

清热利湿类中成药治疗非酒精性脂肪性肝病的网状 Meta 分析

高 风^{1,2}, 郭丽君^{1,2*}, 黄萍萍^{1,2}, 张智博^{1,2,3}, 付双清^{1,2,3}, 马晓昌^{1,2*}

1. 中国中医科学院西苑医院 中医证候全国重点实验室, 北京 100091

2. 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091

3. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029

摘要: **目的** 系统评价 7 种清热利湿类口服中成药治疗非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的有效性和安全性。 **方法** 检索中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP) 以及 PubMed、Cochrane Library、Embase 数据库自建库至 2022 年 10 月 1 日所发表的 7 种清热利湿类中成药治疗 NAFLD 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 对符合纳入、排除标准的研究进行文献质量评价及网状 Meta 分析。 **结果** 纳入 37 项 RCTs, 共 3472 例患者。试验组均使用清热利湿类中成药联合常规治疗, 对照组均使用常规治疗。网状 Meta 分析显示, 在临床总有效率方面, 胆宁片+常规治疗、壳脂胶囊+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗、化滞柔肝颗粒+常规治疗、大黄利胆胶囊+常规治疗及当飞利肝宁胶囊+常规治疗均优于常规治疗; 在降低血丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗、胆宁片+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗、壳脂胶囊+常规治疗均优于常规治疗; 在降低血天冬氨酸氨基转移酶 (aspartic aminotransferase, AST) 方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗、胆宁片+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗、壳脂胶囊+常规治疗均优于常规治疗; 在降低血总胆固醇 (total cholesterol, TC) 方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗、壳脂胶囊+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗均优于常规治疗; 在降低血三酰甘油 (triglyceride, TG) 方面, 壳脂胶囊+常规治疗、护肝宁片+常规治疗、胆宁片+常规治疗、化滞柔肝颗粒+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗均优于常规治疗。累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 概率排序显示, 当飞利肝宁胶囊+常规治疗及壳脂胶囊+常规治疗分别为提升总有效率、降低 TG 的最佳方案, 化滞柔肝颗粒+常规治疗为降低 ALT、AST、TC 的最佳方案。 **结论** 清热利湿类中成药联合常规治疗 NAFLD 具有明显优势, 但由于纳入的研究普遍方法学质量评价偏低, 研究结果仍需高质量 RCT 予以验证。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 清热利湿; 系统评价; 网状 Meta 分析; 胆宁片; 壳脂胶囊; 强肝胶囊; 化滞柔肝颗粒; 大黄利胆胶囊; 当飞利肝宁胶囊; 护肝宁片

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)22-7511-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.22.028

Network Meta-analysis of Chinese patent medicine for clearing heat and removing dampness in treatment of non-alcoholic fatty liver disease

GAO Feng^{1,2}, GUO Li-jun^{1,2}, HUANG Ping-ping^{1,2}, ZHANG Zhi-bo^{1,2,3}, FU Shuang-qing^{1,2,3}, MA Xiao-chang^{1,2}

1. National Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing 100091, China

3. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of seven oral Chinese patent medicines for clearing heat and removing dampness in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of seven Chinese patent medicines for clearing heat and removing dampness in the treatment of NAFLD were retrieved from databases

收稿日期: 2023-04-23

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1707404)

作者简介: 高 风, 博士研究生, 研究方向为中西医结合循证医学研究。E-mail: 975582427@qq.com

*通信作者: 郭丽君, 博士, 主治医师, 研究方向为中西医结合循证医学研究。E-mail: 15210021596@163.com

马晓昌, 教授, 博士生导师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: maxiaochang@x263.net

including CNKI, Sinomed, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane Library and Embase, and the time range for searching was from the establishment of databases to October 1, 2022. The literature quality evaluation and network Meta-analysis were then conducted for the included studies. **Results** A total of 37 RCTs with 3472 patients were finally included. The experimental group was treated with a combination of Chinese patent medicine for clearing heat and removing dampness and conventional therapy, and the control group was treated with conventional therapy. Network Meta-analysis results showed that, in terms of total effective rate, Danning Tablets (胆宁片) + conventional therapy, Kezhi Capsules (壳脂胶囊) + conventional therapy, Qianggan Capsules (强肝胶囊) + conventional therapy, Huazhi Rougan Granules (化滞柔肝颗粒) + conventional therapy, Dahuang Lidan Capsules (大黄利胆胶囊) + conventional therapy, Dangfei Liganning Capsules (当飞利肝宁胶囊) + conventional therapy were all superior to conventional therapy. In terms of reducing alanine aminotransferase (ALT), Huazhi Rougan Granules + conventional therapy, Danning Tablets + conventional therapy, Qianggan Capsules + conventional therapy, Kezhi Capsules + conventional therapy were all superior to conventional therapy. In terms of reducing aspartate aminotransferase (AST), Huazhi Rougan Granules + conventional therapy, Danning Tablets + conventional therapy, Qianggan Capsules + conventional therapy, Kezhi Capsules + conventional therapy were all superior to conventional therapy. In terms of reducing blood total cholesterol (TC), Huazhi Rougan Granules + conventional therapy, Kezhi Capsules + conventional therapy, Qianggan Capsules + conventional therapy were all superior to conventional therapy. In terms of reducing blood triglycerides (TG), Kezhi Capsule + conventional therapy, Huganning Tablets (护肝宁片) + conventional therapy, Danning Tablets + conventional therapy, Huazhi Rougan Granules + conventional therapy, Qianggan Capsules + conventional therapy were all superior to conventional therapy. The surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) probability ranking showed that Dangfei Liganning Capsules + conventional therapy and Kezhi Capsules + conventional therapy were the best regimens to improve the total efficiency and reduce TG respectively, and Huazhi Rougan Granules + conventional therapy was the best regimen to reduce ALT, AST and TC. **Conclusion** Chinese patent medicines for clearing heat and removing dampness combined with conventional therapy has obvious advantages in the treatment of NAFLD. However, because of the low methodological quality of some included studies, the results of the study still need to be further verified by high-quality RCTs.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; clearing heat and removing dampness; systematic review; network Meta-analysis; Danning Tablets; Kezhi Capsules; Qianggan Capsules; Huazhi Rougan Granules; Dahuang Lidan Capsules; Dangfei Liganning Capsules; Huganning Tablets

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指非过量饮酒和其他明确肝脏损害因素所致的肝脏内脂肪沉积过多的代谢性应激性肝损伤, 为临床常见肝脏疾患^[1]。全球范围内 NAFLD 的患病率约为 25%, 而在我国 NAFLD 已经取代乙型病毒性肝炎成为最常见的慢性肝病^[2-4]。NAFLD 病因较多, 高热量饮食、久坐少动等不良生活方式, 肥胖、2 型糖尿病、血脂异常和代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 等是 NAFLD 的发生发展的独立危险因素^[5]。NAFLD 不仅与肝脏相关死亡、肝癌和肝移植风险增加有关, 还与动脉粥样硬化性心血管疾病和结肠直肠癌等疾病高发密切相关^[6]。随着我国人群肥胖和 MetS 负担的不断增加, NAFLD 呈稳步上升且低龄化发病趋势, 为 NAFLD 患者寻找更加有效的治疗方法迫在眉睫。

中医药作为一种传统而有效的治疗策略, 在 NAFLD 中的研究受到重视。研究表明中医药具有改善肝脏脂质代谢、减轻肝脏炎症、减少肝纤维化和调节肠道菌群等作用, 被广泛应用于 NAFLD 的临床治疗^[7]。流行病学调查和文献研究显示, 湿热蕴结证为

NAFLD 常见中医临床证型之一^[8-10]。经专家共识意见^[11-12]推荐, 查阅《中国药典》2020 年版^[13]以及中英文文献数据库检索, 筛选出临床常用于治疗湿热蕴结型 NAFLD 的中成药有胆宁片、壳脂胶囊、强肝胶囊、大黄利胆胶囊、化滞柔肝颗粒、护肝宁片和当飞利肝宁胶囊。本研究通过收集上述 7 种清热利湿类口服中成药治疗 NAFLD 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 资料, 采用网状 Meta 分析方法, 客观比较此类中成药治疗 NAFLD 的临床疗效和安全性, 为临床选择最优的中医辨证治疗方案提供参考及依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究设计 纳入研究为胆宁片、壳脂胶囊、强肝胶囊、大黄利胆胶囊、化滞柔肝颗粒、护肝宁片和当飞利肝宁胶囊治疗 NAFLD 的 RCTs。试验分组组间均衡性好, 具有可比性。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为 NAFLD 的患者, 年龄、性别、种族、病程、临床表现等不限。

1.1.3 干预措施 依据《非酒精性脂肪性肝病防治指南》^[14]，将治疗 MetS 和肝脏损伤的化学药物定义为常规治疗。试验组在常规治疗的基础上分别联合胆宁片、壳脂胶囊、强肝胶囊、大黄利胆胶囊、化滞柔肝颗粒、护肝宁片和当飞利肝宁胶囊治疗；对照组为上述其他中成药联合常规治疗或单纯常规治疗。药物疗程至少超过 1 个月，对相关药物的使用应符合药品说明书。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为总有效率 [总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数]。次要结局指标包括：① 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)，② 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)，③ 总胆固醇 (total cholesterol, TC)，④ 三酰甘油 (triglyceride, TG)。安全性指标为药物不良反应/事件等^[15]。纳入的研究应包含以上指标其中之一。

1.2 文献排除标准

(1) 重复发表的文献，仅对最早发表的文献数据进行提取；(2) 来源于会议、报纸、专利和学位论文等；(3) 无法获取全文的文献；(4) 期刊撤回的文献。

1.3 检索策略

主要采取计算机检索，结合手工检索所有可能纳入文献的参考文献以提高查全率。中文数据库包括中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)，英文数据库包括 PubMed、Cochrane Library、Embase。采用主题词结合自由词的方式进行全面检索。检索时限各数据库均设定为建库至 2022 年 10 月 1 日，具体检索式以 CNKI 和 PubMed 为例。

CNKI 检索式：SU = (非酒精性脂肪肝 OR 非酒精性脂肪性肝病 OR 非酒精性肝脂肪变 OR 单纯性脂肪肝 OR 非酒精性脂肪性肝炎 OR 非酒精性肝炎 OR 非乙醇性脂肪性肝病 OR 非乙醇性脂肪肝) AND SU = (壳脂胶囊 OR 强肝胶囊 OR 大黄利胆胶囊 OR 当飞利肝宁胶囊 OR 护肝宁片 OR 化滞柔肝颗粒 OR 胆宁片) AND FT = 随机；PubMed 检索式：[(non-alcoholic fatty liver disease [MeSH Terms]) OR (nonalcoholic fatty liver disease) OR (non-alcoholic fatty liver disease) OR (nonalcoholic fatty liver) OR (non-alcoholic fatty liver) OR (nonalcoholic steatohepatitis) OR (non-alcoholic steatohepatitis) OR (NAFL) OR (NAFLD) OR (NASH)] AND [(Kezhi Capsules) OR (Qianggan Capsules) OR (Dahuang

Lidan Capsules) OR (Dangfei Liganning Capsules) OR (Huganning Tablets) OR (Huazhi Rougan Granules) OR (Daniganning Tablets)] AND (Randomized controlled trial [pt])。

1.4 文献筛选及资料提取

2 位研究者分别按照提前制定的检索式独立检索，依据纳入、排除标准筛选并提取纳入研究中的一般情况、干预措施、结局指标等资料。数据提取完成后由第 3 位研究者进行核对，过程中如有分歧，则交由主要研究者主导讨论并共同确定。

1.5 质量评价

纳入研究的质量评价采用 RevMan 5.4.1 软件上的偏倚风险评估工具。由 2 位评价人员依据 Cochrane 手册 5.1 版本中的评价标准，根据每项研究的研究方法和结果，对纳入研究进行随机序列产生，分配隐藏，对研究者、受试者施盲，研究结果盲法评价，结果数据完整性，选择性报告，其他方面偏倚 7 个方面的项目评价，做出高风险、低风险和不清楚的判断。如 2 位评价者对评价结果持不同意见，则交由主要研究者参与商议并共同作出决定。

1.6 统计分析

运用 Stata 17 软件的 network 与 mvmeta 组命令绘制网络关系图并进行频率学框架下的网状 Meta 分析。比值比 (odds ratio, OR) 和均数差 (mean difference, MD) 分别用于描述二分类变量和连续型变量，各效应量均采用 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。对每个结局指标，均使用累积概率排名曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 预测各治疗措施的疗效并进行排序。绘制比较-校正漏斗图的，以此对各结局指标是否有发表偏倚或小样本效应展开评估。

2 结果

2.1 文献检索

通过数据库检索共获得 670 篇相关文献，其中中文数据库得到 627 篇文献，英文数据库得到 43 篇文献。将检索得到的文献题录导入 NoteExpress 软件，剔除重复文献获得 298 篇文献。依据纳入、排除标准，阅读文献题目和摘要筛选获得 83 篇文献，进一步阅读全文筛选，获得 37 篇文献，均为中文文献。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

所纳入的 37 项研究^[16-52]涉及 3472 例患者，其中试验组 1742 例，对照组 1730 例。干预措施方面，

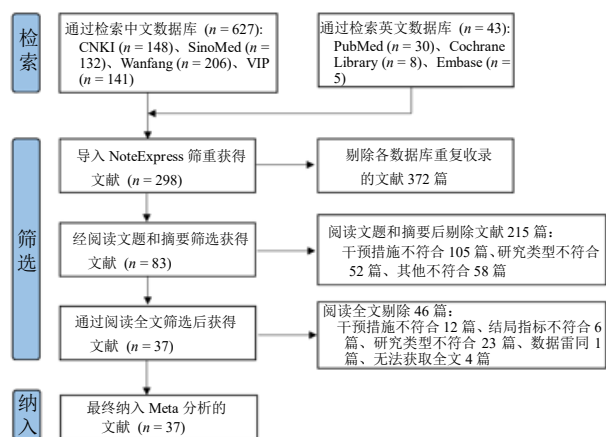


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of literatures

试验组均为常规治疗分别联合 7 种清热利湿类口服中成药，其中胆宁片 14 项^[16-29]、壳脂胶囊 6 项^[30-35]、强肝胶囊 7 项^[36-42]、化滞柔肝颗粒 5 项^[43-47]、大黄利胆胶囊 2 项^[48-49]、护肝宁片 2 项^[50-51]、当飞利肝宁胶囊 1 项^[52]；对照组均为常规治疗。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

37 项研究中有 15 项^[20-23,27,29,34,36-38,42-43,47,49,52]报告了随机分配序列方法为随机数字表法，其余研究仅提及随机；所有研究均未报告分配随机隐藏；1 项研究^[17]报告了盲法；所有研究的结局指标数据均完整且可提取；所有研究均未发现存在选择性报告。纳入研究的方法学质量评价见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures

文献第一作者 及年份	n/例		性别/例 (男/女)		平均年龄/岁		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
冯艳 2013 ^[16]	48	47	26/22	24/23	41.5±3.1	42.7±4.2	胆宁片+C	辛伐他汀片	3 个月	①②④⑤
彭丽瑞 2015 ^[17]	25	25	—	17/8	51.7±12.3	53.7±13.3	胆宁片+C	瑞舒伐他汀	6 个月	①②③④⑤
高鹰 2017 ^[18]	44	44	23/21	24/20	43.54±6.43	43.57±6.45	胆宁片+C	多烯磷脂酰胆碱胶囊	6 个月	①②③④⑤
杜卫星 2017 ^[19]	75	75	116/34		52.43±11.24		胆宁片+C	瑞舒伐他汀	6 个月	②③
郭振凯 2018 ^[20]	47	47	28/19	26/21	45.91±12.08	46.40±11.74	胆宁片+C	阿托伐他汀钙	3 个月	②③④⑤
张宇 2018 ^[21]	35	35	17/18	20/15	56.8±6.5	58.4±5.7	胆宁片+C	辛伐他汀片	3 个月	①
陶英杰 2018 ^[22]	29	29	24/34		45.36±11.54		胆宁片+C	辛伐他汀片	3 个月	①③④
郭振营 2018 ^[23]	66	66	37/29	35/31	44.36±8.49	43.74±7.89	胆宁片+C	多烯磷脂酰胆碱	6 个月	①②③④⑤
李滨 2018 ^[24]	52	52	23/29	22/30	41.82±8.63	40.45±8.35	胆宁片+C	非诺贝特片	3 个月	①②③④⑤
王玉静 2019 ^[25]	51	51	27/24	28/23	43.8±3.2	44.2±3.5	胆宁片+C	托尼萘酸片	3 个月	①②③④⑤
李小庆 2019 ^[26]	32	30	10/22	12/18	42.38±10.85	43.37±11.15	胆宁片+C	辛伐他汀片	3 个月	①②③④⑤
樊巧文 2019 ^[27]	50	50	37/13	35/15	55.5±1.8	56.0±1.8	胆宁片+C	非诺贝特	90 d	①
王燕 2020 ^[28]	100	100	—	—	—	—	胆宁片+C	双歧杆菌四联活菌胶囊	3 个月	②④⑤
李霞 2021 ^[29]	39	39	—	22/17	52±8	45±10	胆宁片+C	非诺贝特	12 周	①④⑤
霍丽亚 2008 ^[30]	38	38	27/11	24/14	42.6±7.8	40.8±8.2	壳脂胶囊+C	多烯磷脂酰胆碱	12 周	①②③④⑤
李四海 2011 ^[31]	30	30	27/3	28/2	45.0±14.6	47.0±12.8	壳脂胶囊+C	阿托莫兰片	12 周	①②③④⑤
袁刚 2011 ^[32]	30	30	15/15	17/13	42.6±7.8	40.8±8.2	壳脂胶囊+C	硫普罗宁肠溶片	12 周	①④⑤
宣红萍 2013 ^[33]	36	32	25/11	20/12	37.2	36.9	壳脂胶囊+C	水飞蓟素片	12 周	①②③④⑤
梁栋 2020 ^[34]	61	68	35/26	38/30	37.6±4.3	38.2±5.0	壳脂胶囊+C	水飞蓟宾胶囊	3 个月	①②③④⑤
秦风华 2021 ^[35]	49	49	29/20	27/22	35.68±5.3	35.82±4.87	壳脂胶囊+C	谷胱甘肽	3 个月	①②③
姚仲彩 2011 ^[36]	75	75	45/30	43/32	46.7±11.8	45.3±12.6	强肝胶囊+C	多烯磷脂酰胆碱	3 个月	①②③④⑤
郝丽红 2015 ^[37]	40	40	30/10	28/12	52.3±10.7	53.2±9.9	强肝胶囊+C	阿托伐他汀钙片	6 个月	①②⑤
白丽华 2016 ^[38]	45	45	27/18	28/17	45.1	43.3	强肝胶囊+C	二甲双胍	6 个月	①②③④⑤
周朝晖 2016 ^[39]	43	42	30/13	25/17	—	—	强肝胶囊+C	水飞蓟宾甲葡胺片	24 周	②③④⑤
宗兴政 2017 ^[40]	40	40	54/26		41.3±6.9		强肝胶囊+C	甘草酸二铵肠溶胶囊	3 个月	①②③④⑤
薛梅 2017 ^[41]	34	34	14/20	16/18	41.5	40.83	强肝胶囊+C	多烯磷脂酰胆碱胶囊	6 个月	②③④⑤
周桃梅 2018 ^[42]	50	50	29/21	28/22	40.86±7.05	41.72±8.24	强肝胶囊+C	二甲双胍	3 个月	②③④⑤
梁丽 2013 ^[43]	50	50	32/18	33/17	45.7±4.6	45.1±4.5	化滞柔肝颗粒+C	阿昔莫司胶囊+护肝片	8 周	①②③④⑤
郭遂成 2013 ^[44]	60	60	72/48		37±4.21		化滞柔肝颗粒+C	多烯康胶丸+弹性酶肠溶片	8 周	①②③④⑤

续表 1

文献第一作者 及年份	n/例		性别/例 (男/女)		平均年龄/岁		干预措施	疗程	
	T	C	T	C	T	C			
邓春明 2015 ^[45]	65	65	86/44		46.8±3.1		化滞柔肝颗粒+C 多烯康胶丸+弹性酶肠溶片	2个月	①②③④⑤
格日勒 2015 ^[46]	41	41	30/11	31/10	—	—	化滞柔肝颗粒+C 水飞蓟宾胶囊	12周	①②③④⑤
宋立艳 2022 ^[47]	44	44	26/18	24/20	43.37±5.69	43.21±5.36	化滞柔肝颗粒+C 硫普罗宁肠溶片	2个月	①②③④⑤
李向阳 2021 ^[48]	62	62	37/25	34/28	44.44±9.67	44.87±9.58	大黄利胆胶囊+C 水飞蓟宾葡甲胺片	12周	①②③④⑤
李娜 2021 ^[49]	40	39	25/15	22/17	51.91±7.52	51.49±7.04	大黄利胆胶囊+C 水飞蓟宾葡甲胺片	3个月	①②③④⑤
徐敏 2008 ^[50]	28	28	32/24		38		护肝宁片+C 二甲双胍	3个月	②③④⑤
何明 2012 ^[51]	43	43	52/34		41.26±1.12		护肝宁片+C 水飞蓟宾胶囊	12周	②③④⑤
宋寿龙 2018 ^[52]	45	45	26/19	27/18	42.35±4.26	42.31±4.21	当飞利肝宁胶囊+C 阿托伐他汀钙片	6周	①②③④⑤

T-试验组 C-对照组 —未提及 ①总有效率 ②ALT ③AST ④TC ⑤TG

T-treatment group C-control group —not mentioned ①total effective rate ②ALT ③AST ④TC ⑤TG

2.4 临床总有效率

2.4.1 证据网络 有 29 项研究报告了临床总有效率情况，形成的证据网络涉及 6 种中成药，各干预措施之间的网状关系见图 3-A。

2.4.2 网状 Meta 分析

在提高临床总有效率方面，胆宁片+常规治疗 [OR=5.98, 95% CI (3.76, 9.52)]、壳脂胶囊+常规治疗 [OR=5.63, 95% CI (3.19, 9.95)]、强肝胶囊+常规治疗 [OR=4.12, 95%

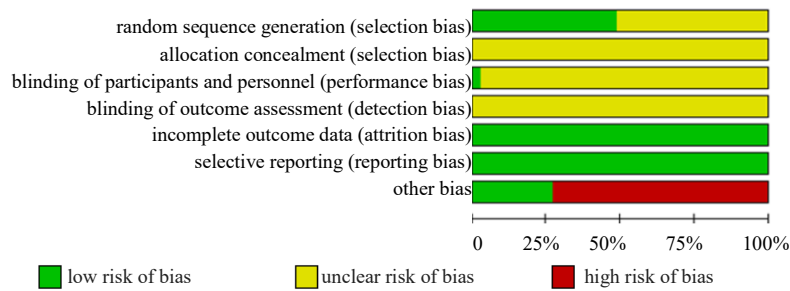


图 2 纳入文献产生偏倚风险项目所占比例

Fig. 2 Percentages of items producing risks of bias in included literatures

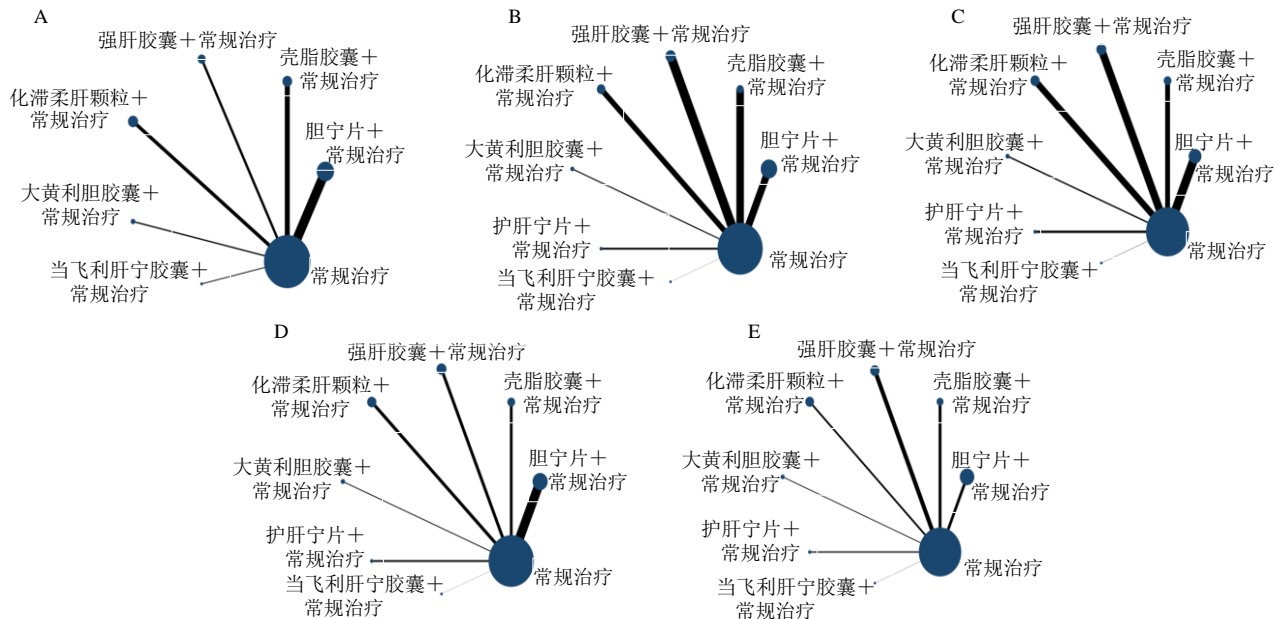


图 3 临床总有效率 (A)、ALT (B)、AST (C)、TC (D) 和 TG (E) 的证据网络

Fig. 3 Evidence networks of clinical total effective rate (A), ALT (B), AST (C), TC (D) and TG (E)

CI (2.35, 7.21)]、化滞柔肝颗粒+常规治疗 [OR=5.94, 95% CI (3.38, 10.45)]、大黄利胆胶囊+常规治疗 [OR=3.55, 95% CI (1.56, 8.05)]、当飞利肝宁胶囊+常规治疗 [OR=7.82, 95% CI (1.64, 37.36)] 均优于常规治疗, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 6 种中成药+常规治疗之间两两比较, 组间差异均不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。7 种干预措施治疗 NAFLD 的临床总有效率的两两比较见表 2。

表 2 临床总有效率的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of clinical total effective rate

干预措施	OR [95% CI]					
	胆宁片+常规治疗	壳脂胶囊+常规治疗	强肝胶囊+常规治疗	化滞柔肝颗粒+常规治疗	大黄利胆胶囊+常规治疗	当飞利肝宁胶囊+常规治疗
壳脂胶囊+常规治疗	1.06 [0.51, 2.21]					
强肝胶囊+常规治疗	1.45 [0.70, 3.01]	1.37 [0.62, 3.04]				
化滞柔肝颗粒+常规治疗	1.01 [0.48, 2.09]	0.95 [0.43, 2.11]	0.69 [0.31, 1.54]			
大黄利胆胶囊+常规治疗	1.69 [0.66, 4.32]	1.59 [0.59, 4.31]	1.16 [0.43, 3.13]	1.67 [0.62, 4.53]		
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	0.76 [0.15, 3.91]	0.72 [0.14, 3.81]	0.53 [0.10, 2.77]	0.76 [0.14, 4.01]	0.45 [0.08, 2.65]	
常规治疗	5.98 [3.76, 9.52]	5.63 [3.19, 9.95]	4.12 [2.35, 7.21]	5.94 [3.38, 10.45]	3.55 [1.56, 8.05]	7.82 [1.64, 37.36]

字体加粗代表差异具有统计学意义, 表 4、6、8、10 同

Bold fonts represent statistically significant differences, same as tables 4, 6, 8 and 10

2.4.3 SUCRA 概率排序 根据 SUCRA 可知, 在改善临床总有效率方面, 当飞利肝宁胶囊+常规治疗成为最佳干预措施的可能性最大。概率排序依次为当飞利肝宁胶囊+常规治疗 (74.5%) > 胆宁片+常规治疗 (69.1%) > 化滞柔肝颗粒+常规治疗 (67.5%) > 壳脂胶囊+常规治疗 (64.0%) > 强肝胶囊+常规治疗 (40.3%) > 大黄利胆胶囊+常规治疗 (34.6%) > 常规治疗 (0.1%)。7 种干预措施治疗 NAFLD 的总有效率 SUCRA 概率排序见表 3 和图 4-A。

2.5 ALT

2.5.1 证据网络 32 项研究报告的患者血 ALT 情况可形成证据网络, 涉及 7 种中成药, 各干预措施之间的网状关系见图 3-B。

2.5.2 网状 Meta 分析 在改善血 ALT 水平方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗 [MD=24.20, 95% CI

(14.83, 33.56)]、胆宁片+常规治疗 [MD=15.88, 95% CI (9.53, 22.23)]、强肝胶囊+常规治疗 [MD=15.22, 95% CI (7.06, 23.38)]、壳脂胶囊+常规治疗 [MD=12.35, 95% CI (2.42, 22.28)] 均优于常规治疗, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 7 种中成药分别联合常规治疗之间两两比较, 组间差异均不具有统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.5.3 SUCRA 概率排序 根据 SUCRA 可知, 在改善血 ALT 水平方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗成为最佳干预措施的可能性最大。概率排序依次为化滞柔肝颗粒+常规治疗 (92.4%) > 当飞利肝宁胶囊+常规治疗 (67.3%) > 胆宁片+常规治疗 (63.7%) > 强肝胶囊+常规治疗 (60.4%) > 壳脂胶囊+常规治疗 (48.1%) > 大黄利胆胶囊+常规治疗 (33.6%) > 护肝宁片+常规治疗 (29.9%) > 常规治疗 (4.7%)。8 种干预措施治疗 NAFLD 的血 ALT 水平 SUCRA

表 3 临床总有效率的 SUCRA 概率排序

Table 3 SUCRA probability ranking of clinical total effective rate

干预措施	SUCRA/%	最好措施的概率/%	平均排名
胆宁片+常规治疗	69.1	14.5	2.9
壳脂胶囊+常规治疗	64.0	13.1	3.2
强肝胶囊+常规治疗	40.3	2.0	4.6
化滞柔肝颗粒+常规治疗	67.5	16.1	2.9
大黄利胆胶囊+常规治疗	34.6	3.0	4.9
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	74.5	51.4	2.5
常规治疗	0.1	0.0	7.0

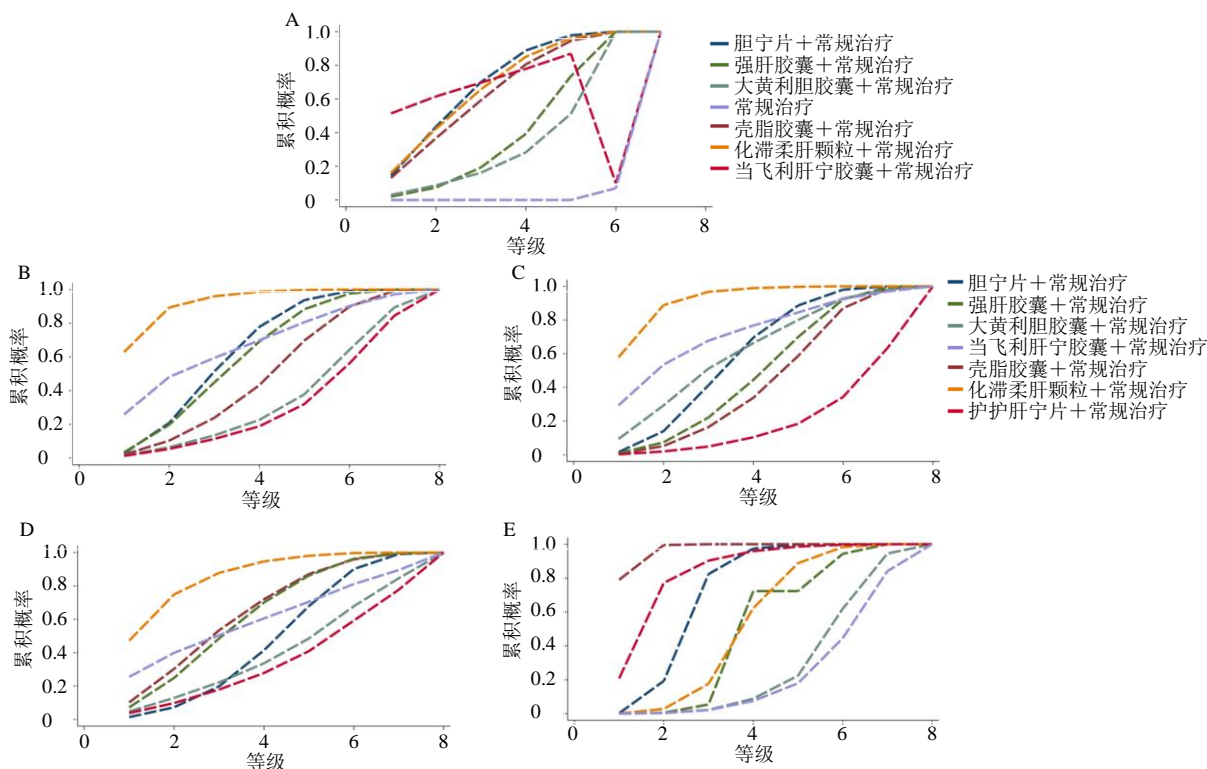


图 4 临床总有效率 (A)、ALT (B)、AST (C)、TC (D)、TG (E) 的累积概率

Fig. 4 Cumulative probability of clinical total effective rate (A), ALT (B), AST (C), TC (D) and TG (E)

表 4 ALT 的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of ALT

干预措施	MD [95% CI]							
	化滞柔肝颗粒+常规治疗	当飞利肝宁胶囊+常规治疗	胆宁片+常规治疗	强肝胶囊+常规治疗	壳脂胶囊+常规治疗	大黄利胆胶囊+常规治疗	护肝宁片+常规治疗	常规治疗
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	6.42 [-15.15, 27.98]							
胆宁片+常规治疗	8.31 [-3.00, 19.63]	1.90 [-18.54, 22.33]						
强肝胶囊+常规治疗	8.98 [-3.44, 21.40]	2.56 [-18.50, 23.63]	0.67 [-9.67, 11.00]					
壳脂胶囊+常规治疗	11.85 [-1.80, 25.49]	5.43 [-16.39, 27.24]	3.53 [-8.26, 15.32]	2.87 [-9.99, 15.72]				
大黄利胆胶囊+常规治疗	15.95 [-0.86, 32.75]	9.53 [-14.38, 33.44]	7.63 [-7.69, 22.96]	6.97 [-9.19, 23.13]	4.10 [-13.02, 21.22]			
护肝宁片+常规治疗	17.06 [-0.14, 34.26]	10.64 [-13.55, 34.84]	8.75 [-7.01, 24.51]	8.08 [-8.49, 24.65]	5.21 [-12.30, 22.73]	1.12 [-18.95, 21.18]		
常规治疗	24.20 [14.83, 33.56]	17.78 [-1.64, 37.20]	15.88 [9.53, 22.23]	15.22 [7.06, 23.38]	12.35 [2.42, 22.28]	8.25 [-5.70, 22.20]	7.14 [-7.29, 21.56]	

概率排序见表 5 和图 4-B。

2.6 AST

2.6.1 证据网络 29 项研究报告的患者血 AST 情况可形成证据网络，涉及 7 种中成药，各干预措施之间的网状关系见图 3-C。

2.6.2 网状 Meta 分析 在改善血 AST 水平方面，化滞柔肝颗粒+常规治疗 [MD=20.69, 95% CI (12.29, 29.08)]、胆宁片+常规治疗 [MD=11.68, 95% CI (5.16, 18.20)]、强肝胶囊+常规治疗 [MD=9.48,

95% CI (1.78, 17.19)]、壳脂胶囊+常规治疗 [MD=8.48, 95% CI (0.26, 16.71)] 均优于常规治疗，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。此外，化滞柔肝颗粒+常规治疗与壳脂胶囊+常规治疗及护肝宁片+常规治疗的比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 6。

2.6.3 SUCRA 概率排序 根据 SUCRA 可知，在改善血 AST 水平方面，化滞柔肝颗粒+常规治疗成为最佳干预措施的可能性最大。概率排序依次为化滞柔肝颗粒+常规治疗 (91.7%) > 当飞利肝宁胶囊+

表 5 ALT 的 SUCRA 概率排序
Table 5 SUCRA probability ranking of ALT

干预措施	SUCRA/%	最好措施的概率/%	平均排名
胆宁片+常规治疗	63.7	2.8	3.5
壳脂胶囊+常规治疗	48.1	2.1	4.6
强肝胶囊+常规治疗	60.4	3.4	3.8
化滞柔肝颗粒+常规治疗	92.4	62.9	1.5
大黄利胆胶囊+常规治疗	33.6	1.5	5.6
护肝宁片+常规治疗	29.9	1.3	5.9
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	67.3	25.9	3.3
常规治疗	4.7	0.0	7.6

表 6 AST 的网状 Meta 分析
Table 6 Network Meta-analysis of AST

干预措施	MD [95% CI]							
	化滞柔肝颗粒+常规治疗	当飞利肝宁胶囊+常规治疗	大黄利胆胶囊+常规治疗	胆宁片+常规治疗	强肝胶囊+常规治疗	壳脂胶囊+常规治疗	护肝宁片+常规治疗	常规治疗
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	4.74 [-14.72, 24.19]							
大黄利胆胶囊+常规治疗	8.14 [-7.01, 23.29]	3.41 [-18.21, 25.02]						
胆宁片+常规治疗	9.01 [-1.62, 19.64]	4.27 [-14.45, 23.00]	0.87 [-13.33, 15.07]					
强肝胶囊+常规治疗	11.20 [-0.19, 22.59]	6.47 [-12.70, 25.63]	3.06 [-11.72, 17.84]	2.19 [-7.90, 12.28]				
壳脂胶囊+常规治疗	12.20 [0.45, 23.95]	7.47 [-11.92, 26.85]	4.06 [-11.00, 19.12]	3.19 [-7.30, 13.69]	1.00 [-10.27, 12.27]			
护肝宁片+常规治疗	18.55 [3.06, 34.05]	13.82 [-8.04, 35.67]	10.41 [-7.72, 28.54]	9.54 [-5.02, 24.11]	7.35 [-7.78, 22.48]	6.35 [-9.05, 21.75]		
常规治疗	20.69 [12.29, 29.08]	15.95 [-1.60, 33.50]	12.55 [-0.07, 25.16]	11.68 [5.16, 18.20]	9.48 [1.78, 17.19]	8.48 [0.26, 16.71]	2.13 [-10.89, 15.16]	

常规治疗 (71.6%) > 大黄利胆胶囊+常规治疗 (61.0%) > 胆宁片+常规治疗 (59.0%) > 强肝胶囊+常规治疗 (48.0%) > 壳脂胶囊+常规治疗 (42.8%) > 护肝宁片+常规治疗 (19.2%) > 常规治疗 (6.7%)。8 种干预措施治疗 NAFLD 的血 AST 水平 SUCRA 概率排序见表 7 和图 4-C。

2.7 TC

2.7.1 证据网络 31 项研究报告的患者血 TC 情况可形成证据网络, 涉及 7 种中成药, 各干预措施之间的网状关系见图 3-D。

2.7.2 网状 Meta 分析 在改善血 TC 水平方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗 [MD=1.51, 95% CI(0.68,

表 7 AST 的 SUCRA 概率排序
Table 7 SUCRA probability ranking of AST

干预措施	SUCRA/%	最好措施的概率/%	平均排名
胆宁片+常规治疗	59.0	1.6	3.9
壳脂胶囊+常规治疗	42.8	0.5	5.0
强肝胶囊+常规治疗	48.0	0.9	4.6
化滞柔肝颗粒+常规治疗	91.7	57.9	1.6
大黄利胆胶囊+常规治疗	61.0	9.4	3.7
护肝宁片+常规治疗	19.2	0.3	6.7
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	71.6	29.4	3.0
常规治疗	6.7	0.0	7.5

2.35)]、壳脂胶囊+常规治疗 [MD=1.05, 95% CI (0.21, 1.89)]、强肝胶囊+常规治疗 [MD=1.00, 95% CI(0.24, 1.75)] 均优于常规治疗, 差异有统计

学意义 ($P<0.05$)。此外, 化滞柔肝颗粒+常规治疗与壳脂胶囊+常规治疗、护肝宁片+常规治疗的比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 8。

表 8 TC 的网状 Meta 分析
Table 8 Network Meta-analysis of TC

干预措施	MD [95% CI]						
	化滞柔肝颗粒+常规治疗	壳脂胶囊+常规治疗	强肝胶囊+常规治疗	当飞利肝宁胶囊+常规治疗	大黄利胆胶囊+常规治疗	胆宁片+常规治疗	护肝宁片+常规治疗
壳脂胶囊+常规治疗	0.47 [-0.72, 1.65]						
强肝胶囊+常规治疗	0.52 [-0.61, 1.64] 0.05 [-1.08, 1.18]						
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	0.50 [-1.48, 2.49] 0.04 [-1.95, 2.03] -0.01 [-1.97, 1.94]						
大黄利胆胶囊+常规治疗	0.95 [-0.59, 2.50] 0.49 [-1.05, 2.03] 0.44 [-1.06, 1.94] 0.45 [-1.77, 2.67]						
胆宁片+常规治疗	0.94 [-0.10, 1.97] 0.47 [-0.57, 1.51] 0.42 [-0.56, 1.39] 0.43 [-1.48, 2.34] -0.02 [-1.45, 1.41]						
护肝宁片+常规治疗	1.09 [-0.50, 2.67] 0.62 [-0.97, 2.21] 0.57 [-0.98, 2.11] 0.58 [-1.67, 2.83] 0.13 [-1.74, 2.00] 0.15 [-1.33, 1.63]						
常规治疗	1.51 [0.68, 2.35] 1.05 [0.21, 1.89] 1.00 [0.24, 1.75] 1.01 [-0.79, 2.81] 0.56 [-0.73, 1.85] 0.58 [-0.04, 1.20] 0.43 [-0.92, 1.78]						

2.7.3 SUCRA 概率排序 根据 SUCRA 可知, 在改善血 TC 水平方面, 化滞柔肝颗粒+常规治疗成为最佳干预措施的可能性最大。概率排序依次为化滞柔肝颗粒+常规治疗 (86.1%) > 壳脂胶囊+常规治疗 (64.2%) > 强肝胶囊+常规治疗 (61.7%) > 当飞

利肝宁胶囊+常规治疗 (59.6%) > 胆宁片+常规治疗 (46.3%) > 大黄利胆胶囊+常规治疗 (39.6%) > 护肝宁片+常规治疗 (33.9%) > 常规治疗 (8.7%)。8 种干预措施治疗 NAFLD 的血 TC 水平 SUCRA 概率排序见表 9 和图 4-D。

表 9 TC 的 SUCRA 概率排序
Table 9 SUCRA probability ranking of TC

干预措施	SUCRA/%	最好措施的概率/%	平均排名
胆宁片+常规治疗	46.3	1.2	4.8
壳脂胶囊+常规治疗	64.2	10.4	3.5
强肝胶囊+常规治疗	61.7	7.1	3.7
化滞柔肝颗粒+常规治疗	86.1	46.7	2.0
大黄利胆胶囊+常规治疗	39.6	5.3	5.2
护肝宁片+常规治疗	33.9	4.3	5.6
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	59.6	25.0	3.8
常规治疗	8.7	0.0	7.4

2.8 TG

2.8.1 证据网络 30 项研究报告的患者血 TG 情况可形成证据网络, 涉及 7 种中成药, 各干预措施之间的网状关系见图 3-E。

2.8.2 网状 Meta 分析 在改善血 TG 水平方面, 壳脂胶囊+常规治疗 [MD=0.93, 95% CI (0.70, 1.15)]、护肝宁片+常规治疗 [MD=0.74, 95% CI (0.38, 1.11)]、胆宁片+常规治疗 [MD=0.58, 95% CI(0.44, 0.72)]、化滞柔肝颗粒+常规治疗 [MD=0.45, 95% CI (0.26, 0.65)]、强肝胶囊+常规治疗 [MD=0.38, 95% CI(0.19, 0.58)] 均优于常规治疗,

差异有统计学意义 ($P<0.05$)。此外, 壳脂胶囊+常规治疗优于胆宁片+常规治疗、化滞柔肝颗粒+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗、大黄利胆胶囊+常规治疗、当飞利肝宁胶囊+常规治疗, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 护肝宁片+常规治疗优于大黄利胆胶囊+常规治疗、当飞利肝宁胶囊+常规治疗, 胆宁片+常规治疗优于大黄利胆胶囊+常规治疗、当飞利肝宁胶囊+常规治疗, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 10。

2.8.3 SUCRA 概率排序 根据 SUCRA 可知, 在改善血 TG 水平方面, 壳脂胶囊+常规治疗成为最

表 10 TG 的网状 Meta 分析
Table 10 Network Meta-analysis of TG

干预措施	MD [95% CI]							
	壳脂胶囊+常规治疗	护肝宁片+常规治疗	胆宁片+常规治疗	化滞柔肝颗粒+常规治疗	强肝胶囊+常规治疗	大黄利胆胶囊+常规治疗	当飞利肝宁胶囊+常规治疗	常规治疗
护肝宁片+常规治疗	0.18 [-0.25, 0.62]							
胆宁片+常规治疗	0.34 [0.08, 0.60]	0.16 [-0.23, 0.56]						
化滞柔肝颗粒+常规治疗	0.47 [0.18, 0.76]	0.29 [-0.13, 0.71]	0.13 [-0.10, 0.36]					
强肝胶囊+常规治疗	0.54 [0.25, 0.84]	0.36 [-0.06, 0.78]	0.20 [-0.04, 0.44]	0.07 [-0.20, 0.34]				
大黄利胆胶囊+常规治疗	0.68 [0.31, 1.06]	0.50 [0.02, 0.98]	0.34 [0.01, 0.68]	0.21 [-0.15, 0.57]	0.14 [-0.22, 0.51]			
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	0.75 [0.31, 1.18]	0.56 [0.04, 1.09]	0.40 [0.01, 0.80]	0.27 [-0.14, 0.69]	0.20 [-0.21, 0.62]	0.06 [-0.42, 0.54]		
常规治疗	0.93 [0.70, 1.15]	0.74 [0.38, 1.11]	0.58 [0.44, 0.72]	0.45 [0.26, 0.65]	0.38 [0.19, 0.58]	0.24 [-0.07, 0.55]	0.18 [-0.19, 0.55]	

佳干预措施的可能性最大。概率排序依次为壳脂胶囊+常规治疗 (96.9%) > 护肝宁片+常规治疗 (83.2%) > 胆宁片+常规治疗 (71.2%) > 化滞柔肝颗粒+常规治疗 (52.9%) > 强肝胶囊+常规治疗 (43.0%) > 大黄利胆胶囊+常规治疗 (27.3%) > 当

飞利肝宁胶囊+常规治疗 (22.3%) > 常规治疗 (3.2%)。8 种干预措施治疗 NAFLD 的血 TG 水平 SUCRA 概率排序见表 11 和图 4-E。

2.9 安全性评价

纳入的 37 项研究中, 19 项研究报道了不良反

表 11 TG 的 SUCRA 概率排序
Table 11 SUCRA probability ranking of TG

干预措施	SUCRA/%	最好措施的概率/%	平均排名
胆宁片+常规治疗	71.2	0.2	3.0
壳脂胶囊+常规治疗	96.9	79.0	1.2
强肝胶囊+常规治疗	43.0	0.0	5.0
化滞柔肝颗粒+常规治疗	52.9	0.0	4.3
大黄利胆胶囊+常规治疗	27.3	0.0	6.1
护肝宁片+常规治疗	83.2	20.8	2.2
当飞利肝宁胶囊+常规治疗	22.3	0.0	6.4
常规治疗	3.2	0.0	7.8

应/事件的发生情况, 7 项研究报道 2 组均未见明显不良反应, 12 项研究报道的不良反/事件情况见表 12。

2.10 发表偏倚

以临床总有效率、ALT、AST、TC、TG 为结局指标绘制比较-校正漏斗图。如图 5-A、E 所示, 在以临床总有效率、TG 为结局指标的漏斗图中, 漏斗图分布基本对称, 说明发表偏倚的可能性较小。如图 5-B~D 所示, 在以 ALT、AST、TC 为结局指标的漏斗图中, 纳入研究分布不均, 说明存在一定的发表偏倚。

3 讨论

NAFLD 临床表现缺乏特异性, 轻症常在健康体检时发现, 部分患者出现全身乏力、胁肋胀痛、肝区隐痛、食欲减退、恶心呕吐、上腹胀满等其他

消化道症状。根据其临床表现可归属于中医“肥气”“积证”“胁痛”“癥瘕”“痰浊”“肝胀”等疾病范畴。目前专家共识^[53]将 NAFLD 的中医病名确定为“肝癖”“胁痛”“积聚”。中医认为本病病因主要与饮食、劳逸、情志、脾胃等有关。病机为气、湿、痰、瘀相互搏结, 阻滞肝络所致。本病多为本虚标实, 虚表现为脾气虚弱, 肝肾亏损; 标实表现为肝郁气滞、湿热内蕴、痰阻血瘀。湿热蕴结证作为临床常见的 NAFLD 中医证型, 是专家共识^[11-12]中分型的基本证型之一, 治当清热利湿。大量 RCTs^[16-52]和 Meta 分析^[54-57]表明, 清热利湿类口服中成药联合常规治疗在提高 NAFLD 临床治疗效果方面具有一定优势, 但不同的中成药疗效优劣不一, 疗效比较缺乏证据。因此本研究利用网状 Meta 分析对清热利湿类中成药治疗 NAFLD 的相关疗效指标进行了比较排序,

表 12 不良反应/事件的发生情况
Table 12 Occurrence of adverse reactions/events

文献来源	干预措施	不良反应	
		试验组	对照组
冯艳 2013 ^[16]	胆宁片+对照 vs 对照	无	轻度腹胀、纳差 1 例
彭丽瑞 2015 ^[17]	胆宁片+对照 vs 对照	微腹泻、恶心、呕吐等消化道反应	微腹泻、恶心、呕吐等消化道反应
陶英杰 2018 ^[22]	胆宁片+对照 vs 对照	胃肠道不适 2 例	胃肠道不适 8 例、低血糖 2 例、皮疹 1 例
王玉静 2019 ^[25]	胆宁片+对照 vs 对照	胃肠道反应 1 例	胃肠道反应 2 例，皮疹 1 例
宣红萍 2013 ^[33]	壳脂胶囊+对照 vs 对照	大便次数增多 8 例，轻微腹痛 3 例	无
白丽华 2016 ^[38]	强肝胶囊+对照 vs 对照	轻微的腹部不适 2 例	无
梁丽 2013 ^[43]	化滞柔肝颗粒+对照 vs 对照	腹泻、胃部不适各 1 例	胃部不适 1 例
郭遂成 2013 ^[44]	化滞柔肝颗粒+对照 vs 对照	腹泻 1 例，呕吐 1 例，腹胀 1 例	腹泻 2 例，腹胀 2 例
格日勒 2015 ^[46]	化滞柔肝颗粒+对照 vs 对照	轻度腹泻 1 例	
徐敏 2008 ^[50]	护肝宁片+对照 vs 对照	出现轻度恶心、胃纳减退 5 例	头昏、胃纳减退 2 例
何明 2012 ^[51]	护肝宁片+对照 vs 对照	轻度恶心、食欲减退、腹泻 3 例	头昏、食欲减退 1 例
宋寿龙 2018 ^[52]	当飞利肝宁胶囊+对照 vs 对照	皮疹 1 例，胃部不适 1 例	皮疹 2 例，胃部不适 2 例

以期指导相关药物的临床选择。

与传统 Meta 分析相比，网状 Meta 分析可以进行多种干预措施的对比，契合中医辨证论治、诊疗方案多样的特点^[58]。本研究网状 Meta 分析结果显示，在提高临床总有效率方面，排名前 3 的干预措施为当飞利肝宁胶囊+常规治疗、胆宁片+常规治疗、化滞柔肝颗粒+常规治疗；在降低血 ALT 水平方面，排名前 3 的干预措施为化滞柔肝颗粒+常规治疗、当飞利肝宁胶囊+常规治疗、胆宁片+常规治疗；在降低血 AST 水平方面，排名前 3 的干预措施为化滞柔肝颗粒+常规治疗、当飞利肝宁胶囊+常规治疗、大黄利胆胶囊+常规治疗；在降低血 TC 水平方面，排名前 3 的干预措施为化滞柔肝颗粒+常规治疗、壳脂胶囊+常规治疗、强肝胶囊+常规治疗；在降低血 TG 水平方面，排名前 3 的干预措施为壳脂胶囊+常规治疗、护肝宁片+常规治疗、胆宁片+常规治疗。在安全性方面，试验组不良反应的发生大多为胃肠道不适、皮疹、头昏等，多未处理自行缓解，表明清热利湿类中成药治疗 NAFLD 的安全性较好。

7 种清热利湿类中成药虽然均用于 NAFLD 的防治，研究显示其作用机制却不尽相同，这可能解释它们不同的临床效果。化滞柔肝颗粒能发挥降低胰岛素抵抗、改善肠屏障功能、抑制内毒素血症、调节肠道菌群紊乱从而减轻 NAFLD 所致肝损伤^[59-61]。当飞利肝宁胶囊能降低核因子 E2 相

关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 介导的肝脏氧化应激水平，促进肝脏蛋白质合成和胆汁代谢，调控疾病进展中转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 和纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的表达，从而抑制肝星状细胞活化、胶原增生及促进细胞外基质降解，从而预防肝纤维化，发挥保肝作用^[62-64]。胆宁片能降低肝组织中的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量，升高丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 含量，从而抗脂质过氧化和氧自由基过多，改善肝脏的炎性损伤及脂肪变性程度^[65-66]。壳脂胶囊能够上调肝组织氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)、胰岛素受体 (insulin receptor, IR) mRNA 及蛋白的表达，并能够显著减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 分泌，发挥降低胰岛素抵抗，调解脂肪代谢，改善肝脏功能，对 NAFLD 肝脏炎症起到抑制作用^[67-68]。强肝胶囊可能影响细胞因子 TGF- $\beta 1$ /果蝇母本抗生存因子蛋白 (small mother against decapentaplegic, Smad) 信号通路和下调血小板衍生生长因子 BB (platelet-derived growth factor-bb, PDGF-BB) 表达发挥抑制肝纤维化作用^[69-70]。大黄利胆胶囊能改善肝功能及血脂代谢紊乱，减轻肝脏氧化应激损伤^[71]。护肝宁片可能影响蛋白闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-

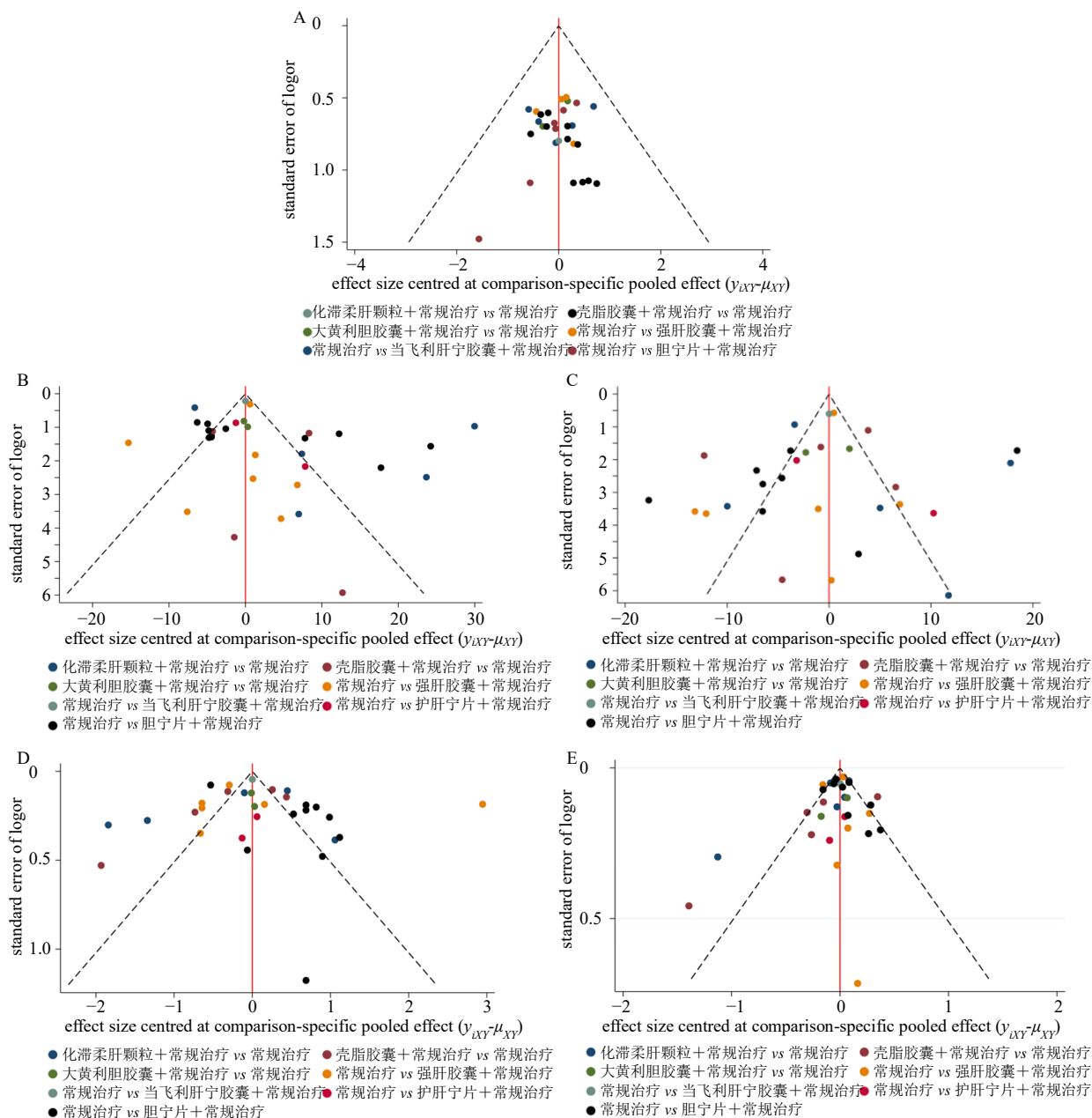


图 5 临床总有效率 (A)、ALT (B)、AST (C)、TC (D)、TG (E) 的比较-校正漏斗图

Fig. 5 Funnel plots for correction comparison of clinical total effective rate (A), ALT (B), AST (C), TC (D) and TG (E)

1, ZO-1)、封闭蛋白 1 (Claudin-1) 和闭合蛋白 (occludin) 的表达, 改善肠黏膜机械屏障功能, 从而减轻肝脏和结肠组织损伤^[72]。

本研究仍存在一定的局限性: 纳入的绝大多数原始研究经方法学质量评估为一般, 除 1 项研究报告盲法外, 其余均未报告是否采用盲法, 降低了结果的可信度; 纳入的所有研究均为间接比较, 由于原始研究的问题而缺乏不同中成药之间的直接比较信息, 经统计分析得出的结果可能与真实世界药物疗效存在差异; 大部分原始研究对患者中医证型关

注度比较欠缺, 且未依据证型纳入患者, 缺乏中医证候疗效评价; 部分干预措施如大黄利胆胶囊、护肝宁片和当飞利肝宁胶囊, 纳入的 RCTs 和样本量均较少, 对结果可靠性可能产生影响; 各临床试验开展时期分布不一致, 所纳入研究以当时的诊疗标准为依据, 疗效判定标准存在不一致, 可能出现实施和评估偏倚; 结局指标也并非完善, 对 NAFLD 的核心结局指标如肝纤维化评分等关注度不足; 各原始研究采纳的疗效标准存在分歧, 可能对药物总有效率的比较产生影响。

综上所述,在常规治疗的基础上联合使用胆宁片、壳脂胶囊、强肝胶囊、化滞柔肝颗粒、大黄利胆胶囊、护肝宁片、当飞利肝宁胶囊之一均能够显著提高 NAFLD 的临床疗效。其中当飞利肝宁胶囊在提高临床总有效率累计排序结果中排在前列,化滞柔肝颗粒侧重于降低血 ALT、AST、TC 水平,壳脂胶囊则侧重于降低血 TG 水平。本研究结果为如何选择治疗 NAFLD 的清热利湿类口服中成药提供参考,但由于研究存在局限性,尚待进一步验证,未来应当开展高质量的临床研究为 NAFLD 的临床诊疗提供更多高质量的循证证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Guo Z Y, Fan X D, Yao J N, *et al.* The role of complement in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1017467.

[2] Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(3): 245-250.

[3] Ahmad M I, Khan M U, Kodali S, *et al.* Hepatocellular carcinoma due to nonalcoholic fatty liver disease: Current concepts and future challenges [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 477-496.

[4] Young E N, Dogan M, Watkins C, *et al.* A review of defatting strategies for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11805.

[5] Friedman S L, Neuschwander-Tetri B A, Rinella M, *et al.* Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.

[6] Younossi Z M. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 531-544.

[7] Chen M, Xie Y, Gong S. Traditional Chinese medicine in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105849.

[8] 高改娅, 李莎, 薛敬东, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型及证素研究 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 89-93.

[9] 宋翊, 廖宇, 严君, 等. 重庆市非酒精性脂肪性肝病中医证型规律及特点的研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(18): 2529-2531.

[10] 李志国, 姜韩雪, 焦云涛, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型分布的文献分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4713-4715.

[11] 李军祥, 陈諳, 王允亮, 等. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见 (2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(11): 805-811.

[12] 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]. *中医杂志*, 2017, 58(19): 1706-1710.

[13] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 445-1902.

[14] 中华医学会肝病学分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 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.

[15] 郭丽君, 王安铸, 高风, 等. 参附注射液治疗急性心力衰竭有效性的 Meta 分析 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(16): 2387-2396.

[16] 冯艳. 胆宁片联合辛伐他汀治疗非酒精性脂肪肝的临床观察 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(9): 640-641.

[17] 彭丽瑞, 马利平. 胆宁片联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(16): 110.

[18] 高鹰, 周颖. 胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(3): 464-467.

[19] 杜卫星, 叶青, 李金科, 等. 胆宁片联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病患者 HOMA-IR 和血清 TNF- α 水平变化 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(4): 490-491.

[20] 郭振凯, 谢静. 阿托伐他汀钙联合胆宁片对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血脂水平的影响 [J]. *中国卫生工程学*, 2018, 17(6): 925-926.

[21] 张宇, 牛雪花. 胆宁片对非酒精性脂肪肝患者肝功能、血脂的影响及临床疗效分析 [J]. *中国社区医师*, 2018, 34(34): 124-125.

[22] 陶英杰. 胆宁片对非酒精性脂肪肝患者血生化指标影响及临床疗效分析 [J]. *肝脏*, 2018, 23(1): 65-68.

[23] 郭振营. 胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(4): 72-74.

[24] 李滨, 张佳圆, 王凤永, 等. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝临床效果及对血脂、肝功能和肝纤维化的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(10): 93-96.

[25] 王玉静, 歧红阳. 胆宁片联合托尼蔡酸治疗非酒精性脂肪肝的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(1): 88-92.

[26] 李小庆, 蓝锡榕, 林辉娜. 胆宁片联合辛伐他汀对非酒精性脂肪肝疗效的研究 [J]. *海峡药学*, 2019, 31(7): 223-225.

[27] 樊巧文. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝临床效果及对血脂、肝功能和肝纤维化的影响分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(62): 68-69.

[28] 王燕, 白彦飞. 胆宁片联合双歧杆菌对脂肪肝临床观察 [J]. *光明中医*, 2020, 35(4): 515-517.

[29] 李霞. 胆宁片联合非诺贝特治疗对非酒精性脂肪肝患

- 者血脂水平及血清 III 型胶原蛋白层黏连蛋白透明质酸水平的影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(13): 2352-2354.
- [30] 霍丽亚, 王松, 盛晶. 壳脂胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎 38 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(3): 171-172.
- [31] 李四海. 阿托莫兰片联合壳脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎 30 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(4): 239-241.
- [32] 袁刚, 曾传莉. 壳脂胶囊联合硫普罗宁治疗非酒精性脂肪性肝病 60 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(1): 50-51.
- [33] 宣红萍, 胡婷, 屠红辉, 等. 壳脂胶囊联合水飞蓟素治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效观察 [J]. 海峡药学, 2013, 25(4): 182-183.
- [34] 梁栋, 张鼎, 仓宝成. 壳脂胶囊联合水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病 [J]. 实用医药杂志, 2020, 37(12): 1088-1089.
- [35] 秦风华, 赵兰兰. 壳脂胶囊联合谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝病效果分析 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(4): 438-441.
- [36] 姚仲彩, 李红山. 强肝胶囊联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗 NAFLD 的疗效和机制研究 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(18): 5-7.
- [37] 郝丽红. 强肝胶囊对非酒精性脂肪肝患者临床症状改善情况及肝功能的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 126-127.
- [38] 白丽华. 强肝胶囊联合二甲双胍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(15): 1667-1668.
- [39] 周朝晖, 胡德昌, 余为民. 强肝胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效分析 [J]. 中国临床医学, 2016, 23(4): 534-536.
- [40] 宗兴政, 谭美春. 强肝胶囊联合甘平治疗非酒精性脂肪肝临床观察 [J]. 中外女性健康研究, 2017(11): 336-37.
- [41] 薛梅, 张金坤, 周春晓. 强肝胶囊联合易善复治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效分析 [J]. 医学信息, 2017, 30(1): 78-79.
- [42] 周桃梅, 杨上文, 汪剑波. 强肝胶囊联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的疗效及其对 Nod 样受体-3 炎症小体的影响 [J]. 中国医院统计, 2018, 25(3): 206-208.
- [43] 梁丽. 化滞柔肝颗粒联合阿昔莫司治疗非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(10): 804-806.
- [44] 郭遂成, 孙杰. 化滞柔肝颗粒联合多烯康胶丸和弹性酶肠溶片治疗非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(31): 3472-3473.
- [45] 邓春明, 兰丽莉, 田红丽. 非酒精性脂肪肝 130 例临床疗效观察 [J]. 医学信息, 2015, 28(26): 345.
- [46] 格日勒. 化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察 [J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 47(3): 339-340.
- [47] 宋立艳, 袁庆丰. 化滞柔肝颗粒治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪肝 44 例 [J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(4): 253-254.
- [48] 李向阳, 高春耕, 王全智. 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 340-344.
- [49] 李娜, 李进冬, 李阳, 等. 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(1): 37-39.
- [50] 徐敏, 郭继中, 夏敏, 等. 护肝宁片联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(5): 329-330.
- [51] 何明. 护肝宁片联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝病疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2012, 17(17): 176-177.
- [52] 宋寿龙, 徐湘江, 张建设, 等. 当飞利肝宁胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗非酒精性脂肪性肝病临床观察 [J]. 河北中医, 2018, 40(7): 1051-1054.
- [53] 张声生, 李乾构, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见 (2009, 深圳) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(4): 276-279.
- [54] 柳琳琳, 毛德文, 吕建林, 等. 强肝胶囊对非酒精性脂肪性肝病患者疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1715-1720.
- [55] 胡晨波, 严蓉妹, 金宏慧, 等. 壳脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的 Meta 分析 [J]. 肝脏, 2017, 22(10): 911-916.
- [56] 牟坤, 邬逸芳, 徐宁宁, 等. 当飞利肝宁胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的系统评价 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(76): 12-15.
- [57] Wang T Y, Song J, Hu J, *et al.* Efficacy and safety of Huazhi Rougan Granule in the treatment of non-alcoholic fatty liver: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12969-12984.
- [58] 陈瑶, 曾雪扬, 刘涤非, 等. 网状 Meta 分析在中医药领域的发表质量现状与应用价值 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5322-5328.
- [59] Liu Y Y, Tan Y Y, Huang J Q, *et al.* Revealing the mechanism of Huazhi Rougan Granule in the treatment of nonalcoholic fatty liver through intestinal flora based on 16S rRNA, metagenomic sequencing and network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 875700.
- [60] 李海霞, 周全, 王丽, 等. 化滞柔肝颗粒对非酒精性脂肪性肝炎患者胰岛素抵抗的影响 [J]. 中成药, 2017, 39(8): 1586-1590.
- [61] 卫波, 陈晓宏, 罗丹英, 等. 化滞柔肝颗粒对非酒精性

- 脂肪肝患者肠屏障功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(18): 2007-2009.
- [62] Li X L, Sun F X, Shang Z M, *et al.* Effect of Dangfei Liganning capsule on liver X receptor α /steroid regulatory element binding protein-1/fatty acid synthase signal pathway in rats with metabolic-associated fatty liver disease [J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(6): 940-947.
- [63] 宋海燕, 刘洋, 毛志敏, 等. 当飞利肝宁胶囊预防非酒精性脂肪性肝病大鼠肝纤维化 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(3): 154-156.
- [64] 赵燕婷, 舒祥兵, 杨志新, 等. 当飞利肝宁胶囊调控肝脏氧化应激改善非酒精性脂肪性肝病小鼠的机制研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(5): 37-43.
- [65] 江娜, 张金华, 王湘宁, 等. 胆宁片对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠 SOD、MDA 的影响 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(2): 5-6.
- [66] 陈鹏, 顾勤, 周晓波, 等. 胆宁片防治非酒精性脂肪肝的实验研究 [J]. 吉林中医药, 2014, 34(4): 399-402.
- [67] 赵唯含, 余轶群, 刘丽娟, 等. 壳脂胶囊对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织 PPAR- γ 、IR 的作用研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(9): 501-505.
- [68] 赵唯含, 余轶群, 叶杨, 等. 壳脂胶囊对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 TNF- α 、IL-6 及 GLUT-4 水平的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(4): 231-234.
- [69] 贾英杰, 张晓博, 张新元, 等. 强肝胶囊对猪血清诱导大鼠肝纤维化的治疗作用 [J]. 河北医药, 2021, 43(20): 3104-3107.
- [70] 王林, 闫海江, 曹曦, 等. 强肝胶囊对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝组织 TGF- β 1 和 PDGF-BB 的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 341-345.
- [71] 范燕峰, 赵娟. 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片治疗非酒精性脂肪性肝病及对血脂、氧化应激指标的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(7): 62-64.
- [72] 赵燕婷, 舒祥兵, 杨志新, 等. 护肝宁片对非酒精性脂肪性肝病小鼠肠黏膜机械屏障功能的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(6): 58-65.

[责任编辑 潘明佳]