

S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病的系统评价

白冰, 何清, 唐尉, 唐奇远, 黄珊 (深圳市第三人民医院 肝病科, 深圳 518112)

摘要: 目的 系统评价S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病的效果和安全性。方法 采用Cochrane系统评价方法, 检索Cochrane图书馆临床对照试验数据库、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、中文科技期刊数据库VIP、万方数据库等电子资料库。由2名评价者共同评价纳入研究的质量, 对同质研究进行Meta分析。结果 共纳入10个研究, 745例酒精性肝病患者。其中1篇文献采用随机数字法分组并实施盲法, 其余9篇文献未描述具体随机方法, 未实施盲法。所有文献均未描述分配隐藏方法。按测量指标和干预措施进行亚组分析: ①在降低ALT方面: 疗程为20天时, S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组与还原型谷胱甘肽+一般治疗组差异无统计学意义[WMD = -18.00, 95%CI (-38.36, -2.36)]; 疗程为4周时, S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组与门冬氨酸钾镁+多烯磷脂酰胆碱组差异无统计学意义[WMD = -8.39, 95%CI (-19.81, 3.02)]; 疗程为2年时, S-腺苷蛋氨酸组与安慰剂组差异无统计学意义[WMD = -7.30, 95%CI (-15.49, 0.89)], 其余各研究组均优于对照组, 差异有统计学意义; ②在降低AST方面: 疗程为4周时, S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组与门冬氨酸钾镁+多烯磷脂酰胆碱组差异无统计学意义[WMD = -8.39, 95%CI (-19.81, 3.02)]; 疗程为2年时, S-腺苷蛋氨酸组与安慰剂组差异无统计学意义[WMD = -7.40, 95%CI (-17.96, 3.16)], 其余各研究组均优于对照组, 差异有统计学意义; ③在降低GGT方面: 疗程为4周时, S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组与门冬氨酸钾镁+维生素C组差异无统计学意义[WMD = -20.10, 95%CI (-40.77, 0.57)]; 疗程为2年时, S-腺苷蛋氨酸组与安慰剂组差异无统计学意义[WMD = -8.70, 95%CI (-36.42, 19.02)], 其余各研究组均优于对照组, 差异有统计学意义; ④在降低TG方面: 研究组均优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = -1.04, 95%CI (-1.23, -0.85)]; ⑤在降低肝纤维化指标(PC III、HA)方面: 各研究组均优于对照组, 差异有统计学意义[分别为WMD = -127.00, 95%CI (-161.81, -92.19); WMD = -162.00, 95%CI (-226.10, -97.90)]; ⑥在生存率方面: Child-Pugh A级、Child-Pugh B级(Child-Pugh分级)酒精性肝硬化患者生存率研究组优于对照组, 差异有统计学意义[RR = 0.45, 95%CI (0.20, 1.00)]。结论 现有研究显示, S-腺苷蛋氨酸对酒精性肝病患者的ALT、AST、GGT、肝纤维化和TG的改善可能有效, 对Child-Pugh A级、Child-Pugh B级酒精性肝硬化患者生存率改善可能有效, 且无严重不良反应。但本系统评价所纳入的文献多为较低质量的小样本研究, 且用药时间不同, 因此无法进行总体的效应合并分析, 尚需更大量的文献支持。

关键词: S-腺苷甲硫氨酸; 肝疾病, 酒精性; 评价研究; 随机对照试验

S-adenosyl methionine treatment for alcoholic liver disease: a systematic review

BAI Bing, HE Qing, TANG Wei, TANG Qi-yuan, HUANG Shan (Department of Liver Diseases, Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness and safety of S-adenosyl methionine treatment for alcoholic liver disease. **Methods** We searched the Cochrane Database of Controlled Trials Register (CCTR), PubMed, EMBASE, the Chinese Biomedical Database (CBM), CNKI, Chinese Scientific and Technological Journal Database (VIP database) and Wanfang Database. Quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently, and disagreement, if any, was resolved by discussion. Meta-analyses were performed for homogeneous studies. **Results** Total of ten studies were involved, and 745 patients met the inclusion criteria. Only one study were centralized randomly by a number table, and performed blindly.

Other studies did not report randomized methods. Ten studies did not enforce allocation concealment and none of the trials performed blinding. Subgroup analyses were conducted based on the indexes measured and interventions. ①In terms of reducing ALT, no significant differences were noted between the S-adenosyl methionine + conventional therapy group and the reduced glutathione + conventional therapy group when the treatment course was 20 days [WMD = -18.0, 95%CI (-38.36, -2.36)], the S-adenosyl methionine + essential N group and potassium magnesium asparaginate + essential N group when the treatment course was 4 weeks [WMD = -8.39, 95%CI (-19.81, 3.02)], also for the S-adenosyl methionine therapy group and the placebo therapy group when the treatment course was 2 years [WMD = -7.3, 95%CI (-15.49, 0.89)]. Other studies showed that the study group was more effective than the control group. ②In terms of reducing AST, no significant differences were noted between the S-adenosyl methionine + essential N group and potassium magnesium asparaginate + essential N group when the treatment course was 4 weeks [WMD = -8.39, 95%CI (-19.81, 3.02)], also for the S-adenosyl methionine therapy group and the placebo therapy group when the treatment course was 2 years [WMD = -7.4, 95%CI (-17.96, 3.16)]. Other studies showed that the study group was more effective than the control group. ③In terms of reducing GGT, no significant differences were noted between the S-adenosyl methionine + reduced glutathione group and potassium magnesium asparaginate + Vitamin C group when the treatment course was 4 weeks [WMD = -20.10, 95%CI (-40.77, 0.57)]. No significant differences were noted between the S-adenosyl methionine therapy group and the placebo therapy group when the treatment course was 2 years [WMD = -8.7, 95%CI (-36.42, 19.02)]. Other studies showed that the study group was more effective than the control group. ④In terms of reducing TG, the treatment group was more effective than the control group [WMD = -1.04, 95%CI (-1.23, -0.85)]. ⑤In terms of reducing the index of hepatic fibrosis (PCIII, HA), the treatment group was more effective than the control group [WMD = -127, 95%CI (-161.81, -92.19), WMD = -162, 95%CI (-226.10, -97.90), respectively]. ⑥In terms of raising survival rate, the treatment group was more effective than the control group in patients with Child-Pugh A and B classification when the treatment course was 2 years.

Conclusions S-adenosyl methionine might be effective in normalizing transaminase levels, and improving hepatic fibrosis, blood fat. S-adenosyl methionine might be a promising drug in the treatment of alcoholic liver cirrhosis of patients with Child-Pugh A and B classification with no serious adverse effects. However, the overall effects cannot be pooled for analysis, more evidence is needed to support this finding.

Key words: S-adenosyl methionine; Liver diseases, alcoholic; Evaluation studies; Randomized controlled trial

酒精性肝病是由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病, 初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 严重酗酒时可诱发广泛肝细胞坏死甚至肝功能衰竭。酒精性肝病给人类健康带来极大威胁。重度饮酒者中80%以上有一定程度的脂肪肝, 其中10%~35%可发展为酒精性肝炎, 10%~20%可发展为肝硬化^[1]。20世纪60年代资料显示全世界死于肝硬化者每年至少有30万人, 其中由酒精中毒引起的比例在欧洲为42%, 美洲为66%, 亚洲约为10%。近年来, 随着我国饮酒人群的增多及饮酒量增大, 酒精性肝病的发病率呈逐年递增趋势^[2-4]。目前, 在我国所有肝病病例中, 酒精性肝病发病率仅次于病毒性肝炎, 居第二位^[5]。

酒精性肝病的治疗方法主要有戒酒、营养支

持及药物治疗。S-腺苷蛋氨酸是肝脏代谢过程中一个重要的中间产物, 其作为甲基供体和生理性巯基化合物的前体, 参与体内重要代谢反应, 可促进腺苷蛋氨酸依赖性膜磷脂的形成, 从而恢复生物膜的流动性, 使胆汁分泌和流动性增强; S-腺苷蛋氨酸还可促进内源性巯基的合成, 生成谷胱甘肽和胱氨酸等活性物质, 增强肝脏的解毒能力, 改善酒精所引起的肝损伤。在我国, 2010年的酒精性肝病诊疗指南将S-腺苷蛋氨酸作为治疗酒精性肝病的推荐用药^[6]。但Rambaldi等^[7]于2006年发表的一篇关于S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病的系统评价提示, 当时证据尚不足以证实S-腺苷蛋氨酸可使酒精性肝病患者获益, 也未提示明确不良反应, 同时, 该系统评价中无该药在中国患者中应用的相关数据, 因此很有必要对S-腺苷蛋

氨酸治疗酒精性肝病的系统评价进行更新和补充,以期对我国临床诊疗提供帮助和参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 所有随机对照试验(RCT)和半随机对照试验(quasi-RCT),无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 酒精性肝病(酒精性肝硬化、酒精性肝炎、酒精性脂肪肝)患者,性别、年龄、种族不限。诊断标准包括:①男性饮酒量 ≥ 40 g/d,女性饮酒量 ≥ 20 g/d,且连续饮酒 ≥ 5 年或2周内有大量饮酒史(≥ 80 g/d);②血清ALT、AST、AKP、GGT中至少两项指标升高;③经超声或CT证实有脂肪肝、肝硬化或慢性肝脏损害。具有以下任意一条的患者将被排除:①合并由肝炎病毒、自身免疫、代谢、遗传、药物及其他肝脏疾病所致肝功能损害者;②合并肝细胞癌的患者。

1.1.3 干预措施 试验组为S-腺苷蛋氨酸,对照组为接受安慰剂、不治疗、非特异性保肝治疗或其他保肝药治疗。S-腺苷蛋氨酸+非特异性保肝与非特异性保肝、S-腺苷蛋氨酸+其他保肝药与单用其他保肝药的随机试验也被纳入。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:肝脏生化指标(ALT、AST、GGT降低量)、血脂(TG)、肝纤维化指标(HA、PⅢ降低量)、病死率、肝移植发生率。次要指标:不良反应发生情况。

1.2 检索策略 电子检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库、CENTRAL、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、中文科技期刊数据库VIP、万方数据库。检索策略采取主题词检索与关键词检索结合的方式,中文以思美泰、腺苷蛋氨酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸和酒精性肝病、酒精性肝硬化、酒精性肝炎、酒精性脂肪肝为主题词和关键词进行检索。英文以Transmetil、ademetionine、Ademetionine 1, 4 -Butanedisulfonate、Alcoholic liver disease(s)、Alcoholic hepatopathy、Alcohol liver disease、Alcohol-induced liver disease为主题词和关键词进行检索。

1.3 纳入文献的方法学质量评价 由两名评价

员独立选择试验、提取资料,并致电原文献作者确定试验的具体实施过程,如遇分歧则通过讨论或由第3位研究者决定。文章采用Cochrane Reviewers' Handbook 5.0.25随机对照试验的质量评价标准,由两位研究者对每一篇符合纳入标准的文献进行方法学质量评价。

1.4 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0.25统计软件,用意向治疗分析的方法处理数据。计数资料使用RR及其95%CI,连续变量使用WMD及其95%CI为疗效分析统计量。若预合并研究间存在异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),寻找异质性原因如疗程、剂量、研究质量等,并采用亚组分析和敏感性分析进行处理;若未找到异质性的原因则采用随机效应模型进行Meta分析。若异质性过大($P \geq 0.1$, $I^2 > 75\%$)则放弃Meta分析只做一般的统计描述。反之,采用固定效应模型。缺失或失访病例的计数资料采用“最差情况”演示分析。潜在的发表偏倚采用“倒漏斗图”分析。

2 结果

2.1 纳入研究特征 初检出25篇文献,其中中文文献24篇、英文文献1篇。通过阅读文题和摘要,排除内容重复、普通综述、病例报告、动物实验、药理学、药代动力学等文献,共筛选出18个临床研究,其中有11篇中文文献,1篇英文文献。通过进一步阅读全文,排除非随机、治疗组干预措施不符合及不符合纳入标准的文献8篇,最终纳入10个RCT研究^[8-18]。研究地点在中国和西班牙,研究例数约50~123例,共计745例,其中试验组(S-腺苷蛋氨酸、S-腺苷蛋氨酸+一般治疗、S-腺苷蛋氨酸+其他护肝药)477例和对照组(安慰剂、一般治疗、其他护肝药)268例,其基本情况见表1。

2.2 纳入研究方法学质量评价 随机分配方法:10篇纳入文献中,1篇采用随机数字表法分配治疗组与安慰剂组^[8],其余9篇未注明随机分配方法。分配方案隐藏:1篇文章注明治疗组与安慰剂组均使用形色、气味、味道相同的口服片剂实施盲

表 1 纳入研究特征

研究	例数 (T/C)	干预措施			疗程	测量指标	不良 反应	方法学质量评估				
		常规治疗 组	S-腺苷蛋 氨酸组	联合S- 腺苷蛋 氨酸组				随机方 法	盲法	分配 隐藏	退出 /失 访	随访
郑亮 2006 ^[9]	80/27	门冬氨酸钾 镁20 ml, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 多 烯 磷 脂 酰 胆 碱 465 mg 静 脉 输 注, 每 日 1 次		S-腺苷蛋 氨酸 组 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 多 烯 磷 脂 酰 胆 碱465 mg 静 脉 输 注, 每 日 1 次	4周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT、 ALP、 ALB、 TBil)	未观 察	未描述	未描述	无	退出 1例 (原 因未 描 述)	无
王晓 2008 ^[10]	46/40	门冬氨酸钾 镁20 ml, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 多 烯 磷 脂 酰 胆 碱 465 mg 静 脉 输 注, 每 日 1 次		S-腺 苷 蛋 氨 酸 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 多 烯 磷 脂 酰 胆 碱465 mg 静 脉 输 注, 每 日 1 次	4周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT、 TBil、 PreA、DF 评 分)	未发 现明 确反 应, 治 疗后 前血 尿常 规电 质、 解、 功、 ECG 等 查无 显著 变	未描述	未描述	无	不清 楚	无
岳蓓 2010 ^[11]	44/38	一般护肝 药	S-腺苷蛋 氨酸 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 一 般 护 肝 药		2周 4周	① 症 状 (腹胀、 乏力、 纳差、恶 心); ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT、 ALP、 ALB、 TBil)	未观 察	未描述	未描述	无	不清 楚	无
朱肖鸿 2008 ^[12]	30/31	一般护肝 药	S-腺苷蛋 氨酸 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 一 般 护 肝 药		2周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT、 TBil)	未见 明显 不良 反应	未描述	未描述	无	不清 楚	无
岑柏春 2007 ^[13]	40/40	一般护肝 药	S-腺苷蛋 氨酸 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 一 般 护 肝 药		4周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT、 STB); ③ 血 常 规、尿 常 规、便 常 规、ECG、 腹部超 声	未见 明显 不良 反应	未描述	未描述	无	不清 楚	无

(续表)

表 1 纳入研究特征

研究	例数 (T/C)	干预措施			疗程	测量指标	不良 反应	方法学质量评估				
		常规治疗 组	S-腺苷蛋 氨酸组	联合S-腺 苷蛋氨酸 组				随机方 法	盲法	分配 隐藏	退出 /失 访	随访
李亚进 2010 ^[14]	43/37	还原型谷 胱甘肽 1.2 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 一 般 护 肝 药	S-腺苷蛋 氨酸 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 一 般 护 肝 药		20天	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT); ③ 肝 纤 维化指标 (PCIII、 HA)	未观 察	未描述	未描述	无	不清 楚	无
任晓君 2006 ^[15]	50/46	甘草酸二胺 150 mg, 静 脉 输 注, 每 日 1 次		S-腺 苷 蛋 氨 酸 1.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 谷 胱 甘 肽 1.2 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次	4周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 GGT); ③ 肝 脾 CT 比 值	未观 察	未描述	未描述	无	不清 楚	无
赵淑芳 2005 ^[16]	50/40	甘草酸二胺 150 mg, 静 脉 输 注, 每 日 1 次		S-腺 苷 蛋 氨 酸 1.0 静 脉 输 注 每 日 1 次; 谷 胱 甘 肽 1.2 g静 脉 输 注 每 日 1次	4周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 GGT、 TG)	治疗 组患 者个 别有 头痛、 面红、 心悸、 恶心、 口苦、 较轻 能耐 受	未描述	未描述	无	不清 楚	无
李振军 2004 ^[17]	32/31	门冬氨酸钾 镁30 ml, 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 维生 素 C 2.0 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次		S-腺 苷 蛋 氨 酸 组 1.0 静 脉 输 注, 每 日 1 次; 谷 胱 甘 肽 1.2 g, 静 脉 输 注, 每 日 1 次	4周	① 症状体 征; ② 肝 功 能 (ALT、 AST、 GGT、 TBil)	未见 明显 不良 反应	未描述	未描述	无	不清 楚	无

注: 例数 (T/C) 中, T表示试验组, C表示对照组

法。其余均未提及随机分配方案的隐藏。脱落和失访描述: 1篇文章提及脱落例数, 其余均无脱落和失访的描述。仅1个研究报道了长期随访结局即终点指标 (如病死率、肝移植发生率等)。

2.3 结果分析 纳入文献中1篇文献^[8]注明失访

例数并实施盲法, 采用随机数字表法分配治疗组与安慰剂组, 治疗组与安慰剂组均使用形色、气味、味道相同的口服片剂, 但是纳入患者进入研究的优先顺序未实施盲法。其余文献均未注明失访、丢失、脱落病例数, 未实施盲法, 未注明随

访,未报告随机分配方案隐藏的方法,具有选择偏倚的中度可能性及测量偏倚的高度可能性。此外,1篇文献报告了累计生存率(以总体病死率和肝移植发生率来衡量)。

2.3.1 ALT降低量

(1)S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组vs门冬氨酸+多烯磷脂酰胆碱组:治疗4周后,共纳入2个研究^[9,10],研究间无统计学异质性($P = 0.93$, $I^2 = 0$),结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = -8.39, 95%CI (-19.81, 3.02)],见图1。

(2)S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs一般治疗组:治疗2周后,共纳入2个研究^[11,12],研究统计了ALT降低量,两个研究间有统计学异质性($P = 0.0007$, $I^2 = 91\%$),无法合并,两个研究结果均显示治疗组优于对照组,且两组差异均有统计学意义,分别为[WMD = -33.6, 95%CI (-34.41, -32.79)], [WMD = -66.8, 95%CI (-85.95, -47.65)]。

治疗4周后,共纳入2个研究^[11,13],研究统计了ALT降低量,研究间无统计学异质性($P = 0.26$, $I^2 = 21\%$),结果显示两组差异有统计学意义[WMD = -16.91, 95%CI (-21.77, 12.05)],见图2。

(3)S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs还原型谷胱

甘肽+一般治疗组:治疗20天后,共纳入1个研究^[14],研究统计了ALT降低量,结果显示两组间差异无统计学意义[WMD = -18.00, 95%CI (-38.36, -2.36)]。

(4)S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组vs甘草酸二胺组:治疗4周后,共纳入2个研究^[15,16],研究间无统计学异质性($P = 0.94$, $I^2 = 0$),研究结果显示治疗组优于对照组,两组差异有统计学意义[WMD = -31.47, 95%CI (-45.26, -17.69)],见图3。

(5)S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组vs门冬氨酸钾镁+维生素C组:治疗4周后,共纳入1个研究^[17],结果显示治疗组优于对照组,两组差异有统计学意义[WMD = -15.3, 95%CI (-28.16, -2.44)]。

(6)S-腺苷蛋氨酸组vs安慰剂组:治疗2年后,共纳入1个研究^[8],结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = -7.30, 95%CI (-15.49, 0.89)]。

2.3.2 AST降低量

(1)S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组vs门冬氨酸+多烯磷脂酰胆碱组:治疗4周后,共纳入2个研究^[9,10],研究间无统计学异质性($P = 0.93$, $I^2 = 0$),结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = -8.39, 95%CI (-19.81, 3.02)],见图4。

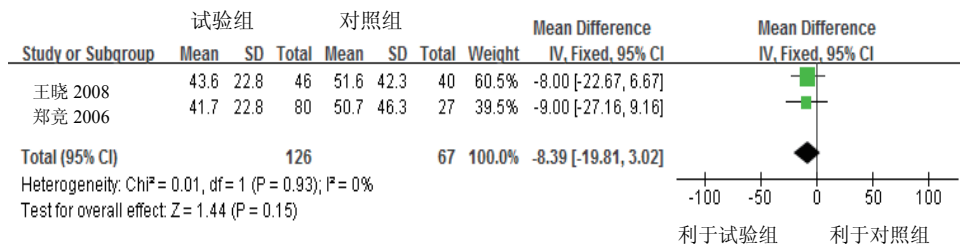


图1 S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组(试验组)与门冬氨酸+多烯磷脂酰胆碱组(对照组)治疗4周ALT降低量的Meta分析

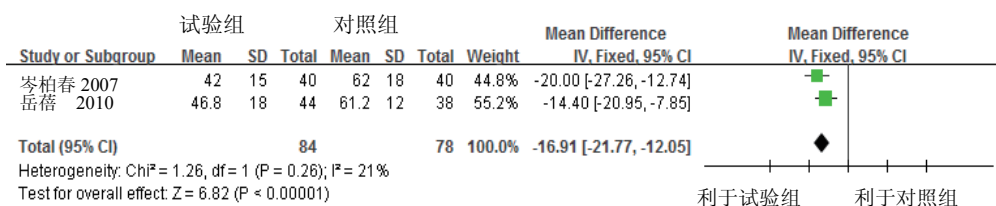


图2 S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组(试验组)与一般治疗组(对照组)治疗4周ALT降低量的Meta分析

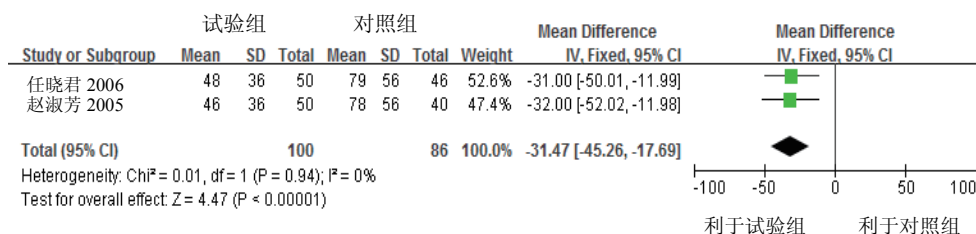


图3 S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组(试验组)与甘草酸二胺组(对照组)治疗4周ALT降低量的Meta分析

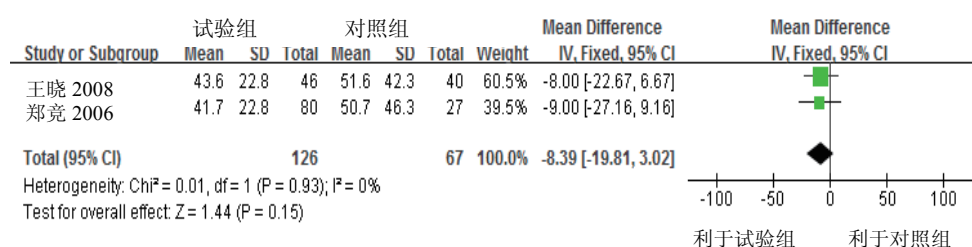


图4 S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组(试验组)与门冬氨酸+多烯磷脂酰胆碱组(对照组)治疗4周AST降低量的Meta分析

(2)S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs一般治疗组: 治疗2周后, 共纳入2个研究^[11,12], 研究统计了AST降低量, 两个研究间有统计学异质性 ($P = 0.0007$, $I^2 = 91\%$), 不能合并, 两个研究均显示治疗组优于对照组, 差异有统计学意义, 分别为 $[WMD = -33.60, 95\%CI (-34.41, -32.79)]$ 、 $[WMD = -66.80, 95\%CI (-81.95, -47.65)]$ 。

治疗4周后, 共纳入2个研究^[11,13], 研究统计了AST降低量, 两个研究间有统计学异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$), 不能合并, 均显示治疗组优于对照组, 差异均有统计学意义, 分别为 $[WMD = -10.20, 95\%CI (-10.46, -9.94)]$ 、 $[WMD = -95.50, 95\%CI (-112.29, -78.71)]$ 。

(3)S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs还原型谷胱甘肽+一般治疗组: 治疗20天后, 共纳入1个研究^[14], 研究统计了AST降低量, 结果显示治疗组优于对照组, 两组间差异有统计学意义 $[WMD = -32.00, 95\%CI (-56.87, -7.13)]$ 。

(4)S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组vs门冬氨酸钾镁+维生素C组: 治疗4周后, 共纳入1个研究^[17], 研究结果显示治疗组优于对照组, 两组差异有统计学意义 $[WMD = -31.30, 95\%CI (-48.54, -14.06)]$ 。

(5)S-腺苷蛋氨酸组vs安慰剂组: 治疗2年后, 共纳入1个研究^[8], 结果显示治疗组与对照组差异

无统计学意义 $[WMD = -7.40, 95\%CI (-17.96, 3.16)]$ 。

2.3.3 GT降低量

(1)S-腺苷蛋氨酸+多烯磷脂酰胆碱组vs门冬氨酸+多烯磷脂酰胆碱组: 治疗4周后, 共纳入2个研究^[9,10], 该研究统计了经治疗后GGT降低量, 由于两个研究间统计学异质性过大 ($P < 0.00001$, $I^2 = 95\%$), 无法合并。其中1项研究^[9]结果显示治疗组对GGT的改善优于对照组, 两组差异有统计学意义 $[WMD = -140.40, 95\%CI (-178.45, -102.35)]$ 。另1项研究^[8]结果显示, 治疗组与对照组差异无统计学意义 $[WMD = -6.90, 95\%CI (-51.38, -37.58)]$ 。

(2)S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs一般治疗组: 治疗2周后, 共纳入2个研究^[11,12], 研究统计了GGT降低量, 2个研究间统计学异质性过大 ($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$), 不能合并, 但均显示治疗组对GGT的改善优于对照组, 两组差异有统计学意义, 分别为 $[WMD = -13.20, 95\%CI (-14.01, -12.39)]$ 、 $[WMD = -130.70, 95\%CI (-149.10, -112.30)]$ 。

治疗4周后, 共纳入2个研究^[11,14], 研究统计了GGT降低量, 两个研究间有统计学异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 98\%$), 不能合并, 均显示治疗组优于对照组, 两组差异均有统计学意义, 分别为 $[WMD = -56.00, 95\%CI (-72.36, -39.64)]$ 、 $[WMD = -114.52, 95\%CI (-114.46, -113.42)]$ 。

(3)S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs还原型谷胱甘肽+一般治疗组:治疗20天后,共纳入1个研究^[14],研究统计了GGT降低量,结果显示治疗组优于对照组,差异有统计学意义[WMD = -28.00, 95%CI (-53.90, -2.10)]。

(4)S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组vs甘草酸二胺组:治疗4周后,共纳入2个研究^[15,16],研究间无统计学异质性($P = 0.55$, $I^2 = 0$),研究结果显示治疗组优于对照组,差异有统计学意义[WMD = -64.56, 95%CI (-70.98, -58.13)],见图5。

(5)S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组vs门冬氨酸钾镁+维生素C组:治疗4周后,共纳入1个研究^[17],结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = -20.10, 95%CI (-40.77, 0.57)]。

(6)S-腺苷蛋氨酸组vs安慰剂组:治疗2年后,共纳入1个研究^[8],结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = -8.70, 95%CI (-36.42, 19.02)]。

2.3.4 PCIII降低量 S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs还原型谷胱甘肽+一般治疗组:治疗20天后,共纳入1个研究^[14],研究统计了PCIII降低量,结果显示治疗组优于对照组,差异有统计学意义[WMD = -127.00, 95%CI (-161.81, -92.19)]。

2.3.5 HA降低量 S-腺苷蛋氨酸+一般治疗组vs还原型谷胱甘肽+一般治疗组:治疗20天后,共纳入1个研究^[14],研究统计了HA降低量,结果显示治疗组优于对照组,差异有统计学意义[WMD = -162.00, 95%CI (-226.10, -97.90)]。

2.3.6 TG降低量 S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组vs甘草酸二胺组:治疗4周后,共纳入1个研究^[16],研究结果显示治疗组优于对照组,差异有统计学意义[WMD = -1.04, 95%CI (-1.23, -0.85)]。

2.3.7 生存率(应用总体病死率和肝移植发生率来衡量) 治疗2年后,共纳入1个研究^[8],结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义[RR = 0.61, 95%CI (0.30, 1.25)]。同时,该研究对纳入患者进行了亚组分析,分析了纳入患者中Child-Pugh A级、Child-Pugh B级患者生存率,结果显示治疗组优于对照组,差异有统计学意义[RR = 0.45, 95%CI (0.20, 1.00)]。

2.4 不良反应 10个研究中有6个报道了不良反应发生情况,这6个研究^[8,10,12,13,16,17]观察了外周血象、尿常规、心电图、肾功能及消化道症状,发现4例恶心,1例腹泻,1例胃部灼热,未见其他明显异常改变。

3 讨论

酒精性肝病给人类健康带来极大威胁,且临床疗效并不尽如人意。S-腺苷蛋氨酸对酒精性肝病的改善及抑制酒精性肝病进一步进展的疗效评估,无论在基础和临床仍处于研究阶段。2006年发表的系统评价^[17]提示,当时的证据尚不足以证实S-腺苷蛋氨酸能使酒精性肝病患者获益,同时未发现严重不良反应。故本文对S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病的临床研究进行了再次检索,共检索到18个临床研究,其中10个研究符合本系统评价的纳入标准。

本系统评价纳入文献所采用的干预措施、结果测量时间与方法均存在差异,故依干预措施、结果测量时间不同进行亚组分析,但仍有效应量合并时存在统计学异质性问题,故考虑受以下因素的影响:①病程、平均年龄、男女性别比例以及转氨酶等生化指标基线在各研究间存在差异;②给药时间及给药剂量不统一;③是否及如何给予戒酒教育、饮食控制、体育锻炼等在各研究中

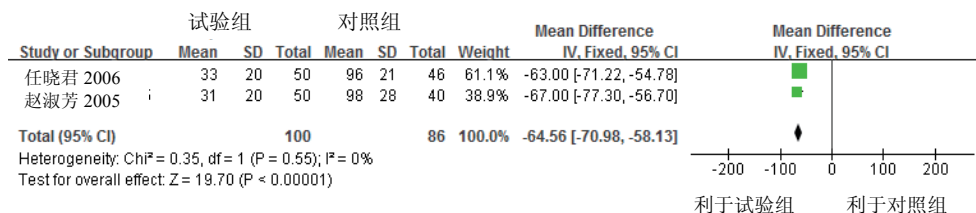


图5 S-腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽组(试验组)与甘利欣组(对照组)治疗4周GGT降低量的Meta分析

存在差异。

本系统评价所纳入的文献存在如下问题：①纳入研究多数质量不高：在纳入的10个研究中，仅1个研究说明采用随机数字表分组，治疗组与安慰剂组均使用形色、气味、味道相同的口服制剂实施盲法。其余试验均未具体描述随机方法，且无随机分配方案的隐藏，这些均可导致试验的选择性偏倚；②纳入研究样本量少：10个试验共纳入745例患者，因此该研究人群的代表性较差，可能会出现统计效能低下，最终使该系统评价结论的推广受限制；③纳入统计的许多指标（如转氨酶ALT、AST、GGT）存在异质性：经过对临床问题的分析，未能找到异质性的原因，推测可能与临床实践的具体实施中存在差异有关，但由于试验过少，未能进一步分析，故会影响该系统评价的可靠性；④所纳入的10个试验均多采用中间指标（如转氨酶、血脂、肝纤维化指标）：仅1个研究报道了长期随访结局即终点指标（如病死率，肝移植发生率等），无法判断整体疗效；⑤本评价仅检索到1篇英文随机对照研究，其余均为国内文献，可能造成分布偏倚。

我国2010年的酒精性肝病诊疗指南及2010年美国肝脏病学会酒精性肝病指南^[18,19]均把S-腺苷蛋氨酸作为推荐使用的治疗用药之一，但2006年发表的系统评价以及本研究更新后分析评价的相关文献均不能有力证实S-腺苷蛋氨酸能使酒精性肝病患者获益，同时也并未发现严重不良反应。因此，有必要在今后的临床研究中继续探讨，通过充分随机、充分实施分配隐藏、采用双盲、实施随访时间更长并以终点指标为主的高质量的研究来评价其有效性。

综上所述，S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病对转氨酶（ALT、AST、GGT）、肝纤维化、血脂（TG）的改善可能有效，对Child-Pugh A级、Child-Pugh B级酒精性肝硬化患者生存率改善可能有效，且无严重不良反应。但由于本系统评价纳入文献用药疗程、对照组选择不同，无法进行总体的效应合并分析。同时纳入文献存在选择性和

测量性偏倚的可能性，故可能影响结果的强度。在今后的工作中，尚需要开展设计更加严格的长期随访的大样本随机对照试验，以终点指标结合实验室检测指标进行临床疗效的评价，从而进一步确定S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病的临床应用价值。

参考文献

- [1] Sussman S, Dent CW, Skara S, et al. Alcoholic liver disease (ALD): a new domain for prevention efforts[J]. *Subst Use Missue*, 2002, 37: 1887-1904.
- [2] 厉有名, 陈卫星, 虞朝辉, 等. 浙江省酒精性肝病流行病学调查概况[J]. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11: 647-649.
- [3] 鲁晓岚, 陶明, 罗金燕, 等. 饮酒与肝病流行病学调查[J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10: 467-468.
- [4] 黄顺玲, 戴水奇, 张雪红, 等. 湖南省酒精性肝病流行病学调查概况[J]. *中国医师杂志*, 2005, 7: 426-427.
- [5] 傅希贤. 慢性病毒性肝炎的诊断与鉴别诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22: 386.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18: 167-170.
- [7] Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases (Review)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 4: CD002235.
- [8] Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial[J]. *J Hepatol*, 1999, 30: 1081-1089.
- [9] 郑竞. 易善复联合思美泰治疗酒精性肝病80例临床研究[J]. *福建医药杂志*, 2006, 28: 22-23.
- [10] 王晓. 腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝硬化临床疗效观察[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2008, 2: 49-50.
- [11] 岳蓓, 王志宏, 李明荣, 等. 腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝硬化[J]. *世界华人消化杂志*, 2001, 9: 729-730.
- [12] 朱肖鸿. 腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病疗效观察[C]. 第十次浙江省中西医结合肝病学术会议论文汇编: 45-47.
- [13] 岑柏春, 张谈. 思美泰治疗酒精性肝炎临床疗效观察[J]. *临床医学*, 2007, 27: 38-39.
- [14] 李亚进, 王倩晖. 思美泰治疗酒精性肝病疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2010, 1: 57-58.
- [15] 任晓君. 阿托莫兰思美泰治疗酒精性肝病疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2006, 21: 99.
- [16] 赵淑芳, 郭晓云, 贾继珍. 思美泰联合阿托莫兰治疗乙醇性脂肪肝疗效观察[J]. *中国误诊医学杂志*, 2005, 5: 3045-3046.
- [17] 李振军, 刘延英, 富新伟. 思美泰联合阿托莫兰治疗酒精性肝病疗效观察[J]. *黑龙江医学*, 2004, 11: 843-844.
- [18] O' Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic Liver Disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 307-328.
- [19] 田丽艳, 陆伦根. 2010年美国肝脏病学会酒精性肝病指南解读[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2011, 3: 33-35.

收稿日期: 2012-03-24