

复方甘草酸苷改善酒精性肝病患者肝功能的Meta分析

孟巍*, 余良主, 王利(湖北科技学院基础医学院生理学教研室, 湖北咸宁 437100)

中图分类号 R764.21 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)12-1116-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.22

摘要 目的:系统评价复方甘草酸苷对酒精性肝病(ALD)患者肝功能的影响。方法:计算机检索Pubmed、中国期刊全文数据库和万方数据库,收集复方甘草酸苷治疗ALD的随机对照试验(RCT),同时辅以手工检索,评价纳入研究质量,合并结果进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计838例患者。Meta分析结果显示,试验组治疗后丙氨酸氨基转移酶[MD=-42.70,95%CI(-52.71,-32.69), $P<0.01$]、天冬氨酸氨基转移酶[MD=-47.93,95%CI(-62.77,-33.09), $P<0.01$]和 γ -谷氨酰转肽酶[MD=-92.32,95%CI(-99.05,-85.60), $P<0.01$]水平均显著低于对照组。结论:复方甘草酸苷能够显著改善ALD患者肝功能。

关键词 复方甘草酸苷;酒精性肝病;肝功能;Meta分析

Effects of Compound Glycyrrhizin on Liver Function in Patients with Alcoholic Liver Disease: a Meta-analysis

MENG Wei, YU Liang-zhu, WANG Li (Dept. of Physiology, Basic Medical College, Hubei University of Science and Technology, Hubei Xianning 437100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of Compound glycyrrhizin on liver function in patients with alcoholic liver disease. METHODS: Retrieved from Pubmed, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about Compound glycyrrhizin in the treatment of alcoholic liver disease were collected, supplementing literature recourse retrieval. Quality evaluation and Meta-analysis of included literatures were conducted. RESULTS: A total of 12 RCTs were included, involving 838 cases. Meta-analysis results showed that the levels of alanine aminotransferase [MD=-42.70,95%CI(-52.71,-32.69), $P<0.01$] and aspartate aminotransferase [MD=-47.93,95%CI(-62.77,-33.09), $P<0.01$] and γ -glutamyl transpeptidase [MD=-92.32,95%CI(-99.05,-85.60), $P<0.01$] in experimental group was lower than control group after treatment. CONCLUSION: Compound glycyrrhizin can significantly improve liver function in alcoholic liver disease.

KEY WORDS Compound glycyrrhizin; Alcoholic liver disease; Liver function; Meta-analysis

酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)在发达国家较为常见,在我国患病率也有上升趋势^[1]。对ALD患者进行积极治疗,减少肝损伤,并加以健康教育,对该病的预后具有重要的意义。临床研究发现,复方甘草酸苷无论对ALD还是非ALD,均有显著的疗效,但单项临床研究样本量较低。本研究旨在通过Meta分析系统评价复方甘草酸苷对ALD患者肝功能改善的整体效果,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入/排除标准

纳入标准:文献研究类型为随机对照试验(RCT);语种限制为中文和英文;试验组患者接受常规护肝治疗联用复方甘草酸苷,对照组患者采用常规治疗;ALD的诊断符合中华医学会肝脏病学分会制定的《酒精性肝病诊断标准》^[2];文献中可提

取两组治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)的肝功能水平。排除标准:研究对象为动物实验;疑似重复发表的文献;无法提取所需数据的文献。

1.2 检索策略及文献质量评价^[3]

以主题词“复方甘草酸苷”、“酒精性肝病”检索中国期刊全文数据库(CNKI, 1999-2012.07)和万方数据库(1990-2012.07),以主题词“Ambroxol Hydrochloride”、“secretory otitis media”检索Pubmed数据库(由建库至2012年5月16日),同时辅以手工检索法。文献质量采用Jadad质量记分法进行^[4]评分,1~2分为低质量文献,3~5分为高质量文献。

1.3 统计学方法

采用Rev Man 5.1软件进行Meta分析,异质性检验采用 q

[22] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive

* 讲师, 硕士。研究方向:人体生理学。E-mail: z1980216@163.com

protein. The Cholesterol and recurrent events (CARE) investigators[J]. *Circulation*, 1999, 100(3):230.

(收稿日期:2012-08-29 修回日期:2013-01-04)

检验,同时使用 I^2 进行异质性定量分析,若存在异质性,则采用随机效应模型进行分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。连续变量资料采用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)表示。发表偏倚检验通过倒漏斗图进行。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索文献28篇,均为中文文献,通过阅读摘要及全文,

并按文献纳入标准,最终共纳入12项RCT,合计838例患者进行本次Meta分析。

2.2 纳入研究的一般特征及方法学评价

纳入的RCT样本量最大为94例,最小为40例,纳入研究的一般特征详见表1。文献的偏倚评估从随机分配方案的产生、分配方案是否隐藏、是否采用盲法、是否有退出和失访4个方面进行。

表1 纳入研究文献一般特征及文献质量评价

Tab 1 General characteristics and quality evaluation of included literature

第一作者	发表年份	例数		年龄,岁	干预措施		结局指标
		对照组	试验组		对照组	试验组	
黎红光 ^①	2006	46	46	18~70	给予还原型谷胱甘肽、天冬氨酸钾镁、维生素及氨基酸类药物,疗程为4周	在对照组基础上加用40~80 ml复方甘草酸苷注射液,疗程共4周	①②③
彭于仑 ^④	2007	20	20	55~68	给予还原型谷胱甘肽1.2 g,疗程为2周	在对照组基础上加用80 ml复方甘草酸苷注射液,疗程共2周	①②③
郭连怡 ^①	2007	30	30	42~75	戒烟,口服多种维生素,静脉滴注维生素C,疗程为1个月	戒烟,口服多种维生素,给予60 ml复方甘草酸苷注射液,疗程共1个月	①②③
张美楠 ^④	2008	45	45		硫普罗宁注射液0.2 g,每日1次,连续4周后改用硫普罗宁片,1次200 mg,1日3次,连续8周	给予60 ml复方甘草酸苷注射液,静脉滴注,每日1次,连续4周后改为复方甘草酸苷片,每次2片,1日3次,连续8周	①②③
董晓艳 ^④	2008	30	35	28~62	戒烟,运动,调节饮食结构,疗程为12周	给予75 mg复方甘草酸苷注射液静脉滴注,每日1次,连续12周	①②③
郑学峰 ^④	2008	18	22	42~75	戒烟,口服多种维生素,疗程为3个月	戒烟,口服多种维生素,给予100 mg复方甘草酸苷注射液静脉滴注,每日1次,疗程为3个月	①②③
马颖光 ^①	2009	46	48	21~78	给予天冬氨酸钾镁、维生素及氨基酸类药物,疗程为4周	在对照组基础上,加用60 ml复方甘草酸苷注射液+20 ml丹参注射液,疗程为4周	①②③
索日娜 ^②	2010	30	30	27~70	常规给予维生素、葡醛内酯片0.2 g口服,水飞蓟素4粒口服,每日3次,疗程为4周	在对照组基础上,加用60 ml复方甘草酸苷注射液,每日1次,疗程为4周	①②③
康惠东 ^③	2010	31	31	30~60	常规给予保肝治疗,同时给予葡醛酸钠注射液0.266 g每日1次,疗程为2周	在对照组基础上,加用40 ml复方甘草酸苷注射液,每日1次,疗程为2周	①②③
袁素红 ^④	2010	46	46		戒烟,口服多种维生素及支持治疗,疗程为4周	戒烟,口服多种维生素,加用40 ml复方甘草酸苷注射液,每日1次,疗程为4周	①②③
刘卫军 ^⑤	2011	29	36	22~67	常规给予天冬氨酸钾镁、维生素及氨基酸类药物,疗程为4周	在对照组基础上,加用60 ml复方甘草酸苷注射液+还原型谷胱甘肽1.8 g,疗程为4周	①②③
安良敏 ^⑥	2012	36	45	12~71	常规给予天冬氨酸钾镁、维生素及氨基酸类药物,疗程为3个月	在对照组基础上,加用60 ml复方甘草酸苷注射液+还原型谷胱甘肽1.8 g,疗程为3个月	①②③

注:①丙氨酸氨基转移酶;②天冬氨酸氨基转移酶;③ γ -谷氨酰转肽酶

note: ①alanine transferase enzyme; ②aspartate aminotransferase enzyme; ③ γ -glutamyl

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ALT水平 12项研究报道了治疗后的ALT水平,各研究间有异质性($P<0.01$),故采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组治疗后ALT水平比较差异有统计学意义[MD=-42.70,95%CI(-52.71,-32.69), $P<0.01$],提示复方甘草酸苷能够显著改善ALD患者ALT水平。

2.3.2 AST水平 12项研究报道了治疗后的AST水平,各研究间有异质性($P<0.01$),故采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者治疗后AST水平比较差异有统计学意义[MD=-47.93,95%CI(-62.77,-33.09), $P<0.01$],提示复方甘草酸苷能够显著改善ALD患者AST水平。

2.3.3 γ -GT水平 12项研究报道了治疗后的 γ -GT水平,各研究间有异质性($P<0.01$),故采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者治疗后 γ -GT水平比较差异有统计学意义[MD=-92.32,95%CI(-99.05,-85.60), $P<0.01$],提示复方甘草酸苷能够显著改善ALD患者 γ -GT水平。

2.4 发表偏倚

对报道了ALT水平的12项研究进行倒漏斗图分析,详见图4。图4左右对称性较差,提示存在发表偏倚风险。

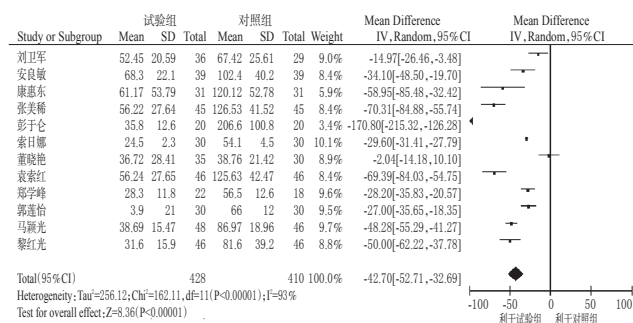


图1 两组患者治疗后ALT水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of ALT levels in 2 groups after treatment

3 讨论

我国尚缺乏全国性大规模ALD研究的流行病学调查资料,但部分地区的流行病学调查显示,ALD发病率呈逐年上升趋势^[17]。我国女性比男性易患ALD,中国人群ALD以酒精性肝炎为主,而西方国家的ALD则以酒精性脂肪肝为主,两者之间具有显著差异。ALD可能与饮食习惯和生活方式有关,随着人们生活水平的改变,社交和应酬的增加,以及酒文化的发

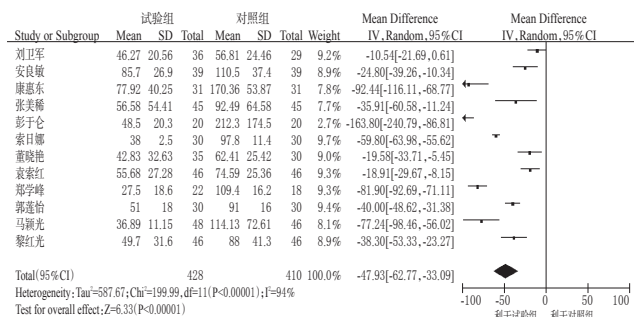


图2 两组患者治疗后AST水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of AST levels in 2 groups after treatment

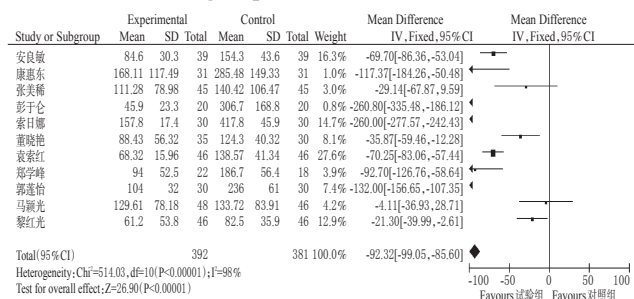


图3 两组患者治疗后γ-GT水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis for γ-GT levels in 2 groups after treatment

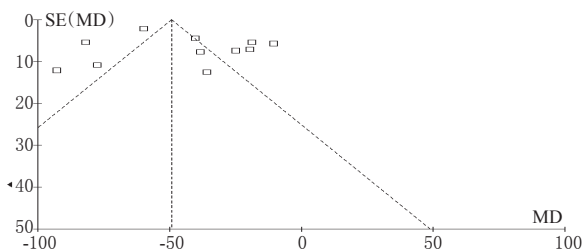


图4 两组患者治疗后ALT水平发表偏倚倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of publication bias for ALT levels in 2 groups after treatment

展,酒精滥用(Alcohol abuse)和酒精依赖(Alcohol dependence)已成为当今世界上日益严重的公共卫生问题^[17-18]。对患者进行健康教育尤为重要,患者同时进行保肝治疗,对改变该病预后具有重要的意义。临床也不断探索新的用药组合,以探讨联合用药的效果。本次Meta分析提示,复方甘草酸苷对ALD患者肝功能具有显著的改善,ALT和AST水平经治疗后显著降低。

本次Meta分析进行发表偏倚分析时发现,“倒漏斗图”左右对称较差,提示存在阴性结果未发表的可能。本次研究纳入文献虽然表明采用随机方案,但随机方案的具体方法无从得知,因此无法评估选择性发表偏倚。同时,研究未纳入未发表的文献,根据文献质量评分标准,文献评分普遍较低。但本次研究将文献资料的一般特征进行详细描述,包括用药方式、年龄范围、样本量以及干预措施进行报道,使研究结果更加具

有代表性,克服了样本量较小带来的偏倚。

参考文献

- [1] 厉有名.酒精性肝病的流行病学特点[J].实用肝脏病杂志,2012,15(3):180.
- [2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2003,11(2):72.
- [3] 郑行春,胡永芳.伊曲康唑预防血液病患者侵袭性真菌感染疗效的Meta分析[J].中国药房,2012,23(36):3431.
- [4] Moher D, Cook DJ, Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses[J]. Health Technol Assess, 1999,3(12):1.
- [5] 黎红光,钟根明,尚惺杰,等.复方甘草酸苷治疗酒精性肝病46例[J].医药导报,2006,25(8):793.
- [6] 彭于仑.复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝硬化的疗效观察[J].中国药房,2007,18(35):2772.
- [7] 郭莲怡,闻颖,刘沛.复方甘草酸苷对酒精性肝炎患者血清TNF-α、IL-8及LPO的影响[J].中国医师杂志,2007,12(3):353.
- [8] 张美稀.复方甘草酸苷治疗酒精性肝病疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2008,18(7):406.
- [9] 董晓艳.复方甘草酸苷治疗酒精性肝炎临床疗效观察[J].中国基层医药,2008,15(4):602.
- [10] 郑学峰,郭莲怡.复方甘草酸苷对酒精性肝炎的治疗作用[J].中国误诊学杂志,2008,8(9):2083.
- [11] 马颖光,夏兴洲,闫国亭.复方甘草酸苷联合丹参治疗酒精性肝病94例疗效观察[J].郑州大学学报:医学版,2009,44(1):198.
- [12] 索日娜,张冰,哈斯高娃,等.复方甘草酸苷治疗酒精性脂肪肝的疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2010,13(4):299.
- [13] 康惠东.复方甘草酸苷治疗酒精性肝病的疗效观察[J].内蒙古医学杂志,2010,42(6):706.
- [14] 袁索红,周红兵,刘杨.丹参冻干针剂联合复方甘草酸苷(美能)治疗酒精性肝病临床分析[J].中国医药导报,2011,8(4):68.
- [15] 刘卫军.复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(3):284.
- [16] 安良敏,邓宗禄,余素琼.复方甘草酸苷与苦参素联合治疗酒精性肝硬化的效果观察[J].中国医药导刊,2012,14(2):271.
- [17] 崔雷,洪阳,周力,等.贵阳市成年体检人群酒精性肝病的流行病学调查[J].贵州医药,2010,34(7):645.
- [18] 厉有名.酒精性肝病的流行病学及自然史[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):171.

(收稿日期:2012-08-05 修回日期:2012-12-20)