

# 不同免疫营养素治疗非酒精性脂肪性肝病有效性的网状Meta分析



吕洁<sup>1</sup>, 麻莉<sup>1</sup>, 张倩<sup>1,2</sup>, 孙淑鑫<sup>1</sup>, 贾雅甜<sup>1</sup>, 张艺华<sup>1</sup>

1. 山西中医药大学护理学院 (山西晋中 030619)

2. 山西白求恩医院护理部 (太原 030032)

**【摘要】目的** 采用网状 Meta 分析探讨不同免疫营养素的治疗方式对非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的干预效果, 并进行相应效果的评估及比较。**方法** 通过计算机检索 Embase、the Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Scopus、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库 (CBM) 公开发表的免疫营养素治疗 NAFLD 的相关文献, 检索时限为建库至 2024 年 3 月 17 日。采用 Stata 15.0 和 Review Manager 5.3 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 最终纳入 24 项随机对照试验, 包括 1 796 例患者。网状 Meta 分析结果显示, 使用益生菌 [MD=-9.43, 95%CI (-13.10, -5.77)] 和维生素 E [MD=-8.14, 95%CI (-15.31, -0.98)] 降低丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 的效果优于对照组 ( $P < 0.05$ )。使用益生菌 [MD=-6.18, 95%CI (-8.84, -3.52)] 和维生素 E [MD=-8.78, 95%CI (-14.15, -3.40)] 降低天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transferase, AST) 的效果优于对照组 ( $P < 0.05$ )。在降低体重指数 (body mass index, BMI) 方面, 使用益生菌 [MD=-6.18, 95%CI (-8.84, -3.52),  $P < 0.05$ ] 的效果优于对照组。使用维生素 D [MD=-0.79, 95%CI (-1.56, -0.01)] 降低胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 的效果优于对照组。概率排序结果显示, 共轭亚油酸降低 ALT 水平效果最佳; 在降低 AST 方面, 维生素 E 是最佳选择; 合生元降低 BMI 值的效果最佳; 在降低 HOMA-IR 方面, 维生素 D 效果最佳。**结论** 当前证据表明, 共轭亚油酸、维生素 E、合生元、维生素 D 可能对 NAFLD 患者的干预效果更好, 未来有待更多高质量的研究进一步验证。

**【关键词】** 免疫营养素; 非酒精性脂肪性肝病; 疗效; 网状 Meta 分析

**【中图分类号】** R 459.3; R 575 **【文献标识码】** A

## Effectiveness of different immunonutrients in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a network Meta-analysis

LYU Jie<sup>1</sup>, MA Li<sup>1</sup>, ZHANG Qian<sup>1,2</sup>, SUN Shuxin<sup>1</sup>, JIA Yatian<sup>1</sup>, ZHANG Yihua<sup>1</sup>

1. School of Nursing, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China

2. Department of Nursing, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: MA Li, Email: mali2003@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the therapeutic effect of different immunonutrients on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to evaluate and compare the corresponding effects through a network Meta-analysis. **Methods** The relevant literature about immunonutrients in the

treatment of NAFLD was searched in Embase, the Cochrane Library, PubMed, Web of Science, Scopus, CNKI, WanFang Data, VIP and CBM from the establishment of databases to March 17, 2024. Stata 15.0 and Review Manager 5.3 softwares were used to perform a network Meta-analysis. **Results** 24 randomized controlled trials were included, involving 1 796 patients. The results of network Meta-analysis showed that probiotics [MD=-9.43, 95%CI(-13.10, -5.77)] and vitamin E [MD=-8.14, 95%CI(-15.31, -0.98)] were more effective in lowering alanine aminotransferase (ALT) than that of the control group ( $P<0.05$ ). Probiotics [MD=-6.18, 95%CI(-8.84, -3.52)] and vitamin E [MD=-8.78, 95%CI(-14.15, -3.40)] were more effective in lowering aspartate transferase (AST) than that of the control group ( $P<0.05$ ). The effect of probiotics on reducing body mass index (BMI) was better than that of the control group [MD=-6.18, 95%CI(-8.84, -3.52),  $P<0.05$ ]. The effect of vitamin D on lowering homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was better than that of the control group [MD=-0.79, 95%CI(-1.56, -0.01)]. According to the sequencing results, conjugated linoleic acid had the best effect on reducing ALT level. In terms of reducing AST, vitamin E was the best choice. Synbiotics had the best effect on reducing BMI. Vitamin D had the best effect on reducing HOMA-IR. **Conclusion** Current evidence showed that conjugated linoleic acid, vitamin E, synbiotics and vitamin D may have better intervention effects on patients with NAFLD, which requires more high-quality studies to verify in the future.

**【Keywords】** Immunonutrient; Nonalcoholic fatty liver disease; Curative effect; Network Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 引起的慢性进展性肝病<sup>[1]</sup>。2023 年全球流行病学调查数据显示, NAFLD 的全球总体患病率为 30.1%, 患病率从 25.3% (1990—2006 年) 上升至 38.2% (2016—2019 年)<sup>[2]</sup>。过去 20 年, 亚洲成人 NAFLD 总患病率为 29.6%<sup>[3]</sup>。NAFLD 与代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、动脉硬化性心血管疾病以及结直肠癌等密切相关<sup>[4]</sup>。目前 NAFLD 的治疗方式有多种, 包括药物干预、生活方式干预以及应用免疫营养素治疗等。但相关研究表明, 可以减少肝脏脂肪的有效药物较少, 目前暂无批准的药物<sup>[5]</sup>。在缺乏其他合适疗法的情况下, 生活方式干预是绝大多数 NAFLD 患者主要的干预方式, 但患者常难以坚持<sup>[6]</sup>。鉴于 NAFLD 的日益流行, 迫切需要安全、有效、可负担和简单的方法来治疗和减缓其进展<sup>[7]</sup>。

在恶性肿瘤患者营养配方中添加一些具有增强免疫和营养支持的物质, 不但可以改善肿瘤恶病质, 还能发挥调节免疫的作用, 这类营养物质被称为免疫营养素<sup>[8]</sup>。针对不同的疾病补充不同种类的免疫营养素, 对机体代谢和炎症反应均能起到调节作用, 对患者的临床结局和预后也有一定影响。目前相关研究较多并已开始应用于临床

的免疫营养素主要分为以下几大类: 维生素类、蛋白质及氨基酸类、脂肪酸类、矿物质类及微生物生态制剂 (益生菌、益生元、合生元)<sup>[9]</sup>。研究表明, 免疫营养素通过调节免疫细胞功能、减少氧化应激和炎症反应, 以及改善胰岛素抵抗等机制, 从而对 NAFLD 产生积极的治疗效果<sup>[10]</sup>。尽管这些免疫营养素在治疗 NAFLD 方面确有疗效, 但疗效不明且繁杂, 且缺乏对比的证据支持, 应用性不足。网状 Meta 分析可将直接与间接证据进行整合, 并依据不同结果对不同的干预方法进行效果排序。本研究采用网状 Meta 分析方法, 归纳总结采用不同免疫营养素治疗 NAFLD 患者的多项研究, 并比较其疗效, 以期为 NAFLD 患者提供最佳免疫营养素干预方法, 为今后 NAFLD 的临床治疗提供综合证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

①研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); ②研究对象: 根据组织学或影像学证据诊断为 NAFLD 的成年参与者 (年龄  $\geq 18$  岁); ③干预措施: 试验组以任意一种免疫营养素为干预方法, 对照组为 NAFLD 常规治疗、安慰剂或饮食干预; ④结局指标: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天

冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transferase, AST)、胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 以及体重指数 (body mass index, BMI), 包括其中任意一项指标即被纳入研究。ALT 与 AST 是评估肝细胞受损程度的关键指标, BMI 作为衡量人体肥胖程度的核心指标, 同时也是 NAFLD 发病的主要危险因素之一, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是脂肪变性发展的关键因素之一, 而 HOMA-IR 可作为 IR 的替代估计。因此, 本研究选取 ALT、AST、BMI 以及 HOMA-IR 作为结局指标。纳入文献语言为中文或英文。

### 1.1.2 排除标准

①学位论文、会议记录或摘要; ②无法获取全文的文献; ③研究对象为合并其他疾病的 NAFLD 患者的文献。

## 1.2 文献检索策略

通过计算机检索 Embase、the Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Scopus、中国知网、万方、维普以及中国生物医学文献数据库 (CBM), 检索时限为建库至 2024 年 3 月 17 日。采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索, 并追溯纳入研究的参考文献及相关综述。中文检索词包含非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝病、代谢相关性脂肪肝、免疫营养素、维生素、氨基酸、益生菌、多不饱和脂肪酸、铁、锌、随机对照试验等; 英文检索词包含 non-alcoholic fatty liver disease、nonalcoholic fatty liver、metabolic fatty liver disease、immunonutrition、vitamin、amino acid、prebiotic、polyunsaturated fatty acid、iron、zinc、randomized controlled trials 等。以 PubMed 为例, 检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选和数据提取

由两名接受过相关培训的研究人员独立对文献进行筛选及资料提取, 如遇分歧, 则通过与第三名研究人员讨论解决。将文献导入 Endnote X9 文献管理软件, 剔除重复和无关文献, 阅读摘要及全文, 按照纳入、排除标准筛选文献并提取相关信息。提取的信息包括第一作者、发表年份、研究地点、各组样本量、干预方式、干预时长、结局指标等。

### 1.4 文献质量评价

由两名研究人员分别依据 Cochrane 评价手

```
#1 "non-alcoholic fatty liver disease" [Mesh] OR "nonalcoholic fatty liver" [Title/Abstract] OR "nonalcoholic fatty liver disease" [Title/Abstract] OR "metabolic fatty liver disease" [Title/Abstract]
#2 immunonutrition [Title/Abstract] OR "immunoenhancement nutrition" [Title/Abstract] OR vitamin [Title/Abstract] OR "vitamin C" [Title/Abstract] OR "vitamin D" [Title/Abstract] OR "vitamin E" [Title/Abstract] OR "amino acid" [Title/Abstract] OR arginine [Title/Abstract] OR glutamine [Title/Abstract] OR "branched-chain amino acid" [Title/Abstract] OR prebiotic [Title/Abstract] OR synbiotic [Title/Abstract] OR "polyunsaturated fatty acid" [Title/Abstract] OR "n-3 polyunsaturated fatty acid" [Title/Abstract] OR "conjugated linoleic acid" [Title/Abstract] OR "medium-chain fatty acids" [Title/Abstract] OR iron [Title/Abstract] OR zinc [Title/Abstract]
#3 "randomized controlled trials" [Publication Type] OR "controlled clinical trial" [Publication Type] OR randomized [Title/Abstract] OR randomly [Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

册<sup>[11]</sup>, 从随机序列的产生、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚 6 个方面对纳入的研究进行质量评价, 若完全满足条件, 则评定为 A 级, 表示低风险; 若部分满足条件, 则评定为 B 级, 表示中风险; 若完全不满足条件, 则评定为 C 级, 表示高风险。如有分歧, 则与第三名研究人员协商解决。

## 1.5 统计学方法

采用 Review Manager 5.3 软件的偏倚风险评估工具, 对所纳入文献进行质量评价。采用 Stata 15.0 软件进行网状 Meta 分析<sup>[12]</sup>。运用 Excel 2021 软件整理数据, 绘制网状证据图, 通过绘制漏斗图检测发表偏倚。采用均数差 (mean difference, MD) 作为连续型变量的效应指标, 计算并描述效应值及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI), 以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。借助 Stata 15.0 软件对各种干预方式的累计排序概率图下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 进行量化与图形展示, 评估并描述各干预措施成为最佳选择的概率大小。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过数据库初步检索获得文献 2 997 篇, 剔除重复文献 1 143 篇, 通过阅读标题、摘要排除

文献 1 791 篇，进一步阅读全文剔除文献 39 篇，最终纳入定量分析文献 24 篇<sup>[13-36]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入文献基本特征

共纳入 24 项 RCT<sup>[13-36]</sup>，包含来自中国、澳大利亚、捷克、意大利、伊朗、埃及、巴基斯坦 7 个国家的 1 796 例患者。涉及 n-3 多不饱和脂肪酸、共轭亚油酸、维生素 B12、维生素 D、维生素 E、益生菌、合生元、锌 8 种免疫营养素。纳入文献的基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的质量评价结果

采用 Review Manager 风险偏倚评估工具对纳入研究进行质量评估，绘制偏倚风险分布图，见图 2。24 项研究<sup>[13-36]</sup>均采用了随机对照方法，12 项研究<sup>[15-18, 20, 22-23, 27-29, 34, 36]</sup>采用随机数字表法或通过计算机随机化法进行随机分组，1 项研究<sup>[33]</sup>采

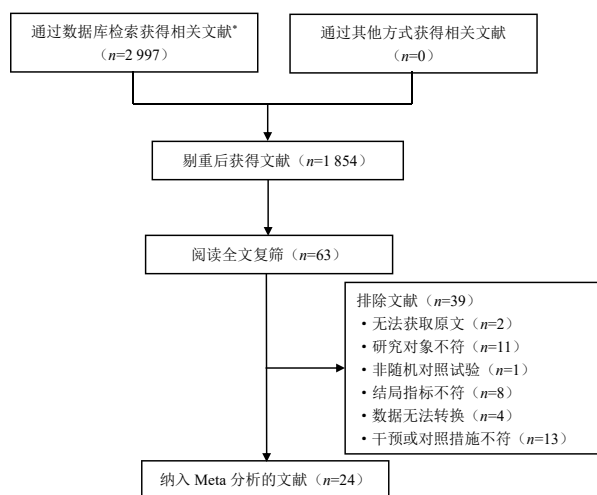


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：\*检索的数据库及具体文献检出数为PubMed (n=257)、Embase (n=526)、Web of Science (n=203)、the Cochrane Library (n=603)、Scopus (n=428)、中国知网 (n=181)、万方 (n=294)、CBM (n=414)、维普 (n=91)。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included literature

纳入研究	国家	年份	样本量 (例)		干预时间 (月)	干预方法		结局指标
			试验组	对照组		试验组	对照组	
胡中伟 <sup>[13]</sup>	中国	2015	26	17	6	n-3多不饱和脂肪酸	安慰剂	①②③④
朱国英 <sup>[14]</sup>	中国	2017	63	55	6	n-3多不饱和脂肪酸	饮食治疗	①②④
Parker HM <sup>[15]</sup>	澳大利亚	2019	25	25	3	n-3多不饱和脂肪酸	安慰剂	①②③
Šmíd V <sup>[16]</sup>	捷克	2022	27	24	12	n-3多不饱和脂肪酸	安慰剂	③
Spadaro L <sup>[17]</sup>	意大利	2008	18	18	6	n-3多不饱和脂肪酸	饮食治疗	①②
Abedi R <sup>[18]</sup>	伊朗	2018	19	19	3	共轭亚油酸	饮食治疗	①②③
韩源平 <sup>[19]</sup>	中国	2022	14	15	3	维生素D	常规治疗	①②
陆勇文 <sup>[20]</sup>	中国	2019	37	37	3	维生素D	常规治疗	④
Alarfaj SJ <sup>[21]</sup>	埃及	2023	50	50	4	维生素D	安慰剂	①②③④
Dabbaghmanesh MH <sup>[22]</sup>	伊朗	2018	35	36	3	维生素D	安慰剂	①②
谢双林 <sup>[23]</sup>	中国	2015	35	36	3	维生素E	常规治疗	①②
Ekhlasī G <sup>[24]</sup>	伊朗	2017	15	15	2	维生素E	安慰剂	①②
Pervez MA <sup>[25]</sup>	巴基斯坦	2018	31	33	12	维生素E	安慰剂	①②③
Talari HR <sup>[26]</sup>	伊朗	2022	20	20	3	维生素B12	安慰剂	①②④
Rezaei SMA <sup>[27]</sup>	伊朗	2023	25	25	2	锌	安慰剂	①②④
陈怡文 <sup>[28]</sup>	中国	2021	42	42	2	益生菌	常规治疗	①
何周桃 <sup>[29]</sup>	中国	2017	35	35	1	益生菌	常规治疗	①②③
杜君义 <sup>[30]</sup>	中国	2023	90	90	1	益生菌	常规治疗	①②
姚惠香 <sup>[31]</sup>	中国	2013	55	53	3	益生菌	常规治疗	①②
郑丹 <sup>[32]</sup>	中国	2018	47	50	3	益生菌	常规治疗	①②
于文畅 <sup>[33]</sup>	中国	2016	50	50	3	益生菌	常规治疗	①②
Cai GS <sup>[34]</sup>	中国	2020	70	70	3	益生菌	饮食治疗	①②③
袁丽 <sup>[35]</sup>	中国	2017	54	53	3	益生菌	常规治疗	①②③④
Abhari K <sup>[36]</sup>	伊朗	2020	23	22	3	合生元	安慰剂	①②③④

注：①丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)；②天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transferase, AST)；③体重指数 (body mass index, BMI)；④胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)。

用分层随机化法，2 项研究<sup>[13-14]</sup>采用抛硬币法，9 项研究<sup>[19, 21, 24-26, 30-32, 35]</sup>仅提及随机，其具体随机方式未予以详细说明。5 项研究<sup>[15, 25-26, 31, 36]</sup>交代了分配隐藏，9 项研究<sup>[15-16, 21-22, 24-25, 31, 35-36]</sup>实施了双盲，8 项研究<sup>[14-17, 22, 24, 31, 36]</sup>存在退出及失访情况，并对失访原因进行具体描述，10 项研究<sup>[13, 19-21, 23, 28-29, 32-34]</sup>无失访情况。所有研究结局指标均完整，未出现选择性报告结果，未出现其他偏倚。纳入文献质量等级均为 B 级。

### 2.4 网状证据图

各结局指标的网状证据图见图 3。22 篇文

献<sup>[13-15, 17-19, 21-36]</sup>报道了补充免疫营养素对 NAFLD 患者 ALT 水平的影响，涉及全部 8 种免疫营养素。21 篇文献<sup>[13-15, 17-19, 21-27, 29-36]</sup>报道了补充免疫营养素对 NAFLD 患者 AST 水平的影响，涉及全部 8 种免疫营养素。10 篇文献<sup>[13, 15-16, 18, 21, 25, 29, 34-36]</sup>报道了补充免疫营养素对 NAFLD 患者 BMI 的影响，涉及 6 种免疫营养素。8 篇文献<sup>[13-14, 20-21, 26-27, 35-36]</sup>报道了补充免疫营养素对 NAFLD 患者 HOMA-IR 的影响，涉及 6 种免疫营养素。各干预措施之间均无直接比较，因此未形成闭合环，无须进行一致性检验。

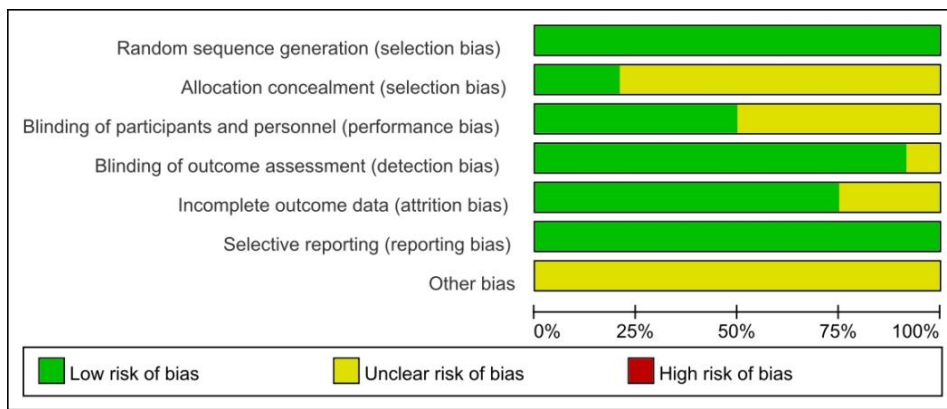


图2 偏倚风险分布图

Figure 2. Distribution plot of the risk of bias

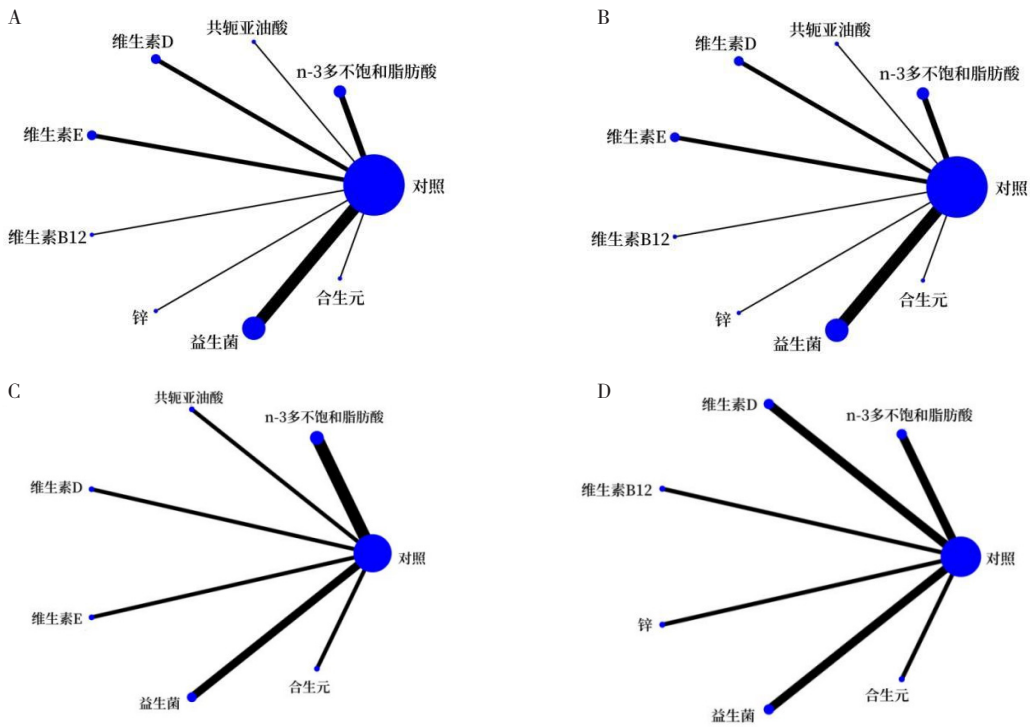


图3 各结局指标的网状证据图

Figure 3. Network diagram for each outcome

注：A. 丙氨酸氨基转移酶；B. 天冬氨酸氨基转移酶；C. 体重指数；D. 胰岛素抵抗指数。

## 2.5 网状Meta分析结果

### 2.5.1 丙氨酸氨基转移酶

与对照组相比，益生菌 [MD=-9.43, 95%CI (-13.10, -5.77)] 及维生素E [MD=-8.14, 95%CI (-15.31, -0.98)] 显著降低 NAFLD 患者的 ALT 水平。SUCRA 排序结果显示，共轭亚油酸 (81.7%) > 益生菌 (74.0%) > 合生元 (67.8%) > 维生素 E (63.9%) > n-3 多不饱和脂肪酸 (53.7%) > 维生素 D (44.6%) > 维生素 B12 (27.8%) > 锌 (19.9%) > 对照 (16.6%)，见图 4。

### 2.5.2 天冬氨酸氨基转移酶

与对照组相比，维生素E [MD=-8.78, 95%CI (-14.15, -3.40)] 及益生菌 [MD=-6.18, 95%CI (-8.84, -3.52)] 对 NAFLD 患者 AST 有较好的改善效果。SUCRA 排序结果显示，维生素 E (89.8%) > 益生菌 (77.7%) > 锌 (66.4%) > 合生元 (59.8%) > 维生素 B12 (42.4%) > 共轭亚油酸 (37.1%) > 维生素 D (33.5%) > 对照

(30.1%) > n-3 多不饱和脂肪酸 (16.6%)，见图 5。

### 2.5.3 体重指数

与对照组相比，益生菌 [MD=-6.18, 95%CI (-8.84, -3.52)] 显著降低了 NAFLD 患者的 BMI 值。SUCRA 排序结果显示，合生元 (84.9%) > 共轭亚油酸 (79.4%) > 益生菌 (62.3%) > 维生素 E (47.9%) > n-3 多不饱和脂肪酸 (35.9%) > 维生素 D (27.3%) > 对照 (12.5%)，见图 6。

### 2.5.4 胰岛素抵抗指数

与对照组相比，维生素 D [MD=-0.79, 95%CI (-1.56, -0.01)] 显著降低 NAFLD 患者的 HOMA-IR。SUCRA 排序结果显示，维生素 D (77.3%) > 锌 (68.8%) > 合生元 (65.2%) > n-3 多不饱和脂肪酸 (55.8%) > 益生菌 (45.1%) > 对照 (27.9%) > 维生素 B12 (9.9%)，见图 7。

## 2.6 发表偏倚

以 ALT、AST、HOMA-IR 为结局指标绘制漏

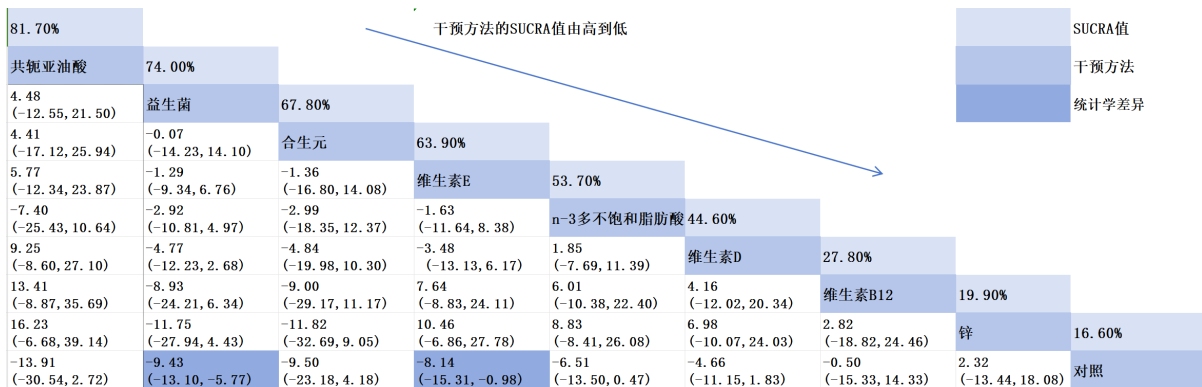


图4 不同免疫营养素对非酒精性脂肪性肝病患者丙氨酸氨基转移酶影响的联赛图[MD (95%CI)]

Figure 4. League diagram of the effects of different immune nutrients on alanine aminotransferase in patients with non-alcoholic fatty liver disease [MD (95%CI)]

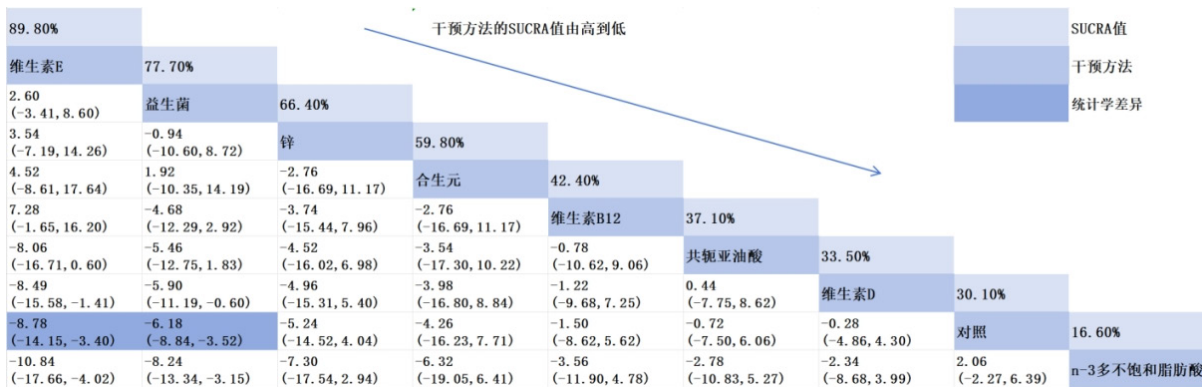


图5 不同免疫营养素对非酒精性脂肪性肝病患者天冬氨酸氨基转移酶影响的联赛图[MD (95%CI)]

Figure 5. League diagram of the effects of different immune nutrients on aspartate transferase in patients with nonalcoholic fatty liver disease [MD (95%CI)]

斗图，结果显示，漏斗图大致呈对称分布，存在较小的发表偏倚。以 BMI 为结局指标绘制漏斗图，

结果显示，左右两侧不对称，提示研究存在一定的发表偏倚，见图 8。

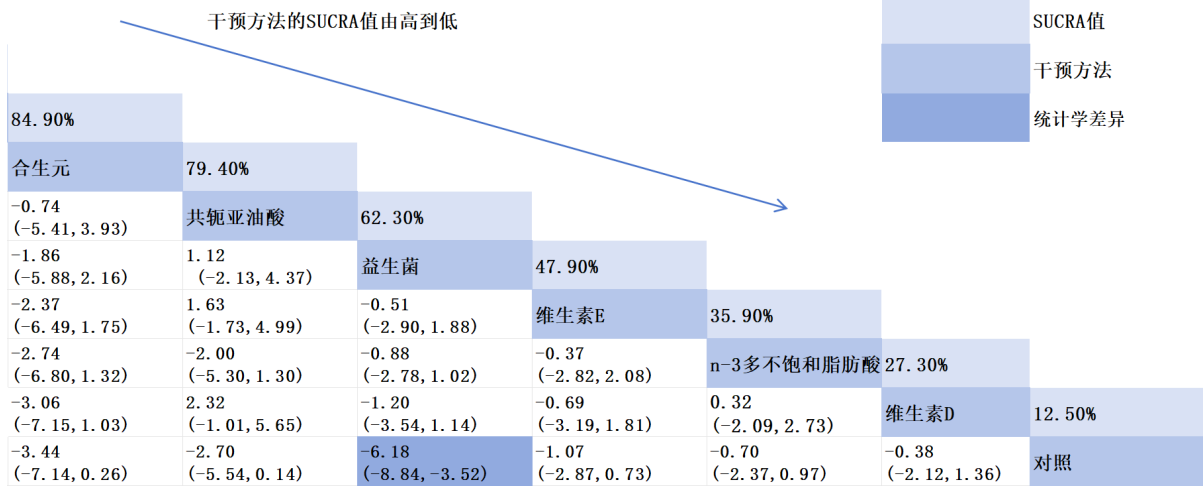


图6 不同免疫营养素对非酒精性脂肪性肝病患者体重指数影响的联赛图 [MD ( 95%CI ) ]

Figure 6. League diagram of the effects of different immune nutrients on body mass index in patients with nonalcoholic fatty liver disease [MD (95%CI)]

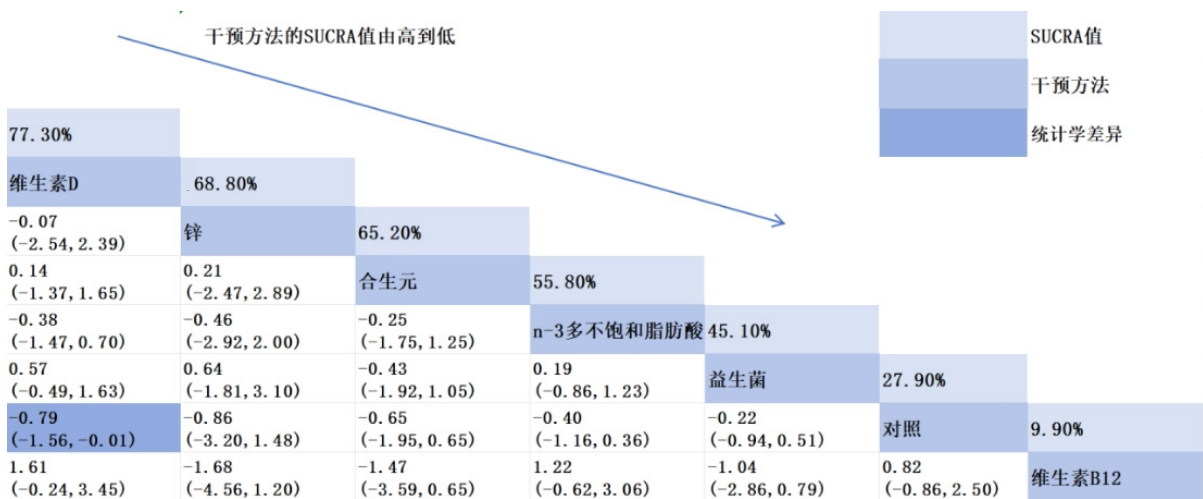


图7 不同免疫营养素对非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗指数影响的联赛图[MD ( 95%CI ) ]

Figure 7. League diagram of the effects of different immune nutrients on insulin resistance index in patients with nonalcoholic fatty liver disease [MD (95%CI)]

### 3 讨论

本研究通过网状 Meta 分析，分别从 ALT、AST、HOMA-IR 以及 BMI 四个结局指标，对 8 种免疫营养素治疗 NAFLD 的效果进行了间接比较，以寻找更有针对性的干预措施，为临床提供循证医学依据。

本研究共纳入 24 项 RCT，网状 Meta 分析结果显示，使用益生菌及维生素 E 较对照组显著降低了 ALT 水平，虽然排序结果表明共轭亚油酸对

ALT 的改善效果最佳，但应谨慎对待该结果，因为纳入原始文献中仅 1 篇<sup>[18]</sup>涉及共轭亚油酸，而这项原始研究结果显示，共轭亚油酸能显著降低患者 ALT 水平。由于排序结果的计算主要基于分析结果中合并效应量的大小，在网状 Meta 分析结果中，共轭亚油酸与对照组的效应量相较其他干预方式更大，使其排序结果更高。共轭亚油酸是亚油酸或十八碳二烯酸具有共轭双键的位置异构体和几何异构体的混合物，主要存在于乳制品中。共轭亚油酸具有许多潜在的健康益处，如减

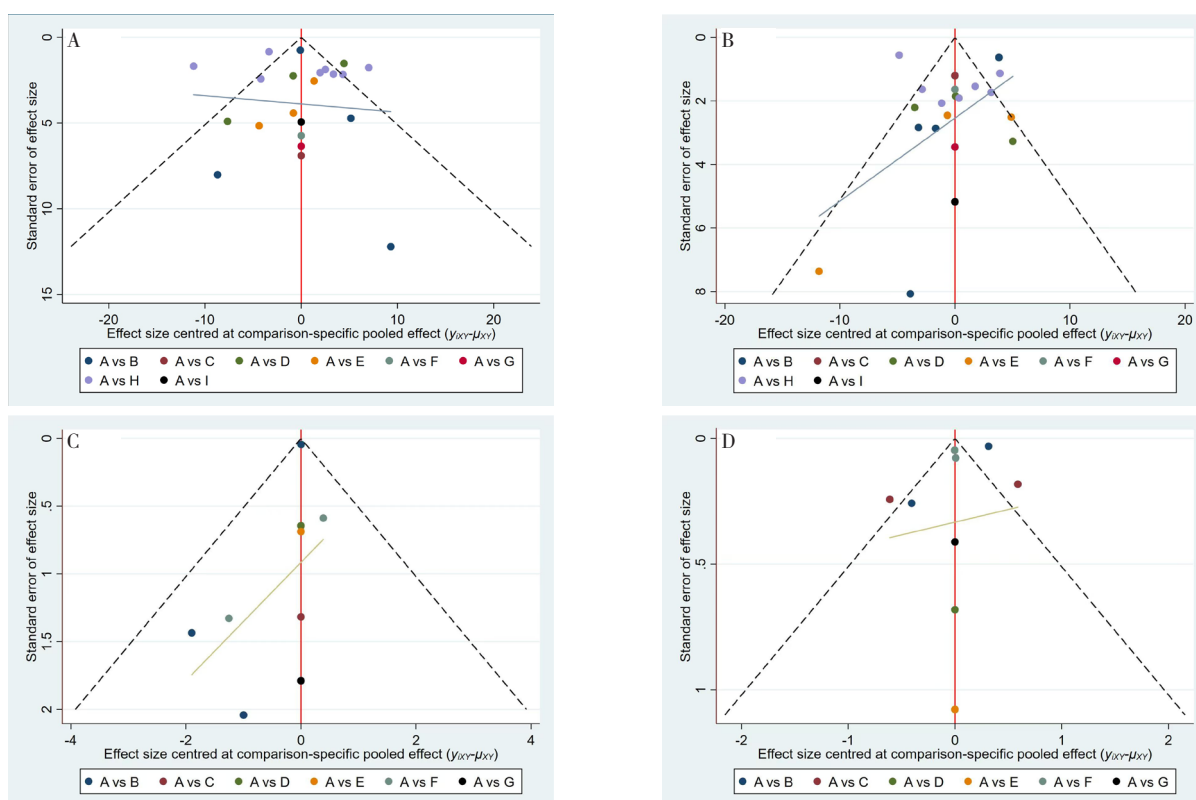


图8 各干预措施下各指标漏斗图

Figure 8. Funnel plot of each indicator under each intervention

注：A.丙氨酸氨基转移酶；B.天冬氨酸氨基转移酶；C.体重指数；D.胰岛素抵抗指数。图中下方A代表合生元，B代表益生菌，C代表锌，D代表维生素B12，E代表维生素E，F代表维生素D，G代表共轭亚油酸，H代表n-3多不饱和脂肪酸，I代表对照。

少体内脂肪沉积、提高免疫力、预防不同类型的癌症、降低心血管疾病发生率等<sup>[37]</sup>。共轭亚油酸治疗 NAFLD 的机制主要是通过减少脂肪炎症来促进胰岛素敏感性，并增强肝线粒体功能，作用于线粒体抗氧化酶，提高其活性，产生氧化应激的保护<sup>[38]</sup>。益生菌通过多种机制对 NAFLD 产生积极影响。NAFLD 患者常伴随肠道菌群失调，且疾病严重程度往往与肠道菌群失调程度呈正相关关系。益生菌有助于恢复肠道菌群平衡，增加有益菌群（如双歧杆菌和乳酸菌），减少有害菌群，从而改善肠道菌群失调。同时，益生菌能够增强肠道屏障功能，降低肠道通透性，减少细菌内毒素（如脂多糖）的渗漏，进而减轻肝脏炎症<sup>[39]</sup>。此外，益生菌通过调节免疫系统，减少促炎细胞因子（如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6）的产生，同时增加抗炎细胞因子（如白介素-10），从而减轻肝脏的炎症反应<sup>[40]</sup>。益生菌已被证明可通过影响脂质代谢，降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平，增加高密度脂蛋白水平，进而减少肝脏脂肪堆积<sup>[41]</sup>。在降低 AST 水平方面，维生素 E

是最佳选择。“多重打击”学说表明，胰岛素抵抗、血脂、线粒体功能、先天免疫、肠道微生物组、遗传决定因素、表观遗传机制、环境因素、细胞因子和生活方式参与了 NAFLD 的进展<sup>[42]</sup>。维生素 E 通过抑制肝脏脂质积累和过氧化作用改善脂毒性诱导的肝脂肪变性。在饮食诱导的 NAFLD 中，维生素 E 可以减少炎症，防止肝纤维化，抑制肝星状细胞活化，并减弱高胰岛素血症<sup>[43]</sup>。相较于对照组，益生菌可显著降低 NAFLD 患者的 BMI，但排序结果表明合生元效果最佳，原因可能是纳入原始文献中有关合生元的研究仅 1 篇<sup>[36]</sup>，该研究结果显示，合生元能显著降低患者的 BMI 水平。合生元是益生菌和益生元的组合，可促进益生菌的生理活性，选择性调整肠道菌群分布，并增强有益菌的有效性和寿命。对于 HOMA-IR，维生素 D 疗效最佳。维生素 D 及其活性形式 1,25-二羟基维生素 D 可抑制免疫反应，并通过增加巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞中白介素-10 的产生来间接减弱免疫反应<sup>[44]</sup>。此外，血清 1,25-二羟基维生素 D 水平与肠道微生物



组和丁酸盐产生菌相关, 有利于肠道微生物健康<sup>[45]</sup>。因此, 补充维生素 D 可能通过恢复肠道微生物组和减弱免疫反应来缓解 NAFLD。

本研究采用网状 Meta 分析比较不同免疫营养素治疗 NAFLD 的临床疗效, 但存在一定局限性: 首先, 部分免疫营养素纳入研究数量较少, 其结果解释需谨慎, 未来需要更多高质量、大样本的 RCT 加以验证; 其次, 证据网络未形成闭合环, 缺乏免疫营养素间的直接比较, 需开展更多临床试验加以证实; 最后, 纳入研究存在异质性, 可能是由于选择人群、治疗时间、剂量、资料收集过程中存在信息偏倚等。

综上所述, 当前证据表明应用共轭亚油酸、维生素 E、合生元、维生素 D 可能对 NAFLD 患者的干预效果更好。未来应探索不同免疫营养素治疗 NAFLD 的具体作用机制, 进一步验证不同免疫营养素对 NAFLD 患者的影响。

## 参考文献

- 1 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关 (非酒精性) 脂肪性肝病防治指南 (2024 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. [Fan JG, Xu XY, Nan YM, et al. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (version 2024)[J]. Journal of Practical Hepatology, 2024, 27(4): 494-510.] DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- 2 Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- 3 Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389-398. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1.
- 4 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957. [National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2018, 34(5): 947-957.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
- 5 Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2010, 52(1): 79-104. DOI: 10.1002/hep.23623.
- 6 Volynets V, Machann J, Küper MA, et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study[J]. Eur J Nutr, 2013, 52(2): 527-535. DOI: 10.1007/s00394-012-0355-z.
- 7 Zhang Q, Jia Y, Zhang Y, et al. The effects of medicinal and food homologous substances on blood lipid and blood glucose levels and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Lipids Health Dis, 2023, 22(1): 137. DOI: 10.1186/s12944-023-01900-5.
- 8 傅昌芳, 朱翠红, 沈爱宗, 等. 免疫营养素抗恶性肿瘤作用及其临床应用[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(6): 735-738. [Fu CF, Zhu CH, Shen AZ, et al. The effect of immune-modulating nutrients on malignant tumors and their clinical use[J]. Journal of Parasitic Biology, 2019, 14(6): 735-738.] DOI: 10.13350/j.cjpb.190626.
- 9 中国健康管理协会临床营养与健康分会, 国家老年疾病临床医学研究中心 (解放军总医院), 中国老年医学学会, 等. 免疫营养素临床应用专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(11): 801-815. [Clinical Nutrition and Health Branch, Chinese Health Association, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Chinese Geriatrics Society, et al. Expert consensus on clinical application of immunonutrients[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2023, 22(11): 801-815.] DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.11.171.
- 10 Yao N, Yang Y, Li X, et al. Effects of dietary nutrients on fatty liver disease associated with metabolic dysfunction (MAFLD): based on the intestinal-hepatic axis[J]. Front Nutr, 2022, 9: 906511. DOI: 10.3389/fnut.2022.906511.
- 11 The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, Version 5.1.0[M]. London: Wiley, 2018: 178-218. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- 12 张天嵩. Stata 软件 network 组命令在网状 Meta 分析中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(11): 1352-1356. [Zhang TS. A suite of network commands in Stata for network Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(11): 1352-1356.] DOI: 10.7507/1672-2531.20150221.
- 13 胡中伟, 柯娥, 黄春明, 等. 海狗油治疗非酒精性脂肪肝的研究[J]. 广州医科大学学报, 2015, 43(4): 31-33, 44. [Hu ZW, Ke E, Huang CM, et al. Therapeutic effect of seal oil on non-alcoholic fatty liver disease[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical College, 2015, 43(4): 31-33, 44.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2015.04.009.
- 14 朱国英, 黄东平, 黄建伟, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸联合膳食营养对非酒精性脂肪性肝病患者的影响[J]. 同济大学学报 (医学版), 2017, 38(2): 79-83. [Zhu GY, Huang DP, Huang JW, et al. Effectiveness of combined omega-3 polyunsaturated fatty acids with dietary nutrition in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2017, 38(2): 79-83.] DOI: 10.16118/j.1008-0392.2017.02.016.
- 15 Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, et al. Effect of fish oil supplementation on hepatic and visceral fat in overweight men: a

- randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 475. DOI: [10.3390/nu11020475](https://doi.org/10.3390/nu11020475).
- 16 Šmíd V, Dvořák K, Šedivý P, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome and NAFLD[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(6): 1336–1349. DOI: [10.1002/hep4.1906](https://doi.org/10.1002/hep4.1906).
- 17 Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(3): 194–199. DOI: [10.1016/j.dld.2007.10.003](https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.10.003).
- 18 Abedi R, Aref-Hosseini SR, Khoshbaten M, et al. The effect of conjugated linoleic acid (CLA) on inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized controlled clinical trial[J]. *Progress in Nutrition*, 2018, 20: 173–181. DOI: [10.23751/pn.v20i2-S.5593](https://doi.org/10.23751/pn.v20i2-S.5593).
- 19 韩源平, 徐思雅, 蒋希乐. 补充维生素 D 对非酒精性脂肪肝病者肠道菌群的影响 [J]. 华南理工大学学报(自然科学版), 2022, 50(11): 62–73. [Han YP, Xu SY, Jiang XL. Effects of vitamin D supplement on gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients[J]. *Journal of South China University of Technology (Natural Science Edition)*, 2022, 50(11): 62–73.] DOI: [10.12141/j.issn.1000-565X.210715](https://doi.org/10.12141/j.issn.1000-565X.210715).
- 20 陆勇文. 补充维生素 D 对非酒精性脂肪肝病胰岛素抵抗的影响 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(9): 39–41. [Lu YW. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance in nonalcoholic fatty liver[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2019, 17(9): 39–41.] DOI: [10.14033/j.cnki.cfmr.2019.09.017](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2019.09.017).
- 21 Alarfaj SJ, Bahaa MM, Yassin HA, et al. A randomized placebo-controlled, double-blind study to investigate the effect of a high oral loading dose ofcholecalciferol in non-alcoholic fatty liver disease patients, new insights on serum STAT-3 and hepassocin[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(16): 7607–7619. DOI: [10.26355/eurrev\\_202308\\_33413](https://doi.org/10.26355/eurrev_202308_33413).
- 22 Dabbaghmanesh MH, Danafar F, Eshraghian A, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind placebo controlled trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(4): 513–517. DOI: [10.1016/j.dsx.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.006).
- 23 谢双林. 多烯磷脂酰胆碱联合维生素 E 治疗非酒精性脂肪肝的疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(9): 712–714. [Xie SL. Clinical study of polyene phosphatidylcholine combined with vitamin E in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 31(9): 712–714.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.09.010](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.09.010).
- 24 Ekhlasi G, Zarrati M, Agah S, et al. Effects of symbiotic and vitamin E supplementation on blood pressure, nitric oxide and inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *EXCLI J*, 2017, 16: 278–290. DOI: [10.17179/excli2016-846](https://doi.org/10.17179/excli2016-846).
- 25 Pervez MA, Khan DA, Ijaz A, et al. Effects of delta-tocotrienol supplementation on liver enzymes, inflammation, oxidative stress and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(2): 170–176. DOI: [10.5152/tjg.2018.17297](https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17297).
- 26 Talari HR, Molaqanbari MR, Mokfi M, et al. The effects of vitamin B12 supplementation on metabolic profile of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14047. DOI: [10.1038/s41598-022-18195-8](https://doi.org/10.1038/s41598-022-18195-8).
- 27 Rezaei SMA, Mohammadi F, Eftekhari MH, et al. The effects of zinc supplementation on the metabolic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. *BMC Nutr*, 2023, 9(1): 138. DOI: [10.1186/s40795-023-00776-z](https://doi.org/10.1186/s40795-023-00776-z).
- 28 陈怡文, 王磊, 唐斯伟, 等. 益生菌辅助治疗对非酒精性脂肪性肝病患者脂质过氧化损伤的保护作用 [J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1360–1363. [Chen YW, Wang L, Tang SW, et al. Protective effect of probiotic adjuvant therapy on lipid peroxidation injury in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2021, 42(11): 1360–1363.] DOI: [10.13820/j.cnki.gdyx.20210859](https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20210859).
- 29 何周桃, 徐灿霞, 韩向阳, 等. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病患者细胞因子表达及肠道菌群的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(23): 5878–5880. [He ZT, Xu CX, Han XY, et al. Effects of probiotics on cytokine expression and intestinal flora in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(23): 5878–5880.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2017.23.060](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2017.23.060).
- 30 杜君义, 梅璐, 于泳. 益生菌对非酒精性脂肪性肝病的治疗及对肠功能的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(7): 821–825. [Du JY, Mei L, Yu Y. Effect of probiotics for treatment of non-alcoholic fatty liver disease and on intestinal function[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2023, 35(7): 821–825.] DOI: [10.13381/j.cnki.cjm.202307014](https://doi.org/10.13381/j.cnki.cjm.202307014).
- 31 姚惠香, 陈维雄, 陈玮, 等. 益生菌治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(3): 221–223. [Yao HX, Chen WX, Chen W, et al. Clinical study of probiotics in treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, 22(3): 221–223.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5709.2013.03.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5709.2013.03.009).
- 32 郑丹, 吴江, 甘洪颖, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗非酒精性脂肪肝的临床观察 [J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(4): 240–243. [Zheng D, Wu J, Gan HY, et al. Clinical study of probiotics for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Clinical Gastroenterology*, 2018, 30(4): 240–243.] DOI: [10.3870/lexh.j.issn.1005-541X.2018.04.09](https://doi.org/10.3870/lexh.j.issn.1005-541X.2018.04.09).
- 33 于文畅, 鲍晓蕾. 肠道益生菌联合多烯磷脂酰胆碱治疗老年非酒精性脂肪性肝病疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2195–2197. [Yu WC, Bao XL. Efficacy of intestinal probiotics combined with polyene phosphatidyleholine in the treatment of elderly non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2016, 36(9): 2195–2197.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2016.09.068](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2016.09.068).
- 34 Cai GS, Su H, Zhang J. Protective effect of probiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Medicine (Baltimore)*,

- 2020, 99(32): e21464. DOI: [10.1097/MD.00000000000021464](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021464).
- 35 袁丽, 梅璐, 于泳, 等. 益生菌干预合并糖调节受损的非酒精性脂肪肝病的疗效分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(12): 1424–1427. [Yuan L, Mei L, Yu Y, et al. Efficacy of probiotics on non-alcoholic fatty liver disease and impaired glucose regulation[J]. Chinese Journal of Microecology, 2017, 29(12): 1424–1427.] DOI: [10.13381/j.cnki.cjm.201712014](https://doi.org/10.13381/j.cnki.cjm.201712014).
- 36 Abhari K, Saadati S, Yari Z, et al. The effects of Bacillus coagulans supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled, clinical trial[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 39: 53–60. DOI: [10.1016/j.clnesp.2020.06.020](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.020).
- 37 Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 558–577. DOI: [10.1016/j.jhep.2019.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003).
- 38 Shokryazdan P, Rajion MA, Meng GY, et al. Conjugated linoleic acid: a potent fatty acid linked to animal and human health[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(13): 2737–2748. DOI: [10.1080/10408398.2015.1060190](https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1060190).
- 39 Uchiyama K, Naito Y, Takagi T. Intestinal microbiome as a novel therapeutic target for local and systemic inflammation[J]. Pharmacol Ther, 2019, 199: 164–172. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.006).
- 40 Mehal WZ. The Inflammasome in liver injury and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis, 2014, 32(5): 507–515. DOI: [10.1159/000360495](https://doi.org/10.1159/000360495).
- 41 He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a Meta-analysis of RCTs[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(51): e9166. DOI: [10.1097/MD.00000000000009166](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009166).
- 42 Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(10): 20704–20728. DOI: [10.3390/ijms141020704](https://doi.org/10.3390/ijms141020704).
- 43 König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal barrier function in health and disease[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7(10): e196. DOI: [10.1038/ctg.2016.54](https://doi.org/10.1038/ctg.2016.54).
- 44 Phung N, Pera N, Farrell G, et al. Pro-oxidant-mediated hepatic fibrosis and effects of antioxidant intervention in murine dietary steatohepatitis[J]. Int J Mol Med, 2009, 24(2): 171–180. DOI: [10.3892/ijmm\\_00000220](https://doi.org/10.3892/ijmm_00000220).
- 45 Cantorna MT, Rogers CJ, Arora J. Aligning the paradoxical role of vitamin D in gastrointestinal immunity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(7): 459–466. DOI: [10.1016/j.tem.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.005).

收稿日期: 2024 年 08 月 19 日 修回日期: 2025 年 01 月 17 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 吕洁, 麻莉, 张倩, 等. 不同免疫营养素治疗非酒精性脂肪性肝病有效性的网状Meta分析[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(3): 214–224. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202408175](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202408175).

Lyu J, Ma L, Zhang Q, et al. Effectiveness of different immunonutrients in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a network Meta-analysis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(3): 214–224. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202408175](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202408175).