3] , 2012	T: 62(37/25) C: 62(42/20)	43 43	中华医学会相关标准	金丹王合剂+常规	熊去氧胆酸片+常规	24 wk	ALT、AST、TG、TC、BMI、B超、CT
周兵等 ^[4] , 2009	T: 60(42/18) C: 60(39/21)	45.8 44.2	中华医学会相关标准	利湿活血通络汤+常规	硫普罗宁肠溶片+常规	1 mo	ALT、AST、TG、TC、B超、不良反应
赵智宏等 ^[5] , 2010	T: 56(30/26) C: 56(29/27)	41.7 41.2	中华医学会相关标准	茵陈颗粒	多烯磷脂酰胆碱	2 mo	ALT、AST、GGT、ALP、TG、胶囊、TC、BMI、WHR、HOMA-IR、B超
张博等 ^[6] , 2011	T: 30(18/12) C: 30(17/13)	59 55	中华医学会相关标准	强肝消脂胶囊+常规	安慰剂胶囊+常规	6 mo	肝/脾CT值、TG、TC、LDL、ALT、AST、GGT、不良反应
郑羽等 ^[7] , 2011	T: 26(18/8) C: 25(17/8)	54 55	中华医学会相关标准	强肝消脂胶囊+常规	安慰剂胶囊+常规	24 wk	ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、肝/脾CT值、不良反应
马建等 ^[8] , 2010	T: 40 C: 40		中华医学会相关标准	清肝消脂汤+常规	还原型谷胱甘肽+常规	3 mo	肝/脾CT值、TG、TC、HDL、ALT、AST、GGT
刘旭东等 ^[9] , 2013	T: 40(28/12) C: 40(29/11)	45 45	中华医学会相关标准	祛湿活血中药方+常规	常规	3 mo	ALT、AST、TG、TC、B超
马建等 ^[10-13] , 2009	T: 38(24/14) C: 39(26/13)		中华医学会相关标准	疏肝健脾清热利湿法+常规	复方蛋氨酸胆碱片+常规	8 wk	ALT、AST、GGT、不良反应
林立等 ^[14] , 2010	T: 40(22/28) C: 35(19/16)	42.4 43.3	中华医学会相关标准	消脂健脾合剂+常规	多烯磷脂酰胆碱胶囊+常规	2 mo	B超、ALT、AST、TG、TC
刘晓琳等 ^[15] , 2011	T: 50 C: 48		中华医学会相关标准	茵陈五苓散加减	脂必妥片	2 mo	
黄志平等 ^[16] , 2004	T: 56(50/6) C: 48(45/3)	38.8 39.1	中华医学会相关标准	茵陈蒿汤合越鞠丸加减	复方蛋氨酸胆碱片	3 mo	ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL
黄志平等 ^[17] , 2008	T: 60(58/2) C: 57(57/0)	35.5 36.3	中华医学会相关标准	茵陈蒿汤合越鞠丸加减+常规	五酯胶囊+常规	3 mo	ALT、AST、TG、TC、HDL、LDL
谢军等 ^[18] , 2011	T: 28(16/14) C: 29(18/12)	42.8 42.6	中华医学会相关标准	玉凤汤+常规+二甲双胍	熊去氧胆酸胶囊+常规	2 mo	ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL

T: 试验组; C: 对照组; 常规指基础治疗, 包括健康教育、禁酒、控制饮食、体育运动、减轻体质量、调畅情志等; 中华医学会相关标准指中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会制定的NAFLD诊断标准; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; GGT: γ -谷氨酰转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; BMI: 体质量指数; WHR: 腰臀比; HOMA-IR: 稳态模型胰岛素抵抗指数; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白。

平均年龄(±标准差), 但年龄个体差异比较大, 最小18岁, 最大70岁。全部RCT的NAFLD诊断标准均采用中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会制定的NAFLD诊断标准。除外3个RCT^[5,15,16], 其余11个RCT的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、禁酒、控制饮食、体育运动、减少体质量、调畅情志等基础治疗。11个RCT试验组与对照组均

在常规治疗基础上, 试验组采用降脂方^[2]、金丹王合剂^[3]、利湿活血通络汤^[4]、强肝消脂胶囊^[6,7]、清肝消脂汤联合还原型谷胱甘肽^[8]、祛湿活血中药方^[9]、疏肝健脾清热利湿法^[10-13]、消脂健脾合剂^[14]、茵陈蒿汤合越鞠丸加减^[17]、玉凤汤^[18], 相应对照组采用强肝胶囊^[2]、熊去氧胆酸片^[3]、硫普罗宁肠溶片^[4]、安慰剂胶囊^[6,7]、还原型谷胱甘肽^[8]、无药物干预^[9]、复方蛋氨酸胆碱片

表 2 方药组成

纳入文献	方药	方药组成(含辨证加减)
周自强等 ^[2] , 2010	降脂方	茵陈15 g, 大黄5 g, 泽泻10 g, 鳖甲10 g, 丹参10 g, 山楂10 g, 丝瓜络10 g
陈兴等 ^[3] , 2012	金丹王合剂	茵陈, 大黄, 金钱草, 海金沙, 车前子, 丹参, 王不留行, 郁金, 蒲公英, 金银花, 厚朴, 黄芩, 山药, 二芽
周兵等 ^[4] , 2009	利湿活血通络汤	茵陈15 g, 大黄5 g, 泽泻10 g, 醋鳖甲10 g, 丹参10 g, 山楂10 g, 丝瓜络10 g
赵智宏等 ^[5] , 2010	芪茵颗粒	茵陈, 生大黄, 生黄芪, 生山楂, 补骨脂, 泽泻, 决明子, 三七粉, 苦丁茶
张博等 ^[6] , 2011	强肝消脂胶囊	茵陈, 大黄, 山楂, 泽泻, 黄芪, 葛根, 丹参, 虎杖, 决明子, 柴胡
郑羽等 ^[7] , 2011	强肝消脂胶囊	茵陈, 大黄, 山楂, 泽泻, 黄芪, 葛根, 丹参, 虎杖, 决明子, 柴胡
马建等 ^[8] , 2010	清肝消脂汤	茵陈15 g, 大黄10 g, 柴胡20 g, 郁金15 g, 虎杖20 g, 山楂20 g, 泽泻15 g, 茯苓15 g, 决明子10 g, 半夏15 g, 陈皮15 g, 黄芪20 g, 丹参15 g
刘旭东等 ^[9] , 2013	祛湿活血中药方	茵陈9 g, 酒大黄6 g, 虎杖15 g, 绞股蓝15 g, 柴胡6 g, 荷叶6 g, 丹参6 g, 党参, 白术, 枸杞子, 山萸肉, 当归, 川芎
马建等 ^[10-13] , 2009	疏肝健脾清热利湿法	茵陈, 生大黄, 生黄芪, 柴胡, 生山楂, 丹参, 三七粉, 泽泻, 决明子, 补骨脂, 虎杖, 葛根, 苦丁茶
林立等 ^[14] , 2010	消脂健脾合剂	茵陈蒿, 大黄, 三七, 赤芍, 虎杖, 茯苓, 淮山, 柴胡
刘晓琳等 ^[15] , 2011	茵陈五苓散加减	茵陈20 g, 泽泻15 g, 茯苓10 g, 白术10 g, 猪苓10 g, 桂枝6 g, 草决明20 g, 山楂20 g, 荷叶10 g, 生地20 g, 天花粉20 g, 沙参20 g, 葛根10 g, 贯众10 g, 重楼10 g, 茵陈10 g, 川楝子10 g
黄志平等 ^[16] , 2004	茵陈蒿汤合越鞠丸加减	茵陈30 g, 大黄10 g, 栀子10 g, 苍术10 g, 香附10 g, 神曲10 g, 川芎10 g
黄志平等 ^[17] , 2008	茵陈蒿汤合越鞠丸加减	茵陈30 g, 大黄10 g, 栀子10 g, 香附10 g, 神曲10 g, 川芎10 g
谢军等 ^[18] , 2011	玉凤汤	茵陈15 g, 山楂6 g, 大黄5 g, 太子参15 g, 白术10 g, 生地10 g, 麦冬10 g, 柴胡10 g, 丹皮10 g, 连翘30 g, 赤芍15 g, 王不留行10 g, 生牡蛎20 g, 桃仁10 g, 甘草5 g

应用要点
茵陈蒿汤加减治疗NAFLD有效且安全, 但由于所纳入的RCT方法学质量均较低, 建议开展更为严格的RCT, 以获取茵陈蒿汤加减治疗NAFLD高水平证据, 为临床实践提供指导。

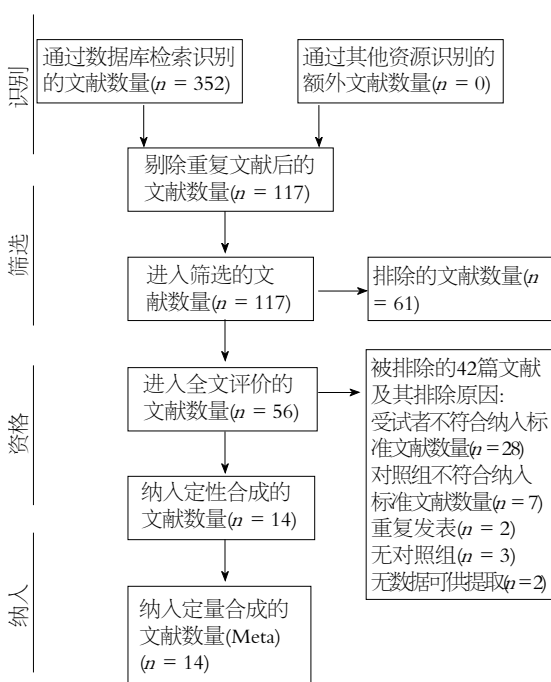


图 1 PRISMA流程图^[9].

^[10-13]、多烯磷脂酰胆碱胶囊^[14]、五酯胶囊^[17]、熊去氧胆酸胶囊联合二甲双胍^[18]. 不包含常规治疗的3个RCT试验组采用芪茵颗粒^[5]、茵陈五苓散加减^[15]、茵陈蒿汤合越鞠丸加减^[16], 相应对照组采用多烯磷脂酰胆碱胶囊^[5]、脂必妥片^[15]、

复方蛋氨酸胆碱片^[16]. 全部RCT试验组均含经方茵陈蒿汤加减, 其方药组成如表2所示. 纳入的RCT干预总疗程最短为1 mo, 最长为6 mo.

所有RCT均未对主要终点指标予以报告. 有4个RCT^[4,6,7,10-13]报告不良反应结局指标, 其中1个RCT^[4]报告存在比较轻微的不良反应, 包括大便次数增多、轻微腹痛, 其余3个RCT未发现不良反应. 次要终点指标主要包括肝脏B超和CT影像学分析、血清AST、ALT、ALP、GGT、TG、TC、LDL、HDL、HOMA-IR等.

2.3 纳入RCT偏倚风险 全部RCT对研究设计与方法学相关信息提供均非常有限, 方法学质量均比较低(表3), 均属于高偏倚风险RCT. 所有RCT均提及基线资料各组间具有可比性, 均描述了纳入标准, 除5个RCT^[2,14-17]外均描述排除标准. 所有RCT均未采用意向性分析对数据进行评价. 全部RCT均提及随机分组, 有5个RCT^[3-5,8,10-13,18]报告分配序列产生的相关方法, 均采用随机数字表法, 其余RCT均未报告分配序列产生的方法. 所有RCT均未报告分配隐藏. 仅有1个RCT^[7]报告采用双盲法, 使受试者和试验人员盲, 并描述具体实施方法. 有3个RCT^[7,10-13,18]报告病例脱落及其原因, 其余RCT均未提及病例的失访或脱落情况. 有2个RCT^[16,17]并未按照研究方案完全

同行评价

本文系首次采用随机对照试验系统评价与Meta分析的方法,对茵陈蒿汤加减治疗NAFLD的有效性和安全性做评估,选题新颖,研究思路清晰、设计合理,文献采集与数据处理全面有序,具有一定的指导意义。

表 3 纳入RCT质量评价

纳入文献	随机序列产生(选择偏倚)	分配隐藏(选择偏倚)	盲法(实施和检测偏倚)	盲受试者和试验人员(实施偏倚)	盲结局评价(检测偏倚)	数据结果不全(报告偏倚)	选择发表(发表偏倚)	其他偏倚	偏倚风险级别
周自强等 ^[2] , 2010	U	U	U	U	U	L	L	U	H
陈兴等 ^[3] , 2012	L	U	U	U	U	L	L	U	H
周兵等 ^[4] , 2009	L	U	U	U	U	L	L	U	H
赵智宏等 ^[5] , 2010	L	U	U	U	U	L	L	U	H
张博等 ^[6] , 2011	U	U	U	U	U	L	L	U	H
郑羽等 ^[7] , 2011	U	U	L	L	L	L	L	U	H
马建等 ^[8] , 2010	U	U	U	U	U	L	L	U	H
刘旭东等 ^[9] , 2013	U	U	U	U	U	L	L	U	H
马建等 ^[10-13] , 2009	L	U	U	U	U	L	L	U	H
林立等 ^[14] , 2010	U	U	L	L	L	L	L	U	H
刘晓琳等 ^[15] , 2011	U	U	U	U	U	U	U	U	H
黄志平等 ^[16] , 2004	U	U	U	U	U	H	H	U	H
黄志平等 ^[17] , 2008	U	U	U	U	U	H	H	U	H
谢军等 ^[18] , 2011	L	U	U	U	U	L	L	U	H

H: 高偏倚风险; L: 低偏倚风险; U: 不明确偏倚风险.

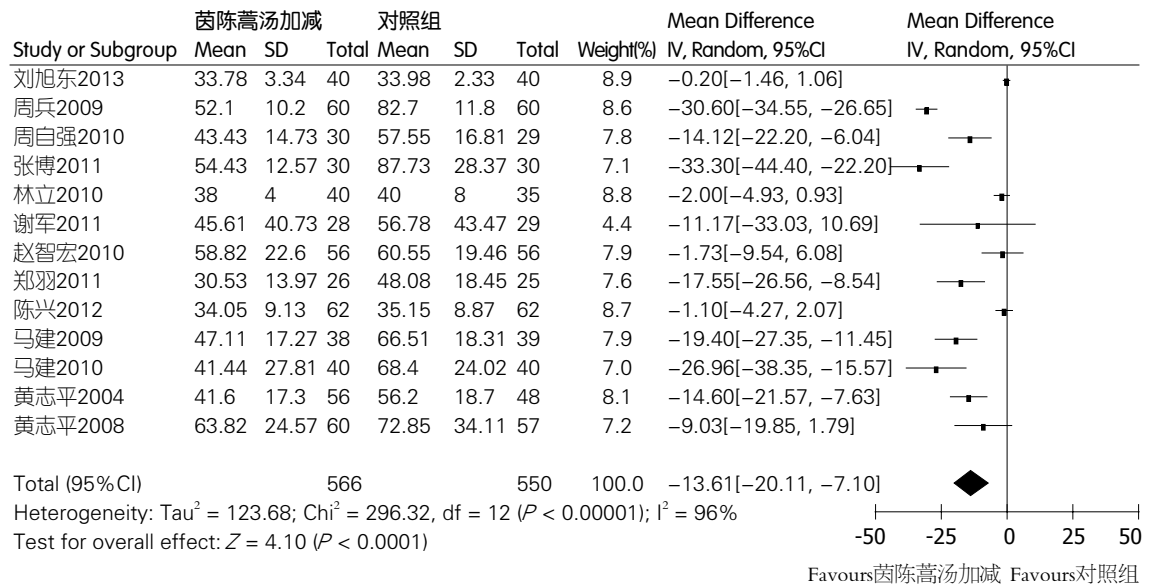


图 2 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后ALT水平比较.

报告所有终点指标,其余RCT均对研究方案确定的观察指标予以充分报告.仅有1个RCT报告样本量估算及其具体方法,其余RCT均未提及样本量估算方法.全部RCT可能还存在其他偏倚.

2.4 干预效应 所有RCT均未对主要终点指标予以报告.有4个RCT^[4,6,7,10-13]报告不良反应结局指标.所有RCT研究结论均证实含茵陈蒿汤加减的试验组治疗NAFLD有较好疗效且安全.

除外1个RCT^[15]其余RCT均报告ALT, Meta

分析结果,提示含茵陈蒿汤加减组治疗后ALT降低优于对照组[MD: -13.61(-20.11, -7.10), P<0.0001](图2). 除外2个RCT^[2,15]其余RCT均报告AST, Meta分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后AST降低优于对照组[MD: -8.88(-14.78, -2.97), P = 0.003](图3). 有8个RCT^[2,5-8,10-13,16,18]报告了GGT, Meta分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后GGT降低优于对照组[MD: -9.78(-15.43, -4.13), P = 0.0007](图4). 除外2个RCT^[2,15]

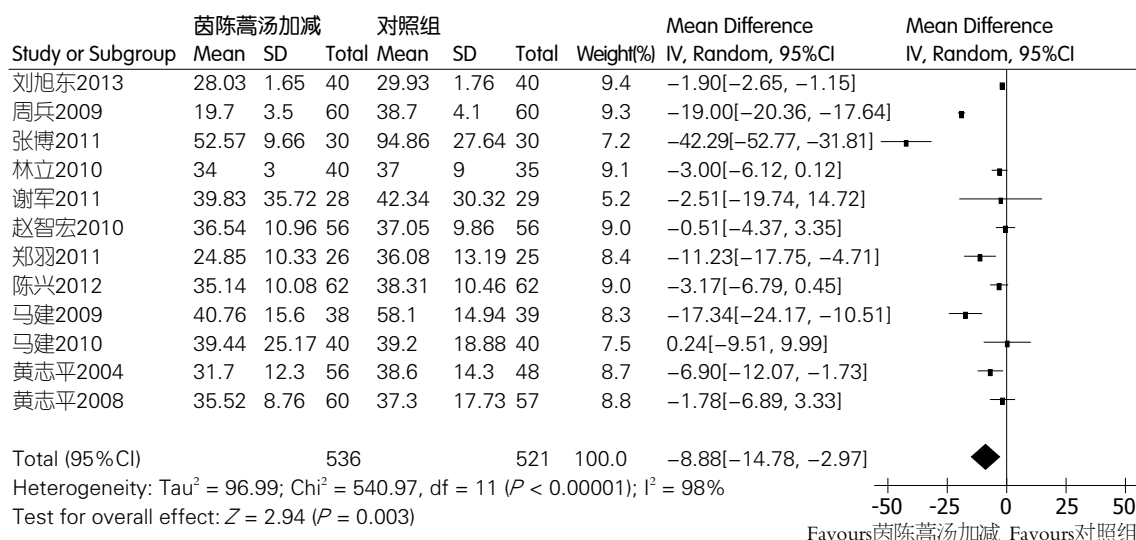


图 3 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后AST水平比较.

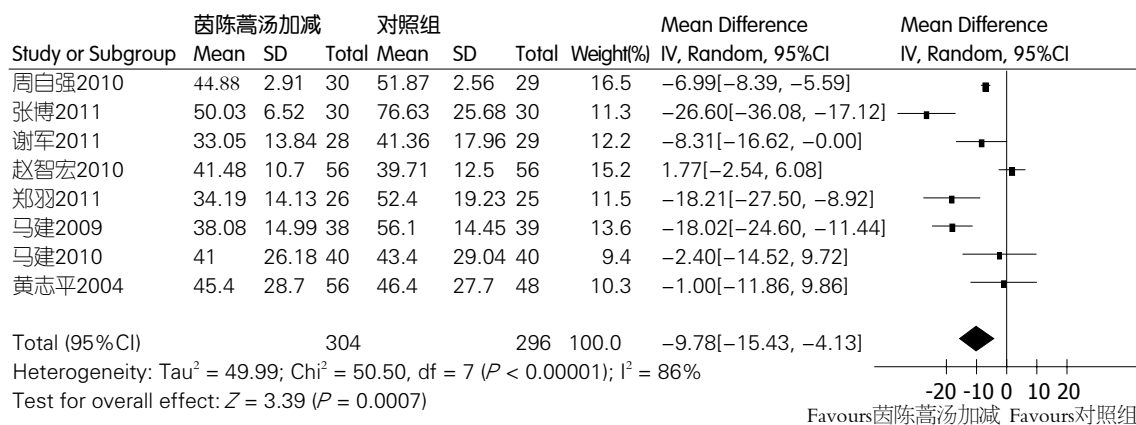


图 4 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后GGT水平比较.

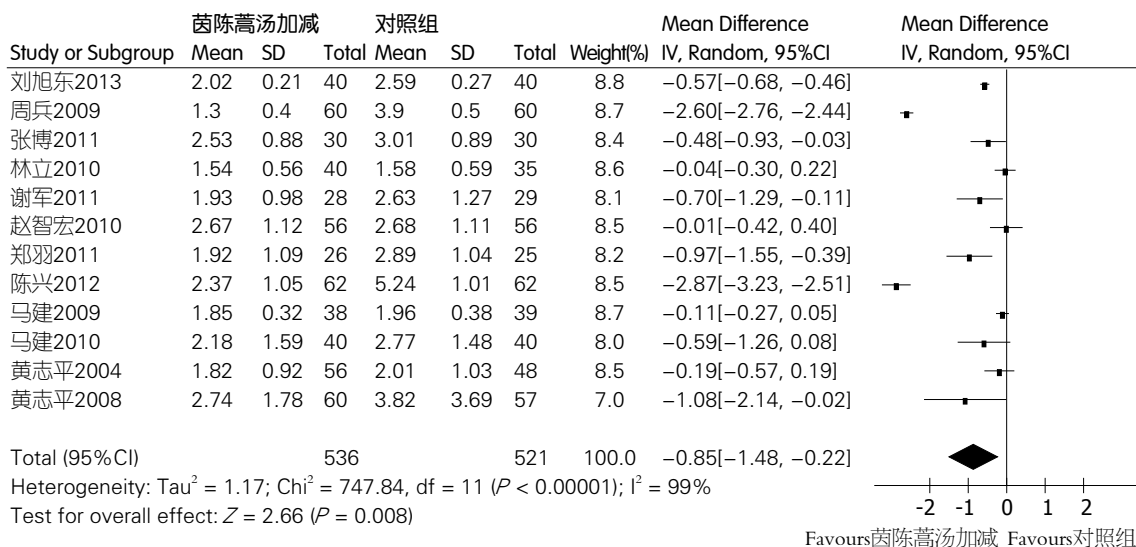


图 5 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后TG水平比较.

其余RCT均报告TG, Meta分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后TG降低优于对照组[MD: -0.85(-1.48, -0.22), P = 0.008](图5). 除个
 RCT^[2,15]其余RCT均报告TC, Meta分析结果提

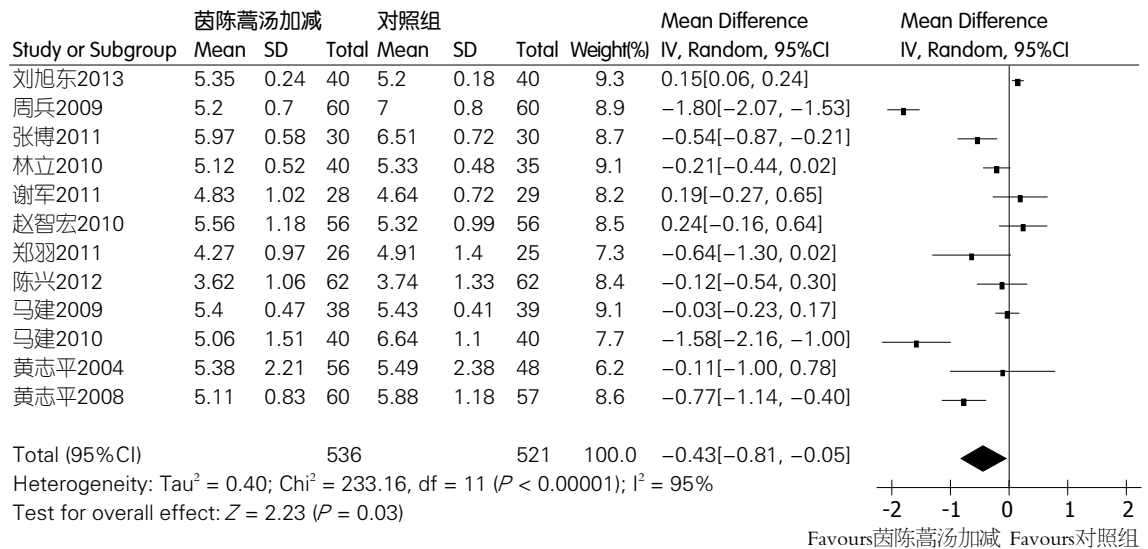


图 6 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后TC水平比较.

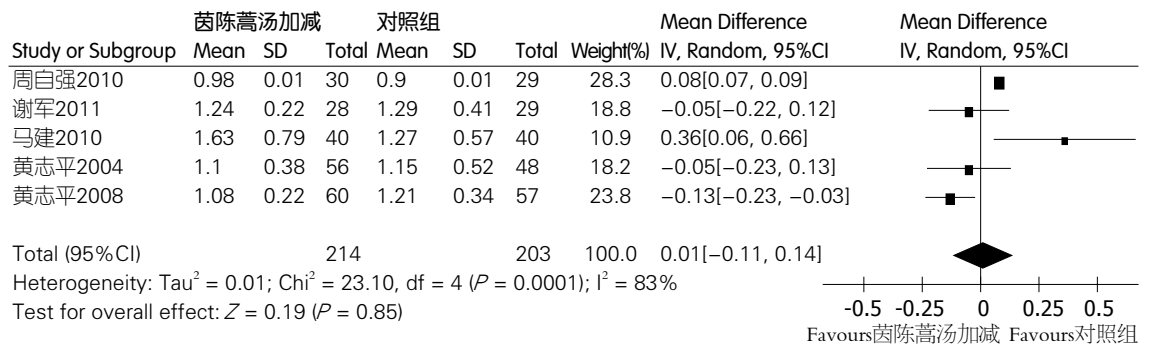


图 7 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后HDL水平比较.

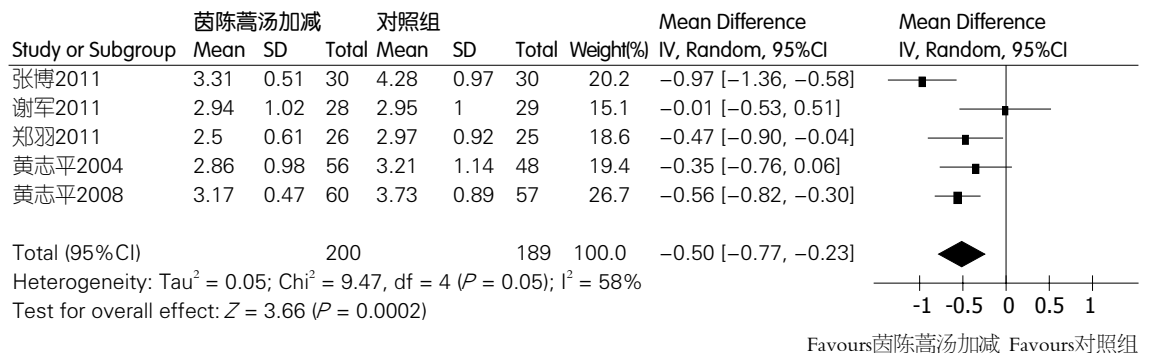


图 8 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后LDL水平比较.

示含茵陈蒿汤加减组治疗后TC降低优于对照组[MD: -0.43(-0.81, -0.05), P = 0.03](图6). 有5个RCT^[2,8,16-18]报告了HDL, Meta分析结果提示两组治疗后HDL改善差异无统计学意义[MD: 0.01(-0.11, 0.14), P = 0.85](图7). 有5个RCT^[6,7,16-18]报告了LDL, Meta分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后LDL降低优于对照组[MD: -0.50(-0.77,

-0.23), P = 0.0002](图8).

有2个RCT^[3,5]报告了BMI, Meta分析结果提示两组治疗后BMI改善差异无统计学意义[MD: 0.38(-3.94, 4.69), P = 0.86](图9). 有3个RCT^[7,10-13,18]报告了证候积分, Meta分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后证候积分改善优于对照组[MD: -3.63(-6.60, -0.65), P = 0.02](图10). 有

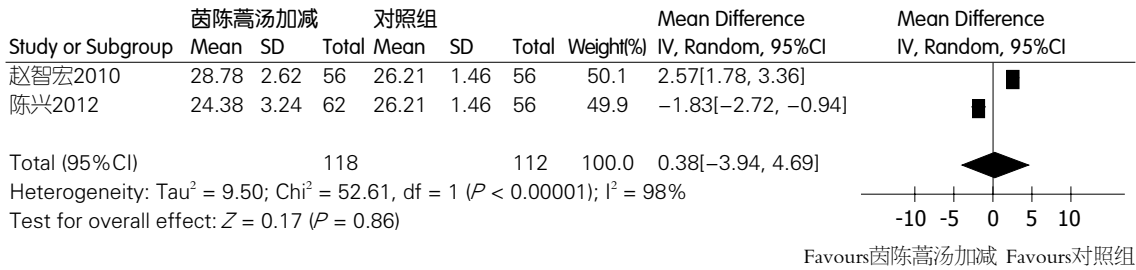


图 9 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后BMI水平比较.

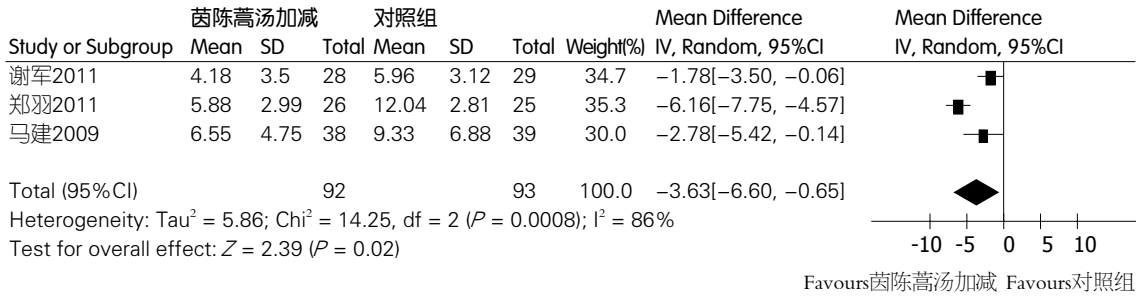


图 10 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后证候积分比较.

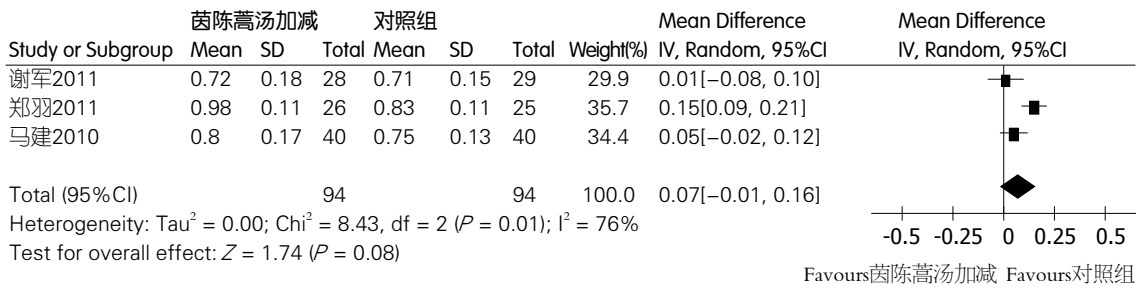


图 11 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后肝/脾CT值比较.

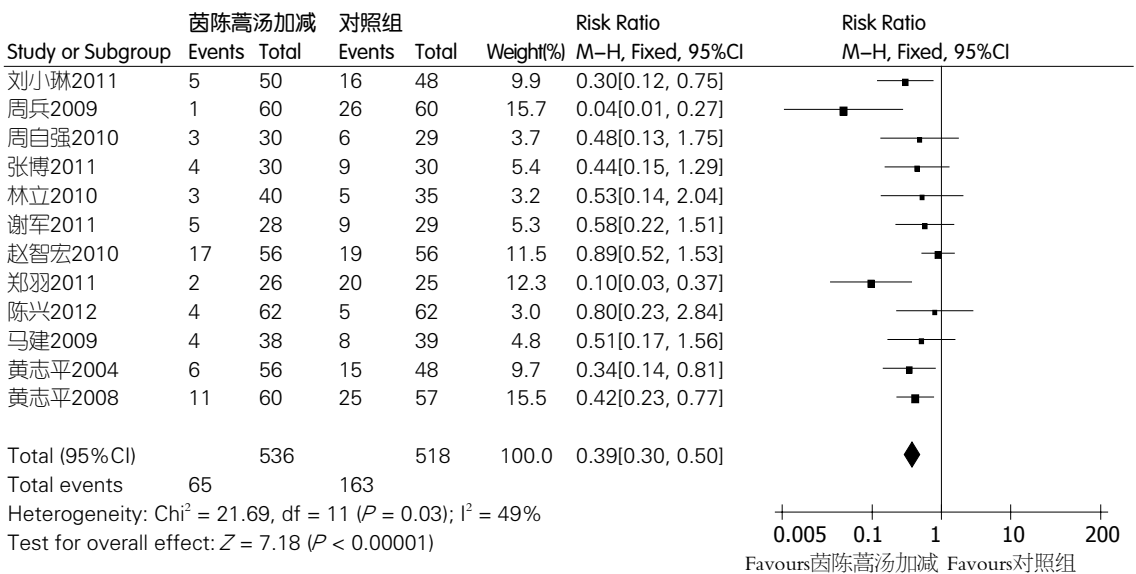


图 12 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后总有效率比较.

3个RCT^[7,8,18]报告了肝/脾CT值, Meta分析结果 提示两组治疗后肝/脾CT值改善差异无统计学

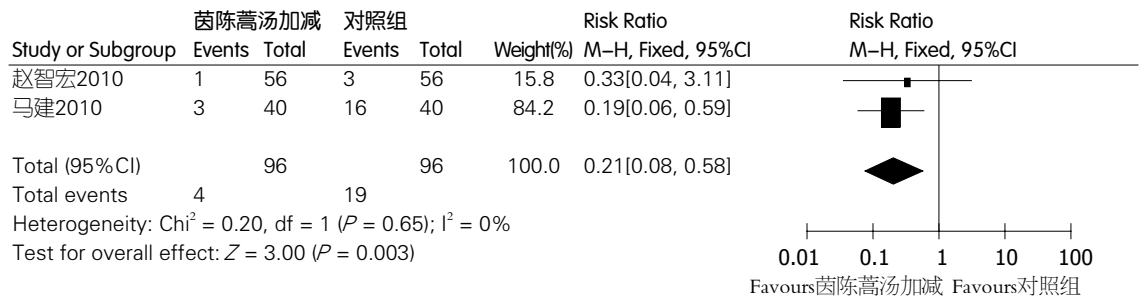


图 13 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后证候有效率比较.

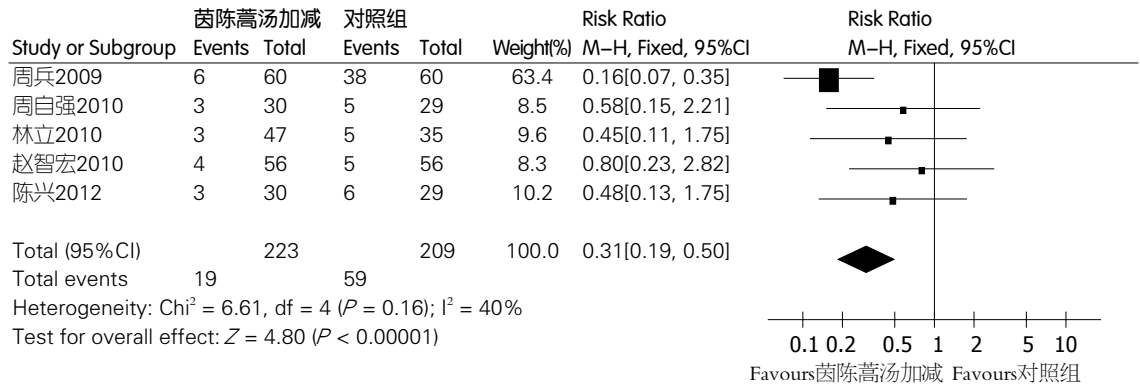


图 14 茵陈蒿汤加减组与对照组治疗后B超有效率比较.

意义[MD: 0.07(-0.01, 0.16), $P = 0.08$](图11). 除
 外2个RCT^[8,9]其余RCT均报告总有效率, Meta
 分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后总有效率
 优于对照组[RR: 0.39(0.30, 0.50), $P < 0.00001$](图
 12). 有2个RCT^[5,8]报告了证候有效率, Meta
 分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后证候有效率
 优于对照组[RR: 0.21(0.08, 0.58), $P = 0.003$](图
 13). 有5个RCT^[2-5,14]报告了B超有效率, Meta
 分析结果提示含茵陈蒿汤加减组治疗后B超有效率
 优于对照组[RR: 0.31(0.19, 0.50), $P < 0.00001$](图
 14).

对所有次要终点指标行敏感性分析, 结果均
 提示Meta分析结果比较稳定. 由于纳入的RCT
 数量较少, 无法对发表偏倚进行充分评价, 但经
 漏斗图分析显示大部分次要终点指标均存在一
 定的发表偏倚趋势.

3 讨论

经方茵陈蒿汤药味少而方效精, 全方疏利气机,
 通泄壅滞, 能使湿热从二便而出, 目前临床试
 验均报道茵陈蒿汤及其加减治疗NAFLD有效与
 安全. 本研究共有14个RCT合计1214例NAFLD
 受试者, 单个RCT样本量最大124例, 最小51例,
 平均为87例. 由于各个RCTs干预措施及干预

程存在差异, 使次要终点ALT、AST、GGT、
 TG、TC、HDL、LDL、BMI、证候积分、肝
 /脾CT值的合成分析出现明显异质性, 故采用
 随机效应模型进行Meta分析. 有13个RCT报告
 含茵陈蒿汤加减组治疗后ALT显著降低, 有12
 个RCT报告含茵陈蒿汤加减组治疗后AST显著
 降低, 有8个RCT报告含茵陈蒿汤加减组治疗
 后GGT显著降低, 有12个RCT报告含茵陈蒿
 汤加减组治疗后TG显著降低, 有12个RCT报
 告含茵陈蒿汤加减组治疗后TC显著降低, 有5
 个RCT报告含茵陈蒿汤加减组治疗后LDL显著
 降低, 有3个RCT报告含茵陈蒿汤加减组治
 疗后证候积分显著改善, 有12个RCT报告含
 茵陈蒿汤加减组治疗后总有效率显著提高, 有
 2个RCT报告含茵陈蒿汤加减组治疗后证候
 有效率显著提高, 有5个RCT报告含茵陈蒿
 汤加减组治疗后B超有效率显著提高. 所有
 RCT均未对任何原因引起的死亡、肝脏相关性
 死亡率、肝脏相关性疾病(如肝硬化、静脉曲
 张破裂出血、肝性脑病、肝肾衰竭、癌症)发
 病率、生活质量及不良反应事件(包括增加死
 亡率的事件、威胁生命的事件、要求住院治
 疗的事件、引起明显残疾的事件)等主要终
 点指标予以报告. 纳入RCT的干预总疗程最
 短为1 mo, 最长为6 mo, 均无长期随访数据. 因

此对茵陈蒿汤加减治疗NAFLD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指标。

全部RCT在设计、方法学、报告等方面均属于高偏倚风险。所有RCT对研究设计、分配隐藏等方面的描述相关信息均不足。各RCT茵陈蒿汤加减方药相关成分、质量控制、剂量、用法等方面未形成统一标准, 影响了各临床试验之间的可比性。通过方法学评价而知全部RCT均属于高偏倚风险级别, 按照循证医学而言目前还没有足够证据支持推荐茵陈蒿汤加减用于治疗NAFLD。RCT被视为药物临床评价的金标准并位于循证医学证据评价金字塔的顶端, 而大样本、多中心、随机、双盲的高质量RCT是评价茵陈蒿汤加减治疗NAFLD有效性与安全性的最好方法, 建议今后积极开展, 以获取茵陈蒿汤加减治疗NAFLD高水平证据, 并为临床实践提供指导。此外, 临床试验设计宜遵循SPIRIT声明所规定的要求(www.spirit-statement.org)及按照CONSORT声明报告试验结果(www.consort-statement.org)。为了提高临床试验的质量, 建议所有参与的研究人员在研究设计前及研究方案注册前开展临床试验方法学相关培训^[19]。

4 参考文献

- 1 Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Cited: 2011-03. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 2 周自强, 方妹辉. 降脂方治疗非酒精性脂肪性肝炎临床观察. 新中医 2010; 42: 39-40
- 3 陈兴, 吴玲, 黄廷荣. 金丹王合剂治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 94-97
- 4 周兵, 蔡光先, 柏正平, 曾松林, 付曙华. 利湿活血通络汤治疗非酒精性脂肪性肝炎60例临床观察. 中医药导报 2009; 15: 13-15
- 5 赵智宏, 曾斌芳. 茵陈颗粒治疗非酒精性脂肪肝肝郁脾虚型的临床研究. 新疆医科大学, 2010: 5-25
- 6 张博, 李磊. 强肝消脂胶囊治疗非酒精性脂肪肝(瘀血湿热内阻证)临床观察. 长春中医药大学, 2011: 14-36
- 7 郑羽, 马建. 强肝消脂胶囊治疗瘀血湿热内阻型非酒精性脂肪性肝炎的临床研究. 黑龙江中医药大学, 2011: 26-43
- 8 马建, 孙阳, 黄荣忠. 清肝消脂汤治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察. 实用中西医结合临床 2010; 10: 5-6
- 9 刘旭东, 涂燕云, 张红星. 祛湿活血中药治疗非酒精性脂肪肝40例. 陕西中医 2013; 34: 16-18
- 10 葛庆红, 马建. 疏肝健脾清热利湿法对非酒精性脂肪性肝炎肝功ALT、AST、GGT的临床研究. 黑龙江中医药大学, 2009: 19-35
- 11 李勇, 马建. 疏肝健脾清热利湿法对非酒精性脂肪性肝炎血脂TC、TG影响的临床研究. 黑龙江中医药大学, 2009: 30-48
- 12 刘庆燕, 马建. 疏肝健脾清热利湿法治疗非酒精性脂肪性肝炎对B超影响的临床研究. 黑龙江中医药大学, 2009: 24-44
- 13 刘月艳, 马建. 疏肝健脾清热利湿法治疗非酒精性脂肪性肝炎中医症候及CT的临床研究. 黑龙江中医药大学, 2009: 27-50
- 14 林立, 张其清. 消脂健脾合剂防治非酒精性脂肪性肝炎的临床研究. 中医药通报 2010; 9: 44-46
- 15 刘晓琳, 赵连皓. 茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪肝50例. 陕西中医 2011; 32: 520-521
- 16 黄志平, 李伏娥, 朱清云, 唐晖, 韩素芳. 茵陈越鞠汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察. 中国中医药科技 2004; 11: 371-372
- 17 黄志平, 林燕萍, 张萍, 李伏娥, 朱清云, 韩素芳. 茵陈越鞠汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察. 中华中医药学刊 2008; 26: 1100-1101
- 18 谢军, 赵国荣. 玉凤汤治疗肝胃郁热型非酒精性脂肪性肝炎的临床研究. 湖南中医药大学, 2011: 1-18
- 19 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-269, W64 [PMID: 19622511 DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

