多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效和安全性的 Meta 分析

石万红 邹 浩 周 磊 康 强 刘立鑫 王连敏 冯婧星 张小文

摘 要 目的 系统评价多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的治疗效果及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国知网、万方、维普及中国生物医学文献数据库(CBM)从建库到 2017 年 10 月前发表的有关多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎的随机对照试验。两名研究者独立,严格按照纳入和排除标准进行文献筛选。评价纳入文献的方法学质量,提取符合纳入标准的数据,采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共有 7 项试验纳入研究,共计 649 例 NASH 患者。Meta 分析结果显示:与单用多烯磷脂酰胆碱或还原型谷胱甘肽相比,多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽可明显改善肝功能指标:AST(MD = -17.04, 95% CI: -26.24 ~ -7.83, P = 0.000)、ALT(MD = -15.47, 95% CI: -23.34 ~ -7.59, P = 0.000)、TG(MD = -0.76, 95% CI: -1.03 ~ -0.49, P = 0.000)、TC(MD = -0.68, 95% CI: -1.04 ~ -0.33, P = 0.000)、TBiL(MD = -6.58, 95% CI: -12.95 ~ -0.21, P = 0.040);降低患者 BMI(MD = -1.67, 95% CI: -2.40 ~ -0.95, P = 0.000)和肝脏 B 超评分(MD = -0.35, 95% CI: -0.47 ~ -0.23, P = 0.000);提高临床总有效率(RR = 1.27, 95% CI:1.17 ~ 1.37, P = 0.000),但并不能降低 LDL 水平(MD = -0.06, 95% CI: -0.32 ~ 0.19, P = 0.620),且不良反应少,安全性好。**结论** 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽能够明显改善 NASH 患者的肝脏生化指标,如 AST、ALT、TG、TC、TBiL 以及降低 BMI 和肝脏 B 超评分,提高临床总有效率。个别报道存在不良反应,但发生率相对较低。故多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗 NASH 疗效好,安全性高。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎 多烯磷脂酰胆碱 还原型谷胱甘肽 Meta 分析

中图分类号 R575.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.010

Therapeutic Efficacy and Safety of Polyene Phosphatidylcholine Combined with Reduced Glutathione in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: a Meta-analysis. *Shi Wanhong, Zou Hao, Zhou Lei, et al. Department of Hepatpbiliary Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650101, China*

Abstract Objective To evaluate the clinical effectiveness and safety treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by polyene phosphatidylcholine combining with reduced glutathione. **Methods** With computer, we retrieval PubMed, EMbase, Cochrane Library, China national Knowledge Internet, Wanfang, Vip and China Biology medicine disc (CBM) databases to find all of the randomized controlled trials about the effectiveness and safety of polyene phosphatidylcholine combining with reduced glutathione in the treatment of NASH. The retrieval time was from the establishment of database to October, 2017. Literature screening by two independent researchers was based on strict inclusion criteria and exclusion criteria. Meta-analysis was carried out using RevMan 5.1 software to evaluate the quality of the methodology of the study and extract the data that met the inclusion criteria. **Results** Seven articles were included in the study, a total of 649 patients. The Meta analysis results showed that polyene phosphatidylcholine combining with reduced glutathione significantly improve the liver function index compared with single use polyene phosphatidylcholine or reduced glutathione: AST(MD = -17.04, 95% CI: -26.24 - -7.83, P = 0.000), ALT(MD = -15.47, 95% CI: -23.34 - -7.59, P = 0.000), TG(MD = -0.76, 95% CI: -1.03 - -0.49, P = 0.000), TC(MD = -0.68, 95% CI: -1.04 - -0.33, P = 0.000), TBiL(MD = -6.58, 95% CI: -12.95 - -0.21, P = 0.040); Moreover, patients with combination therapy obviously decreased BMI(MD = -1.67, 95% CI: -2.40 - -0.95, P = 0.000) and score of liver B-ultrasound (MD = -0.35, 95% CI: -0.47 - -0.23, P = 0.000) and improved the clinical total effective rate (RR = 1.27, 95% CI:1.17 - 1.37, P = 0.000);However, the LDL levels (MD = -0.06, 95% CI: -0.32 - 0.19, P = 0.620) was not found decrease. **Conclusion** Polyene phosphatidylcholine combining with reduced glutathione

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260084);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目(2015FB056)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院肝胆外科

通讯作者:张小文, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: zhangxiaowenlu@163.com

can significantly improve the clinical total effective rate, the liver fuction and reduce BMI and score of liver B – ultrasound in patients with NASH. Adverse reactions, the low incidence, appeared in individual patients with NASH. Hence, polyene phosphatidylcholine combining with reduced glutathione is more effective and safe for treatment of NASH.

Key words Non – alcoholic steatohepatitis; Polyenophosphorylcholine; Reduced glutathione; Meta – analysis

非酒精性脂肪性肝病(non – alcoholic fatty liver disease, NAFLD)定义为组织学上存在5%以上的肝细胞脂肪变性,通过核磁共振质子谱或定量脂肪/水选择性磁共振成像评估质子密度脂肪组织超过5.6%,以肝脏脂肪过量聚集,并伴有胰岛素抵抗为特征的一种慢性肝脏疾病[1]。最近研究表明NAFLD并不是一种良性疾病,但进展相对缓慢[2]。非酒精性脂肪性肝炎(non – alcoholic steatohepatitis, NASH)是NAFLD的一种重要亚型,是NAFLD发生肝硬化的必要阶段,可进展为肝纤维化、肝硬化、肝细胞肝癌[1]。NASH患者在10~15年内发生肝硬化的概率为15%~25%[2]。研究发现,L – FABP/PPARα、Klf6/TGF – β1、JNK/c – Jun信号通路、IBTKα和UPR的诱导以及自噬的抑制与NASH的发生相关[3~6]。因此,为了延缓NASH的进展,早期应用药物干预显得尤为重要。本研究旨在运用循证医学原理和方法,探讨多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗NASH的疗效及安全性,为其在临床中的应用提供参考。

资料与方法

1. 检索策略:计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国知网、万方、维普及生物医学文献数据库。检索时间从建库到2017年10月。中文检索词:非酒精性脂肪性肝炎、多烯磷脂酰胆碱,还原型谷胱甘肽,治疗,随机对照试验;英文检索词:nonalcoholic steatohepatitis、non – alcoholic steatohepatitis、NASH、polyene phosphatidylcholine、polyenophosphorylcholine、reduced glutathione、GSH、treatment、therapy、randomized controlled trial。用以上检索词作为主题词或自由词,运用逻辑运算符等制定检索式。通过手工检索其他资源及部分纳入文献的相关参考文献,纳入所缺失的文献,有疑问或数据缺失的联系通信作者。

2. 纳入和排除标准:(1)纳入标准:①研究类型:国内外期刊公开发表的关于多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎的随机对照试验。文种限定中文和英文;②研究对象:所有NASH患者的诊断标准参照2016年欧洲肥胖、肝病、2型糖尿病3个学会联合发布的临床NAFLD相关指南实施意见及我国《非酒精性脂肪性肝炎诊疗指南》(2010年修订版)[1,7];③干预措施:治疗组采用治疗多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗NASH,对照组采用单用多烯磷脂酰胆碱或者单用还原型谷胱甘肽治疗NASH;④结局指标包括以下至少1种:临床总有效率、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、体重指数(BMI)、总胆红素(TBiL)、肝脏B超评分。(2)排除标准:①经证实为各种类型的病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、血色素沉着病、Wilson病等慢性肝脏疾病以及服用药物导致的肝脏脂肪变或肝损害、肝硬化、肝癌等;②饮酒量:男性>30g/d,女性>20g/d[1];③合并其他严重系统性疾病;④研究中的治疗组未进行多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗的文献及分组或干预措施不明确的文献;⑤非RCT类文献,如回顾性研究、观察性研究或实验设计;⑥重复发表或资料不全的文献;⑦动物研究或细胞研究等非临床试验研究;⑧综述、文摘、病例报告、经验总结类文献;⑨未公开发表的研究;⑩无法获得全文的文献。

3. 纳入文献的筛选及数据提取:由两名研究者独立按照文献纳入和排除标准对文献进行筛选,对入选文献进行阅读,提取相关的数据,对存在分歧的地方进行讨论并由第3名研究员判定。(1)基本信息:第一作者、发表时间、样本量。(2)研究信息:治疗组与对照组人数,多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽的剂量,服药频次,疗程。(3)结局指标:临床总有效率、AST、ALT、TG、TC、LDL、BMI、TBiL、肝脏B超评分。如纳入结局指标的计量单位不同,则换算成统一单位。当进行Meta分析时,对于每项研究必须有治疗效应(即治疗前后测量指标差值的均数)及其标准差,若未给出连续型变量差值的均数及其标准差,则按下列公式进行换算[8],公式1:$\bar{x} = \bar{x}_2 - \bar{x}_1$,公式2:$S = \sqrt{S_1^2 + S_2^2 - 2 \times R \times S_1^2 \times S_2^2}$,$\bar{x}$为治疗效应,即差值的均数;$\bar{x}_1$为治疗前的均数,$\bar{x}_2$为治疗后的均数,$S$为差值的标准差,$S_1$为治疗前的标准差,$S_2$为治疗后的标准差,$R$取0.4。由第3名研究者对文献纳入、统计学方法的选取及分析进行核实及校对。

4. 纳入文献的质量评价:根据Cochrane协作网

RCT 评价手册的改良 Jadad 量表评估纳入研究的方法学质量,具体包括[8]:①随机分配方法;②分配隐藏;③盲法;④撤出与退出。对于每项纳入的研究,按以上方面将纳入的文献分为 3 个等级。A 级:完全满足以上质量评价标准,提示低度偏倚可能;B 级:其中 1 条或多条质量评价标准部分满足或不清楚,提示中度偏倚可能;C 级:其中 1 条或多条质量评价标准完全不满足,提示高度偏倚可能。低质量为 1 ~ 3 分,高质量为 4 ~ 7 分。

5. 统计学方法:采用 Review manager 5.1 统计学软件进行统计分析,实验组与对照组数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。连续型变量采用加权均数差(WMD)及其 95% 置信区间(CI)描述,二分类变量采用相对危险度(RR)及其 95% CI 描述。纳入研究异质性评价采用 Q 检验,用 I^2 来表示,当 $P > 0.1$,$I^2 < 50\%$ 时,则表示不存在异质性,采用固定效应模型进行分析;当 $P < 0.1$,$I^2 > 50\%$ 时,则表示存在异质性,应尽可能找出其异质性来源,严格按照 P - I - C - O 进行选择纳入研究,分类变量进一步采用亚组分析,连续型变量进一步采用回归分析,或者进行敏感性分析,当排除可能的异质性来源后采用随机效应模型进行分析。用漏斗图评价发表偏倚,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献检索结果:计算机检索到 132 篇文献,通过剔除重复发表的文献及对照不符的文献,阅读题目及摘要后有 14 篇文献入选,进一步仔细阅读全文后,最终有 7 篇文献入选[9~15]。7 篇文献均为中文文献。文献发表时间为 2008 ~ 2017 年,包括 649 例 NASH 患者,其中治疗组 328 例,对照组 321 例。入选文献基本特征见表 1,质量评价见图 1、图 2。

表 1 纳入文献基本特征表

第一作者	年份(年)	样本量(n)		干预措施		疗程	观察指标
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		
劳雪莲[9]	2017	24	24	对照组基础上加用还原型谷胱甘肽 400 毫克/次,口服,每日 3 次	多烯磷脂酰胆碱 228 毫克/次,口服,每日 3 次 + 基础治疗	12 周	①③④⑤⑥
黄小英[10]	2017	56	56	对照组基础上加用还原型谷胱甘肽 1200mg + 0.9% NaCl 250ml,静滴,每日 1 次	多烯磷脂酰胆碱 600 毫克/次,口服,每日 3 次 + 基础治疗	4 周	①②③④⑤⑥⑧
姚莉亚[11]	2017	34	34	对照组基础上加用还原型谷胱甘肽	多烯磷脂酰胆碱 + 腺苷片 + 五酯胶囊	3 个月	①②③
朱雪[12]	2016	50	50	对照组基础上加服多烯磷脂酰胆碱胶囊,2 粒/次,口服,每日 3 次	还原型谷胱甘肽注射液 1800mg 混合 100ml 葡萄糖注射液,静脉滴注,每日 1 次 + 辛伐他汀片,2 片/次,每日 1 次, + 基础治疗	4 周	①②③④⑤⑦⑨
张瑶[13]	2015	60	54	对照组基础上加服多烯磷脂酰胆碱胶囊,2 粒/次,口服,每日 3 次	注射用还原型谷胱甘肽 1800mg 加入 10% 葡萄糖注射液 100ml,静滴,每日 1 次 + 辛伐他汀片 40mg,每日 1 次 + 基础治疗	4 周	①②③④⑤⑧
刘忠鑫[14]	2012	44	43	对照组基础上加用还原型谷胱甘肽 1200mg,静脉滴注	多烯磷脂酰胆碱胶囊 600 毫克/次,口服,每日 3 次 + 基础治疗	4 周	①②③④⑤⑦⑨
刘海玲[15]	2008	60	60	对照组基础上加用还原型谷胱甘肽 1200mg 加入 5% 葡萄糖盐水 100ml,静脉滴注,每日 1 次	多烯磷脂酰胆碱 10ml 加入 5% 葡萄糖盐水 100ml,静脉滴注,每日 1 次 + 基础治疗	1 个月	①②③④⑤

①总有效率;②AST 下降幅度;③ALT 下降幅度;④TG 下降幅度;⑤TC 下降幅度;⑥LDL 下降幅度;⑦BMI 下降幅度;⑧TBiL 下降幅度;⑨肝脏 B 超评分

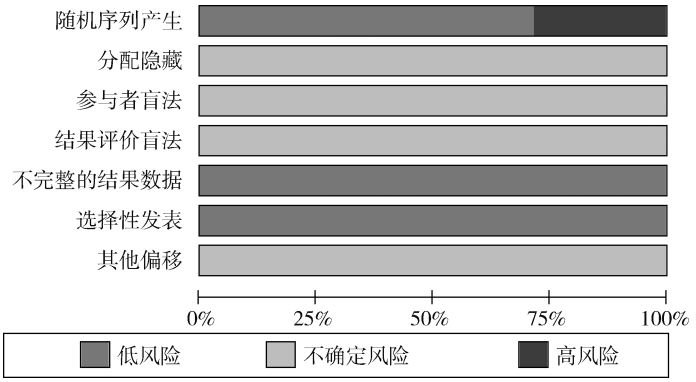

图 1　纳入文献的偏移风险

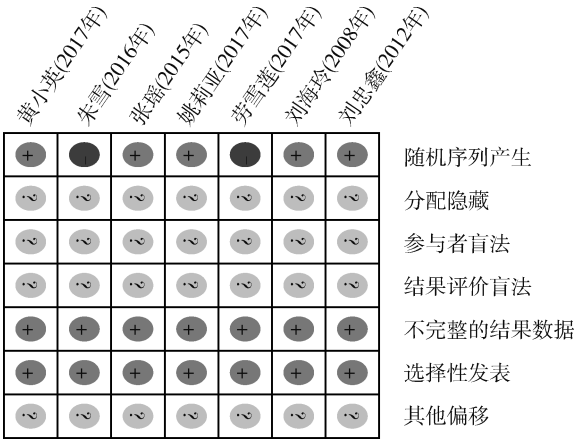

图 2　纳入文献的偏移风险总结

2. Meta 分析结果

(1)临床总有效率:临床总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。显效指临床症状消失,肝功能和血脂恢复正常,B 超显示肝实质回声正常,无并发症;有效指临床症状或体征好转,B 超显示脂肪肝呈轻度及以上好转,ALT、AST、TBil 较治疗前降低一半并小于正常上限的 2 倍,血脂略有好转,并发症显著减少;无效指未达到以上标准。7 个研究均报道了显效、有效、无效例数及总有效率[9~15]。异质性检验结果为 $P = 0.88$, $I^2 = 0\%$,无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示两组差异有统计学意义(RR = 1.27, 95% CI:1.17 ~ 1.37, $P = 0.000$),表明多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽能明显提高治疗 NASH 的总有效率,详见图 3。

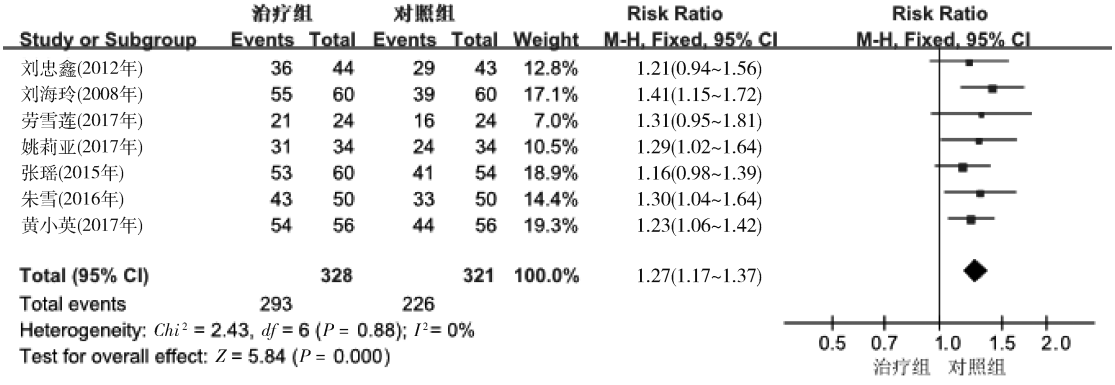

图 3　两组临床总有效率的 Meta 分析森林图

(2)AST:6 篇文献均报道了治疗前后 AST 水平的变化[10~15]。异质性检验结果为 $P=0.000$,$I^2=90\%$,有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。两组比较差异有统计学意义(MD = −17.04, 95% CI: −26.24 ~ −7.83, $P=0.000$),详见图 4。

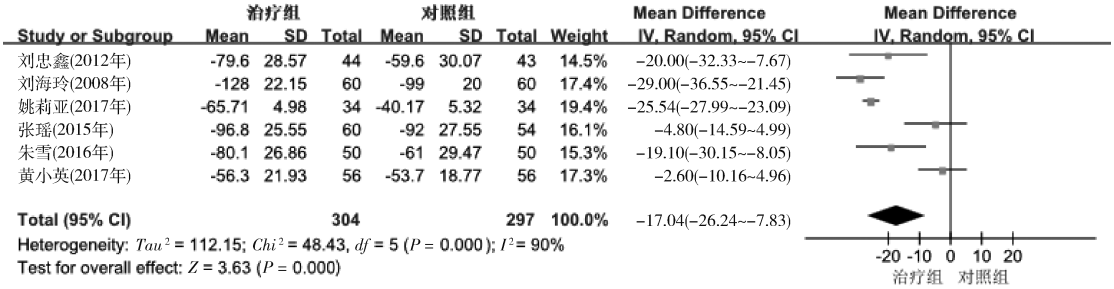

图 4 两组治疗 NASH 后 AST 比较的森林图

(3)ALT:7 篇文献均报道了治疗前后 ALT 水平的变化[9~15]。异质性检验结果为 $P=0.000$,$I^2=91\%$,有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示两组比较差异有统计学意义(MD = −15.47, 95% CI: −23.34 ~ −7.59, $P=0.000$),详见图 5。

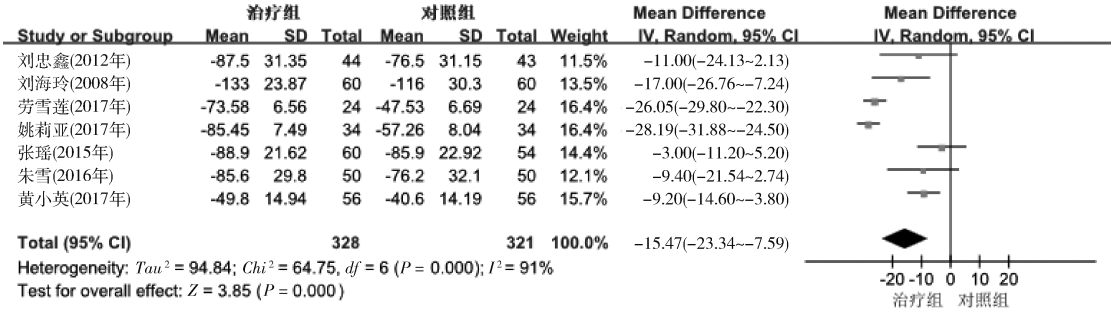

图 5 两组治疗 NASH 后 ALT 比较的森林图

(4)TG:6 篇文献均报道了治疗前后 TG 水平的变化[9, 10, 12~15]。异质性检验结果为 $P=0.030$,$I^2=60\%$,有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示两组比较差异有统计学意义(MD = −0.76, 95% CI: −1.03 ~ −0.49, $P=0.000$),详见图 6。

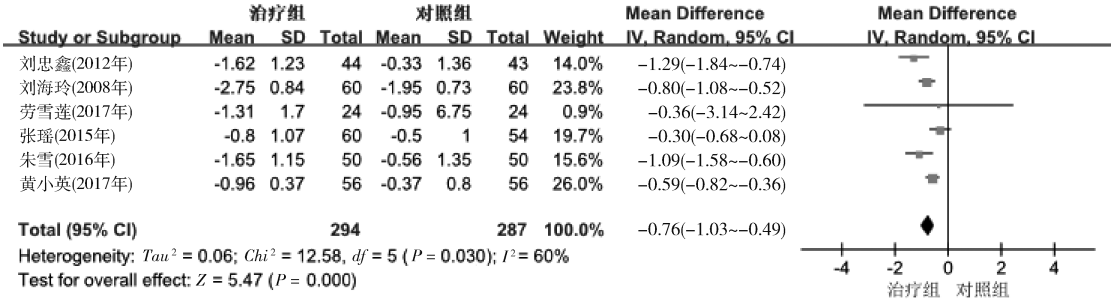

图 6 两组治疗 NASH 后 TG 比较的森林图

(5)TC:6 篇文献均报道了治疗前后 TC 水平的变化[9, 10, 12~15]。异质性检验结果为 $P=0.02$,$I^2=64\%$,有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。两组比较差异有统计学意义(MD = −0.68, 95% CI: −1.04 ~ −0.33, $P=0.000$),详见图 7。

(6)LDL:2 篇文献均报道了治疗前后 LDL 水平的变化[9, 10]。异质性检验结果为 $P=0.34$,$I^2=0$,无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。两组比较差异无统计学意义(MD = −0.06, 95% CI: −0.32 ~ 0.19, $P=0.620$),详见图 8。

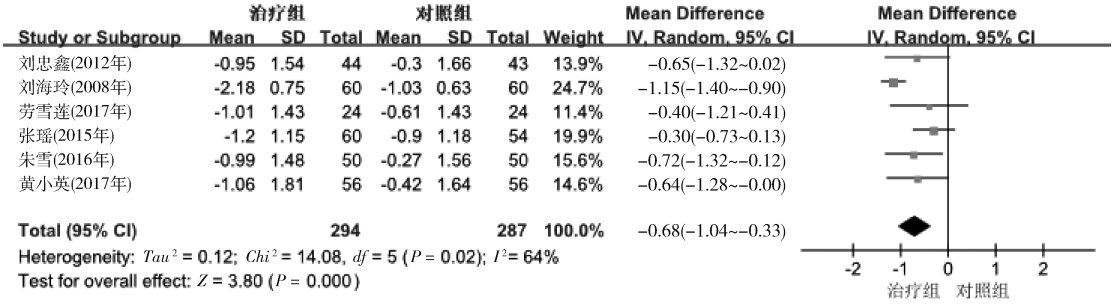

图 7　两组治疗 NASH 后 TC 比较的森林图

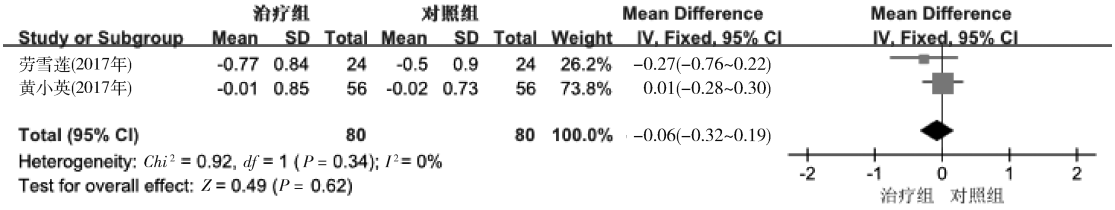

图 8　两组治疗 NASH 后 LDL 比较的森林图

(7)BMI:2 篇文献均报道了治疗前后 BMI 值的变化[12, 14]。异质性检验结果为 $P=0.13$, $I^2=56\%$, 有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。两组比较差异有统计学意义(MD = −1.67, 95% CI: −2.40 ~ −0.95, $P=0.000$),详见图 9。

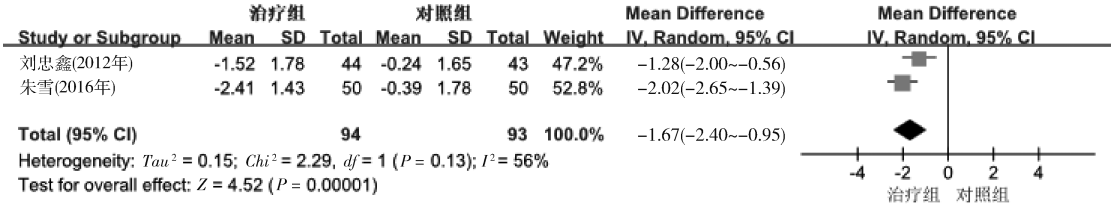

图 9　两组治疗 NASH 后 BMI 值比较的森林图

(8)TBiL:2 篇文献均报道了治疗前后 TBiL 水平的变化[10, 13]。异质性检验结果为 $P=0.05$, $I^2=75\%$, 有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。两组比较差异有统计学意义(MD = −6.58, 95% CI: −12.95 ~ −0.21, $P=0.040$),见图 10。

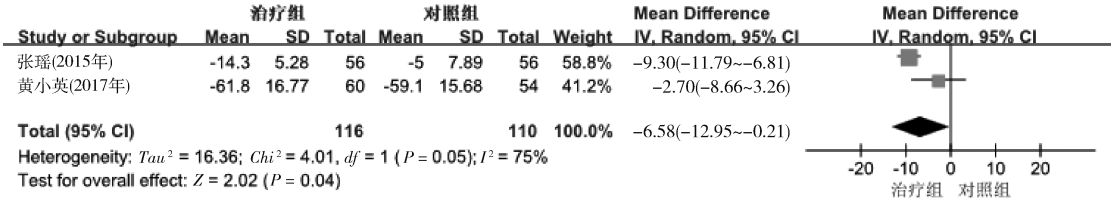

图 10　两组治疗 NASH 后 TBiL 比较的森林图

(9)肝脏 B 超评分:2 篇文献均报道了治疗前后肝脏 B 超评分的变化[12, 14]。异质性检验结果为 $P=0.40$, $I^2=0$,无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。两组比较差异有统计学意义(MD = −0.35, 95% CI: −0.47 ~ −0.23, $P=0.000$),详见图 11。

(10)其他:在这 7 篇文献中,只有黄小英的研究报道多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗 NASH 可升高患者高密度脂蛋白(HDL)水平,差异有统计学意义。而姚莉亚的研究报道多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽可减少患者血清促炎因子 IL-6 的水平,具有显著的增效作用。对于不良反应的发生,姚莉亚和张瑶的研究分别报道 2 例(5.88%)复

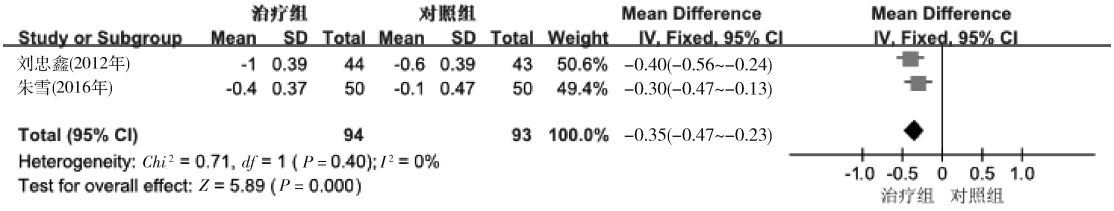

图 11 两组治疗 NASH 后肝脏 B 超评分比较的森林图

发,7 例(11.67%)出现轻度低热、头晕、皮疹等症状,其余文献未见不良反应的报道。

3. 偏倚分析:通过治疗组和对照组的临床总有效率进行漏斗图分析(图 12),以 RR 值为横坐标,logRR 值的标准误(standard error,SE)为纵坐标绘制漏斗图,结果显示倒漏斗图左右不完全对称,表明存在一定的发表偏倚,对合并效应量还是有一定的影响。不排除与部分文献纳入样本量过小、治疗药物多样性、疗程不一致以及阴性结果未发表在期刊上等因素有关。

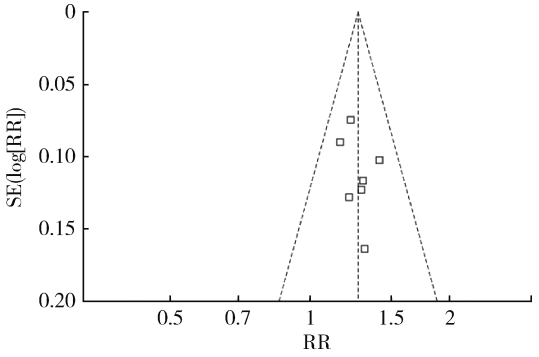

图 12 临床总有效率的 Meta 分析漏斗图

讨 论

随着人们饮食结构和生活习惯的改变,NAFLD 的发生率逐渐上升,已成为我国常见的慢性肝病之一。NAFLD 认为是与腹部肥胖、动脉高血压、T2DM 和血脂异常密切相关的代谢综合征(Mets)[16]。其发病机制主要为“二次打击”学说,第一次打击为胰岛素抵抗导致分解加速,血清和肝细胞内游离脂肪酸增多,在肝内形成脂质沉积[17];第二次打击为细胞因子介导的炎性反应、线粒体功能障碍加剧氧化应激脂质过氧化、持续过度细胞毒性使肝细胞凋亡,导致肝脂肪变性进展为 NASH。研究表明 NASH 与氧化应激、血脂异常、炎性反应、胰岛素抵抗、内皮功能障碍和脂肪因子异常分布等密切相关[18]。而血清学检测 TNF-α、IL-6、CRP、Pantraxin、Ferritin、SPEA、sRAGE、FGF-21、CBP 和 CK-18 可预测肝脏炎性反应的发生[19~21]。Ⅲ型肥胖的 NAFLD 患者随着肝功能的恶化,血清 25′(OH)Vit D 不足的发生率明显升高[22]。目前 NASH 的治疗主要集中在护肝、降酶、调脂、运动、饮食控制等方面。主要药物包括胰岛素增敏剂、抗氧化剂、肝细胞保护剂、调脂药物等,而保肝抗炎药物在 NASH 防治中的作用和地位至今仍有争议[23]。

纳入的 7 篇文献 Meta 分析结果显示,多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗 NASH,可明显提高临床总有效率,降低 TG、TC、AST、ALT、TBiL、BMI 和肝脏 B 超评分,差异有统计学意义,而 LDL 差异比较无统计学意义。可能与多烯磷脂酰胆碱具有调节肝脏能量平衡,恢复受损肝功能和酶活力,稳定胆汁,促进肝细胞再生和中性脂肪或胆固醇转化成容易代谢的形式等功能有关。以及还原型谷胱甘肽的清除自由基能力,抗脂质过氧化,稳定肝细胞膜,促进肝脏合成等作用有关[24,25]。但 Meta 分析 BMI、TBiL、LDL 及肝脏 B 超评分时,纳入的文献均仅有 2 篇,样本量过少,结论的可靠性存在争议。本研究通过全面搜索国内外权威的数据库,入选的文献仍为中文文献,且质量不高。劳雪莲和朱雪的研究随机分配方法按就诊顺序分配,分配方式不合理。刘忠鑫等[14]和刘海玲等[15]的研究只提到随机,未表明采用的具体方法,其余的文献均采用随机数字表法或随机数字生成器进行随机分配。纳入的所有文献未提及双盲及有无退出。在所有参与评价的指标中,除了肝脏 B 超评分不存在异质性,其余的文献均存在较大的异质性,且通过分析异质性来源仍不能消除。因此需要更多的文献来完善该系统评价。

综上所述,多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽比单用多烯磷脂酰胆碱或还原型谷胱甘肽治疗 NASH 具有更高的临床总有效率,更好的降脂疗效和改善肝脏生化指标,可明显降低 TG、TC、AST、ALT、TBiL 水平,以及降低患者的 BMI 和肝脏 B 超评分,但 LDL 差异无统计学意义。由于个别研究报道了不良反应的发生,因此在临床治疗中仍不能忽视。总之,多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽对 NASH 患者

的疗效和安全性仍需进一步更大样本、双盲的随机对照临床试验来验证。

参考文献

1 European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes(EASD), European Association for the Study of Obesity(EASO). EASL - EASD - EASO clinical practice guidelines for the management of non - alcoholic fatty liver disease[J]. Obes Facts, 2016, 9(2):65 - 90

2 李秀英, 袁平戈. 非酒精性脂肪性肝病是进展缓慢的非良性疾病[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(5):647 - 650

3 张震, 富文俊, 邢宇锋, 等. L - FABP/PPARα 信号通路与非酒精性脂肪性肝炎关系的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(8):98 - 100

4 Willy JA, Young SK, Mosley AL, *et al*. Function of inhibitor of Bruton's tyrosine kinase isoform α (IBTKα) in nonalcoholic steatohepatitis links autophagy and the unfolded protein response[J]. J Biol Chem, 2017, 292(34):14050 - 14065

5 Lefebvre P, Lalloyer F, Baugé E, *et al*. Interspecies NASH disease activity wholegenome profiling identifies a fibrogenic role of PPARα - regulated dermatopontin[J]. JCI Insight, 2017, 2(13):e92264

6 马燕花, 邱晓青, 师霞, 等. JNK/c - Jun 信号通路对非酒精性脂肪性肝炎脂性凋亡的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(9):1675 - 1679

7 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志:电子版, 2010, 2(4):43 - 48

8 Higgins J, Green S. (2010) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 5. 1. 0. The Cochrane Collaboration[M/CD]. (2018 - 01 - 09). Http:// handbook. cochrane. org.

9 劳雪莲. 48 例非酒精性脂肪性肝炎的临床治疗观察[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17):122 - 123

10 黄小英. 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性脂肪性肝炎 56 例的临床研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(9):114 - 117

11 姚莉亚. 还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效及其对患者血清 IL - 6 浓度的影响[J]. 海南医学, 2017, 27(8):1242 - 1244

12 朱雪. 还原型谷胱甘肽配合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(9):165 - 167

13 张遥, 王婧, 高珊珊. 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎随机对照试验[J]. 中国药业, 2015, 24(7):46 - 47

14 刘忠鑫, 陈东风. 多烯磷脂酰胆碱联合还原型谷胱甘肽治疗非酒精性脂肪性肝炎 87 例临床研究[J]. 当代医学, 2012, 18(9):19 - 20

15 刘海玲, 彭红侠, 苏海生, 等. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱易善复治疗非酒精性脂肪性肝炎 60 例[J]. 药品评价, 2008, 5(7):321 - 322

16 Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(43):9488 - 9505

17 王战波. 二甲双胍、双歧四联活菌片联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(7):108 - 109

18 Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State - of - the - art[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37):13306 - 13324

19 Oh H, Jun DW, Saeed WK, *et al*. Non - alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(3):327 - 335

20 He L, Deng L, Zhang Q, *et al*. Diagnostic value of CK - 18, FGF - 21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta - analysis[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:9729107

21 Wu G, Li H, Fang Q, *et al*. Complementary role of fibroblast growth factor 21 and cytokeratin 18 in monitoring the different stages of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):5095

22 Cordeiro A, Pereira S, Saboya CJ, *et al*. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and vitamin D nutritional status in extreme obesity[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2017, 2017:9456897

23 Drapkina OM, Deeva TA, Volkova NP, *et al*. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ter Arkh, 2014, 86(10):116 - 123

24 曾云波. 地衣芽胞杆菌与多烯磷脂酰胆碱联合治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效分析[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(1):5 - 7

25 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

(收稿日期:2018 - 01 - 09)
(修回日期:2018 - 01 - 17)

《医学研究杂志》专家论坛栏目约稿启事

《医学研究杂志》由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国内外公开发行的国家级医学学术刊物。本杂志为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。为进一步推广科学研究成果,扩大学术交流,《医学研究杂志》专家论坛栏目在此特向广大医学专家约稿。

来稿要求如下:论文第一作者为教授,博士生导师。文章内容为您所研究的某一领域的最新研究进展,来稿为综述形式,不必写中英文摘要。字数 5000 字左右,并附 200 字左右的个人简历,一并刊登。来稿请发送至编辑部电子信箱:yxyjzz@ imicams. ac. cn,请注明"专家论坛栏目约稿"及第一作者联系方式。专家论坛栏目稿件采用后不收版面费,论文发表后付给作者稿费。

《医学研究杂志》编辑部