

奥利司他对比二甲双胍降低超体质量或肥胖患者体质量疗效和安全性的Meta分析[△]

刘永健*,李凌鸥,程菲菲,刘玉婷,魏洁,刘东方[#](重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科,重庆400010)

中图分类号 R59 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0690-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.29

摘要 目的:系统评价奥利司他对比二甲双胍降低超体质量或肥胖患者体质量的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Ovid、Web of Science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库及中文科技期刊数据库(VIP),收集奥利司他单用或联合二甲双胍方案(试验组)对比二甲双胍单用(对照组)降低超体质量或肥胖患者体质量、体质量指数(BMI)及不良反应发生率的随机对照试验(RCT),提取资料并按照改良后的Jadad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9项RCT,合计502例患者。Meta分析结果显示,奥利司他与二甲双胍联用时,试验组患者BMI降低水平平均显著优于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.74,95%CI(-1.22,-0.26),P=0.002];两组患者体质量降低水平[SMD=-0.04,95%CI(-0.27,0.20),P=0.76]、不良反应发生率[RR=1.07,95%CI(0.68,1.68),P=0.78]比较,差异均无统计学意义。结论:奥利司他、二甲双胍均可起到一定的降低体质量效果,且均有较高的安全性,联合使用可使BMI降低更显著。

关键词 奥利司他;二甲双胍;肥胖症;Meta分析

Efficacy and Safety of Orlistat versus Metformin in Reducing Body Weight of Overweight or Obese Patients: A Meta-analysis

LIU Yongjian, LI Ling'ou, CHENG Feifei, LIU Yuting, WEI Jie, LIU Dongfang (Dept. of Endocrinology and Metabolism, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate therapeutic efficacy and safety of orlistat versus metformin in reducing body weight of overweight or obese patients, and to provide evidence-based reference. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase, Ovid, Web of Science, Cochrane Library, Chinese Journal Full-text Database, Wanfang database and VIP, RCTs about orlistat alone or combined with metformin (trial group) versus metformin alone (control group) in reducing body weight, BMI and the incidence of ADR of overweight or obese patients were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with modified Jadad scale. **RESULTS:** A total of 9 RCTs were included, involving 502 patients. The results of Meta-analysis showed that, when orlistat combined with metformin, the reduction of BMI in trial group was significantly better than control group, with statistical significance [SMD=-0.74, 95%CI (-1.22, -0.26), P=0.002]. There was no statistical significance in the reduction of body weight [SMD=-0.04, 95%CI (-0.27, 0.20), P=0.76] or the incidence of ADR [RR=1.07, 95%CI (0.68, 1.68), P=0.78] between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Both orlistat and metformin can reduce body weight with good safety. Combined use of these two drugs can reduce body weight more significantly.

KEYWORDS Orlistat; Metformin; Obesity; Meta-analysis

全球已有15亿超体质量和5亿肥胖患者,肥胖发病率的增加加重了社会的经济和医疗负担^[1]。有研究表

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81370467);重庆市科技计划项目(No.cstc2017shmsA130069)

* 医师,博士。研究方向:2型糖尿病、甲状腺、生殖、内分泌疾病发病机制。电话:023-63693191。E-mail:41353551@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,博士。研究方向:2型糖尿病、生殖、衰老、内分泌疾病发病机制。电话:023-63693191。E-mail:ldf023023@qq.com

明,体质量降低5%~10%即可明显改善代谢综合征的危险因素^[2]。采用严苛的饮食控制及运动降低体质量难以坚持并容易出现平台期,因此,减肥药物在治疗肥胖症中起到至关重要的作用。奥利司他是美国FDA批准的少有的可用于治疗肥胖的药物之一,而二甲双胍作为2型糖尿病一线用药,近年来较多研究提示其可产生相对温和的降低体质量的效果。相比二甲双胍而言,奥利司他价格较贵,且两种药物均有不同程度的消化道副作

用,对于二者降低体质量效果的对比及安全性的评价可有助于临床药物的选择。“头对头”研究是对比药物疗效的最有力证据,而目前相关临床试验研究样本量偏小,所得结论参考价值有限,且国内外尚无Meta分析直接比较二者降低体质量的效果及安全性,因此本文系统回顾了奥利司他对比二甲双胍的“头对头”随机对照试验(RCT),采用Meta分析的方法系统评价了二者降低体质量的效果及安全性,并总结了近年来关于两种药物降低体质量的相关机制报道,以为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT,不限制盲法,语言限定为中文及英文。

1.1.2 研究对象 超体质量或肥胖患者[由于RCT实施的国家有区别,因此各地区判断体质量指数(BMI)的标准有所不同],不限制合并疾病、年龄、性别及种族。

1.1.3 干预措施 对照组给予二甲双胍(商品名:格华止、麦克罗辛)单药治疗,试验组给予奥利司他(商品名:赛尼可)单药或奥利司他联合二甲双胍治疗,剂量不限,可合并或不合并生活方式干预。

1.1.4 结局指标 ①BMI降低水平;②体质量降低水平;③不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表或资料无法提取的研究;②研究对象正在使用或3月内使用过抗精神类、糖皮质激素类药物;③短疗程(少于1个月)试验;④病例报道、综述、摘要、会议记录、回顾性研究;⑤研究对象处于孕期或哺乳期。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Ovid、Web of Science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库及中文科技期刊数据库(VIP),检索时限为各数据库建库起至2017年6月。PubMed检索策略: (“THLP” OR “Tetrahydrolipastatin” OR “Tetrahydrolipastatin” OR “Xenical” OR “Orlistat”) AND (“Dimethylbiguanidine” OR “Dimethylguanilguanidine” OR “Glucophage” OR “Metformin”)。中文检索词:“奥利司他”“赛尼可”“二甲双胍”“格华止”“麦克罗辛”。

1.3 数据提取及质量评价

两位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取数据并交叉核对,若遇分歧与第三方讨论解决。对纳入的RCT采用改良后的Jadad进行文献质量评价,具体包括随机方法(1~2分)、盲法(0~2分)、随机化隐藏(0~2分)、退出及失访(0~1分)。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对纳入研究效应量进行Meta分析。计量资料采用相对均数差(SMD)表示,计

数资料采用相对危险度(RR)表示,各效应量均给出点估计值及95%置信区间(CI)。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,若各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型分析。本研究纳入文献小于10,故无需采用漏斗图分析发表偏倚。最后,通过改变效应模型、逐一剔除文献进行敏感性分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到691项潜在相关研究(其中英文文献674篇,中文文献17篇),去除重复文献405篇后按照纳入与排除标准,阅读题目及摘要后排除非干预性研究、非随机试验、细胞及动物研究、干预措施不符的文献262篇,进一步阅读全文排除不符合纳入与排除标准的文献15篇,最终纳入9篇(项)RCT^[3-11],合计502例患者,文献筛选流程图见图1。

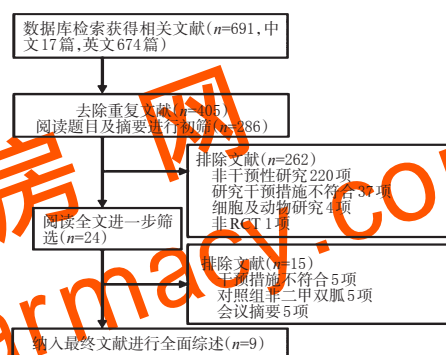


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow plot of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

纳入研究基本信息见表1。

2.3 方法学质量评价结果

9项研究均为RCT,均提及了随机分配,除其中1项采用单双号随机的不恰当随机方法^[10],2项未阐述具体随机过程^[9,11],其余研究均采用恰当的随机方法,两组患者基线信息具有可比性。采用改良后的Jadad进行文献质量评价,7项为高质量研究(≥ 4 分),2项为低质量研究(< 4 分),详见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 BMI降低水平 6项研究(381例患者)报道了BMI降低情况^[3-4,7-9,11]。根据研究是否为单药干预进行亚组分析,5项研究(309例患者)为单药干预^[3-4,8-9,11],各研究间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,两组患者BMI降低水平比较差异无统计学意义[SMD=-0.08, 95% CI(-0.30, 0.14), $P=0.48$]。1项研究(72例患者)为联合给药^[7],采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,联合给药组相较二甲双胍单药治疗组BMI降低情况

表1 纳入研究基本信息($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Basic information of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	研究人群	研究地点	组别	n	干预措施	生活干预	疗程,月	年龄,岁	BMI,kg/m ²
Cho LW(2009) ^[3]	肥胖合并多囊卵巢综合征	英国	试验组	10	奥利司他(360 mg/d)	有	3	26.4±6.7	37.4±8.5
			对照组	10	二甲双胍(1.5 g/d)	有	3	26.4±6.7	34.3±5.7
Ghandi S(2011) ^[4]	肥胖合并多囊卵巢综合征	伊朗	试验组	40	奥利司他(360 mg/d)	未提及	3	18.0~40.0	34.9±4.9
			对照组	40	二甲双胍(1.5 g/d)	未提及	3	18.0~40.0	32.5±3.1
Jayagopal V(2005) ^[5]	肥胖合并多囊卵巢综合征	英国	试验组	10	奥利司他(360 mg/d)	有	3	22.0~37.0	36.7±15.1
			对照组	11	二甲双胍(1.5 g/d)	有	3	22.0~37.0	36.7±15.1
Kumar P(2014) ^[6]	超重质量合并多囊卵巢综合征	印度	试验组	30	奥利司他(240 mg/d)	有	3	<40.0	>23.0
			对照组	30	二甲双胍(1.5 g/d)	有	3	<40.0	>23.0
涂传发(2016) ^[7]	肥胖合并多囊卵巢综合征	中国	试验组	36	奥利司他(240 mg/d)+二甲双胍(1.0 g/d)	有	3	26.0~34.0	28.4±3.1
			对照组	36	二甲双胍(1.0 g/d)	有	3	27.0~36.0	28.4±3.1
Metwally M(2009) ^[8]	肥胖合并排卵异常	英国	试验组	20	奥利司他(240 mg/d)	有	3	18.0~40.0	39.6±4.0
			对照组	16	二甲双胍(2.0 g/d)	有	3	18.0~40.0	38.4±4.5
Gokcel A(2002) ^[9]	单纯肥胖或合并2型糖尿病	土耳其	试验组	48	奥利司他(360 mg/d)	有	6	42.1±9.1	35.3±4.2
			对照组	50	二甲双胍(1.7 g/d)	有	6	43.8±10.1	37.9±8.3
朱于坚(2016) ^[10]	肥胖合并2型糖尿病	中国	试验组	21	奥利司他(360 mg/d)+二甲双胍(1.7 g/d)	有	6	50.9±10.8	>28.0
			对照组	19	二甲双胍(1.7 g/d)	有	6	51.2±10.5	>28.0
Kargulewicz A(2016) ^[11]	单纯性肥胖	波兰	试验组	37	奥利司他(360 mg/d)	有	3	>28.0	37.0±4.6
			对照组	38	二甲双胍(1.0 g/d)	有	3	>28.0	40.1±8.1

表2 方法学质量评价结果

Tab 2 Results of methodology quality evaluation

第一作者及发表年份	随机方法	盲法	随机化隐藏	退出及失访	Jadad评分	质量等级
Cho LW(2009) ^[3]	计算机随机	开放性	计算机控制	完整	5	高质量
Ghandi S(2011) ^[4]	随机数字表	开放性	未提及	完整	4	高质量
Jayagopal V(2005) ^[5]	随机信封法	开放性	信封法	完整	5	高质量
Kumar P(2014) ^[6]	区组随机化	不清楚	不清楚	完整	5	高质量
涂传发(2016) ^[7]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	5	高质量
Metwally M(2009) ^[8]	随机数字表	开放性	有(1人退出)	有(2人退出)	5	高质量
Gokcel A(2002) ^[9]	有,不详	不清楚	不清楚	有(2人退出)	4	高质量
朱于坚(2016) ^[10]	单双号随机	不清楚	不清楚	完整	5	低质量
Kargulewicz A(2016) ^[11]	有,不详	开放性	不清楚	有(5人退出)	3	低质量

显著优于对照组,差异有统计学意义[SMD=-0.74, 95% CI(-1.22, -0.26), P=0.002],详见图2。另外, Kumar P等^[6]RCT研究亦提示二甲双胍与奥利司他分别单药干预导致的BMI下降百分比差异无统计学意义(P=1.0),而朱于坚^[10]研究结果显示,试验组(奥利司他与二甲双胍联合治疗)与对照组(二甲双胍单药治疗)3个月干预后的BMI分别为(27.8±3.9)、(31.1±3.7) kg/m² (P=0.009),提示奥利司他与二甲双胍联合治疗降低BMI的效果优于二甲双胍单药治疗,但由于其研究未列出基线数据,故未进行Meta分析。

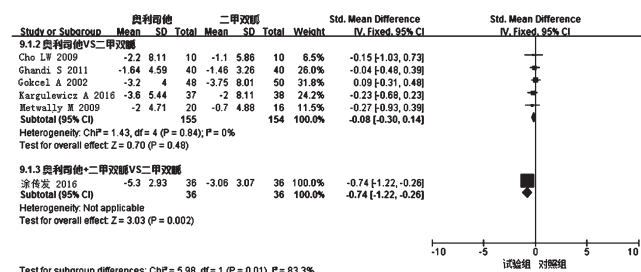


图2 BMI降低水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the reduction of BMI

2.4.2 体质量降低水平 4项研究(274例患者)报道了体质量降低水平^[4-5,9,11]。各研究结果间无统计学异质性(P=0.77, I²=0),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,两组患者体质量降低水平比较差异无统计学意义[SMD=-0.04, 95% CI(-0.27, 0.20), P=0.76],详见图3。

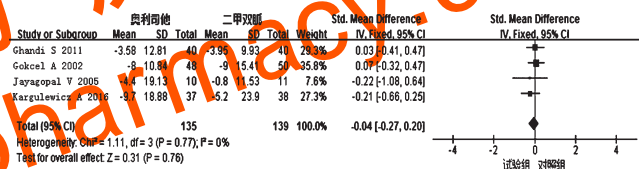


图3 体质量降低水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the reduction of body weight

2.4.3 不良反应发生率 5项研究(295例患者)报道了不良反应发生率^[4-6,8-9],包括轻度腹痛、恶心、烧心、脂肪泻、胃肠胀气、胃肠道功能紊乱,各研究结果间无统计学异质性(P=0.18, I²=36%),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.07, 95% CI(0.68, 1.68), P=0.78],详见图4。

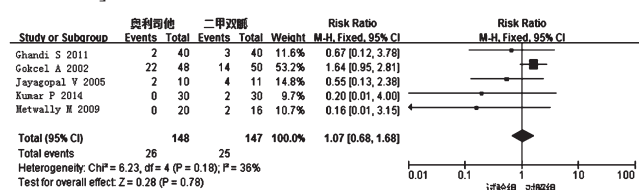


图4 不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR

2.5 敏感性分析

依次剔除1篇文献并删除相关数据后再次对BMI

下降水平、体质量下降水平及不良反应发生率进行Meta分析,结果无反转。同时,改变效应模型再次对上述指标进行Meta分析,结果亦无反转,提示本研究结果较为稳定、可靠。

3 讨论

奥利司他是一种戊酸十二烷酯类化合物,口服后几乎不被消化道吸收,可通过共价结合脂肪酶的活性部位丝氨酸使脂肪酶失活,阻止食物中的三酰甘油水解及吸收,从而减少脂质摄入^[12]。在美国,奥利司他的推荐剂量为120 mg, tid, 剂量减半可达到原剂量85%的效果^[13]。Sahebkar A等^[14]发表的一项疗程为2个月~3年,剂量为30~360 mg/d的Meta分析表明,奥利司他可在随访期间平均降低体质量2.21 kg。而2011年的一项平均随访时间为52周的Meta分析结果则提示,奥利司他可在随访期间降低体质量5~10 kg^[15]。同时,有研究表明,奥利司他还可能通过改变内脏脂肪因子水平、稳定全身炎症反应^[16],并增加餐前胰高血糖素样肽1(GLP-1)的分泌^[17],从而调节能量与糖脂代谢、抑制食欲,并间接改善胰岛素抵抗,达到减轻体质量的作用。

二甲双胍是糖尿病一线治疗用药,近年来多项研究报道了其减轻体质量的作用并阐述了相关机制。糖尿病预防计划(Diabetes prevention program, DPP)^[18]结果表明,1 700 mg/d的二甲双胍治疗在前3年内可使患者体质量平均下降2.9 kg,并且这种降低体质量作用可持续近8年。研究认为,二甲双胍可能通过改善胰岛素抵抗、影响腺苷-磷酸(AMP)依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路、调节神经-内分泌、改变脂肪细胞因子水平及提高GLP-1浓度而影响食欲、调控能量代谢,从而起到降低体质量作用^[19-22]。

Meta分析结果提示,两组患者体质量降低效果差异无统计学意义,而涂传发等^[7]的研究结果表明,二者联合用药时较二甲双胍单药治疗降低体质量效果更强,提示联合用药可能是需要大量降低体质量患者的更佳选择,但该研究纳入的研究对象为肥胖合并多囊卵巢综合征患者,考虑其较单纯性肥胖人群相比存在更为明显的胰岛素抵抗状态,故该结论存在一定局限性,需在单纯性肥胖人群中进一步验证。从两种药物的降低体质量机制中可看出,联合用药较二甲双胍单药起到更强降低体质量效果的机制可能归功于二者共同的降低体质量机制,即改善胰岛素抵抗、抑制食欲、增加脂肪氧化分解。奥利司他主要通过影响GLP-1、瘦素、脂联素浓度的影响间接作用于下丘脑及外周组织,起到抑制食欲及改善胰岛素抵抗、增加脂肪氧化的作用,而二甲双胍则可直接与间接地作用于下丘脑及外周,起到上述作用。二者联合用药时,可能协同影响GLP-1、瘦素及脂联素浓度,从而强化对胰岛素抵抗的改善及对食欲的抑制,同时,奥利司他还可通过抑制消化道脂肪酶减少脂肪吸收,进一步增强降低体质量作用。

作为减肥药物,奥利司他的妊娠分级为B级,轻度肝肾不全者无需调整剂量^[23],其主要不良反应为胃肠道副作用,包括腹痛、腹胀、腹泻、脂肪便、大便失禁、脂溶性维生素缺乏等,但这些副反应较为轻微^[24]。亦有文献报道奥利司他导致肝功能异常、高草酸尿及草酸盐肾病的不良反应,但发病率低^[25-26]。除此之外,奥利司他曾被认为与结肠癌风险相关,但英国的一项回顾性队列研究未发现奥利司他与结肠癌之间的相关性。其他罕见不良反应包括急性胰腺炎、血管炎、阴道炎及抑郁状态等,目前均缺乏大型临床数据支持^[27]。二甲双胍作为治疗糖尿病的一线用药,其安全性已得到多项研究证实。二甲双胍最常见的副作用包括恶心、腹部绞痛、腹泻、维生素B₁₂缺乏等消化道副作用,相关研究表明,这些反应在开始治疗和服用2 000 mg/d以上剂量时易出现,但程度多轻微。二甲双胍相关性乳酸酸中毒(MALA)是最严重副作用,但其为罕见不良反应。美国糖尿病协会推荐将肾小球率过滤(GFR)<45 mL/(min·1.73 m²)作为二甲双胍停用标准。二甲双胍导致的肝功能受损十分罕见^[21]。本研究所纳文献仅报道了轻度腹痛、恶心、胃肠胀气、胃肠道功能紊乱等胃肠道不良反应,Meta分析结果提示,两组患者发生胃肠道副作用的RR无显著差异。综上所述,可认为奥利司他及二甲双胍应用于降低体质量时均有较高安全性。

本研究存在以下局限性:(1)受语言限制,仅纳入中、英文发表的文献,未纳入其他语种发表的文献;(2)纳入研究中,5项研究未使用盲法,而4项研究未对盲法进行描述,故存在选择偏倚风险;(3)采用差值作为结局指标进行合并时,存在一定统计学偏倚;(4)符合纳入条件的研究数量较少、样本量较小、疗程较短。故本研究对临床有一定的指导意义,但仍需更多大样本、多中心、高质量、长疗程的“头对头”RCT研究进一步更新及验证结论。

综上所述,二甲双胍与奥利司他均有较好的降低体质量作用,二者单独应用时效果相当,联合使用可使体质量降低更明显。两种药物的主要不良反应均为胃肠道不适,且二者胃肠道安全性无明显差异,故上述两种药物均具有安全、有效、温和地降低体质量效果,可在临床推广应用。但由于本文存在一定局限性,故研究结论仍需更多研究进一步支持。

参考文献

- [1] WANG YC, MCPHERSON K, MARSH T, et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK[J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 815-825.
- [2] RYAN DH, YOCKEY SR. Weight loss and improvement in comorbidity: differences at 5%, 10%, 15%, and over [J]. *Curr Obes Rep*, 2017, 6(2): 187-194.
- [3] CHO LW, KILPATRICK ES, KEEVIL BG, et al. Effect of

- metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(2): 233-237.
- [4] GHANDI S, AFLATOONIAN A, TABIBNEJAD N, et al. The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(7): 591-596.
- [5] JAYAGOPAL V, KILPATRICK ES, HOLDING S, et al. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 729-733.
- [6] KUMAR P, ARORA S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7(4): 255-261.
- [7] 涂传发, 沈飞霞. 胃肠道脂肪酶抑制剂联合双胍类降糖药对肥胖伴多囊不孕女性血清雌激素水平的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(8): 61-64.
- [8] METWALLY M, AMER S, LI TC, et al. An RCT of metformin versus orlistat for the management of obese anovulatory women[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(4): 966-975.
- [9] GOKCEL A, GUMURDULU Y, KARAKOSE H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4(1): 49-55.
- [10] 朱于坚. 肥胖2型糖尿病奥利司他治疗效果的初步观察[J]. *海峡药学*, 2016, 28(6): 162-163.
- [11] KARGULEWICZ A, SZULINSKA M, KUJAWSKA-LUCZAK M, et al. Improvement of serum adiponectin and leptin concentrations: effects of a low-calorie or isocaloric diet combined with metformin or orlistat - a prospective randomized open-label trial[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(18): 3868-3876.
- [12] BRAY GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 665-684.
- [13] ALQAHTANI S, QOSA H, PRIMEAUX B, et al. Orlistat limits cholesterol intestinal absorption by Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762(3): 263-269.
- [14] SAHEBKAR A, SIMENTAL-MENDIA LE, REINER Z, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials[J]. *Pharmacol Res*, 2017. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.022.
- [15] LEBLANC ES, O'CONNOR E, WHITLOCK EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(7): 434-447.
- [16] DEROSA G, MAFFIOLI P, SAHEBKAR A. Improvement of plasma adiponectin, leptin and C-reactive protein concentrations by orlistat: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5): 819-834.
- [17] OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M, DABROWSKI P, KOCELAK P, et al. Long-term inhibition of intestinal lipase by orlistat improves release of gut hormones increasing satiety in obese women[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(3): 666-671.
- [18] DPP GROUP. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 731-737.
- [19] MALIN SK, KASHYAP SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms[J]. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity*, 2014, 21(5): 323-329.
- [20] IGEL LI, SINHA A, SAUNDERS KH, et al. Metformin: an old therapy that deserves a new indication for the treatment of obesity[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(4): 16.
- [21] TAN MH, ALQURAINI H, MIZOKAMI-STOUT K, et al. Metformin: from research to clinical practice[J]. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 2016, 45(4): 819-843.
- [22] BILLA E, KAPOLLA N, NICOPOULOU SC, et al. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(7): 427-434.
- [23] PANIDIS D, TZIOMALOS K, PAPADAKIS E, et al. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3): 583-590.
- [24] 魏春燕, 苏娜, 徐珽. 药物治疗超重和肥胖患者的国内外研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(42): 4003-4006.
- [25] DOUGLAS IJ, LANGHAM J, BHASKARAN K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK clinical practice research datalink[J]. *BMJ*, 2013. DOI: 10.1136/bmj.f1936.
- [26] WEIR MA, BEYEA MM, GOMES T, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(7): 703-704.
- [27] HALPERN B, HALPERN A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 14(2): 305-315.

(收稿日期: 2017-08-27 修回日期: 2018-01-08)
(编辑: 刘明伟)

复方苦参结肠溶胶囊对比相关化学药治疗溃疡性结肠炎疗效和安全性的Meta分析^Δ

李辉标^{1*}, 陈慕媛¹, 陈新林², 丘振文¹, 李得堂¹, 唐洪梅^{1#}(1.广州中医药大学第一附属医院药学部, 广州 510405; 2.广州中医药大学基础医学院, 广州 510006)

中图分类号 R574.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0695-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.30

摘要 目的:系统评价复方苦参结肠溶胶囊对比相关化学药治疗溃疡性结肠炎(UC)的疗效和安全性。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库,收集复方苦参结肠溶胶囊对比相关化学药治疗UC疗效(有效率、中医证候疗效、黏膜病变疗效)和安全性(不良反应发生率)的随机对照试验(RCT),提取资料并采用Cochrane 5.1.0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9项RCT,合计649例患者。Meta分析结果显示,复方苦参结肠溶胶囊治疗UC的有效率[OR=2.16, 95%CI(1.28, 3.63), $P=0.004$]、黏膜病变疗效[OR=2.42, 95%CI(1.07, 5.47), $P=0.03$]显著高于化学药,差异均有统计学意义;两组患者在中医证候疗效[OR=1.70, 95%CI(0.87, 3.32), $P=0.12$]、不良反应发生率[OR=1.15, 95%CI(0.62, 2.15), $P=0.65$]方面比较,差异均无统计学意义。结论:复方苦参结肠溶胶囊治疗UC的疗效较相关化学药好,安全性相当。

关键词 复方苦参结肠溶胶囊; 溃疡性结肠炎; Meta分析; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Compound Kushen Colon-release Capsule versus Related Chemical Drugs in the Treatment of Colitis: A Meta-analysis

LI Huibiao¹, CHEN Muyuan¹, CHEN Xinlin², QIU Zhenwen¹, LI Detang¹, TANG Hongmei¹(1.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 2.College of Basic Medicine, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of Compound kushen colon-release capsule versus related chemical drugs in treatment of ulcerative colitis (UC). **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, China Journal Full-text Database (CJFD), VIP, CBM and Wanfang database, RCTs about therapeutic efficacy (response rate, TCM syndrome, therapeutic efficacy of mucosal lesion) and safety (the incidence of ADR) of Compound kushen enteric-release capsule versus related chemical drugs in the treatment of UC were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0. **RESULTS:** A total of 9 RCTs were included, involving 649 patients. The results of Meta-analysis showed that response rate [OR=2.16, 95%CI(1.28, 3.63), $P=0.004$] and therapeutic efficacy of mucosal lesion [OR=2.42, 95%CI(1.07, 5.47), $P=0.03$] of Compound kushen colon-release capsule were significantly higher than that of chemical drugs in the treatment of UC, with statistical significance. There was no statistical significance in therapeutic efficacy of TCM syndrome [OR=1.70, 95%CI(0.87, 3.32), $P=0.12$] or the incidence of ADR between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy of Compound kushen colon-release capsule is better than that of related chemical drugs in the treatment of UC with similar safety.

KEYWORDS Compound kushen colon-release capsule; Ulcerative colitis; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

溃疡性结肠炎(UC)是一种侵及结肠黏膜的慢性非特异性炎症性疾病,主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等,部分患者可发生肠外表现,如肠病性关节炎、肝胆管疾病等^[1]。近年来,UC的发病率呈明显升

高趋势,已被世界卫生组织(WHO)列为现代难治疾病之一^[2]。UC属于中医学的“痢疾”“泄泻”等范畴,大多由于湿热内蕴与脾胃功能失调所致。复方苦参结肠溶胶囊由苦参、地榆、青黛、白及、生甘草5味中药组成,具有清热燥湿、解毒敛疮、凉血止血之功效,治疗湿热内蕴型UC疗效明显^[3]。为了进一步确认复方苦参结肠溶胶囊治疗UC的临床疗效,笔者检索复方苦参结肠溶胶囊治疗UC的临床研究文献,系统评价复方苦参结肠溶胶囊治疗UC的有效性和安全性,为其临床应用提供循证依据。

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403296);广州中医药大学第一附属医院“创新强院”工程青年科研人才培养项目(No.2017QN02)

* 主管药师,硕士。研究方向:胃肠道疾病的中药防治。电话:0757-85658340。E-mail:gzzydx2011@163.com

通信作者:主任中药师,博士。研究方向:中药新药开发与安全性评价。电话:020-36591980。E-mail:tanghongmei2000@163.com