

柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝的系统评价与 Meta 分析

张良登^{1,2} 孙晓红² 魏玮² 姚魁武³

【摘要】 目的 评价柴胡疏肝散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 (时间均自建库至 2013 年 12 月), 纳入柴胡疏肝散治疗 NAFLD 随机对照试验 (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 10 个 RCT 合计 802 例 NAFLD 受试者, 其方法学质量均属于高偏倚风险。所有 RCT 试验组采用柴胡疏肝散加减或结合西药治疗, 对照组采用西药治疗, 均未报告主要终点, 而仅报告次要终点, 只有 2 个 RCT 报告不良反应结局。对次要终点行 Meta 分析结果显示, 试验组治疗后总胆固醇、低密度脂蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶及总有效率均优于对照组。结论 柴胡疏肝散治疗 NAFLD 有效且安全, 但由于所纳入 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柴胡疏肝散治疗 NAFLD。

【关键词】 柴胡疏肝散; 非酒精性脂肪肝; 系统评价; Meta 分析

【中图分类号】 R575.5 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.13935/j.cnki.sjzx.140932

Systematic Evaluation and Meta Analysis on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treated with Chaihu Shugan San

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 chaihu shugan san in treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Ten databases of Chinese and English versions were retrieved (from the time of database setup till December 2013). The literatures of randomized controlled trial (RCT) in treatment of NAFLD with chaihu shugan san were included. The qualitative and quantitative synthetic analysis was performed on the methodological quality and endpoints. **Results** In the paper, totally 802 cases of NAFLD in 10 RCTs were included and their methodological quality referred to high risk of bias. All of RCT groups, the cases were treated with modified chaihu shugan san or integrated with western medicine. In the control group, western medicine was used. The primary endpoints were not reported in either RCT or control group. Only the secondary endpoints were reported and 2 RCTs presented the outcome of adverse reaction. Meta analysis was conducted on the secondary endpoints. The results showed that the levels of total cholesterol, LDL - C, ALT, AST and total effective rate in the RCT group after treatment were better than those in the control group. **Conclusion** Chaihu shugan san is effective and safe in treatment of NAFLD. But because of low methodological quality of the included RCTs, the strict RCT is required so as to provide adequate evidence to support the clinical application of chaihu shugan san in treatment of NAFLD.

【Key words】 Chaihu Shugan San; Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Systematic Evaluation; Meta Analysis

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是环境、遗传及代谢应激性肝损伤并

以肝细胞脂肪变性和脂肪堆积为特点的临床综合征, 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。西医治疗 NAFLD 主要包括保肝、抗炎、降脂等, 尚无特别有效的药物。柴胡疏肝散出自《医学统旨》, 由柴胡、陈皮、川芎、枳壳、香附、白芍、甘草七味药组成, 是治疗肝郁气滞证的经典方药。肝郁气滞证是 NAFLD 患者

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: sxxyt@sina.com

的主要证型之一,应用柴胡疏肝散加减论治效果显著,但目前没有对柴胡疏肝散治疗 NAFLD 疗效的系统评价或 Meta 分析。本文在收集柴胡疏肝散治疗 NAFLD 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献基础上,对这些 RCT 质量与疗效进行系统评价,为柴胡疏肝散治疗 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、ClinicalTrials.gov,检索词是“Chaihu Shugan powder”“Chaihu Shugan San”“bupleurum powder for soothing the liver”“nonalcoholic fatty liver disease”“nonalcoholic simple fatty liver”“non-alcoholic steatohepatitis”“steatohepatitis”“fatty liver”“fibrosis”“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“柴胡疏肝散”“柴胡疏肝颗粒”“柴胡疏肝汤”“柴胡疏肝饮”“柴胡疏肝合剂”“柴胡疏肝”“疏肝行气”“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”“非乙醇性脂肪性肝病”“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 年 12 月。

二、纳入标准

RCT 试验组单用柴胡疏肝散或其加减制剂联合其他药物,对照组为安慰剂或无干预方式或除外柴胡疏肝散制剂的其他药物,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、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(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)、碱性磷酸酶(ALP)及成本等。

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、纳入及数据提取,使用标准资料提取表提取数据,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。如有分歧则通过第

三方确定共识意见(魏玮、姚魁武)。RCT 方法学评价按照 the Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions 标准^[1]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)及其他偏倚。所有纳入 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,并将纳入 RCT 文献分为 2 个级别:低偏倚风险,即所有评价内容均为低偏倚风险;高偏倚风险,即至少 1 个评价内容为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。计量资料、计数资料分别采用均数、相对危险度为疗效分析统计量,以 95% CI 表示。通过分析纳入 RCT 的受试者、干预措施、结局等,以判断其是否具有异质性。并通过森林图及标准 χ^2 检验和 P 值 0.10 检测异质性,同时用 I^2 来衡量。当 P 值 >0.10 时,可认为无异质性;当 P 值 ≤ 0.10 时,除外导致异质性的原因后,可认为具有异质性。只要 I^2 值不大于 50%,认为可以接受其异质性。若有明显异质性,采用随机效应模型分析;若无异质性,采用固定效应模型分析。并行敏感性分析,以明确结果的稳定性;行漏斗图分析,以明确是否存在发表偏倚。

五、结果

1. 检索结果:检索过程与文献选择具体采用 PRISMA^[2]流程图描述。初检出文献 218 篇,其中中文 192 篇,外文 26 篇。经阅读文题和摘要多次筛选,共提取出 69 篇文献进入全文筛选,再次排除 59 篇文献,排除原因如图 1 所示。最终纳入 10 个 RCT(其中 1 个 RCT^[3-5]以 3 篇文献按不同指标分别发表)^[3-14]进行合成分析。

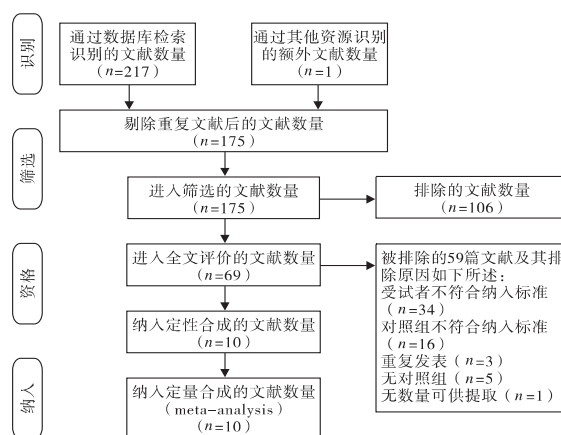


图 1 PRISMA 流程图

2. 特点描述: 共有 10 个 RCT 合计 802 例 NAFLD 受试者, 其中有 6 例脱落^[9, 13], 全部试验均在国内完成。单个 RCT 样本量最大 162 例, 最小 56 例, 平均 80 例。纳入的 RCT 均报告了 NAFLD 患者的平均年龄, 但年龄个体差异比较大, 最小 21 岁, 最大 70 岁, 平均 44.6 岁。有 8 个 RCT 的 NAFLD 诊断标准均采用中华医学会肝脏病学分会制定的 NAFLD 诊断标准, 2 个 RCT^[6, 12] 诊断标准参照陈灏珠著《实用内科学》和赵龙风著《肝病的现代诊断与治疗》相关标准拟定。除外 3 个 RCT^[10, 12-13], 其余 8 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、禁酒、控制饮食、体育运动等基础治疗。纳入 RCT 干预总疗程最短为 4 周, 最长为 3 个月。所有 RCT 均未对主要终点指标予以报告。只有 2 个 RCT^[11, 13] 报告不良反应结局指标, 其中 1 个 RCT^[11] 报告存在比较轻微的不良反应, 包括皮肤瘙痒、恶心、头晕, 其余 1 个 RCT 未发现不良反应。报告的次要终点指标主要包括肝脏 B 超、AST、ALT、GGT、TG、TC、LDL、HDL、ALP 及成本等。结果见表 1。

3. 偏倚风险: 大部分纳入 RCT 对方法学相关信息提供均非常有限, 方法学质量均比较低, 均属于高偏倚风险 RCT(表 2)。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 1 个 RCT^[9] 外均描述排除标准。均提及随机分组, 仅有 2 个 RCT^[9, 13] 报告分配序列产生的相关方法。均未报告分配隐藏。有 2 个 RCT^[10-11] 报告采用盲法, 其中 1 个 RCT^[11] 报告盲结局评价者。有 2 个 RCT^[9, 13] 报告了病例的脱落及其脱落原因, 其余 RCT 均未提及病例的失访或脱落情况。有 4 个 RCT^[7, 9-10, 12] 并未按照研究方案完全报告所有终点指标。所有 RCT 均未提及样本量估算方法, 均未采用意向性分析。

4. 干预效应: 所有 RCT 均未报告主要终点。只有 2 个 RCT^[11, 13] 报告不良反应结局指标。有 6 个 RCT^[3-7, 10-11, 14] 报告 TC、TG、LDL, Meta 分析结果表明柴胡疏肝散试验组治疗后 TC、LDL 改善效果优于对照组($P=0.01, 0.002$), 而两组 TG 改善效果比较差异无统计学意义($P=0.10$)。有 5 个 RCT^[3-7, 11, 14] 报告 HDL, Meta 分析结果表明两组 HDL 改善效果

表 1 纳入 RCT 文献的特点

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
王学武 ^[6]	T: 54(29/25) C: 54(27/27)	T: 40 C: 40	《实用内科学》(陈灏珠著)	柴胡疏肝散加减+常规	非诺贝特缓释胶囊+常规	3个月	TC、TG、HDL、LDL、B超
潘丰满 ^[3-5]	T: 41(29/12) C: 41(26/15)	T: 44.2 C: 45.3	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减+常规	东宝肝泰+常规	3个月	TC、TG、HDL、LDL、AST、ALT、GGT、B超
张林 ^[7]	T: 30(18/12) C: 30(16/14)	T: 44.3 C: 45.2	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减+常规	东宝肝泰+常规	3个月	TC、TG、HDL、LDL、AST、ALT
苗祥东 ^[8]	T: 81(57/24) C: 81(51/30)	T: 44.2 C: 45.3	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减+合越鞠丸加减+常规	东宝肝泰+常规	4周	血脂、AST、ALT、GGT、ALP
陶琳 ^[9]	T: 30(16/14) C: 30(15/15)	T: 42.3 C: 43.6	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减+常规	维生素E+常规	3个月	证候积分
李玉权 ^[10]	T: 35(19/16) C: 25(8/17)	T: 33.3 C: 33.4	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减	东宝肝泰	3个月	AST、ALT、TC、TG、LDL
滕晓生 ^[11]	T: 30(20/10) C: 30(19/11)	T: 44.6 C: 44.6	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减+常规+多烯磷脂酰胆碱胶囊	多烯磷脂酰胆碱胶囊+常规	3个月	AST、ALT、GGT、TC、TG、HDL、LDL、B超、不良反应
杨磊 ^[12]	T: 33 C: 37	T: 46.7 C: 46.7	《肝病的现代诊断与治疗》(赵龙风著)	柴胡疏肝散加减+甘草酸二铵、还原型谷胱甘肽及肝水解肽注射液	甘草酸二铵、还原型谷胱甘肽及肝水解肽注射液	1个月	成本
范小芬 ^[13]	T: 26(16/10) C: 30(18/12)	T: 55.6 C: 54.5	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减	多烯磷脂酰胆碱胶囊	12周	证候积分、B超、不良反应
成泽惠 ^[14]	T: 42 C: 42	T: 48.6 C: 48.6	中华医学会相关标准	柴胡疏肝散加减+常规	降脂类西药+常规	3个月	AST、ALT、TC、TG、HDL、LDL、B超

注: T 指试验组; C 指对照组; 常规指基础治疗, 包括健康教育、禁酒、控制饮食、体育运动等; 中华医学会相关标准指中华医学会肝脏病学分会制定的 NAFLD 诊断标准

表 2 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	其他偏倚	偏倚风险级别
王学武 ^[6]	U	U	U	U	U	L	L	U	H
潘丰满 ^[3-5]	U	U	U	U	U	L	L	U	H
张林 ^[7]	U	U	U	U	U	H	H	U	H
苗祥东 ^[8]	U	U	U	U	U	L	L	U	H
陶琳 ^[9]	L	U	U	U	U	H	H	U	H
李玉权 ^[10]	U	U	H	H	U	H	H	U	H
滕晓生 ^[11]	U	U	H	U	L	L	L	U	H
杨磊 ^[12]	U	U	U	U	U	H	H	U	H
范小芬 ^[13]	L	U	U	U	U	L	L	U	H
成泽惠 ^[14]	U	U	U	U	U	L	L	U	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

比较差异无统计学意义 ($P = 0.07$)。有 6 个 RCT^[3-5, 7-8, 10-11, 14] 报告 ALT、AST, Meta 分析结果表明试验组治疗后 ALT、AST 改善效果优于对照组 ($P < 0.000\ 01$ 、 $< 0.000\ 1$)。除外 1 个 RCT^[11], 其余 RCT 均报告总有效率, Meta 分析结果表明试验组治疗后总有效率优于对照组 ($P < 0.000\ 01$)。有 1 个 RCT^[12] 报告试验组柴胡疏肝散加减联合甘草酸二铵和还原型谷胱甘肽及肝水解肽治疗 NAFLD 价格总和及平均价格均低于对照组甘草酸二铵和还原型谷胱甘肽及肝水解肽治疗。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 RCT 数量较少, 无法对发表偏倚进行充分评价。

六、讨论

柴胡疏肝散具有疏肝解郁化滞、行气通络止痛的功效, 临床广泛用于治疗 NAFLD。本研究共有 10 个 RCT 合计 802 例 NAFLD 受试者, 单个 RCT 样本量最大 162 例, 最小 56 例, 平均为 80 例。含柴胡疏肝散试验组在 RCT 中被证实有效与安全。有 6 个 RCT 柴胡疏肝散试验组治疗后显示能显著降低 TC、TG、LDL 水平, 有 6 个 RCT 试验组治疗后显示能显著降低 ALT、AST 水平, 有 9 个 RCT 试验组治疗后总有效率优于对照组, 有 1 个 RCT 试验组治疗后成本低于对照组。Meta 分析结果提示柴胡疏肝散试验组治疗 NAFLD 有较好疗效, 能有效改善症状、肝功能、血脂等次要终点。所有 RCT 均未报告主要终点。纳入 RCT 的干预总疗程最短 4 周, 最长 3 个月, 均无长期随访数据。因此对柴胡疏肝散治疗 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。

所有纳入的 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 的柴胡疏肝散方药相关成分、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所有纳入的 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柴胡疏肝散用于治疗 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 是评价柴胡疏肝散治疗 NAFLD 有效性与安全性的最好方法, 建议今后积极开展, 同时应兼顾考虑完善中医药 RCT 设计与实施, 以获取柴胡疏肝散治疗 NAFLD 高水平证据。

参 考 文 献

- [1] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0., review manager (RevMan). 2011, www.cochrane-handbook.org.
- [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] 潘丰满, 张德新, 黄江荣. 柴胡疏肝散对非酒精性脂肪肝患者 B 超及肝纤维化指标的影响[J]. 四川中医 2009, 27(2): 66-68.
- [4] 潘丰满, 张德新, 黄江荣. 柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝 82 例[J]. 长江大学学报(自然科学版) 2008, 5(4): 35-36.
- [5] 潘丰满, 黄江荣. 柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝 82 例临床观察[J]. 时珍国医国药 2009, 20(8): 2010-2011.
- [6] 王学武, 王东, 万智, 等. 柴胡疏肝散辨证加减治疗非酒精性脂肪肝 54 例疗效观察[J]. 河北中医 2010, 32(8): 1129-1131.
- [7] 张林. 柴胡疏肝散治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察[J]. 中国中医药现代远程教育 2013, 11(8): 90-91.
- [8] 苗祥东. 柴越汤治疗非酒精性脂肪肝 81 例[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(9): 640-642.
- [9] 陶琳, 张声生. 疏肝化浊活血法治疗非酒精性单纯性脂肪肝 30 例的临床观察[J]. 中华中医药杂志 2008, 23(6): 552-553.
- [10] 李玉权, 杨钦河, 谢维宁, 等. 疏肝健脾法治疗非酒精性脂肪肝 35 例[J]. 中医杂志 2007, 48(9): 824-825.
- [11] 滕晓生. 中西药联合治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 中国基层医药 2011, 18(10): 1299-1301.
- [12] 杨磊, 吕瑞民. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝 70 例临床观察[J]. 中医药学报 2008, 36(5): 66-67.
- [13] 范小芬, 邓银泉, 卢雯雯, 等. 中医辨证施治非酒精性脂肪肝病疗效分析[J]. 西部中医药 2011, 24(9): 7-10.
- [14] 成泽惠. 自拟疏肝降脂方辨证加减治疗非酒精性脂肪肝疗效研究[J]. 中国现代医生 2011, 49(19): 83-84.

(收稿日期: 2014-06-03)

赠 阅 通 知

苏州市中医医院、苏州市中医学会携手《世界中西医结合》杂志社, 向参加全国中医、中西医结合防治肝病、肝病高峰论坛会议的参会代表赠送 2014 年全年国家级科技核心期刊《世界中西医结合杂志》(月刊, 全年 12 期), 请注意查收。联系人: 陈竞纬, 联系电话: 0512-67872513