

茵陈五苓散加减治疗非酒精性脂肪性肝病的 Meta分析

董奇林¹, 李珂¹, 甘美¹, 王舒¹, 李桂珍²

¹湖北中医药大学, 第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院, 消化内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年11月29日; 录用日期: 2023年1月4日; 发布日期: 2023年1月11日

摘要

目的: 系统评价茵陈五苓散加减治疗非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的临床疗效。方法: 计算机检索中国知网、重庆维普全文、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统和Pub Med、The Cochrane Library、EMbase, 收集茵陈五苓散加减治疗NAFLD的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 提取相关数据, 用Cochrane对文献质量进行评价, 用Rveman进行Meta分析。结果: 纳入RCT文献9篇, 共871例患者。Meta分析结果显示, 治疗组用药有效率及改善肝功能、血脂异常方面优于对照组。结论: 茵陈五苓散加减联合常规疗法治疗NAFLD效果优于单纯常规疗法。但本次纳入研究的文献数量、质量有限, 使得该结论有待商榷, 需更多高质量、大样本、多中心的RCT验证。

关键词

茵陈五苓散, 非酒精性脂肪性肝病, 随机对照研究, Meta分析

Meta-Analysis of Yinchen Wuling Powder in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Qilin Dong¹, Ke Li¹, Mei Gan¹, Shu Wang¹, Guizhen Li²

¹The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Nov. 29th, 2022; accepted: Jan. 4th, 2023; published: Jan. 11th, 2023

文章引用: 董奇林, 李珂, 甘美, 王舒, 李桂珍. 茵陈五苓散加减治疗非酒精性脂肪性肝病的 Meta 分析[J]. 中医学, 2023, 12(1): 67-75. DOI: 10.12677/tcm.2023.121012

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of Yinchen Wuling powder in the treatment of Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chongqing VIP full text, Wanfang Data knowledge service platform, China Biomedical Literature Service System, Pub Med, The Cochrane Library, Embase were searched by computer. Randomized controlled trials (RCT) of Yinchen Wuling powder in the treatment of NAFLD were collected, and the relevant data were extracted. Cochrane was used to evaluate the quality of the literature, and Revman was used for meta-analysis. **Results:** Nine RCT articles were included, with a total of 871 patients. The results of meta-analysis showed that the effective rate and improvement of liver function and dyslipidemia in the treatment group were better than those in the control group. **Conclusion:** Yinchen Wuling powder combined with conventional therapy is better than conventional therapy in the treatment of NAFLD. However, due to the limited quantity and quality of the included studies, this conclusion is open to discussion, and more high-quality, large-sample and multicenter RCT verification is needed.

Keywords

Wormwood Chen Wuling, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Randomized Controlled Study, Meta Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人们生活水平的不断提高, 代谢综合征患者日益增多, 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发病率也逐年上升。NAFLD 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以肝脏脂肪过度聚集为主要特征的临床病理综合征, 约 5% 以上的肝细胞发生脂肪变性[1], 并与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤[2]。我国 NAFLD 的患病率为 6%~27% [3], 已成为我国第一大慢性肝病和健康体检肝脏生物化学指标异常的首要原因[2], 但西医目前治疗该病主要以生活方式干预为主, 药物手术为辅, 疗程常, 效果缓, 且对肝脏有一定损伤, 收效甚微。随着中医药事业的发展, 越来越多的经方被深入研究, 经方更多的治疗作用也被挖掘, 其作用不仅仅局限于一种病症[4], 这为 NAFLD 的治疗提供新的方向。现代研究表明茵陈五苓散加减可以治疗 NAFLD 且取得不错疗效。茵陈五苓散由五苓散(猪苓、泽泻、茯苓、桂枝、白术)加茵陈蒿末组成, 出自张仲景的《金匱要略》, 可利湿退黄、化浊运脾, 主要用于治疗黄疸湿重于热证小便不利者, 可利胆护肝、降脂抗动脉粥样硬化[5], 临床可用于治疗肝炎、高血脂症、代谢综合征、肝纤维化等多种疾病。现收集茵陈五苓散加减治疗 NAFLD 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 进行 Meta 分析, 系统评价茵陈五苓散加减治疗 NAFLD 的临床疗效, 以期为临床提供更充足的依据。

2. 资料与方法

2.1. 文献来源

计算机检索 Pub Med、The Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库、维普全文期刊数据

库等数据库,按照 PICOS 原则,检索关键词“P (population): 非酒精性脂肪性肝病”“I (intervention): 茵陈五苓散”“C (comparison): 常规治疗”“O (outcome): 有效率、肝功能、血脂”“S (study): 随机对照试验”。根据不同中英文数据库检索结果进一步行主题词联合关键词、自由词等综合检索以保证检索的全面性。检索时间为近 10 年以来所有相关文献。

2.2. 文献纳入标准

2.2.1. 研究对象

NAFLD 患者,具体诊断标准参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南》(2018 版) [2]。

2.2.2. 研究类型

茵陈五苓散加减治疗 NAFLD 的 RCT。

2.2.3. 干预措施

对照组采用生活饮食干预、降脂、护肝的常规治疗方法,治疗组采用茵陈五苓散加减联合常规治疗。

2.2.4. 结局指标

包括用药有效率、肝功能和血脂水平。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)/总例数 \times 100%; 肝功能包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -转氨酶(γ -GT)水平; 血脂包括总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平。

2.3. 文献排除标准

① 动物研究或非 RCT; ② 除干预措施外,治疗组或对照组加用不同治疗方法; ③ 试验仅采取前后对照或无对照组; ④ 诊断或统计数据不符合指南的文献; ⑤ 重复发表以及数据错误、或缺失而不能获取充分统计结果的文献; ⑥ 经验、指南和综述类文献;

2.4. 数据提取及质量评价

各数据库检索所有相关文献,使用 Note Express 删除重复文献,两名研究者以其所共同制定的纳入排除标准为基线对分别文献进行筛选,确定最终纳入研究文献并用 Excel 对研究文献进行独立提取,需提取文章名称,第一作者,发表时间,样本总量,结局指标和不良反应等。使用 Cochrane 系统手册提供的 RCT 风险偏倚评价工具进行评价。纳入和提取数据中存疑部分由两位研究者讨论并最终决定。

2.5. 统计学处理

采用 Rveman5.3 版软件整理和分析数据,本研究中肝功能、血脂为连续性变量,用均数差(MD)及其 95%可信区间(CI)进行分析,用药有效率为二分类变量,用比值比(OR)及其 95%CI 进行分析。研究数据间若无统计学异质性($P \geq 0.01$, $I^2 \leq 50\%$)采用固定效应模型;若有统计学异质性($P \leq 0.01$, $I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型进行 Meta 分析。设定 Meta 分析检验水准为 $\alpha = 0.05$,倒漏斗图用于把握潜在的发表偏倚。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

按照 PICOS 原则,检索相关检索词,共获得文献 67 篇,剔除重复文献后余 27 篇,阅读摘要和全文后筛得 9 篇,按照标准最终纳入 RCT 9 篇[5]-[13]共 871 个病例做 Meta 分析,文献筛选如图 1。

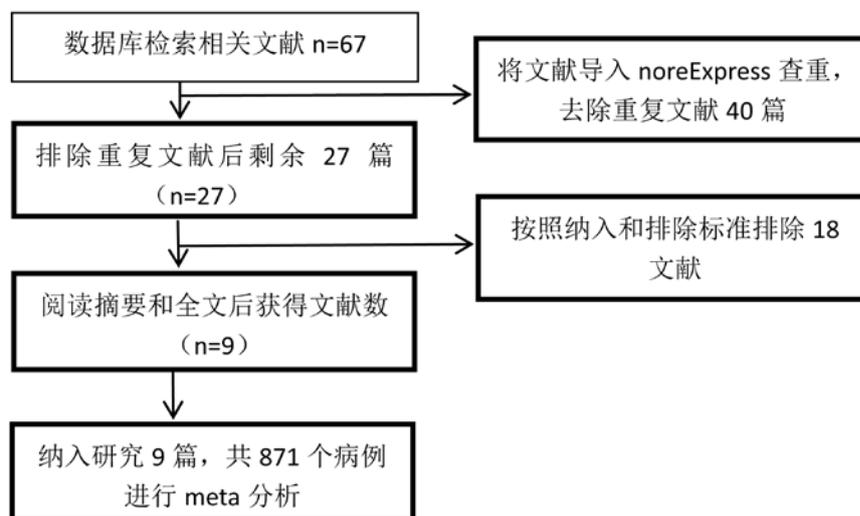


Figure 1. Flow chart of literature retrieval
图 1. 文献检索流程图

3.2. 纳入文献情况

纳入 9 篇文献，共 871 例患者，基本特征见表 1。

Table 1. Basic features of the included literatures

表 1. 纳入文献基本特征

文献作者及年份	组别		干预措施		结局指标	不良反应
	T	C	T	C		
吴霞 2021	54	54	常规治疗 + 茵陈五苓散	常规治疗	①②④⑤⑥	未提及
程晓毅 2020	40	40	常规治疗 + 茵陈五苓散加减	常规治疗	①②③④⑤⑥⑦	提及
徐立 2019	56	57	常规治疗 + 茵陈五苓散加减	常规治疗	①②⑤⑥⑦	未提及
刘阳 2019	55	55	常规治疗 + 茵陈五苓散加减	常规治疗	①②③④⑦	未提及
陈艺 2018	53	53	常规治疗 + 茵陈五苓散	常规治疗	②③④⑤⑥	提及
刘慕 2016	40	40	常规治疗 + 茵陈五苓散加减	常规治疗	①②③④⑤⑥⑦	未提及
阳航 2015	50	50	常规治疗 + 茵陈五苓散加减	常规治疗	①②③④⑦	未提及
周黎 2014	38	38	常规治疗 + 茵陈五苓散	常规治疗	①②⑦	未提及
刘晓琳 2013	50	48	常规治疗 + 茵陈五苓散加减	常规治疗	②⑦	未提及

注：T：治疗组；C：对照组，①：AST；②：ALT；③：ALP；④： γ -GT；⑤：TG 甘油三酯；⑥：TC 胆固醇；⑦：有效率。

3.3. 纳入文献质量评价

随机序列的产生：9 项研究中有 8 篇[5]-[13]采取随机分组，其中采用随机数字表法的有 4 篇[7] [8] [9] [11]，1 篇[10]所描述的随机序列产生方法不明确。分配隐藏和盲法：9 项研究都未采取分配隐藏机制、受试者研究者双盲法和结局评价盲法。9 项研究都无研究数据的不完整性和选择性报道所致的偏倚风险。其他导致偏倚原因暂不明确。如图 2。

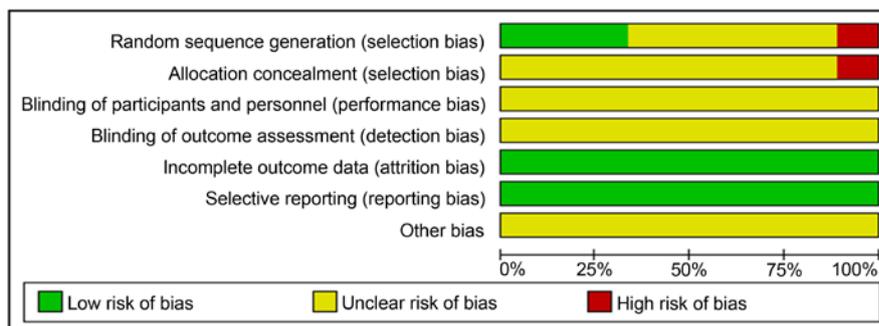


Figure 2. Risk bias map of the included literature

图 2. 纳入文献的风险偏倚图

3.4. Meta 分析结果

3.4.1. 临床用药有效率

共有 7 篇[6] [7] [8] [10] [11] [12] [13]文献记录用药效率, 采用逐篇排除文献法, 剔除徐立 2019 [8]后, $I^2 = 35\%$, $P = 0.17$, 各研究间无异质性, 用固定效应模型分析, 结果示 $RR = 1.34$, $95\%CI[1.21, 1.48]$, $Z = 5.79$, $P < 0.00001$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明茵陈五苓散加减联合常规疗法治疗 NAFLD 的临床有效率优于对照组。见图 3。

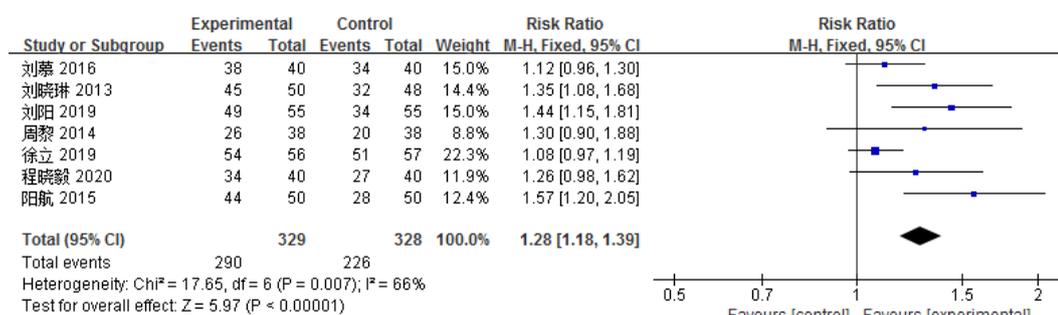


Figure 3. Effective rate Sentmaps of NAFLD patients in the two groups

图 3. 两组 NAFLD 患者有效率森图

3.4.2. ALT

共有 7 篇[5]-[11]文献记录了 ALT 数值变化, 异质性检验: $I^2 = 99\%$, $P < 0.00001$ ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$), 各研究间有异质性, 用随机效应模型分析, 结果示 $MD = -12.31$, $95\%CI[-18.54, -6.07]$, $P < 0.00001$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明治疗组的 ALT 数值低于对照组。见图 4。

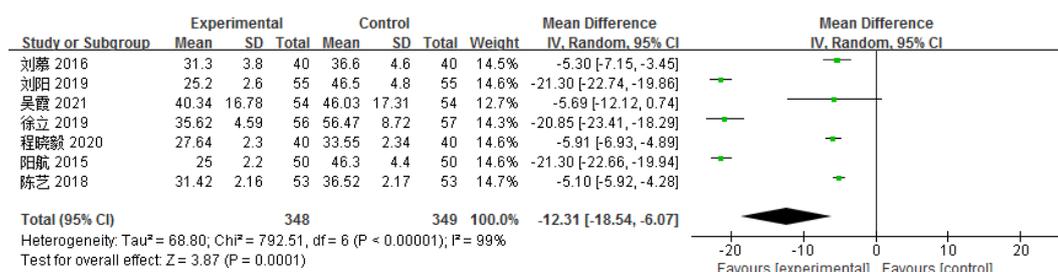


Figure 4. Forest map of meta-analysis of ALT values

图 4. ALT 数值的 meta 分析森林图

3.4.3. AST

共有 7 篇[5]-[11]文献记录了 AST 数值, 异质性检验: $I^2 = 99\%$, $P < 0.00001$ ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$), 各研究间有异质性, 用随机效应模型分析, 结果示 $MD = -13.02$, $95\%CI[-20.14, -5.91]$, $P = 0.0003$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明治疗组的 AST 数值低于对照组。见图 5。

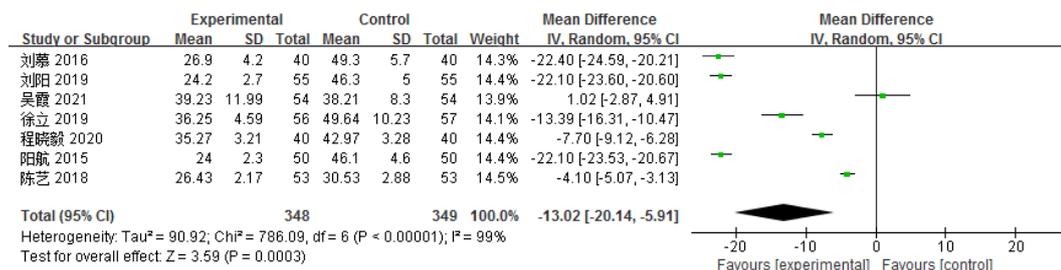


Figure 5. Forest map of meta-analysis of AST values

图 5. AST 数值的 meta 分析森林图

3.4.4. γ -GT

共有 6 篇[5] [6] [7] [9] [10] [11]文献记录了 γ -GT 数值, 剔除吴霞 2021 [5]后, $I^2 = 27\%$, $P = 0.24$, 各研究间无异质性, 用固定效应模型, 结果示 $MD = -21.96$, $95\%CI[-22.81, -21.11]$, $P < 0.00001$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明治疗组的 γ -GT 数值低于对照组。见图 6。

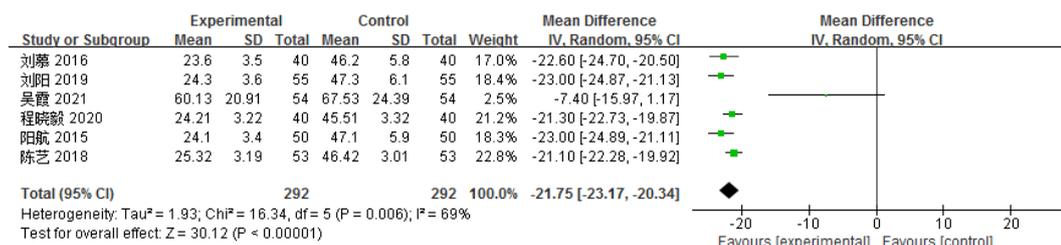


Figure 6. Forest map of meta-analysis of γ -GT values

图 6. γ -GT 数值的 meta 分析森林图

3.4.5. ALP

共有 5 篇[6] [7] [9] [10] [11]文献记录 ALP 数值, 异质性检验得: $I^2 = 18\%$, $P = 0.30$ ($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$), 各研究间无明显异质性, 用固定效应模型分析, 结果示 $MD = -21.96$, $95\%CI[-22.77, -21.16]$, $P < 0.00001$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明治疗组的 ALP 数值低于对照组。见图 7。

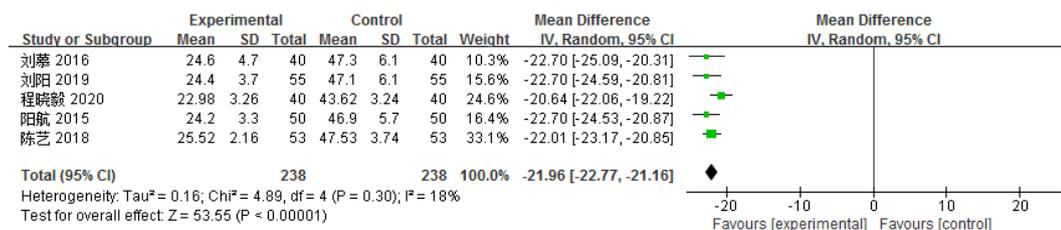


Figure 7. Meta-analysis forest map of ALP values

图 7. ALP 数值的 meta 分析森林图

3.4.6. TG

共有 5 篇[5] [6] [9] [10]文献记录 TG 数值, 剔除陈芝 2018 [9]后, $I^2 = 0\%$, $P = 0.93$, 各研究间无异

质性,用固定效应模型,结果示 MD = -0.63, 95%CI[-0.74, -0.53], P < 0.00001, 差异有统计学意义(P < 0.05), 说明治疗组的 TG 数值低于对照组。见图 8。

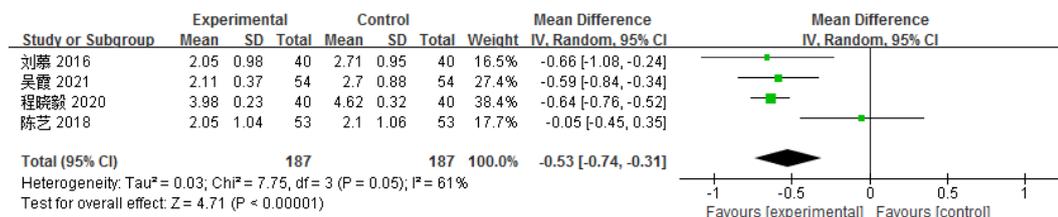


Figure 8. Meta-analysis forest map of TG values

图 8. TG 数值的 meta 分析森林图

3.4.7. TC

共有 5 篇[5] [6] [9] [10]文献记录 TC 数值,剔除吴霞 2021 [5]后, I² = 53%, P = 0.12, 各研究间有异质性,用随机效应模型进行分析,结果显示 MD = -0.60, 95%CI[-0.78, -0.42], P < 0.00001, 差异有统计学意义(P < 0.05), 说明治疗组的 TC 数值低于对照组。见图 9。

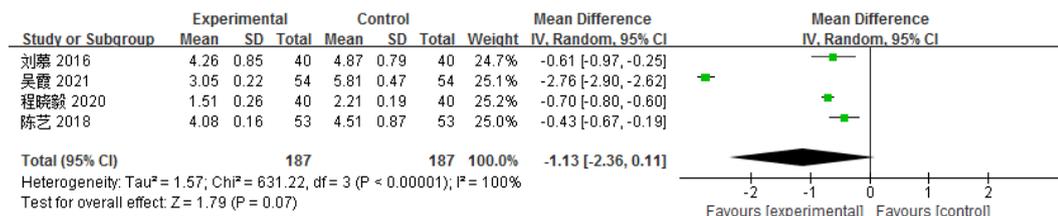


Figure 9. Forest map of meta analysis of TC values

图 9. TC 数值的 meta 分析森林图

3.5. 不良反应

所有文献中仅 2 篇提及用药后的不良反应,不良反应主要为肝区不适、乏力、纳差、恶心、肌痛、小便不利等。其中 1 篇记录治疗组和对照组在不良反应上无明显统计学差异,说明不良反应与茵陈五苓散无明显相关性;1 篇证明观察组的不良反应显著低于对照组,亦说明茵陈五苓散对人体无明显不良反应,进一步说明茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪性肝病的安全性。但因提及不良反应文献较少,该结论仍需进一步验证。

3.6. 发表偏倚

如图 10 可见倒漏斗图并不对称,说明存在发表偏倚,可能与文献质量普遍偏低、各研究样本量小、阳性结果发表更容易等有关。

4. 讨论

目前,NAFLD 已成为全球第一大慢性肝病[14],其发病机制尚不清楚,西医治疗该病有生活饮食干预、药物治疗和手术治疗等,一般以生活饮食干预为主;药物主要是胰岛素增敏剂、抗氧化损伤药调脂药和护肝药[15],但药物疗效尚无共识,也无批准药物用于其治疗[16];若非严重肥胖者一般不建议手术治疗。但 NAFLD 有可能转化为肝纤维化,对人体健康影响极大,有治疗价值。近年来,中药广泛应用于治疗 NAFLD,且收效良好。国家中医药管理局将 NAFLD 中医病名定为“肝癖”[17]。现代专家认为 NAFLD 是由于饮食情志劳逸失节、久病体虚、禀赋不足,引起肝体失调、脾胃肾虚,导致湿、热、痰、

浊、瘀蕴结，常见证型为湿浊内停、肝郁脾虚、湿热蕴结、痰瘀互结、脾肾两虚[18]。《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》卷中首载茵陈五苓散，主治黄疸湿重于热，小便不利者。方中倍用茵陈蒿为君以清热利湿退黄，辅以泽泻、茯苓、猪苓，可增强利水渗湿之功，再加健脾燥湿之白术和温阳化气之桂枝，共奏清热解毒、利湿化浊、健脾和胃之效[19][20]。现代药理学证实，泽泻可降血脂、降血糖、抗炎、调节免疫、保肝及抗氧化应激[21]，茯苓可降血脂、抗氧化活性、调节免疫及养肝护肝[22]；猪苓亦具有保肝、抗氧化等作用[23]；茵陈五苓散具有降低 NAFLD 患者的 γ -GT、ALT、ALP 及 AST 等肝功能异常指标[9]，下调 LDL-C、TC 及 TG，升高 HDL-C 从而调节脂代谢[24]，可利胆保肝、减少脂肪沉着、降脂抗血栓、抗炎镇痛、改善胰岛素抵抗[19]。

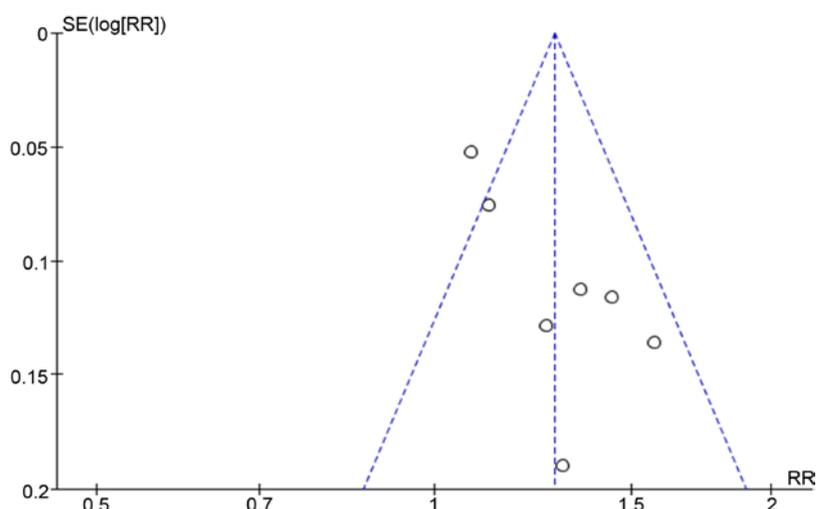


Figure 10. Inverted funnel plot of effective publication bias

图 10. 有效率发表偏倚的倒漏斗图

本研究表明茵陈五苓散加减联合常规疗法治疗 NAFLD 在临床总有效率，改善肝功能、血脂异常等方面均优于单纯常规治疗。可见，茵陈五苓散加减联合常规疗法对 NAFLD 有较好的治疗作用。但本研究也存在一定的局限性，纳入研究文献数量较少，虽有提及随机分配，但未描述随机序列的生成，存在一定的偏倚风险。9 篇文献均未提及分配隐藏机制和盲法，可能存在研究对象选择性偏倚。全为国内文献存在潜在的选择或发表偏倚。所纳入文献仅 2 篇分析用药后不良反应情况，未提及随访情况。纳入的结局指标大多存在异质性，可能与各研究间疾病程度、用药频次、疗程等不一致有关。使得研究结果存在一定的偏倚风险而影响结论的可靠性。因此，本研究结论仍需高质量、大样本、多中心、前瞻性的双盲 RCT 研究进一步验证，以期临床用药和科研提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] 赵红, 谢雯. 非酒精性脂肪性肝病的中西医结合治疗现状[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 16-18.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2103-2108.
- [4] 孙沐炎. 五苓散临证思考[J]. 新中医, 2021, 53(11): 12-14. <https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2021.11.003>
- [5] 吴霞. 茵陈五苓散联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝的效果分析[J]. 青海医药杂志, 2021, 51(11): 46-48.
- [6] 程晓毅, 刘惠霞. 茵陈五苓散联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝临床疗效及药物不良反应分析[J]. 贵州医药,

- 2020, 44(1): 106-107.
- [7] 刘阳. 茵陈五苓散对非酒精性脂肪肝的临床价值分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(30): 222-223. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2019.30.187>
- [8] 徐立, 符晶, 方芳, 等. 加味茵陈五苓散治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 127-132. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.201901232>
- [9] 陈艺, 周伟泽, 李燕. 茵陈五苓散联合阿托伐他汀对非酒精性脂肪肝患者安全性与有效性分析[J]. 光明中医, 2018, 33(24): 3711-3713.
- [10] 刘慕. 茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(6): 636-638.
- [11] 阳航. 茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 中外医学研究, 2015, 13(5): 39-40. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2015.05.018>
- [12] 周黎, 叶丽春. 加味茵陈五苓散治疗痰瘀阻滞型非酒精性脂肪性肝炎 38 例[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(2): 106. <https://doi.org/10.13633/j.cnki.zjtc.2014.02.017>
- [13] 刘晓琳, 赵连皓. 茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪肝 50 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(5): 520-521.
- [14] 倪润, 李朝先, 琚坚. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(2): 136-140.
- [15] 党天谋, 李玉珍. 还原型谷胱甘肽配合藿朴夏苓汤加味治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(17): 2690-2691.
- [16] 赵瀚东, 杨帆, 詹丽. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(3): 366-371. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20220106.1732.004.html>
- [17] 赵文霞, 张丽慧. 非酒精性脂肪性肝病应归属“肝癖”论[J]. 河南中医, 2015, 35(8): 1820-1822. <https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2015.08.0766>
- [18] 张声生, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2270-2274.
- [19] 蔡小蓉, 杨建云, 肖炳坤, 黄荣清. 茵陈五苓散的药理及临床研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 857-860. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.09.024>
- [20] 王新芳, 胡晨旻, 赵真, 张志群. 茵陈五苓散对胆汁淤积幼龄大鼠肝功能保护作用[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(10): 1521-1526.
- [21] 田婷, 陈华, 冯亚龙, 等. 泽泻药理与毒理作用的研究进展[J]. 中药材, 2017, 37(11): 2103-2108.
- [22] 游昕, 熊大国, 郭志斌, 商友剑. 茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(2): 106-109.
- [23] 王天媛, 张飞飞, 任跃英, 等. 猪苓化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(4): 109-112.
- [24] 欧海亚, 叶小鹏, 李舒, 等. 基于网络药理学的茵陈五苓散治疗非酒精性脂肪性肝病的机制分析[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2020, 22(5): 1750-1759.