

# 盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的Meta分析

续 畅\*,刘学龙,倪建腾,吴 真,马致洁,赵奎君\*(首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050)

中图分类号 R575.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4232-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.20

**摘要** 目的:系统评价盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库及PubMed,收集盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病的观察性研究,提取资料并进行质量评价后采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项研究,合计294例患者。Meta分析结果显示,盐酸小檗碱片可显著降低非酒精性脂肪性肝病患者血清中天冬氨酸氨基转移酶[WMD=18.97, 95%CI(2.25, 35.70),  $P=0.03$ ]、丙氨酸氨基转移酶[WMD=31.04, 95%CI(7.17, 54.91),  $P=0.01$ ]、甘油三酯[WMD=1.07, 95%CI(0.39, 1.74),  $P=0.002$ ]、总胆固醇[WMD=1.31, 95%CI(0.79, 1.84),  $P<0.001$ ]水平,治疗前后比较差异均有统计学意义。结论:盐酸小檗碱片可显著改善非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能及血脂水平,临床疗效较为确切。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的随机对照试验进一步验证。

**关键词** 盐酸小檗碱片;非酒精性脂肪性肝病;疗效;Meta分析

## Efficacy of Berberine Hydrochloride Tablet in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis

XU Chang, LIU Xue-long, NI Jian-teng, WU Zhen, MA Zhi-jie, ZHAO Kui-jun(Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Berberine hydrochloride tablet in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang Database, VIP, CBM and PubMed, observational studies about Berberine hydrochloride tablet in the treatment of NAFLD were collected. After data extraction and quality evaluation, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistics software. RESULTS: A total of 6 studies were included, involving 294 patients. Results of Meta-analysis showed Berberine hydrochloride tablet could significantly reduce the levels of AST[WMD=18.97, 95% CI(2.25, 35.70),  $P=0.03$ ], ALT[WMD=31.04, 95% CI(7.17, 54.91),  $P=0.01$ ], TG[WMD=1.07, 95% CI(0.39, 1.74),  $P=0.002$ ] and TC[WMD=1.31, 95% CI(0.79, 1.84),  $P<0.001$ ] in the serum of patients with NAFLD. There were significant differences. CONCLUSIONS: Berberine hydrochloride tablet can significantly improve the liver function and blood lipid levels of patients with NAFLD, and the clinical efficacy is relatively precise. Due to the limit of methodological quality, it remains to be further verified by large-scale and high quality RCT.

**KEYWORDS** Berberine hydrochloride tablet; Non-alcoholic fatty liver disease; Efficacy; Meta-analysis

- 633.
- [24] Pichat P, Angel I, Arbilla S. Anti-inflammatory properties of mizolastine after oral administration on arachidonic acid-induced cutaneous reaction in the rat[J]. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48(2):173.
- [25] Wedi B, Novacovic V, Koerner M, et al. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD<sub>63</sub> surface expression--inhibitory effects of anti-inflammatory drugs[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(3):552.
- [26] Goldhill J, Pichat P, Roome N, et al. Effect of mizolastine on visceral sensory afferent sensitivity and inflammation during experimental colitis[J]. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48(2):179.
- [27] Adams WJ, Lawson JA, Morris DL. Cimetidine inhibits *in vivo* growth of human colon cancer and reverses histamine stimulated *in vitro* and *in vivo* growth[J]. *Gut*, 1994, 35(11):1632.
- [28] Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis[J]. *BMJ*, 2001, 323(7304):101.

\* 中药师, 硕士。研究方向: 中药干预肝病的机制。电话: 010-63138318。E-mail: 664107538@qq.com

# 通信作者: 主任中药师, 教授, 硕士生导师。研究方向: 中药质量分析与中药活性物质。电话: 010-63138562。E-mail: zhao-1959292@sina.com

(收稿日期: 2015-03-30 修回日期: 2015-07-20)  
(编辑: 刘明伟)

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指不具有过量饮酒史的以肝小叶为病变主体、以弥散性肝细胞内大泡状脂肪变性及脂肪沉积为病理特征的临床病理综合征<sup>[1-2]</sup>。随着我国人民饮食结构及生活方式的改变,NAFLD的发病率逐年上升。流行病学调查结果显示,2006—2015年,我国局部地区NAFLD的发病率已从12.5%上升至24.5%<sup>[3-6]</sup>。由此可见,NAFLD已对我国人民的健康造成极大的危害,而我国研究者在传统中医药理论的指导下,已发现多种具有前景的多靶点、高疗效、低毒性的药物。

小檗碱(Berberine)是从毛茛科植物黄连的根茎中提取出的一种异喹啉类生物碱<sup>[7-8]</sup>。随着对小檗碱药理作用的深入研究,发现其在糖尿病、高脂血症、肥胖症等代谢综合征的防治上具有独特的疗效<sup>[9]</sup>。NAFLD与糖尿病、高脂血症、肥胖症同属代谢综合征,其发病的核心机制均为胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR),在疾病的发生发展过程中常常诱发或并发其他代谢综合征<sup>[10]</sup>。据此,国内外已有部分学者对小檗碱在防治NAFLD的应用上进行了研究及探索,并取得了可喜的成果。因此,笔者对2005—2015年盐酸小檗碱片在治疗NAFLD方面的临床研究文献进行了Meta分析,旨在用数字化指标评价盐酸小檗碱片治疗NAFLD的有效性,以为其临床应用及机制研究提供理论依据及合理化建议。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

参考Cochrane协作网制定的观察性研究的检索策略,以“小檗碱”“黄连素”“非酒精性脂肪肝”为中文检索词,检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库;以“Berberine”“Non-alcoholic fatty liver disease”为英文检索词,检索PubMed。所有数据库的检索时限均为建库起至2015年1月。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的观察性研究(Observational studies),报道的基线数据完整,不限研究地域,语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 临床诊断为NAFLD的患者,诊断标准需符合文献收稿年由中华医学会肝病学会制定的《非酒精性脂肪肝病诊疗指南》。患者年龄、性别、种族及地域不限。

1.2.3 干预措施 所有患者在采用盐酸小檗碱片治疗前未服用任何降脂、降糖、护肝的药物,且盐酸小檗碱片每日的治疗剂量不低于0.9 g,治疗周期不低于8周。

1.2.4 结局指标 盐酸小檗碱片治疗前后患者血清中反映肝功能的天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平及反映血脂情况的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平。

1.2.5 排除标准 ①综述、文摘、病例报告、经验总结类文献;②动物或细胞等基础研究;③样本量小于10的研究;④数据经

重复报道的文献;⑤无法获得全文的文献;⑥未公开发表的研究。

### 1.3 质量评价

根据2004年由Vandenbroucke JP等<sup>[11]</sup>制定的“观察性流行病学研究报告规范(Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology, STROBE)”的要求,对所有纳入文献进行逐条分析评价。STROBE声明共包括22个条目:(1)文献的题目及摘要(条目1);(2)前言(条目2~3);(3)方法(条目4~12);(4)结果(条目13~17);(5)讨论(条目18~21);(6)其他信息(条目22,如研究资金来源等)。

### 1.4 统计学方法

根据2000年由Donna F等<sup>[12]</sup>制定的“流行病学中观察性研究的Meta分析规范(Meta-analysis of observational studies in epidemiology, MOOSE)”的要求,采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件对资料进行定量综合分析。所有的纳入数据均采用加权均数差(WMD)作为分析统计量,各效应量均以95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果的异质性采用 $\chi^2$ 检验,若各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析导致异质性的原因,同时选择随机效应模型进行合并分析。分析结果以森林图表示。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

初始检索文献51篇,其中中文46篇,英文5篇。通过阅读文题及摘要剔除重复题录、综述、文摘、病例报告、经验总结类文献、动物或细胞等基础研究文献33篇,下载全文18篇,其中中文17篇,英文1篇。通过阅读全文剔除非观察性研究和结局指标与本文不符、实验数据重复报道的文献12篇,最终纳入6篇(项)研究,全部为中文文献,共计294例患者<sup>[13-18]</sup>。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者	发表年份	样本量,例	疗程,周	干预措施	结局指标
刘礼乐 <sup>[13]</sup>	2006	34	8	盐酸小檗碱片0.5 g,口服,每日3次	AST、ALT、TG、TC
彭雅莲 <sup>[14]</sup>	2013	63	16	盐酸小檗碱片0.5 g,口服,每日3次	AST、ALT、TG、TC
白梅 <sup>[15]</sup>	2009	47	8	盐酸小檗碱片0.5 g,口服,每日3次	AST、ALT、TG、TC
白瑞苗 <sup>[16]</sup>	2011	38	12	盐酸小檗碱片0.5 g,口服,每日3次	AST、ALT、TG、TC
符鸿俊 <sup>[17]</sup>	2013	82	24	盐酸小檗碱片0.3 g,口服,每日3次	AST、ALT、TG、TC
谢小鸣 <sup>[18]</sup>	2011	30	12	盐酸小檗碱片0.3 g,口服,每日3次	AST、ALT、TG、TC

### 2.2 纳入文献质量评价结果

对全部纳入文献按STROBE声明中的22个条目逐条分析,结果显示:在题目及摘要方面,纳入的6篇文献的摘要中均准确地表述了研究的方法及结果<sup>[13-18]</sup>;在前言中,6篇文献均阐明了立题背景、临床合理性及研究目标<sup>[13-18]</sup>;在方法方面,6篇文献均报道了设计方案、研究现场、研究对象、研究变量、

定量指标及统计学方法<sup>[13-18]</sup>;在结果方面,6篇文献均报道了最终样本量及结局事件数,并均对结局资料及主要结果进行了数据报告及细化描述<sup>[13-18]</sup>,但具有对研究对象的特征(人口学、临床及社会特征)及暴露因素的细化描述的文献为0篇;在讨论方面,6篇文献均报道了与研究假设有关的重要结果并对其进行了解释<sup>[13-18]</sup>,但仅有1篇对研究的局限性进行了说明<sup>[17]</sup>;在其他信息方面,有2篇文献对研究资金进行了描述<sup>[14,16]</sup>。由此可见,所纳入的6篇文献均基本符合STROBE声明。

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 AST水平 6项研究均报道了AST水平,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 98%$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图1。Meta分析结果显示,服用盐酸小檗碱片后,患者血清中AST水平显著降低,治疗前后比较差异有统计学意义[WMD=18.97, 95%CI(2.25, 35.70),  $P = 0.03$ ]。

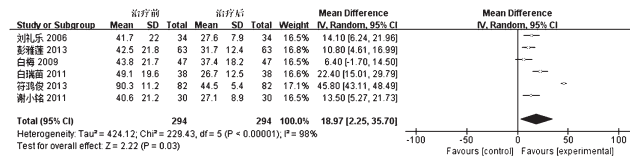


图1 治疗前后患者AST水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of AST before and after the treatment

2.3.2 ALT水平 6项研究均报道了ALT水平,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 99%$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,服用盐酸小檗碱片后,患者血清中ALT水平显著降低,治疗前后比较差异有统计学意义[WMD=31.04, 95%CI(7.17, 54.91),  $P = 0.01$ ]。

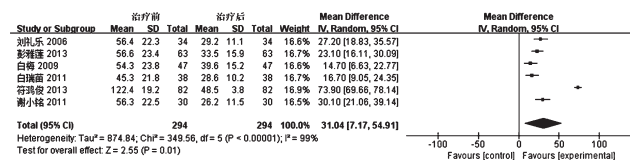


图2 治疗前后患者ALT水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plots of Meta-analysis of ALT before and after the treatment

2.3.3 TG水平 6项研究均报道了TG水平,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 96%$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,服用盐酸小檗碱片后,患者血清中TG水平显著降低,治疗前后比较差异有统计学意义[WMD=1.07, 95%CI(0.39, 1.74),  $P = 0.002$ ]。

2.3.4 TC水平 6项研究均报道了TC水平,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001, I^2 = 93%$ ),采用随机效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,服用盐酸小檗碱片后,患者血清中TC水平显著降低,治疗前后比较差异有统计学意义[WMD=1.31, 95%CI(0.79, 1.84),  $P < 0.001$ ]。

## 2.4 安全性评价

6项研究中,共有4项研究报道了由盐酸小檗碱片引起的

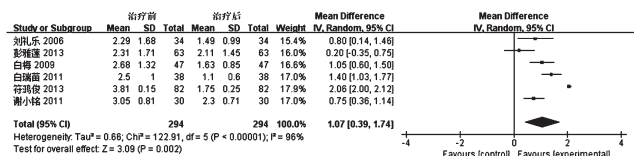


图3 治疗前后患者TG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of TG before and after the treatment

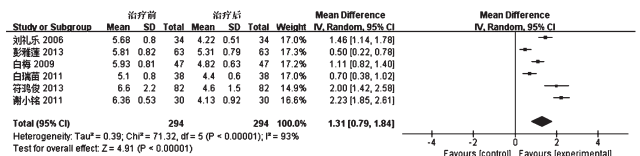


图4 治疗前后患者TC水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of TC before and after the treatment

不良反应<sup>[13,15,17-18]</sup>。其中7例出现便秘,7例出现胃肠道不适,1例出现皮疹,且上述症状均在药物减量后缓解或随服药时间延长而自然消失。所有研究均未见严重不良反应发生,这表明盐酸小檗碱片治疗NAFLD的安全性较高。

## 2.5 发表偏移分析与敏感性分析

对各项指标采用倒漏斗图进行发表偏移分析(图略),结果显示各指标的倒漏斗图均不完全对称。这一方面说明纳入研究的数量较少,无法对倒漏斗图进行正确的解读;另一方面也说明各分析结果可能存在小幅度的发表性偏倚。由于本文的纳入研究均为小样本研究,故逐一删除各研究后重新进行Meta分析,结果显示以上结论并未发生改变。为进一步对本研究进行深入的敏感性分析,笔者改变统计效应模型对各指标进行合并分析,结果亦未发生改变。这说明本研究中各指标的Meta分析结果的稳定性较高。

## 3 讨论

### 3.1 Meta分析在NAFLD研究中的必要性

Meta分析是对具有相同研究目的但又彼此独立的多项研究进行系统评价及定量分析的一种科学统计方法<sup>[19]</sup>。目前,NAFLD的发病机制及治疗策略尚不十分明确,因此针对该疾病的临床研究及基础实验已成为当下生命科学领域的重点及热点。与此同时,各学科从NAFLD的小分子机制到药物临床试验中获得了大量的数据与研究成果,对上述资料进行Meta分析,不仅可以减小单一研究的偶然性与片面性,减小各研究间的异质性,还可以对各药物防治NAFLD的有效性及安全性作出科学、可靠的评价。

### 3.2 异质性产生的原因

本研究对各指标的 $\chi^2$ 检验结果显示,各纳入研究间存在统计学异质性。通过对各文献的分析,推测导致异质性的原因可能由以下几点:(1)盐酸小檗碱片的用法用量及疗程不同;(2)盐酸小檗碱片的生产厂家及规格均未提及;(3)检测各血清指标的生化分析仪及试剂盒不同;(4)各研究收集患者的

NAFLD病程不同;(5)各研究收集患者的男女性别比例及年龄段均不同。

### 3.3 盐酸小檗碱片治疗NAFLD的临床疗效

由上述Meta分析结果可知,NAFLD患者在服用盐酸小檗碱片1.5 g/d,8周以上(或0.9 g/d,12周以上)时,其血清中AST、ALT、TG、TC水平均得到显著改善。这表明盐酸小檗碱片可显著改善NAFLD患者的肝功能(AST、ALT)及血脂水平(TG、TC)。可见,该药对NAFLD具有一定的临床疗效。同时,本课题组前期在对盐酸小檗碱片干预NAFLD大鼠的药效学研究中,也得到了与本研究结果一致的结论<sup>[20]</sup>。由此可见,盐酸小檗碱片治疗NAFLD的临床疗效较为确切,其有望成为防治该病的新型药物。

综上所述,盐酸小檗碱片可显著改善NAFLD患者的肝功能及血脂水平,临床疗效较为确切。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的随机对照试验进一步验证。

### 参考文献

[1] Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(9): 1 098.

[2] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1 844.

[3] Wang Z, Xia B, Ma C, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in the Shuiguohu district of Wuhan city, central China [J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83(977): 192.

[4] McCullough AJ. The clinical features diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(1): 521.

[5] Leon A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease a population: based cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(1): 113.

[6] Zhang HQ, Li J, Zheng G, et al. Using text mining to understand traditional Chinese medicine pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *BMC Syst Biol*, 2013, 1(1): 311.

[7] Li B, Zhu WL, Chen KX, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives [J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2008, 43(8): 773.

[8] Ye M, Fu S, Pi R, et al. Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(7): 831.

[9] Vuddanda PR, Chakraborty S, Singh S. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(10): 1 297.

[10] Yan L, Wang S, Fu Y, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on islet function in type 2 diabetes [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2015, 54(3): 197.

[11] Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(12): 1 500.

[12] Donna F, Jesse A, Sally C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology[J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2 008.

[13] 刘礼乐,张少君,罗婵清,等.盐酸小檗碱治疗非酒精性脂肪肝34例[J].实用医学杂志,2006,22(21):2 519.

[14] 彭雅莲,刘丽娜,徐晓明.小檗碱治疗非酒精性脂肪性肝病的综合性护理干预[J].现代医院,2013,13(8):101.

[15] 白梅,任孟军,刘忠和.小檗碱治疗非酒精性脂肪肝并血脂紊乱的临床观察[J].重庆医学,2009,38(10):1 215.

[16] 白瑞苗,郑贝贝,张日东,等.小檗碱对非酒精性脂肪肝胰岛素抵抗及血清脂联素的影响[J].实用老年医学,2011, 25(5): 423.

[17] 符鸿俊,应晓剑,林琴.二甲双胍联合盐酸小檗碱治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J].现代实用医学,2013,25(9): 1 032.

[18] 谢小鸣,孟晓军,周小军,等.黄连素对新诊断2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝及血液流变学的影响[J].中国中药杂志,2011,36(21):3 032.

[19] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement-quality of reporting of meta-analyses[J]. *Lancet*, 1999, 354(27): 1 896.

[20] 张慧芹,刘泽洲,续畅,等.小檗碱与罗格列酮干预高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝炎的比较观察[J].现代生物医学进展,2014,14(20):3 806.

(收稿日期:2015-03-28 修回日期:2015-08-15)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅