

基于 SREBPs 靶点中药对非酒精性脂肪性肝病大鼠 治疗作用 Meta 分析*

陈冉¹, 王楠¹, 高诗慧¹, 刘阳^{2△}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110000; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: **目的** 本研究旨在通过 Meta 分析观察中药是否可以通过调控固醇调节元件结合蛋白(Sterol Regulatory Element Binding Proteins, SREBPs) 相关靶点治疗非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。**方法** 本文通过中国知网、万方数据库、维普网、PubMed 数据库、Embase 数据库检索相关文献进行分析。**结果** 纳入 18 篇文献, Meta 分析结果表明, 与模型组大鼠相比, 中药治疗组可以明显减少大鼠血清甘油三酯(TG)($P < 0.000\ 1$), 总胆固醇(TC)($P < 0.000\ 01$), 低密度脂蛋白(LDL-C)($P < 0.000\ 01$), ALT(丙氨酸氨基转移酶)($P < 0.000\ 01$), AST(天冬氨酸氨基转移酶)($P < 0.000\ 01$), HOMA-IR(胰岛素抵抗指数)($P < 0.000\ 01$), 抑制 SREBP-1c mRNA($P < 0.000\ 01$), 对高密度脂蛋白(HDL-C)($P = 0.06$)无明显作用。**结论** 本研究通过 Meta 分析发现中药可以通过调节 SREBP-1c 相关靶点降低 NAFLD 大鼠的血脂, 改善其肝功能, 进而治疗 NAFLD, 为指导临床应用药和中药制剂的研发提供药理学依据。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; SREBPs; 中药; Meta 分析

中图分类号: R256.43

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)05-0062-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.05.013

Meta-analysis of the Therapeutic Effect of Chinese Medicine Based on SREBPs Target in Non-alcoholic Fatty Liver Rats

CHEN Ran¹, WANG Nan¹, GAO Shihui¹, LIU Yang²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110000, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110032, China)

ABSTRACT: Objective The present study aimed to investigate whether Chinese medicine could treat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by regulating SREBPs related targets through Meta analysis. **Methods** This paper analyzed relevant literatures through China Knowledge Network, Wanfang database, Weipu.com, PubMed database and Embase database. **Results** 18 articles were included, Meta analysis showed that compared with model group, the Chinese medicine group could significantly reduce serum triglyceride (TG)($P < 0.000\ 1$), total cholesterol (TC)($P < 0.000\ 01$), low-density lipoprotein (LDL-C)($P < 0.000\ 01$), ALT(alanine aminotransferase)($P < 0.000\ 01$), AST(aspartate aminotransferase)($P < 0.000\ 01$), HOMA-I(insulin resistance index)($P < 0.000\ 01$), and inhibited SREBP-1c mRNA($P < 0.000\ 01$), while had no significant effect on high-density lipoprotein (HDL-C)($P = 0.06$). **Conclusion** This Meta analysis study found that Chinese medicine could reduce blood lipids, improve liver function and treat NAFLD in rat model by regulating SREBP-1c related targets, thus provide pharmacological basis for guiding the research and development of clinical drugs and traditional Chinese medicine preparations.

KEY WORDS: NAFLD; SREBPs; traditional Chinese medicine; Meta-analysis

收稿日期: 2019-10-11

* 基金项目: 沈阳市科技计划(19-112-4-032)

第一作者简介: 陈冉(1992-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 内分泌与代谢。

△通信作者: 刘阳, E-mail: liuyang_linda@163.com

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是导致慢性肝脏疾病最常见的原因, 全球发病率达 24%, 并有上涨趋势, 给世界各国带来沉重的经济负担^[1]。NAFLD 包括单纯脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎, 最终可能会进展为肝硬化或肝癌。但在过去的几十年里, NAFLD 的治疗并未得到临床医生的足够重视。目前 NAFLD 的治疗有 4 大途径^[2]: ①针对肝脂肪积累和由此产生的代谢紊乱治疗; ②抗氧化应激、炎症和损伤治疗; ③调节微生物菌群; ④抗纤维化治疗。尽管近年来针对 NAFLD 发病机制、治疗靶点或通路的研究逐渐兴起, 但用于临床治疗 NAFLD 的药物仍然很少。随着中医药研究的发展, 发现很多天然药物对 NAFLD 具有较好的治疗作用, 如白芍总苷、白藜芦醇已广泛应用于临床中。基于中药简便易取、多靶点、高效性、安全性较好等优势, 从天然药材中开发新的药物或利用现有的中药配方治疗 NAFLD 将会成为新的研究热点。

SREBPs 有三个亚型, SREBP-1c (固醇调节元件结合蛋白-1c) 是一个基础螺旋-环-螺旋亮氨酸家族的转录因子, 另两个亚型是 SREBP-1a 和 SREBP-2。通过 SREBPs 调节脂质代谢是许多生理病理过程的基础, SREBP-1a 和 SREBP-1c 主要调控脂肪酸代谢, SREBP-2 是胆固醇代谢的主要调控因子^[3]。SREBP-1c 被认为是一种节俭基因, 主要表达在肝脏和脂肪组织中, 诱导一系列参与葡萄糖利用和脂肪酸合成基因的表达, 通过调节脂质合成参与多种代谢病的发生发展过程, 是 NAFLD 一个重要的治疗靶点^[4]。SREBP-1c 的激活主要受胰岛素信号调节, 胰岛素通过复杂的级联反应调控 SREBP-1c 转录和翻译后水平, 从而激活 SREBP-1c 促使脂肪酸和 TG 的合成^[5]。因此, SREBP-1c 与胰岛素抵抗和脂质合成密切相关。肝脏中的脂肪酸主要来源于饮食、脂肪组织、肝脂质, 在人类肝脏中 80% 的脂肪酸来自脂肪组织, 而脂质生成只占 5%, 在胰岛素抵抗状态下, 脂质从头合成显著增加, 通过下调 SREBP-1c 的表达, 可抑制脂肪合成, 改善胰岛素抵抗^[6]。SREBP-1a 主要表达在脾脏和肠中, 有研究表明肝脏过表达 SREBP-1a 能增强胆固醇合成和脂肪酸合成相关基因的表达, 从而导致胆固醇和脂肪合成增多。而在小鼠中过表达 SREBP-2 主要引起胆固醇相关基因的表达增多^[7]。本文通过 Meta 分析系统评价中药对 SREBPs mRNA 的调控以及可能通过此靶点改善 NAFLD 的作用, 更好的指导

中药的临床开发和应用。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: ①实验对象: 大鼠, 造模方式为高脂饮食; ②干预措施: 对照组干预措施为中药 (单味药、中成药、中药复方、中药提取物); ③结局指标必须包含 SREBPs mRNA, 至少含 ALT、AST、TG、TC、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR 中一项指标; ④文献语言为中、英文; ⑥实验类型为随机对照研究 (RCT)。

1.2 文献排除的标准 ①对照组的干预措施使用了中药以外的药物; ②重复发表的文献或同一个研究数据重复使用发表的文献 (只保留一篇); ③非中、英文文献; ④文献的实验设计不严谨、实验数据无法提取或数据不完整; ⑤综述、个案、研究总结等;

1.3 结局指标 血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、HOMA-IR, 肝脏 SREBPs mRNA 表达水平。

2 方法

2.1 文献检索 使用计算机全面检索中国知网、万方数据库、维普网、Embase 数据库、PubMed 数据库, 纳入有关中药基于 SREBPs 相关通路干预 NAFLD 的 RCT 研究, 搜索时限为建库以来至 2019 年 8 月。用主题词联合自由词的检索策略进行检索, 中文检索词: 非酒精性脂肪肝病、中医药、SREBPs; 英文检索词: Traditional Chinese Medicine、SREBPs、Non alcoholic Fatty Liver Disease。英文检索方法见下框:

#1	Traditional Chinese Medicine[MeSH Terms]
#2	Chinese Traditional Medicine[Title/Abstract]
#3	Chinese Medicine, Traditional[Title/Abstract]
#4	Herbs, Medicinal[Title/Abstract]
#5	Medicinal Plant[Title/Abstract]
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Nonalcoholic Fatty Liver Disease[MeSH Terms]
#8	NAFLD[Title/Abstract]
#9	Nonalcoholic Steatohepatitides[Title/Abstract]
#10	Nonalcoholic Fatty Liver Disease[Title/Abstract]
#11	Fatty Liver, Nonalcoholic[Title/Abstract]
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	SREBPs[MeSH Terms]
#14	Sterol Regulatory Element-Binding Protein[Title/Abstract]
#15	Sterol Regulatory Element-Binding Protein[Title/Abstract]
#16	#13 OR #14 OR #15
#17	#6 AND #12 AND #16

框 1 文献检索框

2.2 文献筛选与提取 文献筛选和提取由两名研究员独立完成,通过初筛,阅读全文,交叉核对的原则进行文献筛选,如有分歧应由第 3 名研究者进行协商解决。首先通过阅读题目、摘要进行初筛,然后阅读全文确定纳入的文献,必要时联系原文献作者获取原始数据。资料提取内容包括:①纳入研究基本信息(作者,发表时间,题目等);②大鼠的特征与干预方法;③纳入的结局指标和数据;④偏倚风险评估指标。

2.3 文献质量评估 选择 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具对纳入的文献进行质量评价^[8],以“是”代表“低偏倚风险”,“否”代表“高偏倚风险”“不确定”代表“不确定偏倚风险”。

2.4 统计学分析 运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。本文纳入的文献数据为连续性变量,存在不同的计量单位,故采用标准化均数差及 95%可信区间来表示效应量。研究结果的异质性采用 I^2 检验来判定。当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,表示异质性较小,可采用固定效应模型进行数据合并与分析。当 $P\leq 0.1$ 和/或 $I^2\geq 50\%$,表示异质性较大,可采用随机效应模型进行分析。然后进行敏感性分析,排除可能存在的异质性来源,余下的进行固定效应模型分析,得出更稳定可靠的结果。对于不能合并的指标进行描述,并对结果进行分析讨论。在 RevMan 5.3 软件上绘制漏斗图来判定是否存在发表行偏倚。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 文献检索结果 经计算机初步检索共获得中文相关文献 244 篇,英文相关文献 89 篇,由于 SREBP-1a 和 SREBP-2 相关文献只有 1 篇无 Meta 分析价值,故不纳入研究,最终纳入 18 篇文献。文献筛选流程图见图 1。

3.2 纳入文献的基本特征和质量评价 文献基本特征见表 1。

文献方法学质量评价: 纳入的 18 篇文献设计类型均为随机对照试验(RCT),其中陈丽如^[23]采用随机数字表法进行分组,4 项研究^[14,18,24,25]采用体质量随机分组,其余均未提及具体随机方法。研究的结果数据完整,未发现存在明显高偏倚风险,结果见表 2。

3.3 统计学分析结果

3.3.1 其中有 18^[9-26]篇文献报道大鼠肝脏 SREBP-1c

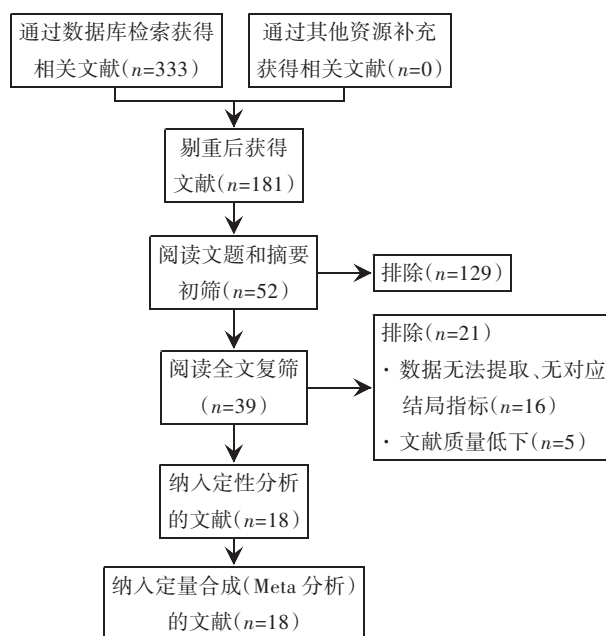


图 1 文献筛选流程图

mRNA 的变化,共包括 318 只大鼠,其中中药组 159 只,模型组 159 只,异质性检验结果显示: $\text{Chi}^2=45.74$, $P<0.000\ 01$, $I^2=77\%$,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示: $\text{SMD}=-3.07$, $95\% \text{CI}=[-3.85, -2.29]$, $P<0.000\ 01$,说明中药组与模型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 大鼠肝脏 SREBP-1c mRNA 的作用,结果见图 2。

3.3.2 其中有 17^[9-17,19-26]篇文献报道了 TG 的变化,共包括 318 只大鼠,其中中药组 159 只,模型组 159 只,异质性检验结果显示: $\text{Chi}^2=105.01$, $P<0.000\ 01$, $I^2=85\%$,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示: $\text{SMD}=-1.42$, $95\% \text{CI}=[-2.14, -0.71]$, $P<0.000\ 1$,说明中药组与模型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 大鼠 TG 的作用,结果见表 3。

3.3.3 其中有 15^[9-12,14-17,19-20,22-26]篇文献报道了 TC 的变化,共包括 278 只大鼠,其中中药组 119 只,模型组 139 只,异质性检验结果显示: $\text{Chi}^2=61.18$, $P<0.000\ 01$, $I^2=77\%$,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示: $\text{SMD}=-2.29$, $95\% \text{CI}=[-2.97, -1.60]$, $P<0.000\ 01$,说明中药组与模型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 大鼠 TC 的作用,结果见表 3。

表 1 纳入研究的基本特征

作者信息	大鼠特征	造模方式	干预措施	干预时间(w)	分组	例数(只)	检测指标
Shi LJ 2013 ^[9]	雄性 wistar 大鼠 185.64±15.29 g	高脂饮食	氧化苦参碱	8	模型组	8	①②⑤⑧
					治疗组 160mg/(kg·d)	8	
Wang S 2017 ^[10]	雄性 SD 大鼠 200-250g	高脂饮食	大黄素	12	模型组	10	①②③④ ⑤⑥⑧
					治疗组 160mg/(kg·d)	10	
Zhang J2012 ^[11]	雄性 SD 大鼠 160-180g	高脂饮食	虎杖苷	8	模型组	8	①②③④ ⑤⑥⑧
					治疗组 90mg/(kg·d)	8	
ZP Li 2015 ^[12]	雄性 SD 大鼠 150-180g	高脂饮食	山楂叶总黄酮	12	模型组	10	①②③④ ⑤⑥⑧
					治疗组 100mg/(kg·d)	10	
余 渊 2018 ^[13]	雄性 SD 大鼠 180~220 g	高脂饮食	玉米须总皂苷	8	模型组	10	①⑤⑥⑧
					治疗组 4 mg/(kg·d)	10	
姚红霞 2011 ^[14]	SD 大鼠 180-200g	高脂饮食	复方贞术调脂胶囊	8	模型组	10	①②③④ ⑤⑥⑦⑧
					治疗组 6g/(kg·d)	10	
孙蔚明 2014 ^[15]	雄性 SD 大鼠 160±20g	高脂饮食	红芪多糖	8	模型组	8	①②③④ ⑤⑥⑦⑧
					治疗组 150mg/(kg·d)	8	
张娜 2016 ^[16]	雄性 wistar 大鼠 250-280g	高脂饮食	十味降脂方	4	模型组	9	①②⑤⑥ ⑧
					治疗组 5.4g/(kg·d)	9	
张玉香 2016 ^[17]	雄性 SD 大鼠 150±20g	高脂饮食	清肝祛湿活血方	4	模型组	15	①②⑧
					治疗组 22.5g/(kg·d)	15	
杨丽丽 2011 ^[18]	Wistar 大鼠 140 ~ 160 g	高脂饮食	降脂颗粒	4	模型组	8	⑤⑥⑧
					治疗组 8 mL/(kg·d)	8	
王俐钧 2019 ^[19]	雄性 SD 大鼠 170±20 g	高脂饮食	茵杞调脂饮	8	模型组	20	①②⑤⑥ ⑧
					治疗组 4 g/(ml·d)	20	
王晓珂 2013 ^[20]	雄性 SD 大鼠 170-210g	高脂饮食	白藜芦醇	12	模型组	9	①②③④ ⑤⑥⑦⑧
					治疗组 250mg/(kg·bw)	9	
苏冬梅 2012 ^[21]	雄性 SD 大鼠 120±20g	高脂饮食	健脾疏肝方	4	模型组	10	①⑤⑥⑧
					治疗组 15.05g/(kg·d)	10	
贾亚敏 2016 ^[22]	雄性 SD 大鼠 180 -200 g	高脂饮食	富硒灵芝多糖	8	模型组	10	①②③④ ⑤⑥⑧
					治疗组 1.2g/(kg·d)	10	
陈丽如 2017 ^[23]	雄性 SD 大鼠 200±20g	高脂饮食	柴芪汤	8	模型组	8	①②③④ ⑤⑥⑧
					治疗组 5.67g/(kg·d)	8	
黄凯文 2015 ^[24]	雄性 SD 大鼠 200-220g	高脂饮食	鸡骨草提取物	6	模型组	10	①②③④ ⑧
					治疗组 5g/(kg·d)	10	
黄玉影 2016 ^[25]	雄性 SD 大鼠 170-210g	高脂饮食	荔枝核提取物	8	模型组	8	①②③④ ⑤⑥⑦⑧
					治疗组 1.48g/(kg·d)	8	
黄进 2013 ^[26]	雄性 SD 大鼠 200±20g	高脂饮食	疏肝健脾方	8	模型组	15	①②⑤⑥ ⑧
					治疗组 39.6g/(kg·d)	15	

注:检测指标:①血清 TG;②血清 TC;③血清 LDL-C;④血清 HDL-C;⑤ALT;⑥AST;⑦HOMA-IR;⑧肝脏 SREBP-1c mRNA

表 2 发表偏倚风险评估表

纳入研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
Shi LJ2013 ^[9]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Wang S 2017 ^[10]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
Zhang J2012 ^[11]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
ZP Li 2015 ^[12]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
余 渊 2018 ^[13]	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y
姚红霞 2011 ^[14]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
孙蔚明 2014 ^[15]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
张娜 2016 ^[16]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
张玉香 2016 ^[17]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
杨丽丽 2011 ^[18]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
王俐钧 2019 ^[19]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
王晓珂 2013 ^[20]	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y
苏冬梅 2012 ^[21]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y
贾亚敏 2016 ^[22]	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y
陈丽如 2016 ^[23]	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y
黄凯文 2015 ^[24]	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y
黄玉影 2016 ^[25]	U	U	U	U	U	Y	U	Y	Y	Y
黄进 2013 ^[26]	U	U	U	U	U	U	U	Y	Y	Y

注:①分配序列产生或应用是否充分;②各组基线是否相同;③分配隐藏是否充分;④ 实验过程中动物是否被随机安置;⑤ 是否对研究者施盲;⑥结果评价中动物是否经过随机选择;⑦是否对结果评价者采用盲法;⑧不完整的数据是否被报告;⑨研究报告是否与选择性结果报告无关;⑩是否不存在其他偏倚。Y:是;N:否;U:不确定。

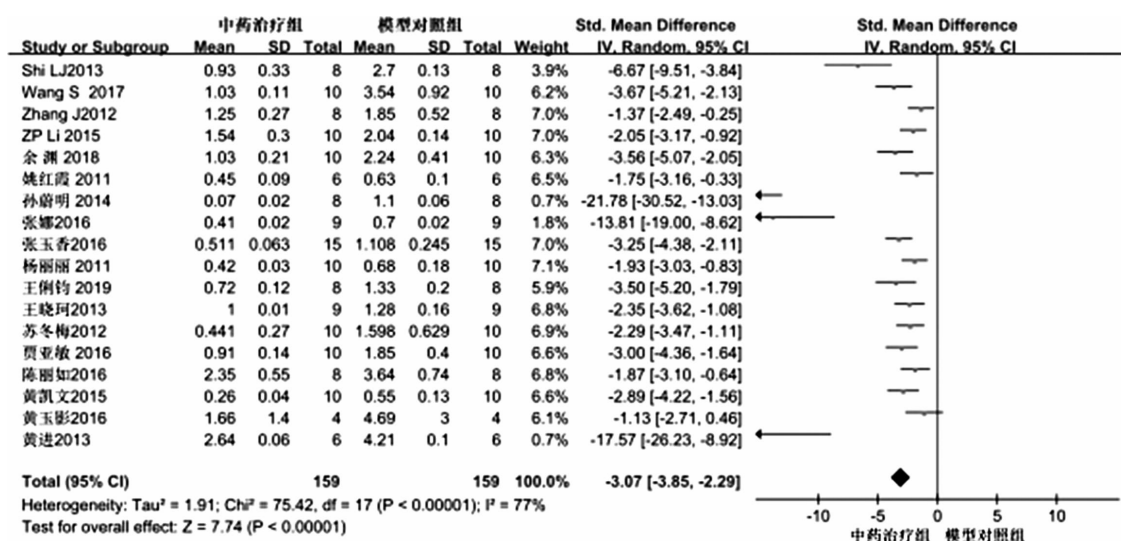


图 2 中药治疗组 vs 模型对照组 SREBP-1c mRNA 表达变化分析

3.3.4 其中有 9^[10-12,14-15,20,24-26] 篇文献报道了 LDL-C 的变化,共包括 162 只大鼠,其中中药组 81 只,模型组 81 只,异质性检验结果显示:Chi²=10.54,P=0.23,I²=24%,提示各研究之间异质性小,采用固定效应模

型合并效应量。结果显示:SMD= -1.86,95%CI= [-2.25,-1.47],P<0.000 01,说明中药组与模型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 大鼠 LDL-C 的作用,结果见表 3。

表 3 其它结局指标 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究	例数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
			I ²	P 值		SMD (95%CI)	P 值
血清 TG	17 ^[9-17,19-26]	318	85%	<0.00001	随机	-1.42(-2.14,-0.71)	<0.0001
治疗组 vs 对照组							
血清 TC	15 ^[9-12,14-17,19-20,22-26]	278	77%	<0.00001	随机	-2.29(-2.97,-1.60)	<0.00001
治疗组 vs 对照组							
血清 LDL-c	9 ^[10-12,14-15,20,24-26]	162	24%	0.23	固定	-1.86(-2.25,-1.47)	<0.00001
治疗组 vs 对照组							
血清 HDL-c	8 ^[10-12,14,20,24-26]	146	79%	<0.0001	随机	0.78(-0.02,1.58)	0.06
治疗组 vs 对照组							
血清 ALT	16 ^[9-16,18-23,25-26]	288	67%	<0.0001	随机	-1.94(-2.47,-1.41)	<0.00001
治疗组 vs 对照组							
血清 AST	15 ^[10-16,18-23,25-26]	272	82%	0.00001	随机	-2.47(-3.27,-1.67)	<0.00001
治疗组 vs 对照组							
HOMA-IR 指数	4 ^[14-15,20,25]	70	55%	0.09	随机	-2.40(-3.39,-1.41)	<0.00001
治疗组 vs 对照组							

3.3.5 其中有 8^[10-12,14,20,24-26]篇文献报道了 HDL-C 的变化,共包括 146 只大鼠,其中中药组 73 只,模型组 73 只,异质性检验结果显示:Chi²=33.56,P<0.000 1,I²=79%,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示:SMD= -0.78,95%CI= [-0.02,-1.58],P=0.06,说明中药组与模型组之间差异无统计学意义,提示中药对于 NAFLD 大鼠 HDL-C 无明显作用,结果见表 3。

3.3.6 其中 16^[9-16,18-23,25-26]篇文献报道了 ALT 的变化,共包括 288 只大鼠,其中中药组 144 只,模型组 144 只,异质性检验结果显示:Chi²=46.11,P<0.0001,I²=67%,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示:SMD= -1.94,95%CI= [-2.47,-1.41],P<0.000 01,说明中药组与模型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 大鼠 ALT 的作用,结果见表 3。

3.3.7 其中有 15^[10-16,18-23,25-26]篇文献报道了 AST 的变化,共包括 272 只大鼠,其中中药组 136 只,模型组 136 只,异质性检验结果显示:Chi²=78.06,P<0.000 01,I²=82%,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示:SMD= -2.47,95%CI= [-3.27,-1.67],P<0.000 01,说明中药组与模

型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 大鼠 AST 的作用,结果见表 3。

3.3.8 其中有 4^[14-15,20,25]篇文献报道了 HOMA-IR 的变化,共包括 70 只大鼠,其中中药组 35 只,模型组 35 只,异质性检验结果显示:Chi²=6.60,P=0.09,I²=55%,提示各研究之间异质性较大,采用随机效应模型合并效应量。结果显示:SMD= -2.4,95%CI= [-3.39,-1.41],P<0.000 01,说明中药组与模型组之间差异具有统计学意义,提示中药具有降低 NAFLD 改善胰岛素抵抗的作用,结果见表 3。

3.4 偏倚评价 以 SREBP-1c mRNA 为例对纳入研究的疗效及安全性进行漏斗图分析,结果显示漏斗图两侧分布不对称,提示可能存在发表偏倚,见图 3。

4 讨论

近年来针对 NAFLD 的研究备受关注,一方面由于饮食和生活方式改变,与肥胖相关的代谢性疾病如 NAFLD、2 型糖尿病、中风、心脏病等发病率越来越高。另一方面,慢性肝病的流行病谱已经由病毒性肝炎向 NAFLD 转变,NAFLD 已经成为最常见的慢性肝脏疾病^[27]。肝脏是葡萄糖和脂代谢的重要器官,因而 NAFLD 与 T2DM、中风、冠状动脉粥样硬化等代谢疾病有着许多共同的发病机制^[28]。NAFLD 被认为是慢

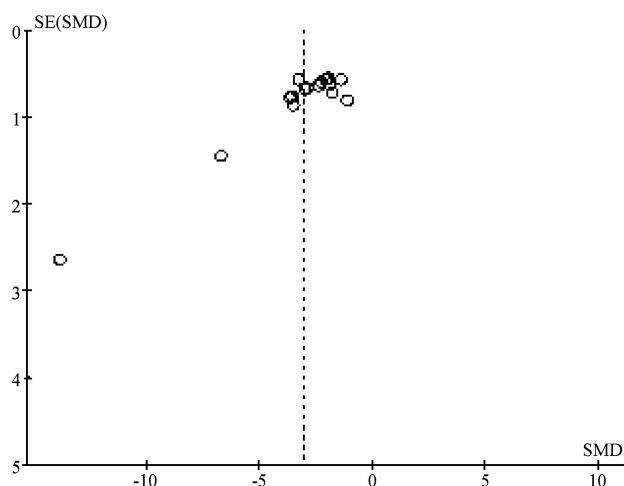


图 3 中药治疗组 vs 模型对照组 SREBP-1c mRNA 比较的漏斗图

性肝脏疾病和代谢疾病常见的前期疾病,因此有学者提出 NAFLD 应该借鉴 T2DM 多靶点联合治疗的管理模式,但是西医多靶点联合疗法十分有限^[29]。

中药多靶点、多效应及肝毒性小的特点有利于开发新的治疗 NAFLD 的药物。NAFLD 在中医学里属于“肝着”“肝癖”“胁痛”“肥气”“肝胀”“痞证”等范畴。近年来,中医学者对 NAFLD 病机的认识主要包括肝失疏泄,脾失健运,湿热内蕴,痰浊内结,瘀血阻滞等,其病理产物包括湿、痰、瘀。很多中医临床研究表明中医药治疗 NAFLD 具有良好效果,但是相关分子机制知之甚少,通过动物实验进行中药药理及分子机制探究在中药研究中占有重要地位。SREBPs 是针对 NAFLD 发病机制和治疗的一个重要研究热点,是肝脏脂质合成的主要调控因子,其中 SREBP-1c 在胰岛素抵抗的情况下明显增高,并且参与到内质网应激反应中。有研究表明在胰岛素抵抗的肥胖动物中,通过内质网应激可诱导 SREBP-1c 的水解,从而促进脂质合成导致肝脂肪变性^[30]。因此,SREBP-1c 作为抑制脂质合成的关键靶点在临床药物开发中具有重要研究价值。

本 Meta 分析结果显示,中药可明显抑制 NAFLD 大鼠肝脏中 SREBP-1c mRNA 的表达,降低血清 TG、TC、LDL 水平,并改善肝功,降低 ALT、AST 的表达,改善胰岛素抵抗。可以观察到中药通过 SREBP-1c 相关靶点改善大鼠 NAFLD,为治疗 NAFLD 中成药的开发和利用提供理论基础,并能更好的指导临床用药。

研究的局限性:①本文只纳入 SREBP-1c 相关的

研究数据,其它亚型研究数据较少无法进行 Meta 分析,可能会影响结果的稳定性和可靠性;②很多研究具体随机方法不明确,各组基线特征差异较大,未提及分配隐藏,未对研究者和结果评价者实施盲法,可能会出现偏倚风险;③漏斗图结果显示结果存在发表偏倚,可能与样本量小、部分文献数据无法提取等因素有关。

综上所述,研究结果显示中药可以通过调控 SREBP-1c 相关靶点治疗 NAFLD,改善血脂和肝功能,改善 NAFLD 所导致的胰岛素抵抗。

参考文献:

- [1] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018,15(1):11-20.
- [2] ROTMA N Y, SANYAL A J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2017,66(1):180-190.
- [3] CHENG C, DENG X, XU K. Increased expression of sterol regulatory element binding protein2 alleviates autophagic dysfunction in NAFLD [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018,41(4):1877-1886.
- [4] CZECH M P, TENCEROVA M, PEDERSEN D J, et al. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage [J]. Diabetologia, 2013,56(5):949-964.
- [5] PARK H Y, KANG H S, IM S S. Recent insight into the correlation of SREBP-mediated lipid metabolism and innate immune response [J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2018,61(3):R123-R131.
- [6] MOON Y A. The SCAP/SREBP pathway: a mediator of hepatic steatosis [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017,32(1):6-10.
- [7] EBERLÉ D, HEGARTY B, BOSSARD P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis [J]. Biochimie, 2004,86(11):839-848.
- [8] HOOIJMANS C R, ROVERS M M, VRIES R B, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies [J]. BMC Med Res Methodol, 2014,14:43.
- [9] SHI L J, SHI L, SONG G Y, et al. Oxymatrine attenuates hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease rats fed with high fructose diet through inhibition of sterol

- regulatory element binding transcription factor 1 (Srebf1) and activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha (Ppar α) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714 (1-3): 89-95.
- [10] WANG S, LI X, GUO H, et al. Emodin alleviates hepatic steatosis by inhibiting SREBP1 activity via the CaMKK-AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway [J]. *Hepatology Research*, 2016, 47(7): 683-701.
- [11] ZHANG J, TAN Y, YAO F, et al. Polydatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats by inhibiting the expression of TNF- α and SREBP-1c [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(4): 815-820.
- [12] LI Z, XU J, ZHENG P, et al. Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8 (10): 17295-17307.
- [13] 余渊, 程杰. 玉米须总皂苷对非酒精性脂肪肝病大鼠肝脏 PPAR γ 表达的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(4): 530-533.
- [14] 姚红霞, 郭姣, 唐春萍, 等. 复方贞术调脂胶囊对大鼠非酒精性脂肪肝病调脂保肝作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2074-2077.
- [15] 孙蔚明. 红芪多糖对大鼠非酒精性脂肪肝病的疗效及机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [16] 张娜. 十味调脂方对非酒精性脂肪肝病大鼠 SREBP-1c mRNA 表达的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [17] 史晓伟, 王一强, 张玉香, 等. 清肝祛湿活血方对非酒精性脂肪肝病大鼠 ERK1/2 磷酸化的影响 [J]. *中医研究*, 2018, 31(8): 68-71.
- [18] 杨丽丽, 王淼, 柳涛, 等. 降脂颗粒对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝 X 受体 α 和固醇调节元件结合蛋白 1c 表达的影响 [J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(9): 998-1004.
- [19] 王俐钧, 吕宝伟, 孙建光. 茵杞调脂饮对非酒精性脂肪肝病大鼠脂代谢影响的实验研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2019, 53(3): 93-99.
- [20] 王晓珂, 赵健亚, 刘天娥, 等. 白藜芦醇对大鼠非酒精性脂肪肝病的作用及机制研究 [J]. *毒理学杂志*, 2013, 27(6): 450-453.
- [21] 苏冬梅, 诸葛丽, 李健, 等. 健脾疏肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脂代谢分子网络的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(2): 91-99.
- [22] 贾亚敏, 武俊紫, 胡跃高, 等. 富硒灵芝多糖改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝病大鼠症状 [J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(9): 1193-1198.
- [23] 陈丽如, 张立平, 刘源, 等. 柴芪汤对非酒精性脂肪肝病大鼠固醇调节元件结合蛋白-1c 表达的影响 [J]. *西部中医药*, 2016, 29(12): 13-17.
- [24] 黄凯文, 吴菲, 李常青, 等. 鸡骨草对非酒精性脂肪肝病大鼠肝组织 SREBP-1c 表达的影响 [J]. *中药材*, 2015, 38 (11): 2368-2371.
- [25] 黄玉影, 李常青, 陈斯泰, 等. 荔枝核有效部位群对实验性非酒精性脂肪肝病的治疗作用及机制 [J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(3): 346-352.
- [26] 黄进. 疏肝健脾方药对 NAFLD 大鼠肝细胞、Kupffer 细胞 SREBP-1c 信号通路相关基因及蛋白表达的影响 [D]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [27] YOUNOSSI Z, HENRY L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1778-1785.
- [28] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 22-41.
- [29] ATHYROS V G, ALEXANDRIDES T K, BILIANOU H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk [J]. *Metabolism*, 2017, 71: 17-32.
- [30] FERRÉ P. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(Suppl. 2): 83-92.