

BMJ Open Вплив біциклолу на біомаркери крові NAFLD: систематичний огляд та мета-аналіз

Ху Лі,1,2 Нан-Нан Лю,1 Цзун-Ген Пенг1,3

Цитовано: Li X, Liu N-N, Peng Z-Ji. Вплив біциклолу на біомаркери крові наFLD: систематичний огляд і мета-аналіз. BMJ Open

2020; 10: ce039700. DOI: 10.1136 /bmjopen-2020-039700

► Історія попередньої публікації та додаткові матеріали до цієї статті доступні в інтернеті. Для перегляду цих файлів відвідайте інтернет-журнал ([http://dx. doi. Org / 10.1136 / bmjopen-2020-039700](http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039700)).

Отримано 23.04.2020

Переглянуто 21 липня 2020 року

Прийнято до публікації 20 жовтня

2020 року

Анотації

Мета: Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є глобальною епідемією без ефективних терапевтичних засобів в клініці. Цей мета-аналіз був спрямований на оцінку ефективності проданого гепатопротектора біциклолу в поліпшенні біомаркерів крові у пацієнтів з НАЖХП.

Дизайн: Електронні бази даних шукали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), опубліковані до серпня 2020 року з використанням біциклолу для лікування NAFLD. Оцінювалися ризик упередженості, якість доказів та систематична помилка публікації. Біомаркери крові, включаючи аланінтрансаміназу (ALT), аспартатамінотрансфераза (АСТ), загальний білірубін (ТБІЛ), тригліцерид (ТГ) та загальний холестерин (ТС) були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення Review Manager V.5.3. Результати зі значною неоднорідністю ($I^2 \geq 75\%$) були розділені на підгрупу монотерапії біциклолом і підгрупу комбінованого лікування.

Результат: Нарешті, було включено дванадцять РКД за участю 1 008 пацієнтів. У групах, які отримували лікування біциклолом, не повідомлялося про серйозні побічні явища. Загальна ефективна частота втручання біциклолу при НАЖХП була значно вищою, ніж у контрольній групі. Зниження рівня АСТ (середня різниця (МД) - -15,20; на 95% ДІ -20,51 до -9,90; $I^2 = 74\%$), ТБІЛ (МД = -1,72; 95% ДІ -2,72 до -0,72; $I^2 = 0\%$) і ТС (МД = -0,52; 95% ДІ -0,70 до -0,34; $I^2 = 67\%$) лікувалися біциклолом були значно вище, ніж в контрольній групі. При високій неоднорідності ($I^2 \geq 75\%$) були проведені аналізи підгруп і виявлено значне зниження рівня АЛТ (МД = -34,07; 95% ДІ з -36,70 до -31,43; $I^2 = 0\%$) тільки в підгрупі монотерапії біциклолами, тоді як рівень ТГ (МД = -0,39; 95% ДІ -0,45 до -0,33; $I^2 = 0\%$) був знижений в підгрупі комбінованої терапії біциклолом.

Висновок: У дослідженні представлені докази монотерапії біциклолом та/або комбінованої терапії для покращення функції печінки та біомаркерів ліпідів крові у пацієнтів з НАЖХП. Це попереднє дослідження передбачає, що в майбутньому біциклол може стати альтернативним препаратом для лікування НАЖХП.

Ключові слова: біциклол; біомаркери крові; мета-аналіз; безалкогольні Жир Хвороби Печінка.

Сильні сторони та обмеження цього дослідження:

- Цей систематичний огляд першим дозволяє визначити вплив біциклолу на біомаркери крові ПАЦІЄНТІВ З безалкогольним жиром, хворобою печінки (НАФЛКП).
- Це дослідження надає попередні докази того, що біциклол може бути ефективним для лікування пацієнтів з НАФЛКП.
- Обмеженням цього метааналізу є низька якість існуючих досліджень, і результати цього дослідження застосовні лише перед Китаєм, оскільки біциклол не був затверджений в Європі та Північній Америці.

Введення

Неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) є найпоширенішим спектром захворювань печінки, як правило, починаючи від неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD) до неалкогольного стеатогепатиту (NASH). 1 Доброякісний і оборотний NAFLD просто характеризується надмірним відкладенням крапель ліпідів в гепатоцитах. в той час як NASH є більш агресивним станом, що характеризується запальними інфільтраціями, видимим пошкодженням клітин і можливим прогресуванням або супроводжується фіброзом і цирозом печінки. 2 NAFLD сильно пов'язаний з високою частотою метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (T2DM) і прогресуючі захворювання печінки. 3 Поточна поширеність НАЖХП у всьому світі становить до 25%, причому найвища поширеність становить 32% на Близькому Сході і 31% в Південній Америці, і навіть найнижча поширеність в Африка оцінюється в 14%. 4 Що ще гірше, вважається, що поширеність НАЖХП зростає у всьому світі. 5 Не існує міжнародно визнаних терапевтичних засобів для лікування НАЖХП, за винятком зміни способу життя. 6–8 Однак пацієнти, як правило, мають погану прихильність до цього важливого втручання. 9 Останнім часом в Індії схвалено лише один подвійний агоніст рецепторів α/γ рецепторів, активований проліфератором пероксисоми, сароглітазар магнію, для лікування НЕШ без цирозу. потенційні агенти, такі як агоністи фарнезоїдних X-рецепторів, інгібітори кінази 1, що регулюються сигналом апоптозу, та інгібітори хемокінових рецепторів CC типу 2/5, вступили в різні фази клінічних випробувань, але продемонстрували обмежені або навіть відсутні переваги. 12 Отже, нові або комплементарні препарати для лікування НАЖХП все ще терміново потрібні, і ця дилема може зберігатися тривалий час.

Біциклол, гепатопротекторний і протизапальний препарат, який був схвалений в Китаї з 2004 року, використовувався для лікування підвищеного рівня амінотрансфераз, викликаних різними формами хронічного гепатиту, головним чином в азіатських країнах, в той час як він не був схвалений в Європі та Північній Америці. 13 Він досить безпечний і придатний для тривалого (більше 6 місяців) перорального прийому. 13 Багато доклінічні експерименти на тваринах підтвердили його терапевтичний ефект при хімічному, імунологічному, жировому і медикаментозному ураженні печінки, а також при фіброзі печінки, викликаному лігуванням жовчні протоки, диметилнітросамін, бичачий сироватковий альбумін або чотирихлористий вуглець. 13–15 Детальні механізми біциклолу включають інгібування апоптозу гепатоцитів, стабілізацію мембран мітохондрій або гепатоцитів, уловлювання вільних радикалів, підвищення експресії антиоксидантних генів і зниження рівня перекису ліпідів. 14 16 Хоча гістологія печінки і MPT є високоточними для оцінки вміст жиру в печінці, 17 біомаркерів функції печінки та ліпідів крові, які в основному включають аланінтрансаміназу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), загальний білірубін (ТБІЛ), тригліцериди (ТГ) та загальний холестерин (ТК), зазвичай використовуються для оцінки тяжкості NAFLD і наступні порушення обміну речовин. 18 19 Відповідні клінічні та доклінічні дослідження показали потенційну терапевтичну роль біциклолу в НАЖХП, від 20 до 21, але його вплив на неінвазивні біомаркери крові у пацієнтів з НАЖХП не був точно підтверджений через Таким чином, цей мета-аналіз мав на меті довести вплив біциклолу на рівень біомаркерів крові у пацієнтів з НАЖХП шляхом синтезу клінічних даних з використанням монотерапії біциклолом окремо або в комбінації з іншими. препаратів для лікування НАЖХП, а також за попереднім прогнозом його клінічної ефективності в майбутньому.

Методи

Дані, включені в цей мета-аналіз, надійшли з раніше опублікованих клінічних випробувань, всі вони проводилися в Китаї. Протокол дослідження був підтверджений усіма авторами до збору даних. Наш протокол був зареєстрований на Міжнародній платформі зареєстрованих протоколів систематичного огляду та метааналізу (INPLASY). Реєстраційний номер - INPLASY202080017 (номер DOI: 10.37766 / inplasy2020.8.0017, <https://inplasy.com/inplasy-2020-8-0017/>). Ми використовували аналітичні методи, рекомендовані в Кокранівському довіднику систематичних оглядів втручань 22, і повідомили про це дослідження відповідно до контрольного списку "Бажані елементи звітності для систематичних оглядів та мета-аналізу".²³

Стратегія пошуку

Пошук досліджень до серпня 2020 року проводився в PubMed, Embase, Кокранівській бібліотеці та китайських базах даних, включаючи базу даних Китайської національної інфраструктури знань, базу даних WeiPu (VIP) китайських науково-технічних журналів та повнотекстову цифрову базу даних. Ключові слова для пошуку: ("Неалкогольна жирова хвороба печінки" АБО "НАЖХП" АБО "безалкогольна жирова печінка" АБО "безалкогольна жирова печінка" АБО "Неалкогольна жирова хвороба печінки" АБО "Неалкогольний стеатогепатит" АБО "Неалкогольний стеатогепатит") І ("біцикллол" АБО "4,4'-бі- (1,3- бензодіоксол) -5- карбонова кислота, 5' - (гідроксиметил) -7,7'-диметокси-, 'метиловий ефір' АБО '6-метоксикарбоніл-6-гідроксиметил-2,3, 2', 3'-біс (метилендіокси) -4,4'-диметоксибіфеніл') без інших обмежень (додаткові онлайн-методи). Подальші дослідження шукали вручну в Google Scholar і в довідкових списках для відповідних Стаття.

Критерії включення та виключення

Критеріями включення були наступні: (1) рандомізовані контрольовані дослідження (РКД); (2) пацієнти чоловічої та жіночої статі з діагнозом NAFLD, ускладнений T2DM або без нього, відповідно до відповідних настанов; (3) Середній базовий рівень ALT вище 90 U/L (у 2~3 рази вище верхньої межі нормальних значень) становить 24.з рівнем TG від 2,5 ммоль/л до 5 ммоль/л; і (4) статті, опубліковані англійською або китайською мовами. Критеріями виключення були (1) доклінічні дослідження, неклінічні дослідження; (2) Дослідження пацієнтів з ураженням печінки, викликаним лікарськими засобами, вірусами, алкоголем, аутоімунністю, первинним біліарним холангітом, декомпенсацією печінки, зляжисними новоутвореннями або генетикою; (3) дослідження за участю менше 20 суб'єктів у кожній групі або тривалість лікування менше 4 тижнів; і (4) дослідження без достатніх експериментальних даних, таких як звіти про випадки, огляди, тези конференцій або відсутність достатніх біохімічних заходів.

Заходів

Група монотерапії біциклолом (експериментальна група) порівнювалася з групами, які отримували втручання у спосіб життя (LSI) або інший препарат як монотерапію (контрольна група). Біцикллол у комбінації з іншим препаратом (експериментальна група) порівнювали з відповідним препаратом (контрольна група). Інші потенційні фактори, такі як LSI, повинні були бути узгоджені між двома групами.

Показники ефективності

Були зафіксовані показники функції печінки (рівні АЛТ, АСТ і ТБІЛ) і ліпідні показники крові (рівні ТГ і ТК). Побічні явища, антропометричний параметр, індекс маси тіла (ІМТ) і загальний ефективний бал, який визначався як співвідношення учасників, які досягли значного зниження рівня біомаркерів крові (зниження рівня ТК > 10% і ТГ > 20%) і параметрів зниження жиру в печінці) і параметри зниження жиру в печінці в В-моделі УЗД серед учасників, включених у відповідні дослідження.

Вилучення даних та оцінка якості

Показники результатів з усіх включених досліджень були незалежно вилучені та перевірені двома авторами (HL та NNL) для забезпечення точності даних. Якість РКД, які були віднесені до "високий ризик", "низький ризик" або "деякі проблеми" для кожного пункту також були незалежно оцінені двома рецензентами за допомогою переглянутого Інструменту оцінки ризиків кокранівських упереджень. 25 Усі розбіжності були вирішені шляхом обговорення.

Аналіз даних

Для аналізу даних використовувалося програмне забезпечення Review Manager V.5.3. 26 або 27 або і комбінована середня різниця (MD) з відповідними 95% ДІ оцінювалися для бінарних результатів і неперервних результатів відповідно. Неоднорідності оцінювалися за допомогою статистичних даних χ^2 і I². 26 Коли результат був рівномірним (I² < 50% і P > 0,10), використовувалася модель фіксованих ефектів, і

використовувалася модель випадкових ефектів, коли результат вважався неоднорідним ($50\% \leq I^2 < 75\%$). Коли спостерігалася значна неоднорідність (до 75%), проводилися підгрупові аналізи за даними монотерапії біциклолом і комбінованої терапії, а якщо підгрупа 2 все ще перевищувала 75%, то описові результати були. Статистична значимість відмінностей між експериментальною і контрольною групами була встановлена на рівні $P < 0.05$. Систематична похибка публікації оцінювалася тільки для порівнянь крайніх з п'ятьма дослідженнями за допомогою воронкоподібного графа, а її симетрія оцінювалася за допомогою Регресійні тести Egger з використанням програмного забезпечення Stata V.12.0. Значна систематична видавнична помилка була визначена як $p < 0.100$. 28 Класифікація доказів для ключових порівнянь здійснювалася з використанням підходу, описаного робочою групою з класифікації рекомендацій, оцінки, розробки та оцінки. 22-х років

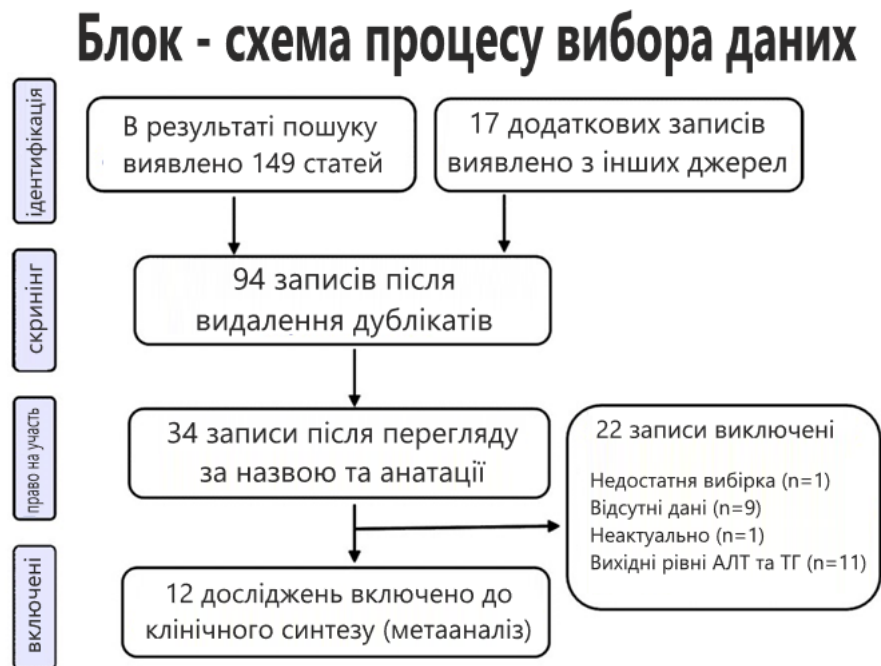
Участь пацієнтів та громадськості

Пацієнти і громадськість до цього огляду не були залучені.

Результати

Вибір дослідження

Повна блок-схема процесу вибору даних показана на рисунку 1. Спочатку було проведено пошук 166 записів, а після другого винятку збережено 94 записи. Потім ми провели 34 дослідження після перевірки назви та анотації, з яких були виключені огляди, звіти про випадки, експерименти на тваринах та дослідження з несумісними втручаннями та фокусом досліджень. Після перегляду всього тексту ми виключили дослідження без відповідні зразки, біохімічні показники та вихідні рівні АЛТ і ТГ. Також було виключено одне неактуальне дослідження, яке включало пацієнтів з алкогольною жировою хворобою печінки. Нарешті, було включено 12 досліджень, опублікованих китайською мовою.



Hu Li et al. *BMJ Open* 2020;10:e039700

BMJ Open

©2020 by British Medical Journal Publishing Group

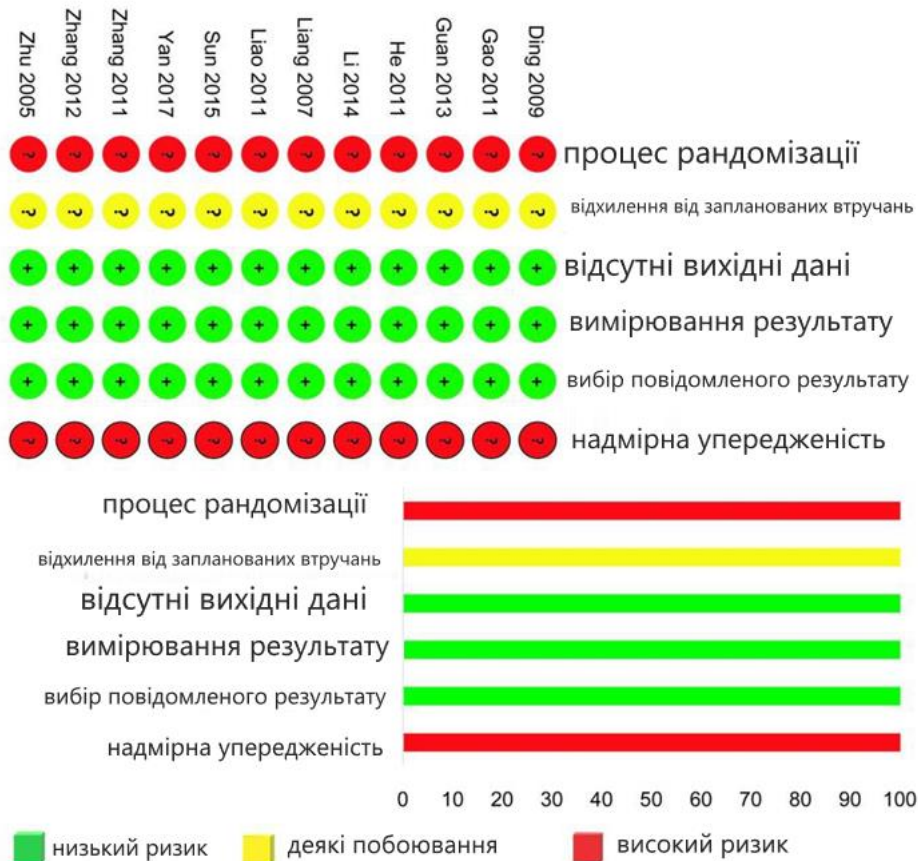
Малюнок 1. Блок-схема процесу вибору даних. АЛТ, аланінтрансаміназа; ТГ, тригліцерид. Характеристика, оцінка якості та упередженість публікації включених досліджень.

1. Хакартеристика вклучених досліджень

Дослідження	Експеримент	Контроль	Intervention		Дозування Біциклола	Тривалість	Несприятливі випадки		
			Experimental	Контроль			Група дослідження	Контроль	
Liao ²⁹	30	30	Bicyclol	Vitamin C	50 mg, three times a day	12 тижнів	①③④⑤⑦⑧	ніхто	ніхто
Liang ³⁰	45	38	Bicyclol	UDCA	25~50mg, три раза в день	24 тижнів	④⑥⑦⑧	–	–
Zhu ³¹	36	29	Bicyclol	Silymarin	25~50mg, три раза в день	24 тижнів	①④⑥⑦⑧	–	–
Yan ³²	30	30	Bicyclol	DGEC	50 mg, три раза в день	4 тижнів	④⑤⑦⑧	ніхто	ніхто
Zhang ³³	60	60	Bicyclol	LSI	25mg, три раза в день	24 тижнів	②④⑥⑦⑧	–	–
Gao ³⁴	25	25	Bicyclol+PPC	PPC	25~50mg, два раза в день	6 тижнів	③④⑤⑥⑦	Втрата ваги	ніхто
Ding ³⁵	42	30	Bicyclol+PPC	PPC	25~50mg, два раза в день	6 місяців	④⑤⑥⑦⑧	Втрата ваги	ніхто
He ³⁶	47	35	Bicyclol+PPC	PPC	25~50mg, три раза в день	6 місяців	③④⑥⑦⑧	ніхто	ніхто
Li ³⁷	50	50	Bicyclol+metformin	Metformin	25mg, два раза в день	6 місяців	②④⑤⑦⑧	–	–
Zhang ³⁸	42	42	Bicyclol+metformin	Metformin	25~50mg, два раза в день	6 місяців	②④⑤⑦⑧	ніхто	Nausea, poor
Sun ³⁹	76	76	Bicyclol+metformin	Metformin	25mg, два раза в день	6 місяців	②④⑤⑦⑧	–	–
Guan ⁴⁰	4	40	Bicyclol+silibinin	Silibinin	50mg, два раза в день	2 тижнів	①④⑤⑦⑧	ніхто	ніхто

① Загальні ефекти ②BMI: ③побічні ефекти ④ALT: ⑤AST: ⑥TBIL: ⑦TG: ⑧TC.

Характеристика вклучених досліджень представлена в таблиці 1. Всі дослідження проводилися в Китаї і публікувалися з 2005 по 2017 рік, а розмір вибірки коливався від 50 до 152 (в середньому 81). Загальний розмір вибірки становить 1008 осіб, з яких 523 пацієнти в лікувальній групі і 485 учасників контрольної групи. Базові значення результатів для пацієнтів двох груп не відрізнялися.



Малюнок 2. Оцінка якості вклучених досліджень. Якість рандомізованих контрольованих досліджень була оцінена як "високий ризик", "низький ризик" або "деякі проблеми" по кожному пункту незалежно від двох рецензентів відповідно до останнього переглянутого Інструменту оцінки ризиків кокранівських упереджень.

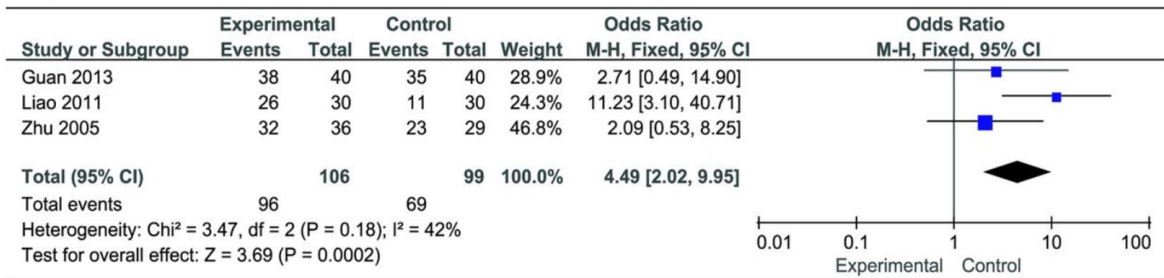
Тести воронкоподібних графіків Еггера (онлайн додаткова цифра S1) для первинних результатів не виявили значного зміщення публікацій серед біомаркерів крові AST (8 досліджень, $p = 0,964$), TC (11 досліджень, $p = 0,567$) і TBIL (6 досліджень, $p = 0,485$). Однак ALT (12 досліджень, $p = 0,027$) і ТГ (12 досліджень, $p = 0,004$) показали значну систематичну похибку публікації. Ми висунули гіпотезу про те, що неоднорідність досліджень була основним визначальним фактором, і були проведені аналізи підгруп.

Ефект і безпека лікування біциклолами у пацієнтів з НАЖХП

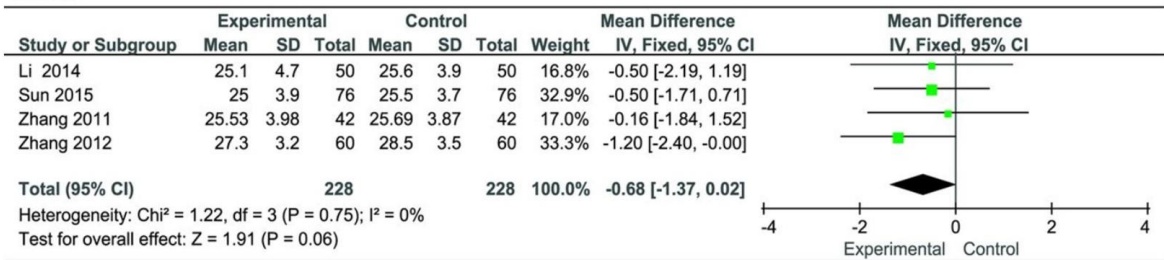
Спочатку оцінювали терапевтичний ефект і безпеку біциклолу при НАЖХП. Як показано на рисунку 3, зміни ІМТ і загальна ефективна швидкість поліпшення жирової хвороби печінки не показали неоднорідності: $I^2 = 0\%$, $p = 0,75$ і $I^2 2,42\%$, $p = 0,18$ відповідно. Двісті п'ять пацієнтів з трьох Дослідження були включені в аналіз загальної ефективної оцінки, і 456 пацієнтів з чотирьох досліджень були включені в аналіз ІМТ. Модель з фіксованими ефектами виявила підвищену загальну ефективну частоту (загальна ефективна частота: OR = 4,49; 95% впевненості інтервал з 2, 02 до 9, 95; $p = 0, 0002$), але не зробив істотного впливу на ІМТ (ІМТ: МД = -0, 68; 95% ДІ -1, 37). до 0,02; $p = 0,06$) в групі біциклолів порівняно з контрольною групою. Не повідомлялося про побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювота та діарея, або головний біль у групі лікування біциклолом у включених дослідженнях (табл. 1).

Влияние Бициклола на общую эффективную скорость и ИМТ у пациентов с НАЖБП. Для анализа данных использовалось программное обеспечение Review Manager V.5.3.

A. Total effective rate



B. BMI



Hu Li et al. *BMJ Open* 2020;10:e039700

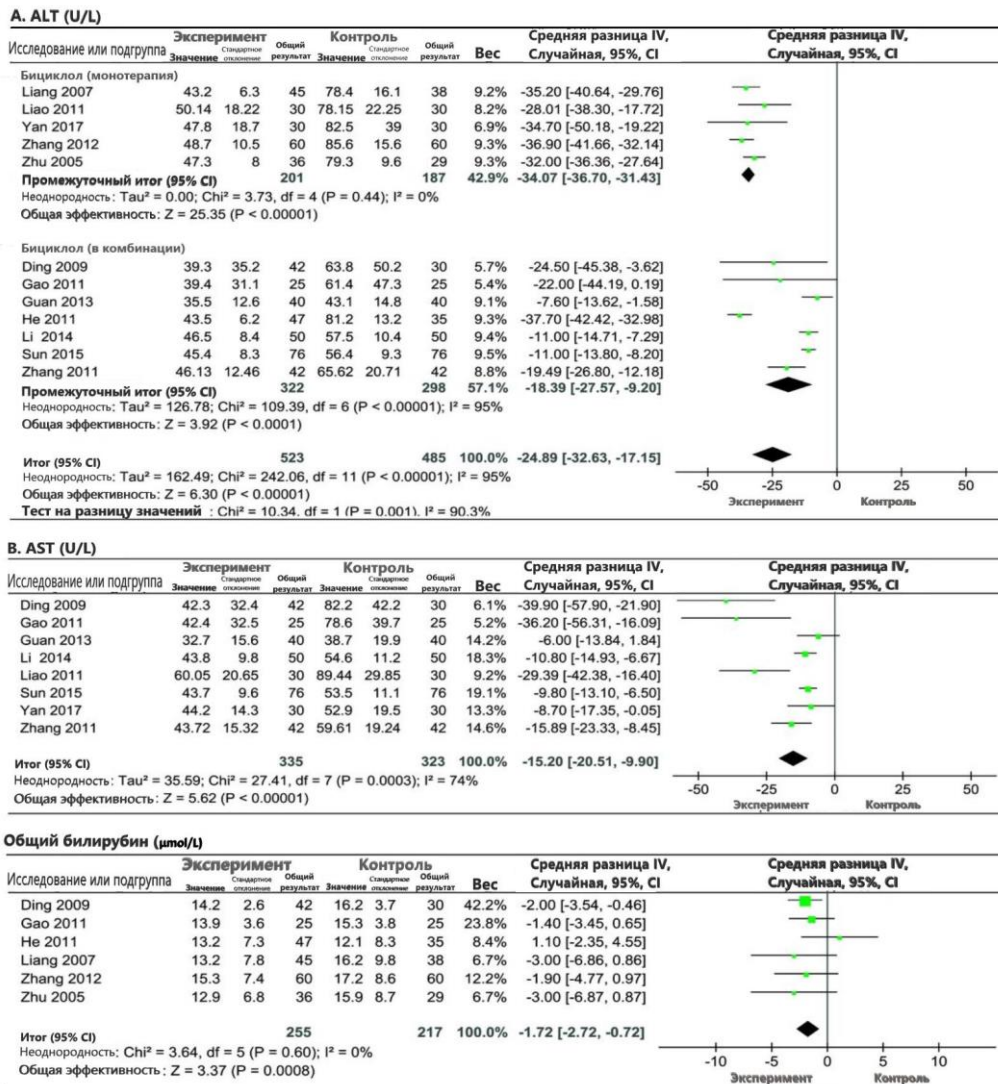
©2020 by British Medical Journal Publishing Group



Малюнок 3. Вплив біциклолу на загальний ефективний показник і ІМТ у пацієнтів з NAFLD. Для аналізу даних було використано програмне забезпечення Review Manager V.5.3. ОР з його 95% довірчим інтервалом оцінювався для загального ефективного показника. Середня різниця (MD) з її 95% довірчим інтервалом оцінювалася для ІМТ. Неоднорідності оцінювалися за допомогою статистики χ^2 і I^2 . $I^2 < 50\%$ і $p > 0,10$ вважалися однорідними, і використовувалася модель фіксованих ефектів. $p < 0.05$ вважався статистично відмінним між експериментальною та контрольною групами. ІМТ, індекс маси тіла; НАЖХП, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Вплив біциклолу на біомаркери функції печінки у пацієнтів з НАЖХП

Рівні АЛТ в сироватці крові були зареєстровані в 12 дослідженнях. У цих дослідженнях взяли участь 1 008 пацієнтів, з яких 523 пацієнти в групі лікування і 485 пацієнтів в контрольній групі. Спостерігався високий рівень статистичної неоднорідності рівнів АЛТ при $I^2 \geq 75\%$ і $p < 0,00001$. Таким чином, ми далі розділили ці дослідження на підгрупу монотерапії біциклолом і підгрупу комбінованого лікування біциклолами відповідно до схеми прийому препаратів, що застосовуються в експериментальній групі. Рівні АЛТ в підгрупі монотерапії біциклолом, які аналізувалися за допомогою моделі випадкових ефектів, були значно знижені в порівнянні з рівнями у відповідній контрольній групі (АЛТ У/л: МД = -34,07; 95% ДІ -36,70 до -31,43; $p < 0,00001$). Однак значна неоднорідність спостерігалася в підгрупі комбінації біциклолу з $I^2 \geq 295\%$ і $p < 0,00001$. Таким чином, ми провели описовий аналіз і показали, що біциклол з більшою ймовірністю знижує рівень АЛТ у всіх семи дослідженнях при застосуванні в поєднанні з іншими препаратами (рис. 4А).



Малюнок 4. Вплив біциклолу на рівні АЛТ, АСТ і ТПІЛЬ у пацієнтів з НАЖХП. Для аналізу даних використовувалося програмне забезпечення Review Manager V.5.3. Середня різниця (МД) з її 95% довірчим інтервалом оцінювалася для безперервних результатів. Неоднорідності оцінювалися за допомогою статистики χ^2 і I^2 . Параметр АЛТ був значно неоднорідним ($I^2 \geq 75\%$ і $P < 0,10$), і був проведений підгруповий аналіз (А); параметр АСТ вважався неоднорідним ($50\% \leq I^2 < 75\%$), і використовувався

модель випадкових ефектів (В); параметр TBIL був однорідним ($I^2 < 50\%$ і $p > 0,10$) і моделлю фіксованих ефектів (С). $p < 0,05$ вважався статистично відмінним між експериментальною та контрольною групами. АЛТ, аланінтрансаміназа; АСТ, аспартатамінотрансфераза; НАЖХП, неалкогольна жирова хвороба печінки; TBIL, загальний білірубін.

Рівні АСТ у сироватці крові були зареєстровані у восьми дослідженнях за участю 658 пацієнтів, у тому числі 335 та 323 учасників експериментальної та контрольної груп відповідно. Гетерогенність спостерігалася для рівнів АСТ, з I^2 від 2 до 74% (рис. 4В). Модель з випадковими ефектами продемонструвала, що зниження рівня АСТ було значним у пацієнтів з НАЖХП, які отримували біциклोल як монотерапію та комбіновану терапію (АСТ у / л: МД = -15,20; 95% ДІ -20,51 до -9,90; $p < 0,00001$).

Сироваткові рівні TBIL були виявлені в шести дослідженнях за участю 472 учасників, з 255 і 217 пацієнтами в експериментальній і контрольній групах відповідно (рис. 4С). Серед шести досліджень спостерігалася відмінна однорідність, при $I^2 = 0\%$ і $p = 0,60$, а модель фіксованих ефектів показала, що біциклोल значно знижував рівень TBIL у пацієнтів з NAFLD (TBIL $\mu\text{mol/L}$: МД = -1,72; 95% СІ -2,72 до -0,72; $p = 0,0008$).

Вплив біциклолу на біомаркери ліпідів крові у пацієнтів з НАЖХП

Дванадцять досліджень повідомили про рівні ТГ. У цих дослідженнях взяли участь 1 008 пацієнтів, з яких 523 пацієнти в лікувальних групах і 485 пацієнтів в контрольних групах. Високий рівень статистичної неоднорідності спостерігався для рівнів ТГ, при $I^2 = 90\%$ і $p < 0,00001$, тому був проведений підгруповий аналіз. Підгрупа комбінації біциклолів не показала неоднорідності при $I^2 = 0\%$ і $p = 0,89$, і це значно знизило рівень ТГ у пацієнтів з НАЖХП в порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію іншими препаратами, яка була проаналізована за допомогою моделі випадкових ефектів (ТГ ммоль / л: МД = -0,39; 95% р < 0 00001). Значна неоднорідність спостерігалася в підгрупі монотерапії біциклолом з $I^2 = 295\%$ і $p < 0,00001$. Описовий аналіз показав, що монотерапія біциклолом з більшою ймовірністю знижує рівень ТГ у всіх п'яти дослідженнях монотерапії (малюнок 5А).

А. TG (mmol/L)

Исследование или подгруппа	Эксперимент		Контроль		Общий результат	Вес	Средняя разница IV, Случайная, 95%, CI	Средняя разница IV, Случайная, 95%, CI
	Значение	Стандартное отклонение	Значение	Стандартное отклонение				
Бицикллол (монотерапия)								
Liang 2007	1.7	0.2	45	2.2	0.1	38	10.4%	-0.50 [-0.57, -0.43]
Liao 2011	2.04	0.29	30	2.95	0.4	30	8.9%	-0.91 [-1.09, -0.73]
Yan 2017	1.7	0.3	30	1.9	0.4	30	8.9%	-0.20 [-0.38, -0.02]
Zhang 2012	1.9	0.3	60	2.2	0.5	60	9.4%	-0.30 [-0.45, -0.15]
Zhu 2005	1.58	0.1	36	2.38	0.2	29	10.3%	-0.80 [-0.88, -0.72]
Промежуточный итог (95% CI)			201			187	47.8%	-0.54 [-0.77, -0.32]
Неоднородность: $\text{Tau}^2 = 0.06$; $\text{Chi}^2 = 79.27$, $df = 4$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 95\%$ Общая эффективность: $Z = 4.81$ ($P < 0.00001$)								
Бицикллол (в комбинации)								
Ding 2009	2.69	0.62	42	3.07	0.86	30	5.8%	-0.38 [-0.74, -0.02]
Gao 2011	2.65	0.54	25	3.21	0.88	25	5.2%	-0.56 [-0.96, -0.16]
Guan 2013	2.4	1	40	2.6	1.1	40	4.5%	-0.20 [-0.66, 0.26]
He 2011	1.7	0.2	47	2.1	0.2	35	10.2%	-0.40 [-0.49, -0.31]
Li 2014	1.35	0.44	50	1.75	0.47	50	8.9%	-0.40 [-0.58, -0.22]
Sun 2015	1.34	0.43	76	1.74	0.46	76	9.5%	-0.40 [-0.54, -0.26]
Zhang 2011	1.38	0.45	42	1.66	0.61	42	8.0%	-0.28 [-0.51, -0.05]
Промежуточный итог (95% CI)			322			298	52.2%	-0.39 [-0.45, -0.33]
Неоднородность: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 2.30$, $df = 6$ ($P = 0.89$); $I^2 = 0\%$ Общая эффективность: $Z = 12.08$ ($P < 0.00001$)								
Итог (95% CI)			523			485	100.0%	-24.89 [-32.63, -17.15]
Неоднородность: $\text{Tau}^2 = 0.04$; $\text{Chi}^2 = 105.58$, $df = 11$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 90\%$ Общая эффективность: $Z = 6.95$ ($P < 0.00001$) Тест на разницу значений $\text{Chi}^2 = 1.72$, $df = 1$ ($P = 0.19$), $I^2 = 41.7\%$								

В. TC (mmol/L)

Исследование или подгруппа	Эксперимент		Контроль		Общий результат	Вес	Средняя разница IV, Случайная, 95%, CI	Средняя разница IV, Случайная, 95%, CI
	Значение	Стандартное отклонение	Значение	Стандартное отклонение				
Ding 2009	4.12	0.44	42	4.7	0.51	30	11.5%	-0.58 [-0.81, -0.35]
Guan 2013	4.6	1.5	40	4.9	1.3	40	5.3%	-0.30 [-0.92, 0.32]
He 2011	4.3	0.7	47	4.5	0.7	35	10.0%	-0.20 [-0.51, 0.11]
Li 2014	3.24	0.89	50	4.12	1.21	50	8.0%	-0.88 [-1.30, -0.46]
Liang 2007	4.3	0.7	45	4.5	0.8	38	9.6%	-0.20 [-0.53, 0.13]
Liao 2011	6.04	0.69	30	6.85	0.55	30	9.8%	-0.81 [-1.13, -0.49]
Sun 2015	3.13	0.78	76	4.01	1.18	76	9.8%	-0.88 [-1.20, -0.56]
Yan 2017	5.5	0.7	30	5.9	0.6	30	9.6%	-0.40 [-0.73, -0.07]
Zhang 2011	3.17	0.97	42	4.24	1.25	42	7.1%	-1.07 [-1.55, -0.59]
Zhang 2012	4.3	0.8	60	4.6	0.9	60	10.0%	-0.30 [-0.60, 0.00]
Zhu 2005	4.2	0.6	36	4.4	0.8	29	9.2%	-0.20 [-0.55, 0.15]
Итог (95% CI)			498			460	100.0%	-0.52 [-0.70, -0.34]
Неоднородность: $\text{Tau}^2 = 0.06$; $\text{Chi}^2 = 30.43$, $df = 10$ ($P = 0.0007$); $I^2 = 67\%$ Общая эффективность: $Z = 5.68$ ($P < 0.00001$)								

Малюнок 5. Вплив біциклолу на рівні ТГ та ОЦ у пацієнтів з NAFLD. Для аналізу даних було використано програмне забезпечення Review Manager V.5.3. Для аналізу даних було оцінено середню різницю (MD) з її 95% довірчим інтервалом для безперервних результатів. Неоднорідності оцінювалися за допомогою статистичних даних χ^2 і I^2 . Параметр ТГ був значно неоднорідним ($I^2 \geq 75\%$), і проводився аналіз підгрупи (A); параметр ТК вважався неоднорідним ($50\% \leq I^2 < 75\%$), і використовувалася випадкова модель ефекти (B). $p < 0.05$ вважався статистично відмінним між експериментальною та контрольною групами. НАЖХП, алкогольна жирова хвороба печінки; ТК, загальний холестерин; ТГ, тригліцерид.

Одинадцять досліджень повідомили про рівні ТК. У цих дослідженнях брали участь 958 пацієнтів, з яких 498 і 460 пацієнтів перебували в експериментальній і контрольній групах відповідно. I^2 ТК становив 67%, тому була проведена модель випадкових ефектів, яка показала, що зниження рівнів ТК у пацієнтів з НАЖХП, які отримували біциклол, було значним (ТК ммоль/л: MD = -0,52; 95% ДІ. Від -0,70 до -0,34; $p < 0,00001$) (рис. 5Б).

Оцінка доказів

Докази ключових результатів оцінювалися на основі обмежень точності, упередженості публікацій, ризику упередженості та неоднорідності. Якість доказів була низькою або дуже низькою (табл. 2).

Таблиця 2 Вимоги до ресурсів за компонентами

Оцінка доказів для ключових порівнянь

Результати	Асоційований ризик (95% ДІ) *	Кількість учасників (дослідження)	Якість доказів (GRADE)	Коментарі
СТАРИЙ	Середнє значення АЛТ в інтервенційних групах було на 24,89 SD нижче (від 32,63 до 17,15 нижче)	1008 (12 дослідження)	⊕⊖⊖⊖ Дуже низький † ‡	СМД -24,89 (-32,63 до -17,15)
АСТ	Середнє значення АСТ в інтервенційних групах було на 15,2 SD нижче (20,51-9.9 нижче)	658 (вісім досліджень)	⊕⊕⊖⊖ Низький † ‡	СМД -15,2 (від -20,51 до -9,9)
ТВІЛ	Середнє значення ТВІЛ в інтервенційних групах було на 1,72 SD нижче (на 2,72 до 0,72 нижче).	472 (шість досліджень)	⊕⊕⊖⊖ Низький † ‡	СМД -1,72 (від -2,72 до -0,72)

Результати	Асоційований ризик (95% ДІ) *	Кількість учасників (дослідження)	Якість доказів (GRADE)	Коментарі
ТГ	Середнє значення ТГ в інтервенційних групах було на 0,46 SD нижче (0,59-0,33 нижче)	1008 (12 дослідження)	⊕⊖⊖⊖ Дуже низький † ‡	СМД -0,46 (-0,59 до -0,33)
ТК	Середнє значення ТК в інтервенційних групах було на 0,52 SD нижче (0,7-0,34 нижче)	958 (11 дослідження)	⊕⊕⊖⊖ Низький ‡	СМД -0,52 (від -0,7 до -0,34)

- ГРЕЙД Рівні доказової робочої групи.
- Висока якість: Навряд чи подальші дослідження змінять нашу впевненість в оцінці ефекту.
- Помірна якість: Подальші дослідження, ймовірно, суттєво вплинуть на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку.
- Низька якість: Висока ймовірність того, що подальші дослідження значно вплинуть на нашу впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку.
- Дуже низька якість: ми дуже невпевнені в оцінці.
- * Відповідний ризик (і його 95% ДІ) базується на оцінюваному ризику в групі порівняння та його 95% ДІ.
- † знижений на один рівень через серйозні обмеження упередженості публікацій.
- ‡ Знижено на один рівень, щоб включити дослідження з високим ризиком упередження.
- АЛТ, аланінтрансаминаза; АСТ, аспартатаминотрансфераза; GRADE - Оценка, разработка и оценка рекомендаций; SMD - стандартизованная разница средних; ТВІЛ, общий билирубин; ТС, общий холестерин; ТГ, триглицерид.

Обговорення

У мета-аналізі 12 китайських досліджень за участю 1 008 пацієнтів цей огляд надав докази того, що біциклол, незалежно від його використання в якості монотерапії або в комбінації з іншими лікарськими засобами, позитивно впливає на поліпшення функції печінки (АЛТ, АСТ і ТПШ) і рівень ліпідів в крові (ТГ і ТС). Хоча комбіноване лікування біциклолами рівнів АЛТ та монотерапія рівнів ТГ показали значну неоднорідність, кожне дослідження серед включених досліджень повідомило про перспективність лікувальний вплив на аномальний рівень біомаркерів в крові.

У клініці біциклол рекомендований для прийому всередину до 6 місяців. Хоча побічні явища, такі як непереносимість шлунково-кишкового тракту, спорадично повідомлялися в контрольній групі в цьому мета-аналізі (табл. 1), ці легені дискомфорт не повідомлявся в групі біциклолів, що узгоджується з надзвичайно легкою та рідкісною частотою побічних реакцій. спостерігається в багаторічній клінічній практиці. 13 Більше того, лише три з включених досліджень дійшли висновку, що застосування біциклолу призвело до більш високого загального ефективного показника жирової печінки, що в основному базувався на рівнях біомаркерів крові та результатах УЗД В-моделі. Таким чином, ми оцінили функцію печінки і біомаркери ліпідів в крові як основний результат, хоча гістологія печінки є золотим стандартом, а МРТ має більш високу точність оцінки жирової дистрофії печінки. 17-ті роки

Патогенез НАЖХП складний і тісно пов'язаний (більше 76%) з дм2; Тому 41–43 Пацієнти з T2D або без нього були включені в цей огляд. Крім того, перебіг хвороби варіювався в включених дослідженнях, і деякі дослідження не повідомляли про історію хвороби пацієнта; тому ми обмежили базові рівні альт і ТГ, щоб максимально забезпечити узгодженість серед включених пацієнтів. Також ми визначили тривалість лікування не менше 4 тижнів, так як НАЖХП є хронічним захворюванням і біциклол підходить для тривалого прийому всередину. Хоча використання біциклолу для лікування NAFLD не є доцільним, китайські рекомендації щодо профілактики та лікування NAFLD, оновлені в 2018 році, рекомендують що гепатопротектори є потенційно додатковими заходами лікування пацієнтів з НЕШ з підвищеним рівнем амінотрансферази або ураженням печінки. 44 У порівнянні з контрольними втручаннями, включаючи зміну способу життя та інші ліки, знижений аномальний рівень біомаркерів у використанні біциклолу в крові очевидно і відповідає його клінічній практиці. 21 Слід зазначити, що підгрупові аналізи на рівні АЛТ і ТГ, які проводилися при наявності значної неоднорідності, також містять суттєві докази його дії.

Цей огляд повинен інтерпретувати обмеження, пов'язані з низькою якістю включених досліджень, упередженістю публікації та низькою оцінкою доказів. Всі включені дослідження проводилися в Китаї, і багато хто з них не описували конкретних методів маскування і випадкового розподілу. З точки зору показників результатів, у більшості статей не вистачало інформації про рівень глюкози в крові та індекс інсулінорезистентності, а отже, і результати Мета-аналізи просто відображають вплив біциклолу на функцію печінки та рівень ліпідів у крові. Хоча біомаркери AST, TC і TBIL не показали упередженості публікацій, ALT і TG дійсно показали значну помилку публікації. Ми висунули гіпотезу про те, що неоднорідність і лінгвістична упередженість сприяли упередженості цієї публікації, і був проведений аналіз підгрупи. Крім того, коли ступінь неоднорідності була великою, 45 Аналогічно, низька оцінка доказів була викликана головним чином упередженістю публікації, ризик упередженості і неоднорідності.

Таким чином, результати метааналізу просто служать довідковим матеріалом, заснованим на поточних даних.

Нарешті, це дослідження представляє ефективність монотерапії біциклолом та / або комбінованої терапії у покращенні зміненої функції печінки та біомаркерів ліпідів крові у пацієнтів з НАФЖД. Це попереднє дослідження передбачає, що біциклол може бути альтернативним доступним препаратом, який буде вивчатися для лікування НАЖХП в майбутньому. Однак цей висновок також потребує подальшої перевірки в більш добре розроблених і реалізованих дослідженнях.

Посилання

«Фридман С. Л., Нойшвандер-Тетри ВА, Rinella M, и др. Механизмы развития НАББП и терапевтические стратегии. Нат Мед 2018 ; 24 :908 - 22 . DOI: 10.1038 / s41591-018-0104-9 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29967350>PubMedGoogle Вчений

«Россо Н, Беллентані С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: захворювання широкого

спектра дії

В: Радуга-Ионице F, Pylsopoulos N, Jinga M, и др., ред. Заболевания печени. Спрингер, 2020. DOI: 10.1007 / 978-3-030-24432-3_26Google стипендіат

«Ши Т, Ву Л, Ма Вт і т.д. Неалкогольна жирова хвороба печінки: патогенез і лікування в традиційній китайській медицині і західній медицині. Доповнення на основі Евіда Alternat Med

2020 ; 2020 : 1 - 16 . DOI: 10.1155/2020/8749564 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31998400>PubMedGoogle Науковець

«Юноші З. А., Кеніг АБ, Абделатіф Д, і т.д. Глобальна епідеміологія неалкогольної жирової хвороби печінки - метааналітична оцінка поширеності, захворюваності та результатів.

Гепатология 2016 ; 64 : 73 - 84 . DOI: 10.1002 / hep.28431 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707365>CrossRefPubMedGoogle Scholar

«Лі Дж, Зоу Б, Йоо Ях та ін. Поширеність, захворюваність та результати неалкогольної жирової хвороби печінки в Азії, 1999-2019 : систематичний огляд та мета-аналіз. Ланцет Гастроентерол Гепатол 2019 ; 4 : 389 - 98 . DOI: 10.1016 / S2468-1253 (19) 30039-1 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902670>PubMedGoogle Scholar

«Кутукідіс Д. А., Астбері Н. А., Тюдор К.А. та ін. Асоціація втручання схуднення зі зміною біомаркерів неалкогольної жирової хвороби печінки: систематичний огляд і

метааналіз. JAMA Intern Med 2019 ; 179 : 1262 - 71 . DOI: 10.1001 / jamainternmed.2019.2248 pmid:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31260026>PubMedGoogle Scholar

«Шрідхаран К., Сіварамакрішнан Г, Секвейра РП та ін. Фармакологічні втручання при неалкогольній жировій хворобі печінки: систематичний огляд та мережевий мета-аналіз. Постград

Мед J 2018 ; 94 : 556 - 65 . DOI: 10.1136 / postgradmedj-2018-135967 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341231>Аннотація / Полный текст бесплатноGoogle Scholar

«Кацагоні CN, Georgulis M, Papatheodoridis G. Z., і т.д. Вплив зміни способу життя на клінічні характеристики пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки: мета-аналіз

. Метаболизм 2017 ; 68 : 119 - 32 . DOI: 10.1016 / j.metabol.2016.12.006 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183444>PubMedGoogle Scholar

«Ханна В.Н., Гаррісон С. А.. Спосіб життя і дієтичні втручання в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печини . Dig Dis Sci 2016 ; 61 : 1365 - 74 . doi: 10.1007/s10620-016-4153-y pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052013> PubMedGoogle Науковий співробітник

«Бёкманс Дж. ,Натале А ,Rombaut M , и др. Разработка лекарств против НАСГ Увеличивает агонизм PPAR . Осередки 2019 ; 9 : E37 doi: 10.3390 / cell9010037 pmid: 31877771 PubMedGoogle Вчений

«Муфия MD ,Саньял AJ. Текущее лечение неалкогольного стеатогепатита . Liver Int 2020 ;

40-ті роки

Дополнение 1 : 89-95 DOI: 10.1111 / liv.14355 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32077609> PubMedGoogle Науковець

«Юноші З. А. ,Люмба Р ,Рінелла ME та ін. Поточні та майбутні схеми лікування неалкогольної жирової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту. Гепатологія 2018 ; 68 : 361 - 71 .

DOI: 10.1002 / hep.29724
pmid:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29222911> CrossRefPubMedGoogle Scholar

«Лю GT. Bicyclol: новое лекарственное средство для лечения хронического вирусного гепатита В и С . Мед Хем 2009 ; 5 : 29 - 43 . DOI: 10.2174 / 157340609787049316 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149648> CrossRefPubMedWeb наукиГуглезнавець

«Ли X ,Хуанг МГ ,Цзян JD , и др. Гепатит С: от воспалительного патогенеза до противовоспалительной / гепатопротекторной терапии . Світ J Гастроентерол 2018 ; 24 : 5297 -

311 . doi: 10.3748 / wjg.v24.i47.5297
pmid:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30598575> PubMedGoogle Scholar

«Лі Ікс , Лі-молодший, Хуан М.Н . та ін . Біцикллол послаблює запалення печінки, викликає інфекцією вірусом гепатиту С , пригнічуючи АФК-опосередковану активацію сигнального пути MAPK / NF-κ B . Фронт Фармакол 2018 ; 9 : 1438 . DOI: 10.3389 / fphar.2018.01438 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30618739> PubMedGoogle Scholar

«Хуанг МН ,Ли X ,Сия Р , и др. Up-Регулирование гликолипидов белка - переносчика по

bicyclol

вызывает спонтанное ограничение репликации вируса гепатита С . Acta Pharm Sin B 2019 ; 9

769-81 . DOI: 10.1016 / j.apsb.2019.01.013 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31384537> PubMedGoogle Науковець

«Ли СС ,Парк Ш. Радиологическая оценка неалкогольной жировой болезни печени . Світ J Гастроентерол 2014 ; 20 : 7392-402 . doi: 10.3748 / wjg.v20.i23.7392 pmid:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24966609> CrossRefPubMedGoogle Вчений

«Вонг VW-S ,Адамс Л. А. ,де Ледінген V та ін. Неінвазивні біомаркери для NAFLD і NASH - точний прогрес і перспективи на майбутнє. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018 ; 15 : 461 -

8 . DOI: 10.1038 / s41575-018-0014-9 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844588> CrossRefPubMedGoogle Вчений

«Вілар-Гомес Е ,Чаласані Н. Неінвазивна оцінка неалкогольної жирової хвороби печінки: правила клінічного прогнозу та біомаркери на основі крові . J Гепатол 2018 ; 68 : 305 - 15

DOI: 10.1016 / j.jhep.2017.11.013 pmid:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154965>PubMedGoogle Науковець

«Юй ХІ, Ван БЛ, Чжао Цзю та ін. Захисна дія біциклолу на жирову печінку, викликане тетрациклином, у мишей . Токсикологія 2009 ; 261: 112 - 8. DOI: 10.1016 / j.tox.2009.04.058
 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427351>CrossRefPubMedWeb наукиГугле
 вчений

«Хань і, ши джп, ма л., і т.д . Рандомізоване контрольоване вітаміном Е дослідження біциклолу та метформіну у пацієнтів з порушенням неалкогольної жирової хвороби печінки

глюкози натошак . Розслідування наркотиків Клін 2014 ; 34 : 1 - 7. DOI: 10.1007 / s40261-013-0136-3 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081374>PubMedGoogle Scholar

«Kampston M , Lee T , MJ page і т.д . Оновлений посібник для надійних систематичних оглядів: нове видання Кокранівського довідника для систематичних оглядів

обзоров вмешательств . Кокрановская база данных Syst Rev 2019 ; 10 : ED000142 . Doi: 10.1002

/ 14651858.ED000142 pmid:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31643080>CrossRefPubMedGoogle Вчений

«Мохер Д , і т.д . Бажані елементи звітності для систематичних оглядів та мета-аналізу: заява PRISMA. Енн Інтерн Мед 2009 ; 151 : 264 - 9. DOI: 10.7326 / 0003-

4819-151-4-200908180-00135 pmid:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622511>CrossRefPubMedWeb наукиГугле-вчений

«Мартін-Родрігес JL ,Гонсалес-Кантеро Дж. ,Гонсалес-Кантеро та ін. Діагностична точність сироваткової аланінамінотрансферази як біомаркера неалкогольної жирової хвороби

печінкова та інсулінорезистентність у здорових суб'єктів за допомогою ЗТ МР-спектроскопії

. Медицина 2017 ; 96 : e6770 . DOI: 10.1097 / MD.0000000000006770 pmid:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445310>PubMedGoogle Науковець

«Хіггінс JPT ,Savović J ,Страница МДж , и др. Глава 8: Оценка риска систематической ошибки в рандомизированном исследовании . В : Хіггінс JPT , Томас J , Чендлер J , и др. , ред .

Кокранівські настанови щодо систематичних оглядів втручань, версія 6.0 . Кокрейн, 2019 . Google Академія

«Вэй Х ,Ван С ,Хао S , и др. Лечебный эффект берберина в лечении неалкогольной жировой болезни печени: метаанализ . Дополнення на основі Evid Alternat Med 2016 ; 2016 : 1 - 9 . ДВА:

10.1155 / 2016/3593951 :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27446224>CrossRefPubMedGoogle Науковець

«Тернер Р. А. ,Дейві Дж.,Кларк М.Я., та ін . Прогнозування неоднорідності в мета-аналізі з використанням емпіричних даних з Кокранівської бази даних

систематических обзоров . Int J Epidemiol 2012 ; 41 : 818 - 27. DOI: 10.1093 / ije / dys041 pmid:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461129>CrossRefPubMedWeb scienceGoogle Scholar

«Шрідхаран К. ,Секвейра РП. Препарати для лікування важкої гіпертонії при вагітності: мережевий мета-аналіз і пробний послідовний аналіз рандомізованих

клинических испытаний . Br J Clin Pharmacol 2018 ; 84 : 1906 - 16 . DOI: 10.1111 / bcp.13649 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974489>PubMedGoogle Scholar

«Ляо Б. Ефективність біциклолу в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Столична медицина 2011 ; 18 : 42 - 3. Google Академія

- «Лян С. А. ,Лю В. А. ,Ван Дж. Ф.. Клінічні дослідження при лікуванні неалкогольних препаратів стеатогепатита таблетками бициклола . Джей Клін Гепатол 2007 ; 23 : 375 - 6. Google Академія
- «Чжу Ю. Лечение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) таблетками бициклола . Всемирный китайский журнал дайджестологии 2005 ; 13 : 139 - 40 . Google Академія
- «Ян Х. Клінічна ефективність лікування біциклолом неалкогольного стеатогепатиту. У кн. : Посібник з медицини в Китаї . 15 , 2017 . Google Академія
- «Чжан З. Наблюдение за эффективностью таблеток бициклола при лечении неалкогольного стеатогепатита . Столична медицина 2012 ; 19 : 34 - 5. Google Академія
- «Гао Д. Анализ комбинированой дії двух препаратів при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту. Китайська медицина та фармація 2011 ; 01 : 97 . Google Академія
- «Динь МОЙ ,Цинь ХМ ,Ма J , и др. Влияние полиенфосфатидилхолина в сочетании с бициклолом при лечении неалкогольного стеатогепатита . J Med Pract 2009 ; 25 : 1289 - 91 . Google Академія
- «Он Дж. Влияние бициклола в сочетании с полиенфосфатидилхолином на неалкогольный стеатогепатит . Столична медицина 2011 ; 18 : 34 . Google Академія
- «Лі Q, Ву Y, Ху Q. Анализ эффективности бициклола в сочетании с метформином при лечении цукрового діабету 2 типу при неалкогольной жировой хворобі печінки. Лабораторна медицина и клиника 2014 ; 11 : 3477 - 8. Google Академія
- «Чжан I, Цзен СI, Тянь Сін та ін. Влияние метформина в сочетании с бициклолом на функцию печінки та метаболизм глюкозы у больных на цукровий діабет 2 типу с неалкогольной жировой болезнью печени . Медицинский колледж Дж. Гуйян, 2011 г . ; 36 : 598 - 600 . Google Академія
- «Нд Д. Спостереження за клінічною ефективністю у 152 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з цукровим діабетом 2 типу, які отримували біциклол у комбінації з метформіном . J Китайський рецептурний препарат 2015 ; 13 : 81 - 2. Google Академія
- «Гуань Y ,Y G X ,Pan D та ін. Спостереження за клінічною ефективністю біциклолу в комбінації з силібініном при лікуванні неалкогольного жирового гепатиту при цукровому діабеті 2 типу. Посібник з медицини Китаю 2013 . ; 11 : 606 - 7. Google Академія
- «Тамада Х , Найто Х , Кітаморі К та ін. Эффективность диетического контроля липидов при лікуванні фіброзного стеатогепатиту у щурів, індукованого дієтою з високим вмістом жирів і холестерина . PLoS One 2016 ; 11 : e0145939 . doi: 10.1371 / journal.pone.0145939 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727365> PubMed Google Scholar
- «Хуан М, Кім Х. А. , Чжун Х і т.д. Сестрин 3 захищає від неалкогольного стеатогепатиту, викликаного дієтою, у мишей, пригнічуючи трансформуючий фактор росту, що сигналізує β . Гепатология 2020 ; 71 : 76-92 . DOI: 10.1002 / hep.30820 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215672> PubMed Google Scholar
- «Лю З, Чжан I , Грем С та ін. Причинно-наслідкові зв'язки між NAFLD, T2D та ожирінням важливі для субфенотипування захворювання. J Гепатол 2020 ; 73 : 263 - 76 . DOI:

10.1016

/

j.jhep.2020.03.006

pmid:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32165250>CrossRefPubMedGoogle Scholar

Гепатологічний комітет Китайської асоціації дослідницьких лікарень Комітет експертів з жирової печінки, Китайська медична асоціація Національний семінар з жирової печінки та жирової печінки

алкогольным заболеваниям печени, Китайское общество гепатологов. Рекомендации экспертов по стандартизированной диагностике и лечению для жировой печени в Китае (2019 исправленное издание). Чжунхуа Ган Занг Бін За Чжі 2019; 27: 748-53. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1007-3418.2019.10.003 PMID: 31734987 PubMed Google Scholar

«Борошно Т, Глісик М, Міліч Дж та ін. 24-кроковий посібник з розробки, проведення та успішної публікації систематичного огляду та метааналізу медичних досліджень. Євро J Епідеміол 2020; 35: 49-60. DOI: 10.1007 / s10654-019-00576-5 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31720912> PubMed Google Науковець

Додаткові дані

Цей веб-файл був створений видавничою групою BMJ з електронного файлу, наданого авторами, і не був відредагований для вмісту.

Виноски

Автори Концептуалізація, аналіз, написання оригінального проекту, візуалізація: HL; Перевірка та аналіз даних: N-NL; Нагляд, розгляд та написання чернеток: Z-GP; Затвердження остаточного рукопису: всі автори.

Фінансування Ця робота була підтримана Фондом інновацій в галузі медичної науки CAMS (2019-I2M-1-001), Національним фондом природничих наук, Китай (81621064), а також Національним мегапроектом досліджень і розробок інноваційних лікарських засобів» Міністерства науки і технологій. , Китай (2018ZX09711001-003-010).