

黄芩苷改善肝纤维化动物模型的系统评价与 Meta 分析[△]

张 照^{1,2*}, 王加伟^{1,2}, 章方玲¹, 杨 菊^{1,2}, 马 骁¹, 魏士长², 王 建^{1#}, 赵艳玲^{1,2#} (1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心药剂室, 北京 100039)



中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0838-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.017

摘要 目的:采用 Meta 分析方法,系统评价黄芩苷干预肝纤维化动物模型的疗效。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed 和 the Cochrane Library 中关于黄芩苷治疗肝纤维化的动物实验[实验组采用黄芩苷干预;对照组采用 0.9% 氯化钠溶液或阳性药物(如水飞蓟素等)干预],检索时限均为建库至 2022 年 11 月 18 日。根据纳入、排除标准筛选文献,提取资料并采用 SYRCL 动物实验偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评估,使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 9 项研究。Meta 分析结果显示,在改善肝纤维化方面,黄芩苷组动物模型的透明质酸酶、IV 型胶原、层粘连蛋白、III 型前胶原、羟脯氨酸和转化生长因子 $\beta 1$ 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);黄芩苷组动物模型的肿瘤坏死因子 α 水平与对照组相比有明显降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);在改善肝功能方面,黄芩苷组动物模型的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶和白蛋白水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但碱性磷酸酶水平与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:黄芩苷对肝纤维化模型动物的肝纤维化相关指标和肝功能相关指标水平有明显的改善作用,该结果可为黄芩苷的临床研究提供支撑。

关键词 黄芩苷; 肝纤维化; 系统评价; Meta 分析; 动物模型

Systematic Review and Meta-Analysis of Baicalin in Improving Animal Models of Liver Fibrosis[△]

ZHANG Zhao^{1,2}, WANG Jiawei^{1,2}, ZHANG Fangling¹, YANG Ju^{1,2}, MA Xiao¹, WEI Shizhang², WANG Jian¹, ZHAO Yanling^{1,2} (1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Dept. of Pharmacy, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy of baicalin on animals with liver fibrosis models by using Meta-analysis. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed and the Cochrane Library were retrieved to collect the animal experiments on baicalin in the treatment of liver fibrosis (the experimental group was intervened with baicalin; the control group was intervened with 0.9% sodium chloride solution or positive drugs, such as silymarin). The retrieval time was from the establishment of the database to Nov. 18th, 2022. According to inclusion and exclusion criteria, data were extracted and quality assessment of included studies was performed by using the SYRCL animal experiment bias risk assessment tool. RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 9 studies were ultimately included. Meta-analysis results showed that in terms of improving liver fibrosis, the levels of hyaluronidase, type IV collagen, laminin, type III procollagen, hydroxyproline, and transforming growth factor $\beta 1$ in the animal models of baicalin group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.01$); the level of tumor necrosis factor α in the animal models of baicalin group was significantly lower than that in control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). In terms of improving liver function, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and albumin levels in the animal models of baicalin group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$); yet alkaline phosphatase levels were not significantly different compared with the control group ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Baicalin shows significant improvement in the levels of liver fibrosis-related indexes and liver function-related indexes in liver fibrosis model animals, and the results can provide support for the clinical study of baicalin.

KEYWORDS Baicalin; Liver fibrosis; Systematic review; Meta-analysis; Animal models

△ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81874365);国家重点研究与发展计划项目(No. 2018YFC1704504)

* 硕士研究生。研究方向:临床中医学。E-mail:2030797214@qq.com

通信作者 1:教授,博士生导师。研究方向:临床中医学。E-mail:jianwang08@163.com

通信作者 2:研究员,博士生导师。研究方向:中药药理学及中药新药研发。E-mail:zhaoyl2855@126.com

肝纤维化是由细胞外基质过度增生与积聚而导致的慢性病理过程,可由病毒性肝炎、酒精性肝病等多种慢性肝损伤引起,严重影响患者的生活质量,已成为危害人类健康的重大问题^[1-2]。肝纤维化是慢性肝病向肝硬化进展的重要环节,若不进行有效干预,可能会进一步发展为终末期肝病,对患者的生命健康造成巨大威胁^[3]。目前,尚无特效药物治疗肝纤维化,病因治疗联合抗肝纤维化治疗是此阶段治疗的基本策略,逆转或控制肝纤维化进展、改善肝功能是治疗的首要目标^[4]。中医药在肝病治疗方面历史悠久、应用广泛且具有明显优势,众多中医疗法和药物已被用于肝纤维化的预防和治疗。现代研究结果发现,传统中药黄芩具有显著的保肝作用,能够有效抑制肝纤维化的发生、发展^[5]。黄芩苷为黄芩中重要的黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗血栓、心脏保护、肝保护和神经保护等多种药理活性^[6-7]。近年来,多项实验研究发现黄芩苷在抗肝纤维化方面具有显著作用,提示黄芩苷可作为一种治疗肝纤维化的潜在药物^[8]。但缺少与动物模型相关的系统评价。因此,本研究拟采用 Meta 分析方法,旨在基于动物实验系统分析黄芩苷对肝纤维化动物模型的作用,以期为黄芩苷后续研究提供数据支撑与参考。

1 资料与方法

本研究以动物实验系统综述报告标准为参考进行评价^[9]。

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照动物实验。(2)研究对象:肝纤维化动物模型。(3)干预措施:实验组采用黄芩苷;对照组采用 0.9%氯化钠溶液或阳性药物(如水飞蓟素等)。(4)结局指标:①肝功能指标,包括白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST);②肝纤维化指标,包括透明质酸酶(HA)、IV型胶原(IV-C)、层粘连蛋白(LN)、羟脯氨酸(HYP)和Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)等;③其他指标,如转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10(IL-10)及总蛋白(TP)等。(5)排除标准:系统评价或 Meta 分析;主要和次要结局指标未包含在全文中或数据不足的文献;重复出版文献;非中英文文献;无法获取原文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed, the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data),搜集关于黄芩苷、黄芩素、肝纤维化相关的动物实验研究,检索时限均为建库至 2022 年 11 月 18 日。检索采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括“baicalin”“baicalein”“liver fibrosis”“fibrosis of liver”“hepatic fibrosis”和“hepato-fibrosis”;中文检索词包括“黄芩苷”“黄芩素”“肝纤维化”和“肝纤维变性”。

1.3 数据收集

由 2 名研究者独立检索文献,按照纳入与排除标准确定符合要求的文献,并进行数据提取与质量评估。从所纳入的研究中提取以下基本数据:(1)发表年份和第一作者姓名;(2)

研究设计类型;(3)黄芩苷实验组与对照组动物数量;(4)黄芩苷给药途径;(5)鼠种或者来源;(6)实验动物基本信息;(7)肝纤维化模型的造模方法;(8)造模剂量;(9)指标检测时间;(10)主要结局指标。如果同一项研究中的实验组动物在黄芩苷给药后的不同时间点进行了多次测量,则提取全部数据。

1.4 文献质量评估

SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具是基于 Cochrane 偏倚风险评估工具起草和制定的动物实验偏倚风险评估工具,共包括 10 个不同的条目,偏倚的类型主要包括选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚和其他偏倚,与 Cochrane 偏倚风险评估工具基本一致^[10]。对于 SYRCLE 偏倚风险评估工具中 10 个条目的评估,实验结果最终以“是”“否”和“不确定”表示,其中“是”代表低风险偏倚,“否”代表高风险偏倚,“不确定”代表不确定风险偏倚。10 个条目分别为:(1)分配序列是否应用充分;(2)各组基线是否相同;(3)分配隐蔽性是否充分;(4)实验过程中动物是否被随机安置;(5)是否对研究人员施盲;(6)结果评价中的动物是否经过随机选择;(7)是否对结果评估者施盲;(8)不完整的数据是否被充分解释;(9)研究报告是否与选择性结果报告无关;(10)是否有其他偏倚^[11]。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件分析 HA、IV-C、LN、PC-Ⅲ、HYP、TGF- β 1、ALB、ALT、AST、ALP 和 TNF- α 水平。连续型变量以均数差(MD)为效应指标,并提供 95%CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对纳入研究的结局指标进行异质性检验,若 $I^2 < 50%$, $P > 0.10$,表明各研究间无明显异质性,采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 \geq 50%$, $P \leq 0.10$,表明各研究间存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

在中英文数据库中初步检索到 187 篇相关文献,剔除重复文献后获得 85 篇文献,在确定排除标准后,最终纳入 9 篇包含摘要、标题和全文的文献,以进一步进行质量评估和分析,见图 1。

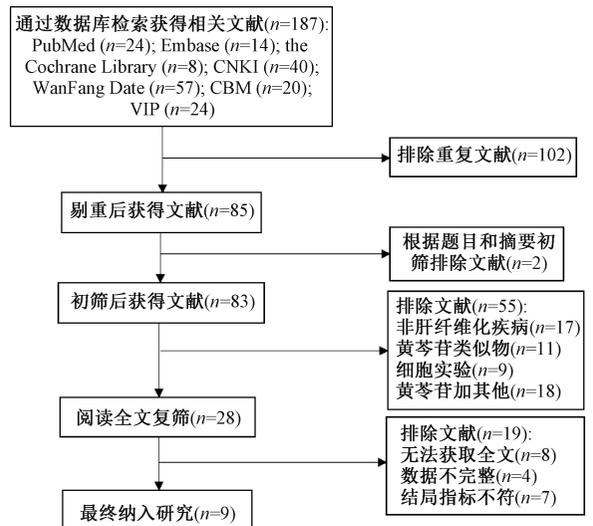


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

最终纳入9项随机对照动物实验^[12-20],共190只动物(实验组95只,对照组95只)。9项研究均基于动物肝纤维化模型,就造模方法而言,8项研究^[12-13,15-20]为注射四氯化碳(CCl₄),1项研究^[14]为注射二甲基亚硝胺(DMN)溶液;就给药时间而言,3项研究^[13-14,19]中黄芩苷给药时间≤6周,6项研究^[12,15-18,20]中黄芩苷给药时间>6~10周;就给药途径而言,6项研究^[12,14,16-17,19-20]为灌胃,1项研究^[13]为皮下注射,2项研

究^[15,18]为腹腔注射;实验动物种属包括SD大鼠(5项研究^[14,16-18,20])、Wistar大鼠(2项研究^[12,15])、ICR小鼠(1项研究^[19])和昆明种小鼠(1项研究^[13]);7项研究^[12-13,15-16,18-20]纳入的实验动物均为雄性,2项研究^[14,17]纳入的实验动物雌雄均有;纳入的研究未报告动物不良反应,见表1。

2.3 偏倚风险评估

纳入的9项研究均采用随机对照方法,均描述了随机分组。但是,以下5个方面尚不清楚:各组基线是否相同;结果

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	研究设计	样本量(实验组/对照组)/只	黄芩苷给药途径	动物种别/来源	体质量/g($\bar{x}\pm s$,范围)	性别	疾病模型	造模方法	造模剂量	检测时间	结局指标
刘志勇等(2013年) ^[12]	随机对照研究	ALB、ALT和AST:18(10/8) TGF-β1、TNF-α:14(7/7)	灌胃	Wistar大鼠	140±30	雄性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于橄榄油(皮下注射)	3 mL/kg(首次5 mL/kg)	8周后	ALB、ALT、AST、TGF-β1和TNF-α
程君等(2010年) ^[13]	随机对照研究	18(8/10)	皮下注射	昆明小鼠	20±2	雄性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于橄榄油(腹腔注射)	10 mL/kg(首次20 mL/kg)	4周后	AST、ALT和HYP
吴雄健(2018年) ^[14]	随机对照研究	20(10/10)	灌胃	SD大鼠	180~220	雄性 雌性	肝纤维化	DMN溶液(腹腔注射)	2 mL/kg	4周后	AST、ALT、TBIL、DBIL、HA、LN、PC-III、IV-C、ALB、HYP和TGF-β1
刘世杰等(2011年) ^[15]	随机对照研究	20(10/10)	腹腔注射	Wistar大鼠	160~200	雄性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于花生油(灌胃)	2 mL/kg	8周后	AST、ALT、HA、LN、PC-III、IV-C和TGF-β1
孟洪宇等(2018年) ^[16]	随机对照研究	20(10/10)	灌胃	SD大鼠	170~200	雄性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于橄榄油(皮下注射)	3 mL/kg(首次5 mL/kg)	8周后	ALT、AST、ALP、HYP、HA、LN、PC-III和IV-C
田华等(2016年) ^[17]	随机对照研究	30(15/15)	灌胃	SD大鼠	250±5	雄性 雌性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于色拉油(皮下注射)	0.3 mL/kg(首次0.5 mL/kg)	10周后	SOD、MDA和TGF-β1
Peng等(2009年) ^[18]	随机对照研究	ALT、AST:16(9/7) TGF-β1、TNF-α、IL-6和IL-10:14(7/7)	腹腔注射	SD大鼠	150~180	雄性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于植物油(皮下注射)	0.3 mL/kg(首次0.5 mL/kg)	8周后	ALT、AST、TGF-β1、TNF-α、IL-6和IL-10
Zhang等(2016年) ^[19]	随机对照研究	8(3/5)	灌胃	ICR小鼠	—	—	肝纤维化	CCl ₄ 溶于玉米油(腹腔注射)	0.1 mL/kg	6周后	ALT、AST和HYP
Qiao等(2011年) ^[20]	随机对照研究	12(6/6)	灌胃	SD大鼠	180~200	雄性	肝纤维化	CCl ₄ 溶于食用油(皮下注射)	1 mL/kg	8周后	ALT、AST、ALT、TP、ALB、HYP、TGF-β1和TNF-α

注:“—”表示无相关数据。

Note:“—” means no relevant data.

评价中动物是否经过随机选择;是否对结果评价者施盲;研究报告是否与选择性结果报告无关;是否有其他偏倚。纳入研究的偏倚风险评估结果见图2。

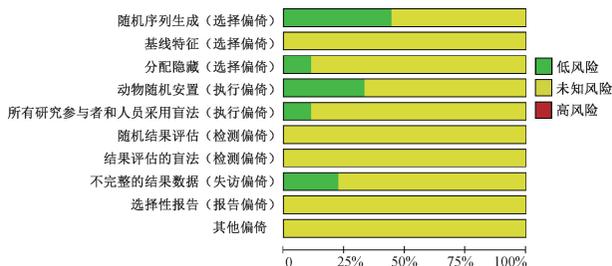


图2 纳入研究的偏倚风险评估结果

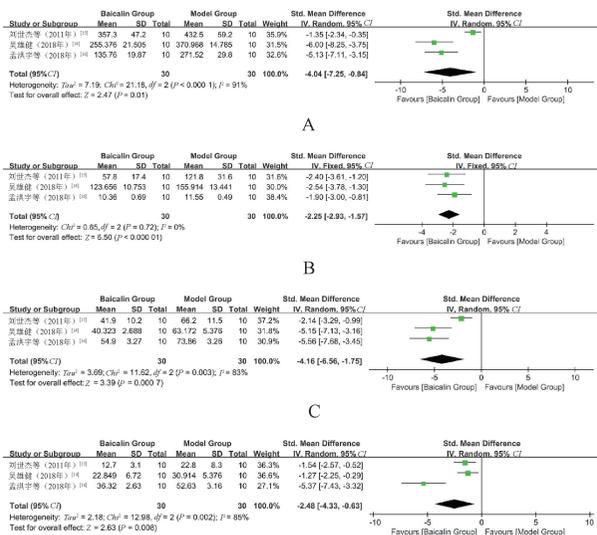
Fig 2 Risk of bias diagram

2.4 黄芩苷治疗肝纤维化的疗效评估

2.4.1 肝纤维化指标:(1)3项研究^[14-16]报告了黄芩苷治疗后HA水平变化,共60只动物。各研究间有显著的异质性($P < 0.0001, I^2 = 91%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的HA水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -4.04, 95\% CI = -7.25 \sim -0.84, P = 0.01$),见图3(A)。(2)3项研究^[14-16]报告了黄芩

苷治疗后IV-C水平变化,共60只动物。各研究间无显著异质性($P = 0.72, I^2 = 0%$),选择固定效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷可以明显降低肝纤维化大鼠的IV-C水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -2.25, 95\% CI = -2.93 \sim -1.57, P < 0.0001$),见图3(B)。(3)3项研究^[14-16]报告了黄芩苷治疗后LN水平变化,共60只动物。各研究间有显著异质性($P = 0.003, I^2 = 83%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的LN水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -4.16, 95\% CI = -6.56 \sim -1.75, P = 0.0007$),见图3(C)。(4)3项研究^[14-16]报告了黄芩苷治疗后PC-III水平变化,共60只动物。各研究间有显著异质性($P = 0.002, I^2 = 85%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的PC-III水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -2.48, 95\% CI = -4.33 \sim -0.63, P = 0.008$),见图3(D)。

2.4.2 肝功能指标:(1)8项研究^[12-16,18-20]报告了黄芩苷治疗后ALT水平变化,共132只动物。各研究间无明显异质性($P = 0.06, I^2 = 49%$),选择固定效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化动物的ALT水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -2.15, 95\% CI = -2.62 \sim$



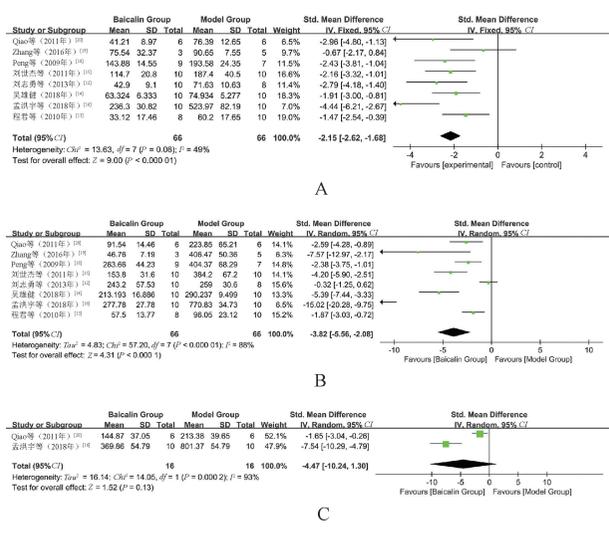
A. HA; B. IV-C; C. LN; D. PC-III.
A. HA; B. IV-C; C. LN; D. PC-III.

图3 黄芩苷组与对照组动物模型肝纤维化相关指标水平比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis on comparison of levels of liver fibrosis-related indexes in the animal models of baicalin group and control group

-1.68, $P < 0.0001$), 见图4(A)。(2) 8项研究^[12-16, 18, 20]报告了黄芩苷治疗后AST水平变化,共132只动物。各研究间有显著异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 88\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化动物的AST水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -3.82$, $95\%CI = -5.56 \sim -2.08$, $P < 0.0001$),见图4(B)。(3) 2项研究^[16, 20]报告了黄芩苷治疗后ALP水平变化,共32只动物。各研究间有显著异质性($P = 0.0002$, $I^2 = 93\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷治疗组与对照组肝纤维化动物ALP水平的差异无统计学意义($SMD = -4.47$, $95\%CI = -10.24 \sim 1.30$, $P = 0.13$),见图4(C)。

2.4.3 其他指标:(1) 3项研究^[12, 14, 20]报告了黄芩苷治疗后ALB水平变化,共50只动物。各研究间有显著异质性($P = 0.01$, $I^2 = 77\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化动物的ALB水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = 1.71$, $95\%CI = 0.20 \sim 3.21$, $P = 0.03$),见图5(A)。(2) 5项研究^[13-14, 16, 19-20]报告了黄芩苷治疗后HYP水平变化,共78只动物。各研究间有显著异质性($P = 0.08$, $I^2 = 51\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷可显著降低肝纤维化动物的HYP水平,与对照组相比较,差异有统计学意义($SMD = -2.60$, $95\%CI = -3.61 \sim -1.59$, $P < 0.0001$),见图5(B)。(3) 6项研究^[12, 14, 15, 17-18, 20]报告了黄芩苷治疗后TGF- β 1水平变化,共110只动物。各研究间有明显异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 91\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的TGF- β 1水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -3.11$, $95\%CI = -5.25 \sim -0.97$, $P = 0.004$),见图5(C)。(4)



A. ALT; B. AST; C. ALP.
A. ALT; B. AST; C. ALP.

图4 黄芩苷组与对照组动物模型肝功能相关指标水平比较的Meta分析森林图

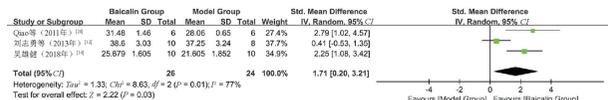
Fig 4 Meta-analysis on comparison of levels of liver function-related indexes in the animal models of baicalin group and control group

3项研究^[12, 18, 20]报告了黄芩苷治疗后TNF- α 水平变化,共40只动物。各研究间有显著异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 91\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷治疗组与对照组肝纤维化动物TNF- α 水平的差异无统计学意义($SMD = -1.51$, $95\%CI = -4.46 \sim 1.45$, $P = 0.32$),见图5(D)。

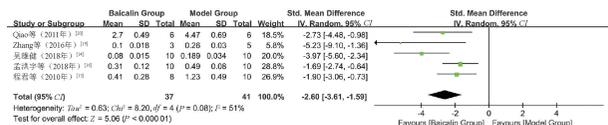
2.5 不同鼠种肝功能指标亚组分析结果

2.5.1 Wistar大鼠与SD大鼠肝功能指标亚组分析:(1) 4项检测ALT水平的研究^[14, 16, 18, 20]使用了SD大鼠,共68只。各研究间无显著异质性($P = 0.12$, $I^2 = 49\%$),选择固定效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的ALT水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -2.62$, $95\%CI = -3.33 \sim -1.90$, $P < 0.0001$),见图6(A)。(2) 2项检测ALT水平的研究^[12, 15]使用了Wistar大鼠,共38只。各研究间无显著异质性($P = 0.49$, $I^2 = 0\%$),选择固定效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的ALT水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -2.42$, $95\%CI = -3.31 \sim -1.53$, $P < 0.0001$),见图6(A)。(3) 4项检测AST水平的研究^[14, 16, 18, 20]使用了SD大鼠,共68只。各研究间有显著异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 88\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能明显降低肝纤维化大鼠的AST水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD = -5.26$, $95\%CI = -8.28 \sim -2.24$, $P = 0.0006$),见图6(B)。(4) 2项检测AST水平的研究^[12, 15]使用了Wistar大鼠,共38只。各研究间有显著异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 94\%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷治疗组与对照组Wistar大鼠AST水平的差异无统计学意义($SMD = -2.19$, $95\%CI = -6.00 \sim 1.61$, $P = 0.26$),见图6(B)。

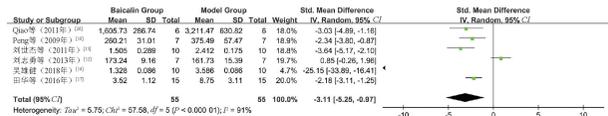
2.5.2 大鼠与小鼠肝功能指标亚组分析:(1) 6项检测ALT



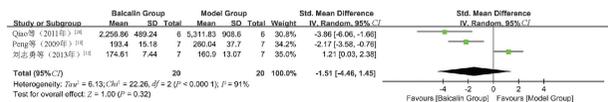
A



B



C



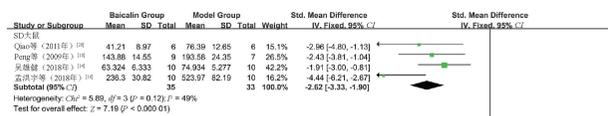
D

A. ALB; B. HYP; C. TGF-β1; D. TNF-α.

A. ALB; B. HYP; C. TGF-β1; D. TNF-α.

图5 黄芩苷组与对照组动物模型其他相关指标水平比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis on comparison of levels of other related indexes in the animal models of baicalin group and control group



A



B

A. SD大鼠+Wistar大鼠ALT水平; B. SD大鼠+Wistar大鼠AST水平。

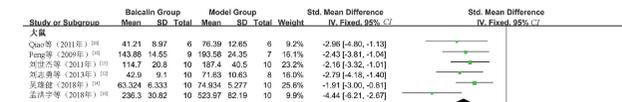
A. ALT levels in SD rats + Wistar rats; B. AST levels in SD rats + Wistar rats.

图6 黄芩苷组与对照组不同品系大鼠ALT、AST水平的亚组分析

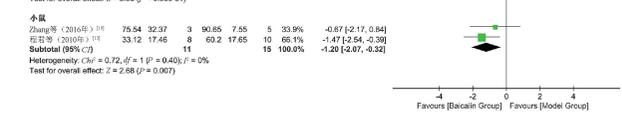
Fig 6 Subgroup analysis of ALT and AST levels in different strains of rats in baicalin group and control group

水平的研究^[12,14-16,18,20]使用了大鼠,共106只。各研究间无显著异质性($P=0.26, I^2=23%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能显著降低肝纤维化大鼠的ALT水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD=-2.54, 95%CI=-3.09\sim-1.98, P<0.00001$),见图7(A)。(2)2项检测ALT水平的研究^[13,19]使用了小鼠,共26只。各研究间无显著异质

性($P=0.40, I^2=0%$),选择固定效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能够明显降低肝纤维化小鼠的ALT水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD=-1.20, 95%CI=-2.07\sim-0.32, P=0.007$),见图7(A)。(3)6项检测AST水平的研究^[12,14-16,18,20]使用了大鼠,共106只。各研究间有显著异质性($P<0.00001, I^2=91%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果表明,黄芩苷能明显降低肝纤维化大鼠的AST水平,与对照组比较,差异有统计学意义($SMD=-4.05, 95%CI=-6.28\sim-1.82, P=0.0004$),见图7(B)。(4)2项检测AST水平的研究^[13,19]使用了小鼠,共26只。各研究间有显著异质性($P=0.04, I^2=76%$),选择随机效应模型进行Meta分析。结果发现,黄芩苷组与对照组小鼠AST水平的差异无统计学意义($SMD=-4.09, 95%CI=-9.53\sim1.35, P=0.14$),见图7(B)。



A



B

A. 大鼠+小鼠ALT水平; B. 大鼠+小鼠AST水平

A. ALT levels in rats + mice; B. AST levels in rats + mice.

图7 黄芩苷组与对照组大鼠和小鼠ALT、AST水平的亚组分析

Fig 7 Subgroup analysis of ALT and AST levels in rats and mice in baicalin group and control group

3 讨论

黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分,已被证实具有多种药理活性。实验研究结果证实,黄芩苷对肝纤维化动物模型有良好的疗效,能通过抑制促纤维因子的表达、调控纤维化信号通路来改善肝纤维化^[21]。本研究采用Meta分析方法系统评价黄芩苷对肝纤维化动物模型的作用,以期黄芩苷的临床研究与药物开发提供一定参考。

肝纤维化的主要特征之一是慢性损伤后细胞外间质的增加,间质主要包括胶原蛋白(I、III、IV和V型)、非胶原蛋白(如LN等)和蛋白聚糖(如HA等),PC-III、IV-C、LN和HA能反映肝纤维化严重程度,通常作为肝纤维化诊断的重要指标^[22-24]。HYP位于胶原蛋白中,肝纤维化时,胶原合成与降解速度加快,血清HYP水平升高,可间接反映体内的胶原代谢情况^[25]。活化的肝星状细胞(HSC)是生成纤维组织的关键细胞,TGF-β1能刺激HSC活化产生大量细胞外基质;TNF-α能通过促进HSC增殖来影响肝纤维化发展,也能通过激活氧化

应激与细胞凋亡途径引发肝损伤,进一步诱导包括 TGF- β 1 在内的多种炎症因子释放,持续激活肝脏炎症反应^[26-30]。研究发现,黄芩苷能显著下调肝纤维化过程中相关细胞因子的表达,抑制 HSC 活化,从而有效缓解肝纤维化^[12,14]。肝功能指标能反映肝脏代谢功能和肝细胞炎症损伤情况,与肝纤维化之间联系紧密^[31]。本次 Meta 分析结果直观展示了黄芩苷治疗组与对照组之间的差异,表明黄芩苷能明显降低肝纤维化相关指标水平,改善肝脏功能,确证了黄芩苷对肝纤维化模型动物的疗效。

本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的研究数量较少,对于实验相关因素缺少统一的标准。(2)纳入研究的造模方法比较单一,无法系统地衡量不同造模方法所产生的效应。(3)纳入研究的内容相对比较浅显,黄芩苷治疗肝纤维化的机制仍待进一步阐明,上述结论仍需通过高质量研究加以验证。

综上所述,系统评价结果表明,黄芩苷能明显降低肝纤维化 4 项指标(HA、IV-C、LN、PC-III)、肝功能部分指标(ALT、AST、ALP)和其他相关指标(ALB、HYP、TGF- β 1、TNF- α)水平,缓解模型动物的肝纤维化,并促进其肝功能恢复。本研究可为今后的动物实验设计提供参考,以降低偏倚风险,提高证据质量,从而进一步评估黄芩苷治疗肝纤维化的疗效及其向临床转化的可行性。

参考文献

- [1] SEBASTIANI G, GKOUVATSOS K, PANTOPOULOS K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(32): 11033-11053.
- [2] SUN M X, KISSELEVA T. Reversibility of liver fibrosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39 Suppl 1(1): S60-S63.
- [3] BATALLER R, BRENNER D A. Liver fibrosis[J]. J Clin Invest, 2005, 115(2): 209-218.
- [4] 彭婕,李弼民.肝纤维化的研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(24):21,41.
- [5] 姜希红,刘树民.黄芩药理作用及其化学物质基础研究[J].中国药师,2020,23(10):2004-2010.
- [6] DINDA B, DINDA S, DASSHARMA S, et al. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders[J]. Eur J Med Chem, 2017, 131: 68-80.
- [7] LIANG W, HUANG X B, CHEN W Q. The effects of baicalin and baicalein on cerebral ischemia: a review[J]. Aging Dis, 2017, 8(6): 850-867.
- [8] WU X J, ZHI F C, LUN W J, et al. Baicalin inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell proliferation, apoptosis, invasion, migration and activation via the miR-3595/ACSL4 axis[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4): 1992-2002.
- [9] PETERS J L, SUTTON A J, JONES D R, et al. A systematic review of systematic reviews and meta-analyses of animal experiments with guidelines for reporting[J]. J Environ Sci Health B, 2006, 41(7): 1245-1258.
- [10] 陈匡阳,马彬,王亚楠,等. SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具简介[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(10):1281-1285.
- [11] 张维益,李艳飞,戴岩瑞,等. SYRCLE 偏倚风险评估工具发布是否提高动物实验方法质量? [J]. 中国循证心血管医学杂志,

- 2019, 11(10): 1165-1168, 1173.
- [12] 刘志勇,叶军,薛东英.黄芩苷对肝纤维化大鼠相关细胞因子表达的影响[J].中国当代医药,2013,20(12):18-21.
- [13] 程君,杨云霞.黄芩苷对四氯化碳致急性肝纤维化小鼠的保护作用[J].华西药学杂志,2010,25(1):32-33.
- [14] 吴雄健.黄芩苷通过上调 miR-3595 靶向 ACSL4 表达抑制大鼠肝纤维化的机制研究[D].广州:南方医科大学,2018.
- [15] 刘世杰,姜宏齐,马英杰.黄芩苷通过抑制大鼠转化生长因子 β 1 的表达发挥抗肝纤维化作用[J].哈尔滨医科大学学报,2011,45(2):128-130.
- [16] 孟洪宇,常虹.黄芩水煎液及黄芩苷抗大鼠肝纤维化药效作用比较研究[J].世界中医药,2018,13(3):699-702.
- [17] 田华,王小平,陈瑜,等.黄芩素对大鼠肝纤维化保护作用的实验研究[J].时珍国医国药,2016,27(9):2305-2306.
- [18] PENG X D, DAI L L, HUANG C Q, et al. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum cytokines in rat hepatic fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(37): 4720-4725.
- [19] ZHANG M, WANG D X, MA B F. MicroRNA-122 mediates the protective effect of baicalin on liver fibrosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(10): 18981-18988.
- [20] QIAO H X, HAN H C, HONG D S, et al. Protective effects of baicalin on carbon tetrachloride induced liver injury by activating PPAR γ and inhibiting TGF β 1[J]. Pharm Biol, 2011, 49(1): 38-45.
- [21] 顾妍秋,原永芳.肝纤维化与炎性细胞因子介导的相关信号通路的研究进展[J].医学综述,2017,23(9):1670-1674.
- [22] 贡雪.肝纤维四项检测在诊断肝纤维化程度中的应用[J].中国现代药物应用,2020,14(18):61-63.
- [23] 林秀梅,朱冬林,陈文思.肝纤维化四项检查与天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率联合检测在诊断慢性乙型肝炎纤维化中的意义[J].中国卫生检验杂志,2017,27(8):1136-1138,1142.
- [24] 郭向东,郭伟,阿曼古,等.肝纤四项联合血小板检测在诊断肝纤维化中的价值[J].新疆医学,2015,45(2):167-170.
- [25] LEE H S, SHUN C T, CHIOU L L, et al. Hydroxyproline content of needle biopsies as an objective measure of liver fibrosis: Emphasis on sampling variability[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(7): 1109-1114.
- [26] 高玉洁,杨志才,王玉芳,等.转化生长因子和肿瘤坏死因子在肝纤维化中的表达[J].肝脏,2004,9(2):111-112.
- [27] 陆翠华,陈岳祥,张忠兵,等.肝纤维化大鼠血小板衍生生长因子受体 β 亚单位的表达及其与细胞外基质成分的相关性[J].中华肝脏病杂志,2004,12(11):663-665.
- [28] LIU X J, HU H, YIN J Q. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis[J]. Liver Int, 2006, 26(1): 8-22.
- [29] SURAWEEERA D B, WEERATUNGA A N, HU R W, et al. Alcoholic hepatitis: the pivotal role of Kupffer cells[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2015, 6(4): 90-98.
- [30] 朱庆均.黄芩苷与黄芩素治疗纤维化疾病研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(7):1271-1276.
- [31] 许同华.慢性乙型病毒性肝炎患者肝脏纤维化状况的实验室指标研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(14):1763-1765.

(收稿日期:2023-04-20 修回日期:2023-05-11)