

비알콜성 지방간질환의 한방치료에 대한 체계적 문헌고찰

이유리, 조나경, 최홍식, 김승모, 김경순
대구한의대학교 한의과대학 간계내과학교실

A Systematic Review of Korean Medicine for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Yu-ri Lee, Na-kyung Cho, Hong-sik Choi, Seung-mo Kim, Kyung-soon Kim
Dept. of Korean Internal Medicine of Hepatology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to assess the effects of Korean medicine for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). We analyzed the result of randomized controlled trials (RCTs) that applied Korean medicine to NAFLD patients through meta analysis and systematic review.

Methods: The key question was to the effects of Korean medicine for NAFLD patients according to the PICO-SD (participants, intervention, comparison, outcome, study design) and we included only RCTs. We searched 10 databases including NDSL, KMBASE, KISS, KISTI, KoreaMed, Koreantk, OASIS, Cochrane, Pubmed, EMBASE without a language restriction. We assessed risk of bias by Cochrane group's Risk of Bias tool.

Results: The finally selected 12 RCTs were analyzed. Total number of participants was 1189 (male 719, female 470) as 684 and 505 in the oriental medicine group (i.e. herbal drugs, acupuncture, acupoint embedding therapy) and control group (conventional drugs, placebo), respectively. The meta analysis results of examining 7 RCTs comparing the therapeutic efficacy of herbal medicine with that of Western medicine showed statistically significant ($p < 0.05$) differences in the efficacy evaluation, liver function test results, blood lipids, and TNF- α . Furthermore, the meta analysis results of investigating 3 RCTs comparing the therapeutic efficacy of herbal medicine with that of a placebo showed statistically significant ($p < 0.05$) differences in the liver function test results, blood lipids, and waist circumference.

Conclusions: The research showed that Korean medicine for NAFLD can be effective treatment. But more studies are required to enhance the level of evidence and we should report on safety.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, Korean medicine, systematic review, meta analysis

1. 서 론

비알콜성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease,

- 투고일: 2019.02.18, 심사일: 2019.03.22, 게재확정일: 2019.03.23
- 교신저자: 김경순 대구광역시 수성구 상동 165
대구한의대학교 한의과대학 간계내과학교실
TEL: 053-770-2081 FAX: 053-770-2055
E-mail: misoyam@hanmail.net
- 이 논문은 2019년도 대구한의대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.
- 이 논문은 2019년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2019R1A5A2025272).

NAFLD)은 유의한 알코올 섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없으면서 영상의학 검사나 조직검사서 간내 지방침착의 소견을 보이는 질환으로 비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 비알콜성 지방간염관 간경변증을 포괄한다¹. NAFLD는 미국을 포함한 세계 각국에서 가장 흔한 만성 질환으로, 건강검진 수진자를 대상으로 초음파검사를 이용하여 진단한 결과 비알코올 지방간질환의 유병률은 16-33%로 나타났다²⁻⁴. NAFLD는 과체중,

비만, 인슐린 저항성과 밀접한 연관이 있어서 비만의 발병율과 유병율의 증가는 NAFLD가 간질환에 대한 사회적 부담을 점차 증가시키는 주요 원인이 될 것으로 생각된다⁵.

NAFLD를 진단하는 표준검사법은 간조직 검사이다. 일반적으로 간기능검사상 혈청 aminotransferase 수치의 상승이 발견된 경우, NAFLD의 진단을 위해서는 바이러스 감염, 약물유발 간염, 알코올 간질환, 자가면역 간질환 등의 다른 간질환을 감별해야 하며, 간의 지방증을 확인하기 위해서 일차적으로 복부 초음파 검사를 시행한다¹.

NAFLD의 치료는 생활습관교정, 약물치료, 비만수술 등으로 나뉜다⁵. 현재까지의 연구 결과를 종합하였을 때 NAFLD 환자에서 생활습관 교정을 통한 체중 감량은 간 내 지방량을 감소시키는 것으로 생각되지만 체중 감량이 혈청 aminotransferase 수치 및 조직학적 개선에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다¹. 약물치료로는 비타민 E, Thiazolidinediones(TZDs)이 부분적인 효과를 보였으나, 추적기간이 짧고, 약제를 중단할 시 지속효과가 없으며, 부작용의 위험성으로 표준적인 치료로 받아들이기는 한계가 있다⁶. 비만수술은 다른 치료에 반응하지 않고 건강을 위협할 정도로 심한 비만 환자의 치료를 위해 고려할 수 있지만, NAFLD의 일차치료로는 권고하지는 않는다. 또한 심한 간경변증이나 간 섬유화 환자에서 비만수술은 효과나 안전성이 확립되지 않았다^{7,8}. 현재까지 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 승인한 NAFLD의 치료제는 없으며, 치료에 대한 접근은 NASH의 위험인자인 비만, 인슐린저항성, 대사증후군, 이상지질혈증을 호전시키는 치료에 집중하고 있다⁵. 이에 NAFLD의 치료법에 대한 연구가 국내외에서 활발히 이루어지는 가운데, 한방치료에 대한 관심이 점차적으로 증가하고 있다. 한의학에서 지방간은 濕痰의 대사장애로 기인한다고 본다. 痰이란 肢體를 潤養하는 津液이 변화된 비생리적인 물질로, 肝을 壅塞하게 하면 지방간이

발생하게 된다. NAFLD의 한약치료는 濕痰이나 熱毒을 치료하기 위해 導痰湯에 四苓散을 合方하거나 淸肺瀉肝湯, 淸血降氣散, 黃連解毒湯, 체질에 따라 太陰人의 熱多寒少湯, 少陽人의 涼膈散火湯 등을 활용해 볼 수 있다⁹.

NAFLD의 한방치료에 관한 임상 연구가 중국을 중심으로 국내외에서 시행되고 있으며, 한약, 침, 매선 등을 이용한 치료가 보고되고 있다¹⁰⁻²¹. 이러한 임상연구가 실제 임상에 적용되기 위해서는 높은 근거수준의 연구가 시행되고 축적되어야 한다. 최근 한의학계에서는 여러 질환에 대한 한방치료의 효과를 다루는 체계적 문헌고찰이 시행되고 있는데²²⁻²⁴, 체계적 문헌고찰이란 방대한 기존 문헌정보 중 특정 연구 질문에 대해 최선의 가용 가능한 연구결과만을 과학적으로 종합하여 높은 수준의 근거를 마련하는 연구 방법이다²⁵. 최근 NAFLD의 침치료의 효과에 대해 체계적 문헌고찰을 시행한 연구²⁶가 발표되었는데, 본 연구에서는 침치료를 포함한 포괄적인 한방치료에 대하여 체계적 문헌고찰을 시행하여 객관적인 근거를 도출하였기에 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

비알콜성 지방간질환 환자를 대상으로 한방 치료의 효과를 연구한 국내외 한의학논문을 대상으로 하였다. 체계적 문헌고찰을 위해 PICO-SD (Participants, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) 형식에 따라 진행하였다.

- 1) 연구대상(Participants) : 비알콜성 지방간질환 환자(연령, 성별, 비알콜성 지방간질환의 병기 무관)
- 2) 중재(Intervention) : 한방치료(한의사가 한의학의 관점에서 처치한 침, 뜸, 한약, 약침, 매선 등)
- 3) 비교중재(Comparison) : 대조군 제한 없음
- 4) 결과(Outcome) : 제한 없음
- 5) 연구유형(Study design) : 무작위배정 비교

임상시험(randomized controlled trial, RCT)

2. 연구방법

1) 데이터베이스 및 검색방법

국내 데이터베이스는 한국보건의료연구원(National Evidence-based healthcare Collaborating Agency, NECA)²⁵에서 권장하는 Core검색 데이터베이스인 과학기술정보통합서비스(<http://www.ndsl.kr>), 한국 의학논문데이터베이스(<http://kmbase.medric.or.kr>), 한국학술정보 KoreaMed(<http://www.koreamed.org>)에 추가적으로 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 한국전통포털(<http://oasis.kiom.re.kr>)을 활용하였다. 국외데이터베이스는 NECA²⁵에서 권장하는 Core검색 데이터베이스인 Cochrane(<http://www.cochranelibrary.com>), pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), EMBASE(<http://www.embase.com>)를 사용하였다.

검색어는 국내 데이터베이스에서는 '비알콜성 지방간질환, 비알콜성 지방간, 비알콜성 지방간염'을 검색한 뒤, '한방치료, 한약, 침'을 검색하여 조합하였으며, 이후 제목과 초록을 통해 RCT논문만을 선정하였다. 국외 데이터베이스는 'non alcoholic fatty liver disease, non alcoholic fatty liver, non alcoholic steatohepatitis'를 검색한 후 'traditional chinese medicine, herbal medicine, acupuncture'와 'randomized controlled trial'을 조합하여 검색하였다. 출판 연도는 2018년 3월까지로 하였고, 검색기간은 2018년 4월 22일부터 4월 27일까지이다.

2) 문헌선택

두 명의 연구자(LYR, CNK)에 의해 논문 제목과 초록을 확인하여 1차 선택을 하였고, 원문을 확보하여 2차 선택을 하였으며, 전 과정은 각각 독립적으로 수행되었다. 두 연구자간 합의를 통해 최종 평가에 선택될 논문을 결정하였는데, 연구자 간의 의견이 불일치할 경우 제 3자(KKS)가 개입하여 다수결로 결정하였다.

포함기준은 비알콜성 지방간질환에 대한 한방치료의 임상적 효과성에 대한 의료결과를 보고한 연

구 중 적합도 검증을 거친 문헌분류 도구인 DAMI (Study Design Algorithm for Medical literature of Intervention)²⁵를 이용하여 무작위배정 비교임상시험을 포함시켰으며, 언어의 제한은 두지 않았다. 배제기준은 사람을 대상으로 하지 않은 in vivo 연구, in vitro 연구, 원저가 아닌 연구, 초록만 발표된 연구를 배제하였다.

3) 자료추출

체계적 문헌고찰에 포함된 총 12편의 논문 특성을 분석한 후 정리하였다. 코딩포에는 일련번호, 저자, 출판연도, 국가, 중재군 시술법, 대조군 시술법, 대상자 수, 평가도구, 이상 반응의 보고 여부 등이 포함되었다.

4) 비뚤림 위험 평가

본 연구에서는 무작위배정 비교임상시험을 대상으로 하여 Risk of Bias(RoB) 도구로 비뚤림 위험을 평가하였다. 비뚤림 평가는 7가지 영역에 대하여 'high', 'low', 'unclear'로 평가하였다²⁵.

5) 출판 비뚤림

출판 비뚤림은 대표적인 보고 비뚤림으로 연구 결과의 통계적 유의성과 출판 가능성간의 관련성이 있을 때 나타나는 비뚤림이다. 대개 funnel plot을 통해 나타내며 일반적으로 시각적으로 funnel plot이 대칭인 경우 보고 비뚤림의 가능성이 줄어든다고 간주한다.

6) 메타분석

체계적 문헌고찰에 포함되었던 논문의 효과크기의 통계적 분석은 코크란 연합(Cochrane collaboration)의 RevMan(Review Manager) 5.3 version을 사용하여 실시하였다. 결과값이 이분형 자료의 경우 승산비(Odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)를 통해 효과크기를 측정하였고, 연속형 자료의 경우 평균차(Mean difference, MD)와 95% 신뢰구간(CI)을 통해 효과크기를 측정하였다. Higgin's I² 통계를 통해 이질성을 측정하였고, 이를 통해 고정효과 모형(fixed-effects model)과 변량효과 모형(random-effects model)을 적용하여 메타분석을 시

행하였다.

III. 결 과

1. 대상연구선정

검색어를 이용하여 데이터베이스를 검색한 결과 총 593편의 논문이 검색되었다. NDSL에서 53편, Kmbase에서 9편, KISS에서 9편, KISTI에서 284편, KoreaMed에서 45편, Koreantk에서 15편, Oasis에서 27편으로 국내 데이터베이스에서는 총 442편이 검색되었다. Cochrane CENTRAL에서 47편, Pubmed에서 21편, EMBASE에서 83편으로 국외 데이터베이스에서는 총 151편이 검색되었다.

검색된 593편의 연구논문 중 중복된 245편을 제

외한 348편의 논문을 대상으로 선정, 제외기준에 따라 두 명의 연구자(LYR, CNK)가 제목과 초록을 중심으로 선별하였다. 그 결과 사람을 대상으로 하지 않은 연구, 증례보고, 비알콜성 지방간질환이 아닌 연구, 한방치료가 아닌 연구를 제외하고 총 25편을 1차 선별하였다.

1차 선별된 25편의 논문의 원문을 검토하여 사람을 대상으로 하지 않은 in vivo 연구 1편, in vitro 연구 1편, 원저가 아닌 연구 2편, RCT가 아닌 논문 5편, 초록만 발표된 연구 3편, 하나의 임상 시험으로 중복 출판된 논문 1편을 제외하고 최종적으로 체계적 문헌고찰을 위한 논문 12편을 선정하였다(Fig. 1).

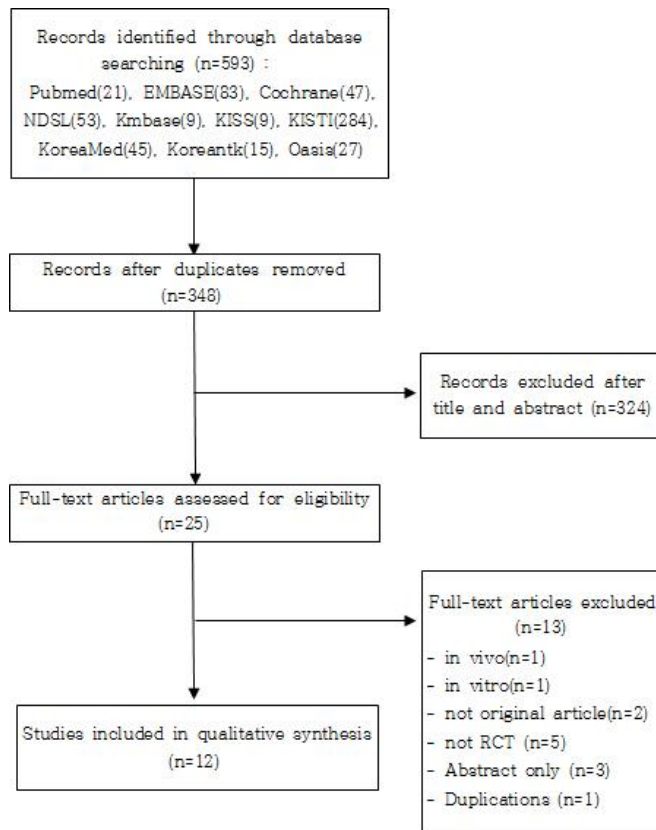


Fig. 1. Flow diagram of the selection process.

2. 자료분석

1) 문헌정보 및 연구대상분석

총 12편¹⁰⁻²¹의 논문은 모두 2006년 이후에 게재된 논문으로 2016년^{12,17-19}에 4편, 2008년^{13,15,21}에 3편, 2007년^{11,20}에 2편, 2006년¹⁰, 2009년¹⁶, 2010년¹⁴에 각각 1편이 발표되었다.

발표된 곳은 중국^{10-16,19-21}이 10편으로 가장 많았

고, 미국¹⁷과 이란¹⁸에서 각 1편이 발견되었다.

연구대상자의 특성을 살펴보면, 총 연구 참여자 수는 1189명으로 실험군 684명, 대조군 505명이었다. 대상자 수는 평균 74.9명으로 대상자가 150명이 넘는 연구는 1편¹², 100-150명은 3편^{11,13,19}, 50-100명은 8편^{10,14-18,20,21}이었다. 12편의 논문은 모두 성별, 연령에 제한을 두지 않았다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Randomized Controlled Studies

Author (year)	Age (years)	Sample size		Diagnosis	Intervention group	Control group	Main outcomes	Results	Adverse events
		Intervention group (male/female)	Control group (male/female)						
Chen et al ¹⁰ (2006)	19-67	34 (16/18)	28 (12/16)	Nonalcoholic steatohepatitis	Chinese herb 2 times/day for 12 weeks	UDCA 150 mg/time 3 times/day	1. liver function (AST, ALT, ALP, TB) 2. tPA, PAI-1, HOMA-IR, insulin 3. main symptoms score 4. efficacy evaluation	1. ALT : p* < 0.05 2. AST : p* < 0.01 3. ALP : T < C (p* < 0.05) 4. TB : no significant difference 1) tPA : p* < 0.01, T > C (p* < 0.05) 2) PAI-1 : p* < 0.05, T < C (p* < 0.01) 3) HOMA-IR : p* < 0.05, T < C (p* < 0.05) 4) insulin : no significant difference 3. main symptoms score : p* < 0.01 4. efficacy evaluation : T > C (p* < 0.05)	1. treatment group : 5 cases of that skin color change black
Gu et al ¹¹ (2007)	20-61	101 (76/25)	29 (22/7)	Nonalcoholic fatty liver	Tiaozhi Yanggan decoction (调脂养肝汤) 3 times/day for 12 weeks	Thiola tablet 3 time/day	1. efficacy evaluation 2. main symptoms score, BMI 3. liver function (TB, ALT, AST, GGT) 4. blood lipids (TC, TG, HDL-C, LDL-C) 5. CT, B-ultrasonography	1. efficacy evaluation : T > C (p* < 0.01) 2. main symptoms score, BMI : T > C (p* < 0.05) 3. TB, ALT, AST, GGT : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05) 4. 1) TC, TG : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05) 2) HDL-C : p* < 0.05, T > C (p* < 0.05) 3) LDL-C : no significant difference 5. CT, B-ultrasonography : no significant difference	1. treatment group : digestive tract adverse reaction including 21 cases of diarrhea, 22 of gastric discomfort or light pain, 15 of abdominal discomfort or dull pain, and 11 cases of nausea
Huang et al ¹² (2016)	19-60	88 (37/51)	90 (36/54)	Nonalcoholic fatty liver disease	Acupoint embedding therapy 1 time/week for 6 months	PPC 228 mg/capsule 2 capsules/time 3 times/day	1. main symptoms score 2. liver function (AST, ALT), blood lipids (TC, TG) 3. B-ultrasonography 4. efficacy evaluation	1. main symptom score : p* < 0.05, T < C (p* < 0.05) 2. AST, ALT, TC, TG : p* < 0.05, T < C (p* < 0.05) 3. B-ultrasonography : T < C (p* < 0.05) 4. efficacy evaluation : T > C (p* < 0.05)	none

비알콜성 지방간질환의 한방치료에 대한 체계적 문헌고찰

Ji et al ¹³ (2008)	18-65	102 (77/25)	33 (25/8)	Nonalcoholic fatty liver disease	Danning tablet (膽寧片) 5 capsules/time 3 times/day for 24 weeks	UDCA 250 mg/time 3 times/day	1. efficacy evaluation 2. BMI, main symptoms score 3. liver function (AST, ALT, GGT), blood lipids(TC, TG) 4. B-ultrasonography, CT	1. efficacy evaluation : no significant difference 2. BMI, main symptoms score : p* $<$ 0.05 3. 1) AST, ALT, GGT, TG : p* $<$ 0.05 2) TC : no significant difference 4. B-ultrasonography, CT : no significant difference	1. treatment group : most of patients showed diarrhea, 1 case of skin rash, 3 cases of nausea
Li et al ¹⁴ (2010)	18-61	45 (24/21)	43 (31/12)	Nonalcoholic fatty liver disease	Qianggan capsule (強肝膠囊) 2 capsules/time 3 times/day for 6 months	PPC 228 mg/capsule 2 capsules/time 3 times/day	1. liver function (ALT, AST, GGT), blood lipids (TG, TC) 2. CT L/S ratio 3. efficacy evaluation	1. 1) ALT, TG : p* $<$ 0.05, T<C (p* $<$ 0.05) 2) AST, GGT, TC : no significant difference 2. CT L/S ratio : p* $<$ 0.01, T>C (p* $<$ 0.05) 3. efficacy evaluation : T>C (p* $<$ 0.05)	1. treatment group : 2 cases of nausea, 3 cases of burning sensation, 1 case of diarrhea 2. control group : 1 case of nausea, 1 case of diarrhea
Lou et al ¹⁵ (2008)	18-65	39 (25/14)	28 (19/9)	Nonalcoholic fatty liver disease	Yiqi Sanju Formula (益氣散聚方 顆粒劑) 2 pack/time 2 times/day for 3 months	Placebo	1. CT L/S ratio, BMI, waist circumference, HOMA-IR, NAFLD grade 2. liver function (ALT, AST), TNF- α , hs-CRP 3. blood lipids (TG, TC, HDL-C, LDL-C) 4. efficacy evaluation	1. 1) CT L/S ratio : p* $<$ 0.01, T>C (p* $<$ 0.01) 2) BMI, Waist circumference, HOMA-IR : p* $<$ 0.01, T<C (p* $<$ 0.05) 3) NAFLD grade : T>C (p* $<$ 0.01) 2. 1) AST, ALT, TNF- α : p* $<$ 0.01, T<C (p* $<$ 0.01) 2) hs-CRP : p* $<$ 0.05, T<C (p* $<$ 0.05) 3. TG, TC, HDL-C, LDL-C : p* $<$ 0.05, T<C (p* $<$ 0.05) 4. efficacy evaluation : T>C (p* $<$ 0.01)	1. treatment group : 3 case of diarrhea, gastric discomfort
Meng et al ¹⁶ (2009)	24-69	50 (27/23)	48 (26/22)	Nonalcoholic steatohepatitis	Acupuncture 3 time/week for 12 weeks	PPC 228 mg/capsule 2 capsules/time 3 times/day	1. liver function (AST, ALT, GGT), blood lipids (TC, TG) 2. CT	1. AST, ALT, GGT, TC, TG : p* $<$ 0.01 2. CT : p* $<$ 0.01	1. control group : 2 cases of dizziness
Panahi et al ¹⁷ (2017)	19-60	44 (24/20)	43 (27/16)	Nonalcoholic fatty liver disease	Phytosomal Curcumin 500 mg/time 2 times/day for 8 weeks	Placebo	1. BMI, waist circumference, BP 2. B-ultrasonography, hepatic vein flow velocity, portal vein diameter, liver size 3. liver function (AST, ALT, ALP, TB, DB)	1. 1) BMI : p* $<$ 0.001, T<C (p* $=$ 0.003) 2) Waist circumference : p* $<$ 0.001, T<C (p* $=$ 0.024) 3) BP : no significant difference 2. 1) B-ultrasonography : T<C (p* $<$ 0.001) 2) hepatic vein flow velocity, liver size : p* $<$ 0.001, T<C (p* $<$ 0.001) 3) portal vein diameter : p* $<$ 0.001, T>C (p* $<$ 0.001) 3. 1) AST, ALT : p* $<$ 0.001, T<C (p* $<$ 0.001) 2) ALP, TB, DB : no significant difference	none

Rahmani et al ¹⁸ (2016)	19-60	37 (19/18)	40 (19/21)	Nonalcoholic fatty liver disease	Curcumin formulation 500 mg/day for 8 weeks	Placebo	1. weight, BMI, fasting blood sugar, HbA1C, blood lipids (TC, TG, LDL-C, HDL-C) 2. B-ultrasonography, liver function (AST, ALT)	1. weight : p* < 0.001, T < C (p* < 0.001) 2) BMI : p* < 0.001, T < C (p* = 0.002) 3) fasting blood sugar : T < C (p* = 0.048) 4) HbA1C : p* < 0.05, T < C (p* < 0.001) 5) TC : p* < 0.001, T < C (p* < 0.001) 6) LDL-C : p* = 0.007, T < C (p* < 0.001) 7) TG : p* = 0.055, T < C (p* = 0.014) 8) HDL-C : p* = 0.010 2. 1) B-ultrasonography : T < C (p* < 0.001) 2) AST : p* < 0.001, T < C (p* = 0.002) 3) ALT : p* < 0.001, T < C (p* = 0.001)	1. treatment group : 1 case of stomachache, 2 cases of combined stomachache and nausea
Tang et al ¹⁹ (2016)	18-60	60 (34/26)	60 (39/21)	Nonalcoholic steatohepatitis	Zaozhu Yinchen recipe (皂術茵陳方) 2 times/day for 24 weeks	Silybin Meglumine tablet 50 mg/tablet 4 tablets/time 3 times/day	1. liver function (ALT, AST), blood lipids (TC, TG), TNF-α, FFA 2. NAFLD active score 3. efficacy evaluation 4. main symptoms score	1. ALT, AST, TC, TG, TNF-α, FFA : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05) 2. NAFLD active score : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05) 3. efficacy evaluation : T > C (p* < 0.05) 4. main symptoms score : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05)	none
Wang et al ²⁰ (2007)	28-57	50 (41/9)	30 (24/6)	Nonalcoholic steatohepatitis	Yiqi Houxue recipe (益氣活血方) 2 times/day PPC* 228 mg/capsule 2 capsules/time 3 times/day for 3 months	PPC 228 mg/capsule 2 capsules/time 3 times/day	1. efficacy evaluation 2. liver function (AST, ALT), blood lipids (TC, TG)	1. efficacy evaluation : T > C (p* < 0.01) 2. AST, ALT, TC, TG : p* < 0.01, T < C (p* < 0.01)	1. treatment group : 2 cases of diarrhea
Zhang et al ²¹ (2008)	18-60	34 (20/14)	33 (19/14)	Nonalcoholic steatohepatitis	QuYuHuaTan TongLuo decoction 2 times/day for 6 months	UDCA 15 mg/(kg day)	1. liver function (ALT, AST, GGT), BMI 2. blood lipids (TC, TG, LDL-C, HDL-C) 3. TNF-α, IL-8, SOD 4. B-ultrasonography 5. main symptoms score	1. ALT, AST : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05) 2) GGT : p* < 0.01 3) BMI : p* < 0.05 1) TC : p* < 0.01 2) TG, LDL-C, HDL-C : p* < 0.05 1) TNF-α, SOD : p* < 0.01 2) IL-8 : p* < 0.05 4. B-ultrasonography : p* < 0.01 5. main symptoms score : p* < 0.01, T < C (p* < 0.05)	1. control group : 4 cases of fatigue, nausea, diarrhea, epigastric pain

*p : vs. before treatment in the same group

†p : compared with the control group post-treatment

UDCA : Ursodeoxycholic acid, PPC : polyene phosphatidylcholine capsule, T : treatment group, C : control group, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, TB : total bilirubin, tPA : tissue plasminogen activator, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1, HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance, BMI : body mass index, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, TC : triglyceride, TG : total cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein, LDL-C : low-density lipoprotein, CT : computed tomography, L/S ratio : the ratio of liver/spleen volume, NAFLD : nonalcoholic fatty liver disease, TNF-α : tumor necrosis factor α, hs-CRP : high-sensitivity C-reactive protein, BP : blood pressure, DB : direct bilirubin, HbA1C : hemoglobin A1C, FFA : free fatty acid, IL-8 : interleukin 8, SOD : superoxide dismutase

2) 치료군 설계

12편의 논문에서 실시한 한방치료를 살펴보면, 한약치료가 10편^{10-11,13-15,17-21}, 침치료가 1편¹⁶, 매선치료가 1편¹²이었다.

침치료의 경우 0.30 mm×40 mm 호침으로 30분간 유치하였으며 腎俞, 關元, 復溜, 內關, 足三里는 제삼보법을 사용하였고, 太谿, 三陰交, 合谷, 豐隆,

太衝에는 제삼사법이 사용되었다. 매선치료의 경우 肝俞, 太衝, 豐隆, 足三里, 三陰交에 좌우 번갈아 시행하였다. 시술방법은 7개이지의 일회용멸균주사기 바늘과 0.30 mm×42 mm삼입바늘을 사용해 1 cm가량의 수술용봉합사를 자입하였다(Table 1). 중재시술로 사용된 한약은 다음과 같다(Table 2).

Table 2. Composition of the Herbal Preparations Used in Treatment

Study	Preparation name	Formulation	Composition
Chen et al ¹⁰ (2006)	Chinese herb	Decoction	<i>Cassiae Semen</i> (決明子), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 15 g respectively, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Lycopi Herba</i> (澤蘭) 12 g respectively, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Indigo Pulverata Levis</i> (靑黛), <i>Curcumae Radix</i> (鬱金) 10 g respectively, <i>Alum</i> (明礬) 3 g, 六一散 15 g
Gu et al ¹¹ (2007)	Tiaozhi Yanggan decoction (調脂養肝湯)	Decoction	<i>Paeoniae Radix</i> (芍藥(白)) 30 g, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Cassiae Semen</i> (決明子), <i>Raphanus sativus</i> (萊菔子) 20 g respectively, <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix</i> (虎杖根), <i>Curcumae Radix</i> (鬱金), <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃), <i>Persicae Semen</i> (桃仁), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮) 15 g respectively, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 12 g
Ji et al ¹³ (2008)	Danning tablet (膽寧片)	Capsule	<i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix</i> (虎杖根), <i>Citri Unshius Pericarpium Immaturus</i> (青皮), <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮), <i>Curcumae Radix</i> (鬱金), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂), <i>Imperata cylindrica Beauvois</i> (白茅根) 4.5 g respectively
Li et al ¹⁴ (2010)	Qianggan capsule (強肝膠囊)	Capsule	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥(白)), <i>Curcumae Radix</i> (鬱金), <i>Adenophorae Radix</i> (沙參), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Rehmannia glutinosa</i> (乾地黃), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂), <i>Massa Medicata Fermentata</i> (神麩), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿), <i>Gentiana Macrophyllae Radix</i> (秦艽), <i>Isatidis Radix</i> (板藍根), <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草)
Lou et al ¹⁵ (2008)	Yiqi Sanju Formula (益氣散聚方顆粒劑)	Powder	Not reported
Panahi et al ¹⁷ (2017)	Phytosomal Curcumin	Capsule	<i>Curcumae Radix</i> (鬱金)
Rahmani et al ¹⁸ (2016)	Curcumin formulation	Capsule	<i>Curcumae Radix</i> (鬱金)
Tang et al ¹⁹ (2016)	Zaozhu Yinchen recipe (皂術茵陳方)	Decoction	<i>Gleditsiae Spina</i> (皂角刺), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳蒿) 15 g respectively, <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子) 10 g, <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃) 5 g
Wang et al ²⁰ (2007)	Yiqi Houxue recipe (益氣活血方)	Decoction	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Crataegi Fructus</i> (山楂), <i>Cassiae Semen</i> (決明子) 30 g respectively, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥(白)), <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) 15 g respectively, <i>Lumbricus</i> (地龍), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Persicae Semen</i> (桃仁) 10 g respectively, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 6 g
Zhang et al ²¹ (2008)	QuYuHuaTanTongLuo Decoction	Decoction	<i>Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix</i> (虎杖根), <i>Hedyotidis Herba</i> (白花蛇舌草), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 30 g respectively, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 12 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Pinelliae Tuber</i> (半夏) 10 g respectively, <i>Zizyphus jujuba Mill</i> (大棗) 9 g, <i>Morinda Radix</i> (巴戟天) 8 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 6 g

3) 대조군 설계

총 9편^{10-14,16,19-21}의 논문에서 대조기술로 서양의 약물을 사용하였는데, 3편^{10,13,21}의 논문에서는 Ursodeoxycholic acid(UDCA)를, 4편^{12,14,16,20}의 논문에서는 polyene phosphatidylcholine capsule(PPC) 228 mg을, 1편¹¹의 논문에서는 Thiola Tablet 200 mg을, 1편¹⁹의 논문에서는 Silybin Meglumine Tablet 200 mg을 복용하였다(Table 1).

4) 평가도구

(1) Efficacy evaluation

8편^{10-15,19-20}의 논문에서 치료의 효과를 평가하기 위해 efficacy evaluation 도구를 사용하였다. 이 평가 기준은 NAFLD의 진단기준을 바탕으로 총 3개 또는 4개의 기준으로 나누어서 효과를 판단하고 있으며, 논문마다 조금 차이가 있지만 유사하였다 (Table 3).

Table 3. Efficacy Evaluation

Author (year)	Subgroup			
Chen et al ¹⁰ (2006)	Clinically cured - Symptoms disappear and main symptom score lowered by >95% - AST, ALT, TB and ALP normalized	Markedly effective - Symptoms were significantly attenuated and main symptom score lowered by ≥70%~95% - AST, ALT, TB and ALP lowered by >40%	Effective - Symptoms were attenuated to some degree and main symptom score lowered by ≥30%~69% - AST, ALT, TB and ALP lowered by ≥20%~40%	Ineffective - No improvement in symptoms and main symptom score lowered by <30%
Gu et al ¹¹ (2007)	Clinically cured - Symptoms disappear - L/S improved more than one grade - No finding of fatty liver by ultrasound	Markedly effective - Symptoms were significantly attenuated - L/S or ultrasonic picture improved by over one grade	Effective - Symptoms were attenuated to some degree - L/S or if the ultrasonic picture improved or was unchanged	Ineffective - No improvement in symptoms - L/S or ultrasonic picture left unchanged or even deteriorating
Huang et al ¹² (2016)	Clinically cured - Symptoms disappear - ALT, AST, TC and TG normalized - No finding of fatty liver by B-ultrasonography	Markedly effective - Symptoms were significantly attenuated - ALT lowered by >50%, TC lowered by ≥20% and TG lowered by ≥40% - B-ultrasonic picture improved by over one grade	Effective - Symptoms were attenuated to some degree - ALT lowered by ≥30~50%, TC lowered by ≥10~20% and TG lowered by ≥20~40% - B-ultrasonic improved	Ineffective - No improvement in symptoms - ALT lowered by <30%, TC lowered by <10% and TG lowered by <20 - B-ultrasonic was unchanged or even aggravated
Ji et al ¹³ (2008)	Clinical recovery - L/S by CT was improved more than one grade or fatty liver lesion was not observed by ultrasonography	Significantly effective - Clinical symptoms obviously improved - L/S or severity of fatty liver under ultrasonography reduced by one grade	Effective - Clinical symptoms alleviated - L/S and severity of fatty liver improved or with no change	Ineffective - Clinical symptoms was unchanged or even aggravated - L/S and ultrasonic results were unchanged or even aggravated
Li et al ¹⁴ (2010)	Cured - Symptoms and signs disappeared - Laboratory indexes normalized - L/S >1	Markedly effective - Marked improvement of symptoms - ALT and GGT lowered by >40% and TG lowered by >20% - L/S improved by one grade	Effective - Some improvement of symptoms - ALT and GGT lowered by 20%~40% and TG lowered by 10%~20% - L/S raised or unchanged	Ineffective - No improvement of symptoms - ALT and GGT lowered less than 20% - L/S unchanged or lowered
Lou et al ¹⁵ (2008)	Cured - Clinical symptoms disappeared - L/S by CT was improved more than one grade or fatty liver lesion was not observed by ultrasonography - ALT, AST, TC and TG normalized or lowered by ≥50%	Effective - Clinical symptoms obviously improved - L/S or severity of fatty liver under ultrasonography reduced by one grade - ALT, AST, TC and TG lowered by ≥30%	Ineffective - No improvement of symptoms - L/S and ultrasonic results were unchanged - ALT, AST, TC and TG lowered by <30%	
Tang et al ¹⁹ (2016)	Clinical recovery - Clinical symptoms disappeared and main symptom score lowered by >90 - L/S by CT normalized - ALT and AST normalized	Significantly effective - Clinical symptoms obviously improved and main symptom score lowered by >70%~89% - L/S by CT improved more than two grade - ALT and AST lowered by >50%	Effective - Some improvement of symptoms and main symptom score lowered by >30%~69% - L/S by CT was improved more than one grade - ALT and AST lowered by >29%~49%	Ineffective - No improvement of symptoms and main symptom score lowered by <30% - L/S by CT was unchanged - ALT and AST lowered by <30%
Wang et al ²⁰ (2007)	Clinical recovery - Clinical symptoms disappeared and main symptom score lowered by ≥95% - AST, ALT, TB and ALP normalized - No finding of fatty liver by B-ultrasonography	Significantly effective - Clinical symptoms obviously improved and main symptom score lowered by ≥70% - AST and ALT lowered by ≥40%, TB and ALP lowered by ≥20% - B-ultrasonic picture improved by over one grade	Effective - Some improvement of symptoms and main symptom score lowered by ≥30% - AST and ALT lowered by ≥20%, TB and ALP lowered by ≥10% - B-ultrasonic was improved	Ineffective - No improvement of symptoms and main symptom score lowered by <30%

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, TB : total bilirubin, ALP : alkaline phosphatase, L/S ratio : the ratio of liver/spleen volume, TC : triglyceride, TG : total cholesterol, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, CT : computed tomography

(2) Liver function test

Liver function test는 간기능을 평가하는데 가장 기본적인 생화학 검사로, 세부항목으로 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), bilirubin, gamma-glutamyl transpeptidase(GGT), albumin, prothrombin time 등이 있다. 사용빈도를 보면, 12편 논문 모두에서 ALT, AST가 사용되었으며, GGT는 5회^{11,13,14,16,21}, total bilirubin(TB)은 3회^{10,11,17}, ALP는 2회^{10,17}, direct bilirubin(DB)은 1회¹⁷ 사용되었다.

(3) Blood lipids

혈중 지질을 평가하는 지표로는 triglyceride(TG), total cholesterol(TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) 이 있다. NAFLD의 위험인자 중 이상지질혈증은 밀접한 연관을 보인다¹. TG와 TC는 각각 10회^{11-16,18-21} 사용되었고, HDL-C과 LDL-C은 각각 4회^{11,15,18,21} 사용되었다.

(4) BMI

Body mass index(BMI)는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값(체중(kg)/신장(m²))으로 비만도 판정에 많이 사용되는 지표이다. NAFLD는 비만과 밀접한 연관을 보이며, 생활습관을 교정하는 치료로 체중감량을 시도하고 있다¹. BMI는 총 6회^{11,13,15,17,18,21} 사용되었다.

(5) B-ultrasonography, CT, CT L/S ratio

간 내 지방량의 평가를 위해 B-ultrasonography, computed tomography(CT), CT the ratio of liver/spleen volume(CT L/S ratio)를 사용하였다. B-ultrasonography는 6회^{11-13,17,18,21}, CT는 3회^{11,13,16}, CT L/S ratio 2회^{14,15} 사용되었다.

(6) 기타

Main symptoms score가 6회^{10-13,19,21} 사용되었으며, 포함되는 항목으로는 피로, 우상복부통증, 식욕 부진, 복부팽만감 등이 있었으나 구체적으로 점수를 매기는 방법에 대해서는 언급되어 있지 않았다. 그 외 tumor necrosis factor α(TNF-α)가 3회^{15,19,21}, waist circumference가 2회^{15,17}, homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR)이 2회^{10,15}, tissue plasminogen activator(tPA), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1), insuline이 각각 1회¹⁰, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), NAFLD grade의 치료 전후 비교가 각각 1회¹⁵, blood pressure (BP), hepatic vein flow velocity, portal vein diameter, liver size가 각각 1회¹⁷, weight, hemoglobin A1C (HbA1C)가 각각 1회¹⁸, free fatty acid(FFA), NAFLD active score가 각각 1회¹⁹, interleukin 8(IL-8), superoxide dismutase(SOD)가 각각 1회²¹씩 사용되었다.

5) 메타분석

선정된 12개의 연구는 중재에 따라 분류한 후 평가도구 별로 메타분석을 시행하였으며 결과는 Table 4에 제시하였다.

Table 4. Meta analysis of the Outcome from Included Studies

Comparison	Included studies (n)	Sample size (n)	Effect size	P value	Heterogeneity	
					I ² (%)	P value
HM vs WM						
Efficacy evaluation (OR [95% CI])	6 ^{10,11,13,14,19,20}	620	2.12 [1.39, 3.25]	<0.001	0	0.92
Liver function test (MD [95% CI])	7 ^{10,11,13,14,19-21}	1976	-7.99 [-11.37, -4.60]	<0.001	85	<0.001
Blood lipids (MD [95% CI])	6 ^{11,13,14,19-21}	1634	-0.39 [-0.67, -0.12]	0.005	96	<0.001

BMI (MD [95% CI])	3 ^{11,13,21}	337	-0.81 [-1.80, 0.17]	0.10	0	0.44
B-ultrasonography (OR [95% CI])	3 ^{11,13,21}	332	0.85 [0.24, 3.03]	0.80	58	0.09
CT (OR [95% CI])	2 ^{11,13}	136	3.42 [0.81, 14.55]	0.10	0	0.90
Main symptoms score (MD [95% CI])	5 ^{10,11,13,19,21}	486	-1.45 [-3.32, 0.42]	0.13	83	<0.001
TNF-α (MD [95% CI])	2 ^{19,21}	187	-7.07 [-8.47, -5.67]	<0.001	0	0.98
HM vs Placebo						
Liver function test (MD [95% CI])	3 ^{15,17,18}	462	-14.20 [-23.30, -5.10]	0.002	88	<0.001
Blood lipids (MD [95% CI])	2 ^{15,18}	576	-0.87 [-1.58, -0.16]	0.02	95	<0.001
BMI (MD [95% CI])	3 ^{15,17,18}	221	1.43 [-6.90, 9.76]	0.74	99	<0.001
Waist circumference (MD [95% CI])	2 ^{15,17}	154	-6.31 [-9.59, -3.03]	<0.001	0	0.99

HM : herbal medicine, WM : Western medicine, OR : odds ratio, MD : mean difference, CI : confidence interval

(1) 한약 vs 서양의학약물

① Efficacy evaluation

12편의 연구 중 한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구는 7편^{10,11,13,14,19-21}이었으며, 그 중 efficacy evaluation을 평가도구로 한 연구는 6편^{10,11,13,14,19,20}이었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유효율이 2.12배 높아서 유의한 효과를 나타냈다 (Odds Ratio=2.12, 95% CI:1.39 to 3.25, p<0.001, Fig. 2).

② Liver function test

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구 중 liver function test를 비교하기 위해 subgroup analyses를 이용하였다. ALT, AST는 7편^{10,11,13,14,19-21}, GGT는 4편^{11,13,14,21}, TB는 2편^{10,11}에서 각각 평가도구로 사용되었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다 (Mean Difference = -7.99, 95% CI: -11.37 to -4.60, p<0.001, Fig. 3).

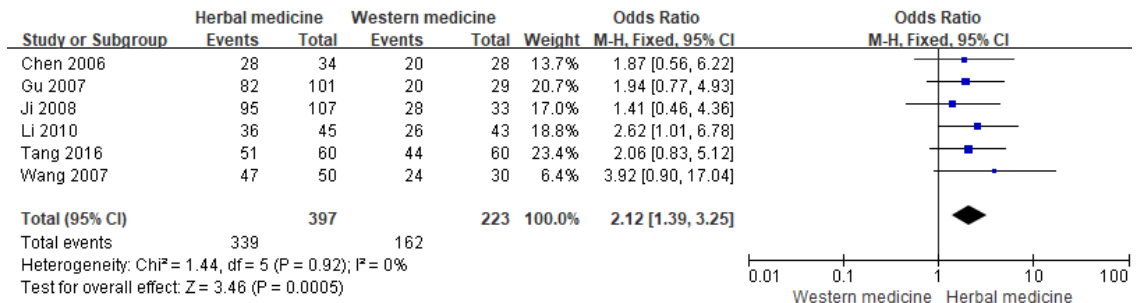


Fig. 2. Meta analysis of efficacy evaluation between herbal medicine and Western medicine.

비알콜성 지방간질환의 한방치료에 대한 체계적 문헌고찰

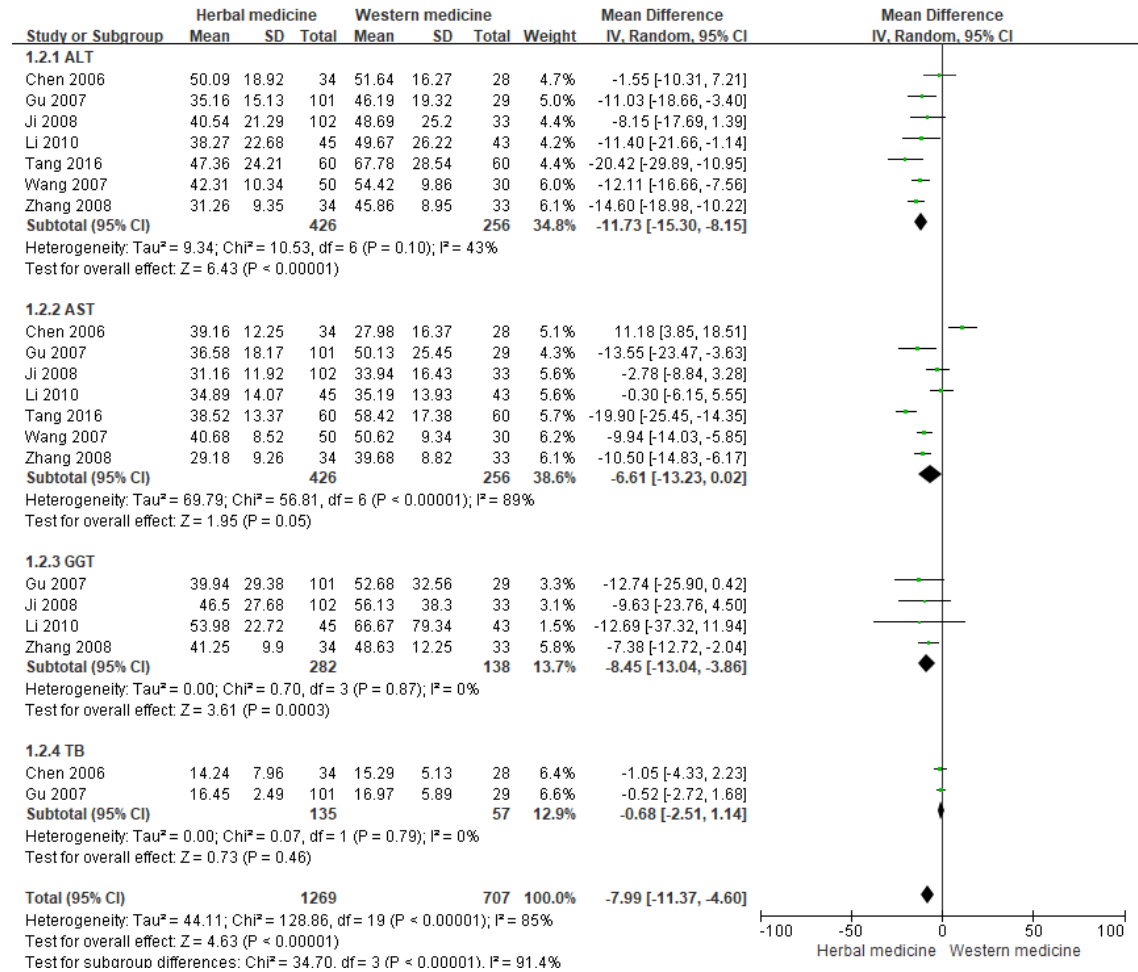


Fig. 3. Meta analysis of liver function test between herbal medicine and Western medicine.

ALT : alanine aminotransferase, AST : aspartate aminotransferase, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, TB : total bilirubin

③ Blood lipids

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구 중 blood lipids를 비교하기 위해 subgroup analyses를 이용하였다. TG, TC는 6편^{11,13,14,19-21}, HDL-C, LDL-C는 2편^{11,21}에서 각각 평가도구로 사용되었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다(Mean Difference = -0.39, 95% CI: -0.67 to -0.12, p = 0.005, Fig. 4).

④ BMI

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구 중 BMI를 비교한 연구는 총 3편^{11,13,21}이었다. 두 군간 평균차가 -0.81 kg/m²로 한약치료군이 대조군에 비해 감소하였지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Mean Difference = -0.81, 95% CI: -1.80 to 0.17, p = 0.10, Fig. 5).

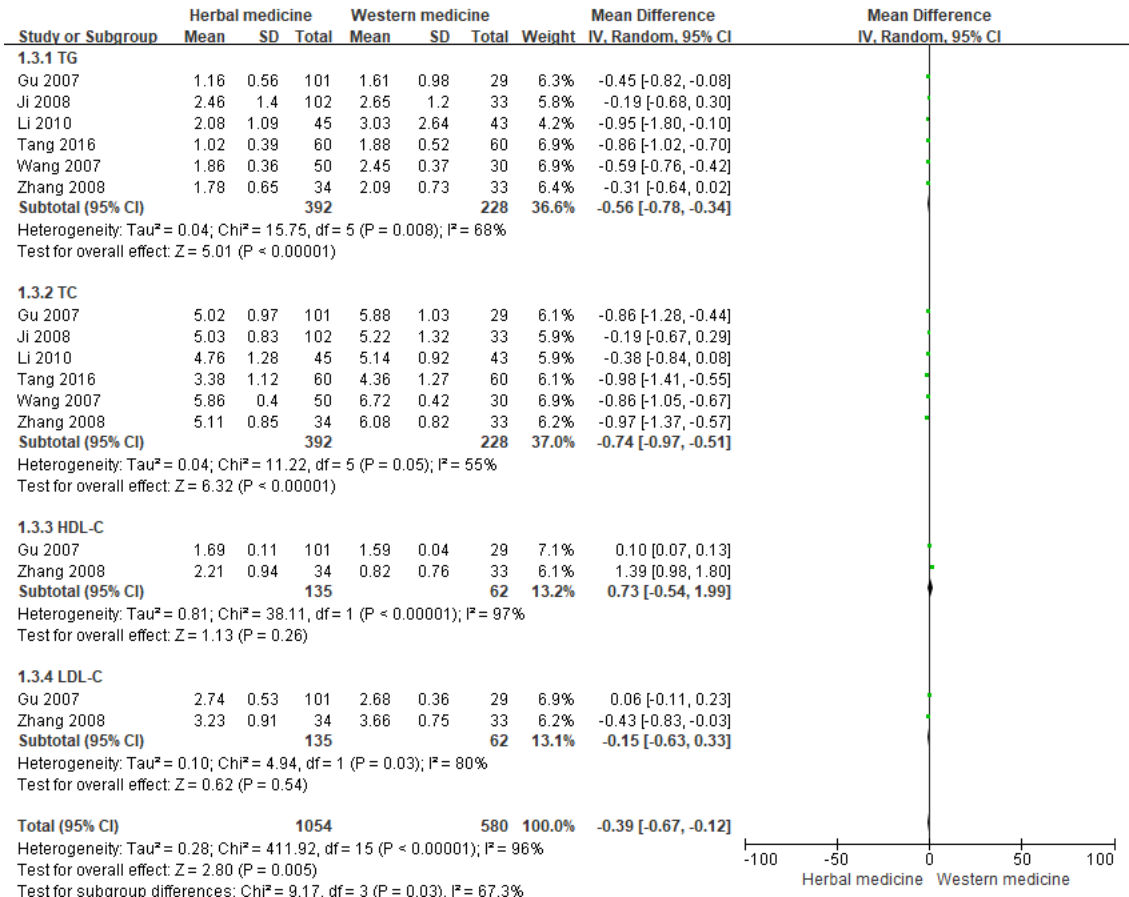


Fig. 4. Meta analysis of blood lipids between herbal medicine and Western medicine.

TG : total cholesterol, TC : triglyceride, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol

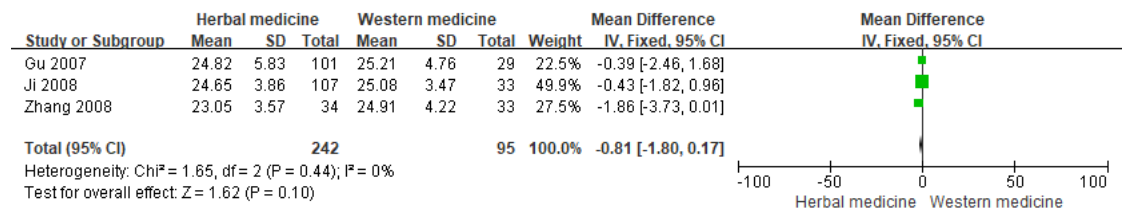


Fig. 5. Meta analysis of BMI between herbal medicine and Western medicine.

BMI : body mass index

⑤ B-ultrasonography
한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구

중 B-ultrasonography를 비교한 연구는 총 3편^{11,13,21}이었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유효율이 0.85

배 높았으나, 통계적으로 유의한 효과를 나타내지는 못하였다(Odds Ratio=0.85, 95% CI:0.24 to 3.03, p=0.80, Fig. 6).

⑥ CT

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구

중 CT를 비교한 연구는 총 2편^{11,13}이었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유효율이 3.42배 높았으나, 통계적으로 유의한 효과를 나타내지는 못하였다(Odds Ratio=3.42, 95% CI:0.81 to 14.55, p=0.10, Fig. 7).

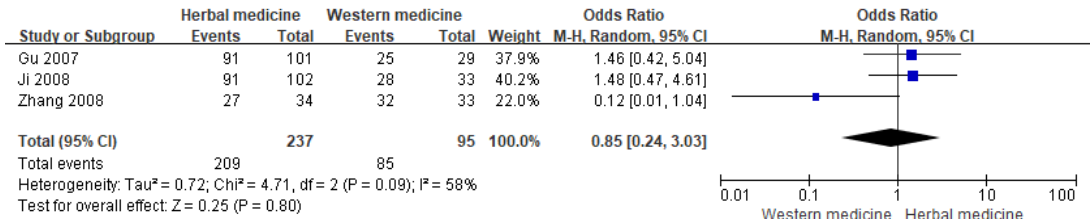


Fig. 6. Meta analysis of B-ultrasonography between herbal medicine and Western medicine.

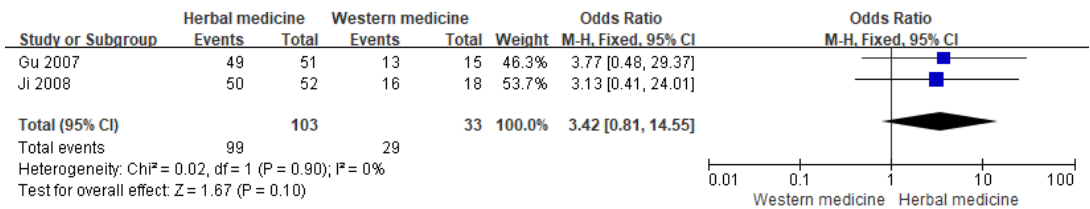


Fig. 7. Meta analysis of CT between herbal medicine and Western medicine.

CT : computed tomography

⑦ Main symptoms score

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구 중 main symptoms score를 비교한 연구는 총 5편^{10,11,13,19,21}이었다. 두 군간 평균차가 -1.45점으로 한약치료군이 대조군에 비해 감소하였지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Mean Difference = -1.45, 95% CI: -3.32 to 0.42, p=0.13, Fig. 8).

⑧ TNF-α

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 연구 중 TNF-α를 비교한 연구는 총 2편^{19,21}이었다. 두 군간 평균차가 -7.07 mg/L로 한약치료군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Mean Difference = -7.07, 95% CI: -8.47 to -5.67, p<0.001, Fig. 9).

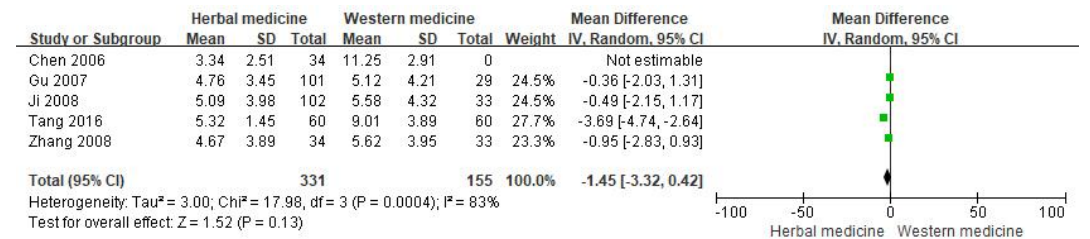


Fig. 8. Meta analysis of main symptoms score between herbal medicine and Western medicine.

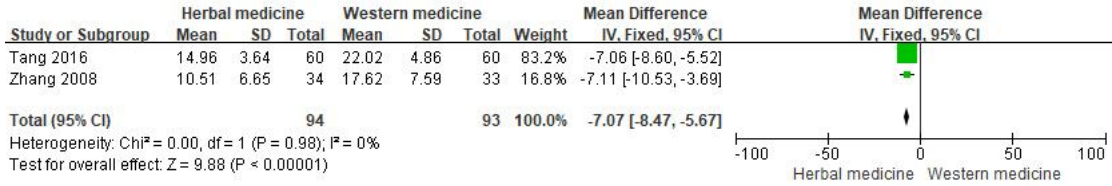


Fig. 9. Meta analysis of TNF- α between herbal medicine and Western medicine.

TNF- α : tumor necrosis factor α

(2) 한약 vs 위약

① Liver function test

총 12편의 연구 중 한약과 위약의 치료효과를 비교한 연구는 3편^{15,17,18}이었으며, 그 중 liver function test을 사용한 연구는 총 3편^{15,17,18}이었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다(Mean Difference = -14.20, 95% CI: -23.30 to -5.10, p = 0.002, Fig. 10).

② Blood lipids

한약과 위약의 치료효과를 비교한 연구 중 blood lipids를 비교하기 위해 subgroup analyses를 이용하였다. TG, TC, HDL-C, LDL-C는 2편^{15,18}에서 각각 평가도구로 사용되었다. 한약치료군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다(Mean Difference = -0.87, 95% CI: -1.58 to -0.16, p = 0.02, Fig. 11).

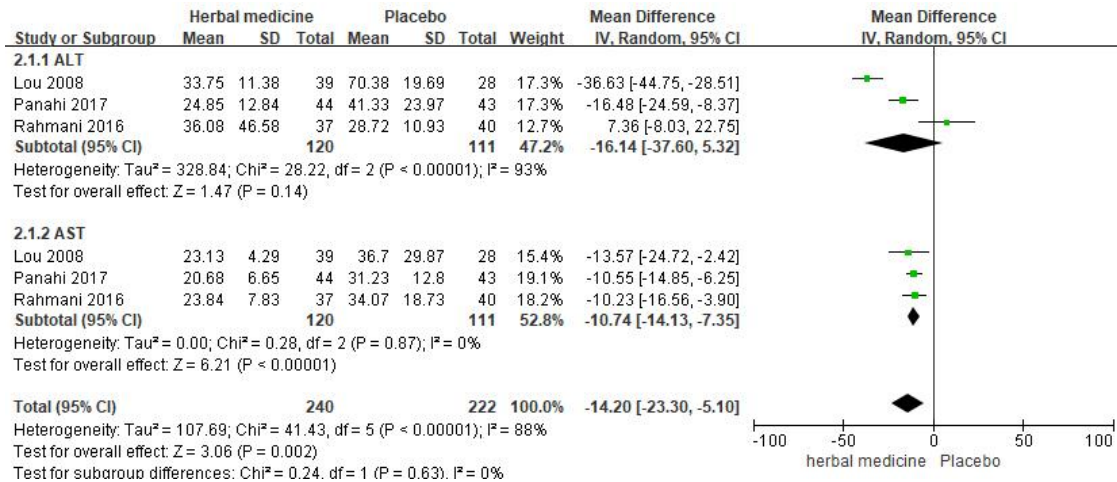


Fig. 10. Meta analysis of liver function test between herbal medicine and placebo.

ALT : alanine aminotransferase, AST : aspartate aminotransferase

비알콜성 지방간질환의 한방치료에 대한 체계적 문헌고찰

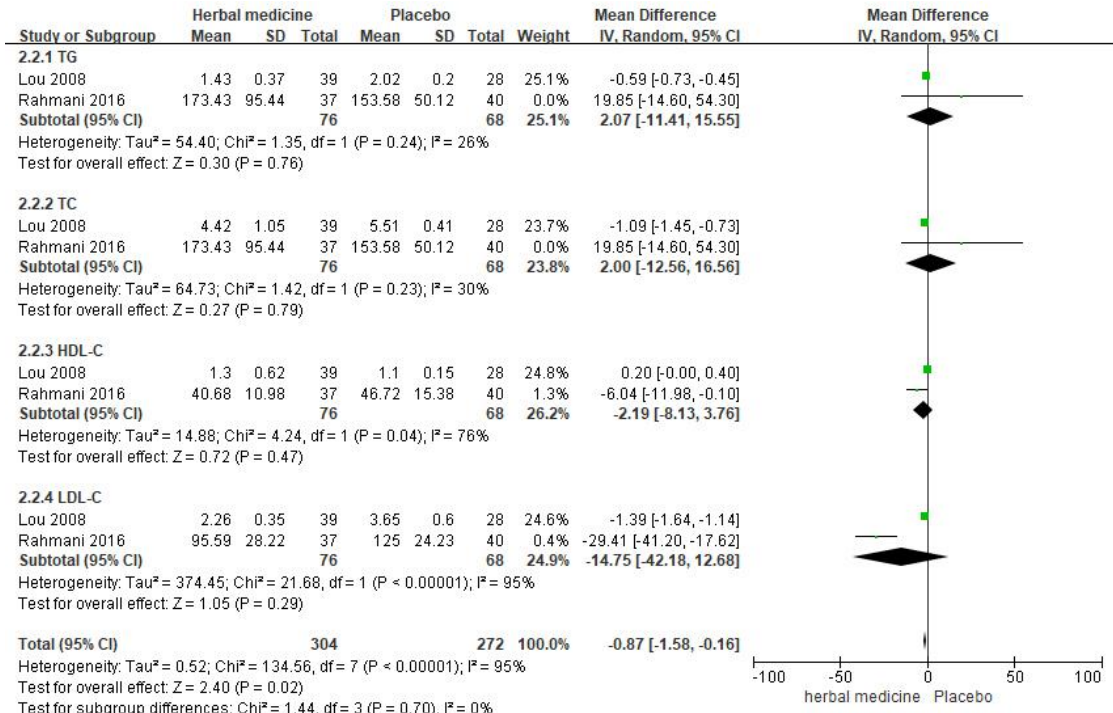


Fig. 11. Meta analysis of blood lipids between herbal medicine and placebo.

TG : total cholesterol, TC : triglyceride, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol

③ BMI

한약과 위약의 치료효과를 비교한 연구 중 BMI를 비교한 연구는 총 3편^{15,17,18}이었다. 두 군간 평균차가 1.43 kg/m²로 한약치료군이 대조군에 비해 오히려 증가하였지만, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Mean Difference=1.43, 95% CI:-6.90 to 9.76, p=0.74, Fig. 12).

④ Waist circumference

한약과 위약의 치료효과를 비교한 연구 중 waist circumference를 비교한 연구는 총 2편^{15,17}이었다. 두 군간 평균차가 -6.31 cm로 한약치료군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Mean Difference = -6.31, 95% CI:-9.59 to -3.03, p<0.001, Fig. 13).

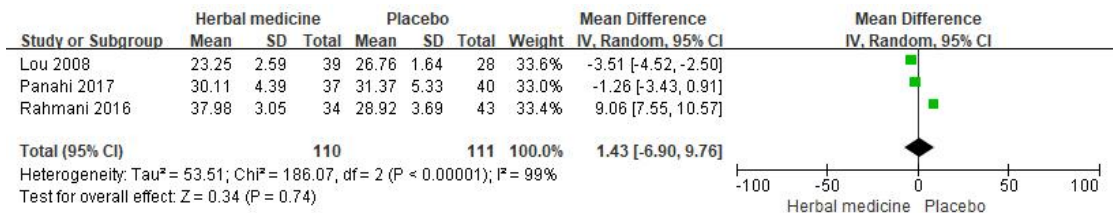


Fig. 12. Meta analysis of BMI between herbal medicine and placebo.

BMI : body mass index

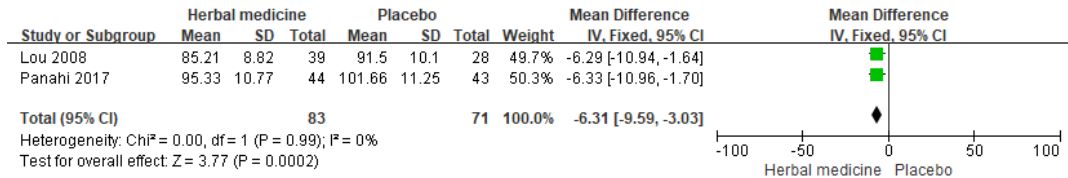


Fig. 13. Meta analysis of waist circumference between herbal medicine and placebo.

6) 비플림 위험 평가

선정된 12편의 논문은 무작위배정 비교임상시험 (RCT)으로 Cochrane의 Risk of bias(RoB) 도구를 사용하여 비플림 위험평가를 시행하였다(Fig. 14, Fig. 15).

‘무작위 배정순서 생성’ 항목에서는 난수표를 사용한 논문 6편^{10,12,13,16,19,21}과 심지뽑기를 사용한 논문 1편¹⁷에 대하여 비플림 위험이 ‘낮음’으로 평가하였다. 나머지 논문은 무작위 배정 순서 방법에 대한 언급이 없어 불확실한 것으로 평가하였다. ‘배정순서은폐’ 항목에서는 독립적인 중앙 무작위 배정을 사용한 논문 1편¹³, 무작위배정순서에 의해 일련번호가 기록되어 있는 동일한 포장을 사용한 논문 2편^{15,18}에 대하여 배정순서가 은폐됨으로써 연구자가 배정내용을 알 수 없다고 판단하여 비플림 위험이 낮은 것으로 평가하였다. 나머지 논문은 언급이 없어 불확실한 것으로 평가하였다. ‘연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림’ 항목에서는 달인 약물과 캡슐제제를 비교한 논문 4편^{10,11,20,21}, 매선과 서양의학약물을 비교한 논문 1편¹², 침과 서양의학약물을 비교한 논문 1편¹⁶의 경우 중재 방법의 특성상 눈가림이 불가능하여 비플림 위험에 높은 것으로 평가하였다. 2편^{14,18}의 논문에서는 이중맹검을 시행했다고 하여 비플림 위험이 낮은 것으로 평가하였다. 나머지 논문에서는 언급이 없어 불확실한 것으로 평가하였다. ‘결과평가자에 대한 눈가림’ 항목에서는 ‘결과평가자에 대한 눈가림’ 항목에서는 언급이 없어 불확실한 것으로 평가하였다. ‘불충분한 결과자료’ 항목에서는 결측치가 발생한 논문 4편^{11,17,18,21} 중 Gu et al¹¹과 Rahmani et al¹⁸에서는 탈락이유와 탈락의 수를 모두 보고하였고, Panahi

et al¹⁷, Zhang et al²¹에서는 중재군 간 결측치가 비슷하고 탈락원인을 기술하여 비플림 위험이 낮음으로 평가하였다. 나머지 논문에서는 결측치가 발생하지 않아서 비플림 위험이 낮은 것으로 평가하였다. ‘선택적 보고’ 항목에서는 모든 논문에서 프로토콜은 없지만 계획된 것을 포함하여 예상되는 모든 결과를 보고하고 있으므로 비플림 위험이 낮음으로 평가하였다. ‘그 외 비플림’ 항목에서는 추가 비플림 가능성에 대한 여지가 있으나 비플림의 위험이 어느 정도일지 평가할만한 충분한 정보나 근거가 없어서 불확실한 것으로 평가하였다.

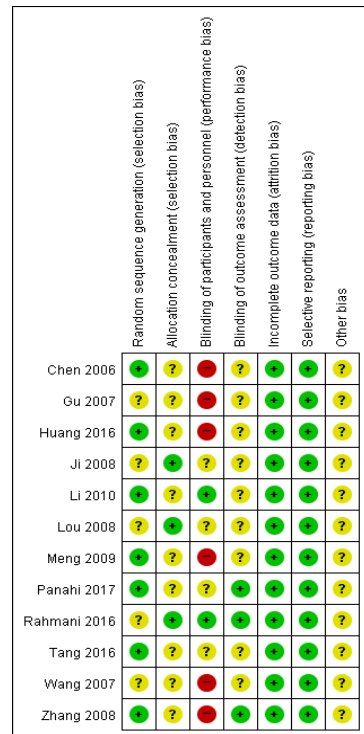


Fig. 14. Risk of bias summary.

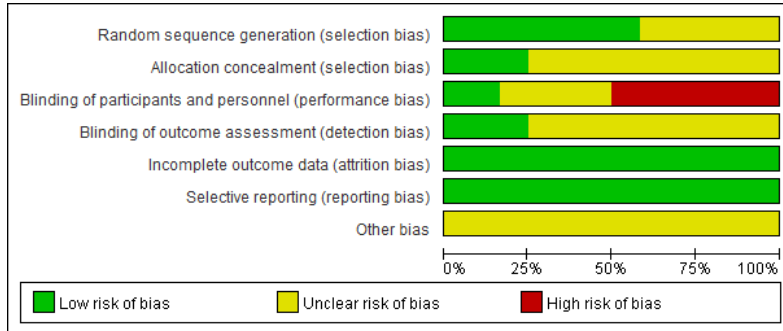


Fig. 15. Risk of bias graph.

7) 출판비플림

Funnel plot(Fig. 16, Fig. 17)에서 약간의 비대칭성을 보이고 있으나, 중대한 출판비플림은 나타나지 않았다.

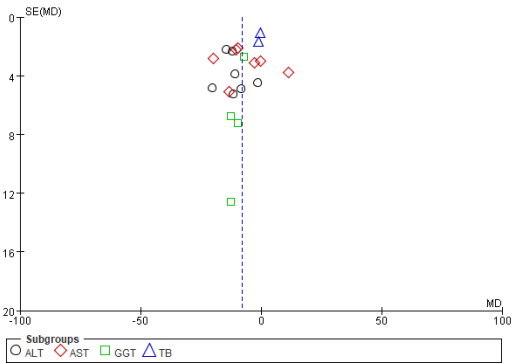


Fig. 16. Funnel plot showing the liver function test between the treatment (herbal medicine) and control groups (Western medicine).

ALT : alanine aminotransferase, AST : aspartate aminotransferase, GGT : gamma-glutamyl transpeptidase, TB : total bilirubin, SE : standard error, MD : mean difference

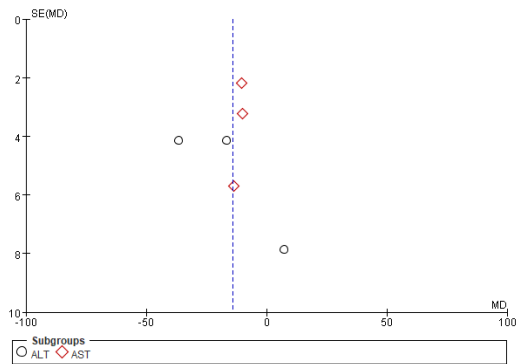


Fig. 17. Funnel plot showing the liver function test between the treatment (herbal medicine) and control groups (placebo).

ALT : alanine aminotransferase, AST : aspartate aminotransferase, SE : standard error, MD : mean difference

8) 이상반응 및 탈락보고 분석

12편의 논문 중 3편^{12,17,19}을 제외하고 모두 이상반응이 보고되었다. 치료군에서 보고된 부작용으로는 설사, 복통, 오심 등의 복부불편감이 6편^{11,13-15,18,20}에서 보고되었으며, 피부발진, 피부색이 검게 변화하는 등의 피부반응이 2편^{10,13}에서 보고되었다. 대조군에서 보고된 부작용으로는 오심, 설사 등의 복부불편감이 2편^{14,21}에서, 어지러움이 1편¹⁶에서 보고되었다.

연구 중 탈락자가 발생한 연구는 4편^{11,17,18,21}이었다. Gu et al¹¹에서는 4명이 중도포기, 2명이 follow

up loss, 2명이 다른 질병으로 인하여 탈락하였다. Panahi et al¹⁷에서는 치료군 6명과 대조군 9명이 임상시험의 혜택이 부족하다고 판단하여 포기하였다. Rahmani et al¹⁸에서는 치료군 3명이 복통, 오심으로 탈락하였다. Zhang et al²¹에서는 치료군 1명이 개인사유로, 대조군 1명이 오심으로 탈락하였다.

IV. 고 찰

NAFLD는 최근 문제가 되고 있는 대사증후군의 다른 형태로서, 영양의 과잉과 운동의 부족으로 인해 간에 지방합성과 축적이 이뤄지는 것으로, 한의학적으로는 간의 疏泄기능의 억제로 痰飲이 축적되고 濕熱이 생성되는 것으로 볼 수 있다²⁷. 최근 RCT연구를 통해 한약, 침 등을 포함한 한방치료가 NAFLD 환자의 간기능개선에 유의한 효과가 있다고 보고했다. 하지만 개별연구들의 특성차이로 인해 이들 결과를 해석하기가 어렵다. 이에 본 연구에서는 NAFLD 환자에게 한방치료를 시행하여 간기능개선을 평가한 RCT논문들을 대상으로 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 이를 통해, 한방치료가 NAFLD 환자에게 유의한 효과가 있는지 객관적으로 평가하고, 활용가능성을 제시하고자 한다.

NAFLD 환자를 대상으로 한방치료를 시행한 무작위배정 비교임상시험을 비교분석하여 치료효과를 평가하였다. 국내외 총 10개의 데이터베이스를 검색하여 최종적으로 모든 선정기준을 만족하는 12편의 논문을 선정하여 1189명의 NAFLD 환자의 자료를 분석하였다.

체계적 문헌고찰에 포함된 12편의 논문은 모두 2006년 이후에 게재된 논문으로 2006년 이후 꾸준히 발표되었다. 발표된 나라는 중국이 10편, 미국, 이란이 각각 1편이었다. 이를 통해 중국을 중심으로 NAFLD의 한방치료에 대한 관심이 지속되고 있다는 것을 확인할 수 있었다. 대상자 수는 평균 74.9명 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 시험이 진행되고 있다. 국내 한의학계에서도 NAFLD에 대한 보

고²⁸⁻³¹가 있었는데, 이는 대부분 동물모델을 대상으로 하거나 문헌고찰에 그치고 있어 아쉬움이 있다.

중재시술을 보면, 한약치료가 10편^{10-11,13-15,17-21}, 침치료가 1편¹⁶, 매선치료가 1편¹²으로 한약치료가 대부분을 차지했다. 한약의 제형을 살펴보면, 탕약의 형태가 5회^{10,11,19-21}로 가장 많았고, 캡슐의 형태가 4회^{13,14,17,18}, 과립제의 형태가 1회¹⁵로 탕약 외의 제형으로도 다양하게 활용되고 있음을 확인할 수 있었다. 단일약제로는 울금이 7회로 가장 많이 쓰였는데, 울금은 活血止痛, 行氣解鬱, 疏肝利膽하는 효능이 있으며³² 유효성분인 curcumin은 항산화, 항염증, 항암, 항당뇨, 항지질 등의 효과를 나타낸다는 보고³³⁻⁴²가 이어지고 있다. 이를 통해 인슐린저항성이 증가하고 간 조직 내에 지방축적이 과도하게 일어나 산화적 스트레스 상태로 빠지게 되어 염증상태와 면역학적 불균형 상태를 초래한다고 여겨지는 NAFLD에 대한 치료효과를 기대할 수 있을 것이라 사료된다. 그 외에 산사가 5회, 단삼, 시호가 각각 4회로 많이 사용되었다. 산사는 消食健胃, 行氣散瘀하는 효능이 있어 소화기 증상에 주로 사용되는데³², 최근 연구에서는 인슐린 저항성 및 TG합성을 감소시키고, 간 내 지질 분해 과정인 β -oxidation을 증가시키는 것으로 알려졌다^{43,44}. 단삼은 活血散瘀, 調經止痛하는 효능이 있어 간비종대, 고혈압, 혈관 폐색성 질환에 주로 사용되는데³², 최근 연구에서 간 내 지방 축적 및 염증을 감소시키고, 고혈압, 당뇨 등을 완화시키는 효능이 알려졌다⁴⁵⁻⁴⁷. 시호는 和解表裏, 疏肝하는 효능이 있어 胸脇脹痛, 月經不調등에 사용되는데³², 간손상을 억제시키고 혈청지질을 감소시켜 항산화효소의 활성을 증가시킨다는 보고가 있었다^{48,49}. 하지만 다양한 약제가 결합된 한약에서 어떠한 기전으로 효과가 있을지에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 부분이다.

매선치료와 침치료의 경우 각각 1편의 논문에서 사용되었는데, 매선치료를 사용한 논문¹²에서는 NAFLD를 疎肝理氣解鬱, 健脾祛濕化痰肝俞의 방법으로 치료하기 위해 太衝, 豐隆, 足三里, 三陰交에 매선치료

를 시행하였다. 매선치료는 침치료에 비해 더 강한 자극이 오래 지속되도록 하기 위해 시행되었다. 침 치료를 사용한 논문¹⁶에서는 NAFLD를 疎肝理氣, 健脾燥濕, 活血化瘀, 補肝益腎의 방법으로 치료하기 위해 腎俞, 關元, 復溜, 內關, 足三里는 제삼보법을 사용하였고, 太谿, 三陰交, 合谷, 豐隆, 太衝은 제삼사법이 사용하여 치료하였다. 이들은 모두 NAFLD의 원인이 肝脾에 있다고 보았으며, 肝의 疎泄기능과 脾의 運化기능을 회복시켜 濕痰과 瘀血을 제거하는 치료를 시행하였다.

대조시술을 보면, 총 9편^{10-14,16,19-21}의 논문에서 서양의학 약물이 사용되었는데, UDCA가 3회^{10,13,21}, PPC가 4회^{12,14,16,20}, Thiola Tablet이 1회¹¹, Silybin Meglumine Tablet이 1회¹⁹사용되었다. 현재까지 NAFLD 환자에게 사용되고 있는 치료제는 크게 두 가지로 분류되는데, 첫 번째는 위험인자교정을 통해 지방간을 개선 및 치료하는 약제인 비만치료제, 인슐린저항성치료제, 고지혈증치료제 등이 있고, 두 번째는 손상된 간세포를 회복시키는 약물로서 간세포보호제, 항산화제, nutritional supporter 등이 있다. UDCA는 오랫동안 임상에서 사용되고 있는 경구용 담석용해제로 항산화, 항염증, 면역조절 작용 등이 있는 것으로 알려져 NAFLD에도 효과가 있을 것으로 기대되었으나, 연구결과 효과가 없는 것으로 보고된 바 있다^{50,51}. PPC는 신경전달물질인 아세틸콜린의 주요 구성성분으로 인지기능 향상 및 체내 콜레스테롤을 개선하여 체내 항산화 작용에 도움을 주는 것으로 알려져 각종 의약품 및 건강기능식품으로도 널리 쓰이고 있다. 최근 연구에서 PPC는 NAFLD 환자에게 적용시 혈청학적 검사 및 영상의학적 검사상 유의한 효과가 있다고 보고된 바 있다⁵². 그 외 만성간질환에서 간기능 개선에 쓰이는 Thiola Tablet⁵³과 간세포의 보호 및 재생작용을 하여 간질환에 쓰이는 Silybin Meglumine Tablet⁵⁴이 사용되었다.

평가도구를 보면 efficacy evaluation의 경우 8편^{10-15,19,20}에서 사용되었는데, 이는 NAFLD의 진단기

준을 근거로 분류를 하였으나 각각의 논문에서 사용된 기준이 조금씩 차이가 있고 타당도와 신뢰도가 검증되지 않아, 검증된 효과판정 도구의 사용이 필요할 것으로 사료된다. 또한, AST, ALT의 경우 12편 모두에서 사용되었는데, NAFLD의 간세포손상의 정도, 간의 염증과 섬유화를 반영하기에는 부족하여 추가적인 혈액검사와 영상의학검사와 결합해서 평가해야 한다. 이외에도 NAFLD의 위험인인을 나타내는 도구인 blood lipids, BMI, HOMA-IR, BP 등이 추가로 사용되었다.

한약과 서양의학약물의 치료효과를 비교한 7편^{10,11,13,14,19-21}의 연구를 메타분석한 결과, efficacy evaluation, liver function test, blood lipids, TNF- α 에서 한약치료군이 대조군에 비해 유의한 효과가 있었다($p < 0.05$). 그러나 BMI, B-ultrasonography, CT는 통계적으로 유의한 변화가 없었다. 한약과 위약의 치료효과를 비교한 3편^{15,17,18}의 연구를 메타분석한 결과, liver function test, blood lipids, waist circumference에서 한약치료군이 대조군에 비해 유의한 효과가 있었다($p < 0.05$). 그러나 BMI는 통계적으로 유의한 변화가 없었다.

NAFLD 환자에게 중재효과를 측정하는 지표들은 대부분 단일지표가 아니라 생화학적검사, 체지방검사, 신체계측검사 등 다양한 측면에서 평가하였는데, 이는 포괄적으로 측정함으로써 중재효과뿐만 아니라 그 효과가 어떠한 기전으로 나타나는지 보여준다. Liver function test에서 효과가 있다는 것을 통해 한약치료가 간세포 손상기전에서 유의한 효과가 있다고 보여준다. 그리고 비만과 NAFLD가 관련이 높다는 이유로 체지방을 나타내는 지표들이 많이 사용되었는데, blood lipids와 waist circumference는 유의하게 감소한 반면 BMI는 유의한 변화가 없었다. TNF- α 는 염증관련 지표로, 인슐린 신호전달과정을 저해하고 세포자멸사를 촉진하는 것으로 알려져 있는데^{55,56}, 일부 연구에서 한약을 통해 유의한 효과를 확인하였고, 이는 항염증효과와 간조직의 섬유화를 억제하여 NAFLD의 진행을 억제시

키는 효과가 있을 것으로 사료된다.

체계적 문헌고찰에 포함된 12편의 논문을 대상으로 비알콜성 지방간 평가를 실시한 결과, 실행비알콜성 지방간이 높은 것으로 나타났다. 달인 한약과 캡슐제제를 비교한 4편^{10,11,20,21}, 매선과 서양의학약물을 비교한 1편¹², 침과 서양의학의 약물을 비교한 1편¹⁶의 논문은 중재 방법의 특성상 눈가림이 어렵다. 또한 이중맹검을 시행한 2편^{14,18}의 논문을 제외하고는 이를 고려하지 않은 것으로 보여 불확실한 것으로 평가하였다. 이는 main symptoms score와 같이 참여자가 주관적으로 평가하는 도구에 영향을 미칠 것으로 판단된다. 그리고 '배정순서은폐'항목 및 '결과 평가자에 대한 눈가림'항목에서는 대부분의 논문에서 특별한 언급이 없어 불확실하다고 평가하였으며 향후 RCT 설계 시 이러한 부분까지 고려해 질 높은 연구를 수행해야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 다음과 같은 한계점이 있다. 첫째, 각각의 연구에서 해당 평가도구의 사용이 적절한지에 대한 평가가 이루어지지 않았다는 점이다. 추후 평가도구의 신뢰도와 타당도에 대한 연구가 이루어지면 더욱 유의미한 결론이 도출될 수 있을 것으로 사료된다. 둘째, 메타분석을 시행함에 있어서, 모든 한약을 같은 치료의 범위로 설정해도 되는가에 대한 문제이다. 본 연구에서는 한약치료를 통합하여 메타분석을 시행하였는데, 한약의 특성상 약재의 가감이 다양하게 이루어져 각각의 연구에서 사용된 한약의 구성약물이 모두 달랐다. 추후 개별약물 또는 복합약물로 구성된 한약에 대하여 광범위한 연구가 이루어진다면, 구체적인 치료기전을 밝힐 수 있을 것이라 사료된다. 셋째, 선정기준과 배제기준을 엄격히 적용하여 선별하는 과정에서 적합하지 못한 연구들이 배제되면서 최종적으로 분석에 포함된 연구의 수가 적었다. 추후 많은 수의 연구를 대상으로 한 체계적 문헌고찰을 통해 더욱 높은 수준의 근거가 마련되었으면 한다.

V. 결 론

NAFLD 환자를 대상으로 한방치료를 시행한 무작위배정 비교임상시험을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행한 결과, 한약, 침, 매선 등을 포함한 한방치료는 NAFLD 치료에 효과와 안전성을 나타냈다. 특히, liver function test, blood lipids 수치를 호전시키는데 효과적이었으나, BMI, B-ultrasonography, CT의 변화에 있어서는 통계적으로 유의한 변화가 없었다. 다만 포함된 연구들에서 실행비알콜성 지방간이 높았으며, 연구들간 이질성이 높게 나타나 해석에 주의를 요한다. 본 연구의 한계를 고려할 때, 앞으로 대규모로 잘 설계된 연구가 활발히 이루어져야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2019년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2019R1A5A2025272).

참고문헌

1. The Korean Association for the Study of the Liver. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Guidelines. Seoul: Doseochulpan jingihog; 2013, p. 12-33.
2. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(1):138-43.
3. Bae JC, Cho YK, Lee WY, Seo HI, Rhee EJ, Park SE, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2389-95.
4. Choi SY, Kim D, Kim HJ, Kang JH, Chung SJ,

- Park MJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(8):1953-60.
5. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. Seoul: McGraw-Hill Education Korea, Ltd. and Medical Information Provider; 2015, p. 2931-5.
 6. Cheon GJ, Kim YD. Role of pharmacologic treatment of NAFLD: Cons. *The Korean journal of internal medicine* 2018; spr:251-6.
 7. Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during elective obesity operations. *Archives of surgery* 1998;133(1):84-8.
 8. Dallal RM, Mattar SG, Lord JL, Watson AR, Cottam DR, Eid GM, et al. Results of laparoscopic gastric bypass in patients with cirrhosis. *Obesity Surgery* 2004;14(1):47-53.
 9. Jeongughanuigwadaehag gangyenaegwahaggyosil. Gangyenaegwahag. Seoul: Nado; 2013, p. 321-8.
 10. Chen L, Jiang YK, Cai YB. Effects of resolving phlegm method on fibrinolytic status in non-alcoholic steatohepatitis patients of phlegm and blood-stasis syndrome. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2006;26(12):1090-3.
 11. Gu CL, Zhang YK, Fu YX, Yang SF, Li XQ. Effect of Tiaozhi Yanggan Decoction(调脂养肝汤) in treating patients with non-alcoholic fatty liver. *Chinese Association of Traditional and Western Medicine* 2007;13(4):275-9.
 12. Huang Z, Song S, Tan K, Chu J, Zhu X, Zeng Y. Non-alcoholic fatty liver disease of liver stagnation and spleen deficiency pattern treated with acupoint embedding therapy: a randomized controlled trial. *Chinese acupuncture & moxibustion* 2016;36(2):119-42.
 13. Ji G, Fan JG, Chen JJ, Lu LG, Xing LJ, Zheng PY, et al. Effectiveness of Danning Tablet in Patients with non-alcoholic Fatty Liver of damp-heat Syndrome Type: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Chinese Integrative Medicine* 2008;6(2):128-34.
 14. Li L, Zhang XJ, Lan Y, Xu L, Zhang XZ, Wang HH. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease by Qianggan Capsule(强肝胶囊). *Chinese Association of Traditional and Western Medicine* 2010;16(1):23-7.
 15. Lou SY, Wang WJ. Effects of Yiqi Sanju Formula on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Journal of Chinese Integrative Medicine* 2008;6(8):793-8.
 16. Meng SX. Observation on therapeutic effect of acupuncture for treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Chinese acupuncture & moxibustion* 2009;29(8):616-24.
 17. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, SimentalMendia LE, Sahebkar A. Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug research* 2017;37(4):244-51.
 18. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytotherapy Research* 2016;30(9):1540-8.
 19. Tang JM, Liang HQ, Wang HG, Lin MT, Zhang LM, Chen SD. Efficacy of Zaozhu Yinchen Recipe for Treating Non-alcoholic Steatohepatitis and its Effect on Free Fatty Acid and TNF-alpha. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2016;36(5):544-52.
 20. Wang YL. Yiqi Huoxue Recipe combined with

- polyene phosphatidylcholine capsule in treating 50 patients with non-alcoholic fatty hepatitis. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2007;27(2):162-6.
21. Zhang SJ, Chen ZX, Jiang KP, Cheng YH, Gu YL. The effect of QuYuHuaTanTongLuo Decoction on the non-alcoholic steatohepatitis. *Complement Ther Med* 2008;16(4):192-8.
 22. Kim DH, Lee SH, Kim SH, Lee SH, Kim BK. Herbal Medicine(Hyeolbuchukeo-tang, Xuefu Zhuyu Decoction) for Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of oriental neuropsychiatry* 2017; 28(4):319-32.
 23. Gu JH, Kim ES, Park YC, Jung IC, Lee EJ. A Systematic Review of Bee Venom Acupuncture for Knee Osteoarthritis. *Journal of oriental rehabilitation medicine* 2017;27(3):47-60.
 24. Han IS, Shin JH, Cho YY, Park HM, Yang CS, Jeong MJ, et al. Qu-Ji-Du-Huang-Wan for Essential Hypertension : Systemic Review and Meta-analysis. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2017;31(2):118-25.
 25. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. *National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency* 2011.
 26. Hyun J, Lee JB, Kim SY, Han CW. Clinical Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2018;39(6):1206-24.
 27. Park YH, Yoo SR, Son CG. Overview for Prevalence and Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Orient Int Med* 2011;32(1):26-32.
 28. Lee YK, Jang DH, Kim JH, Yoo JS, Ku JR, Jung YS, et al. Comparison of Pakistani and Chinese Ephedra Herba-Containing Gangjihwan in the Improvement Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High Fat Diet-Fed NAFLD Mouse Model. *Herbal Formula Science* 2014;22(1):113-22.
 29. Jang DH, Kim JH, Yoo JS, Yoon M, Ku JR, Seok HJ, et al. Gangjihwan Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High Fat Diet-Fed C57BL/6N Mice. *Kor J Herbology* 2014;29(2):47-54.
 30. Roh JS, Lee HR, Ahn YJ, Yoon MC, Shin SS. Massa Medicata Fermentata improves fatty liver in high fat diet-fed nonalcoholic fatty liver disease's mouse model. *Kor J Herbology* 2014; 29(2):23-31.
 31. Jang DH, Jung YS, Kim JH, Kim BC, Seok HJ, Yoo JS, et al. Comparison of Gangjihwan and Combination of Gangjihwan and Gamisochehwan in the Improvement Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a High Fat Diet-Fed NAFLD Mouse Model. *Herbal formula science* 2014;22(1):167-76.
 32. Herbal medicine Compilation Committee of College of Oriental Medicine. Herbal Medicine. 2nd edition. Seoul: Jeongseonsa; 2011, p. 186-8, 411-2, 452-3, 458-9.
 33. Panahi Y, Alishiri GH, Parvin S, Sahebkar A. Mitigation of systemic oxidative stress by curcuminoids in osteoarthritis: results of a randomized controlled trial. *Journal of Dietary Supplements* 2016;13(2):209-29.
 34. Panahi Y, Ghanei M, Hajhashemi A, Sahebkar A. Effects of curcuminoids-piperine combination on systemic oxidative stress, clinical symptoms and quality of life in subjects with chronic pulmonary complications due to sulfur mustard: a randomized controlled trial. *Journal of Dietary*

- Supplements* 2016;13(1):93-105.
35. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clinical nutrition* 2015;34(6):1101-9.
 36. Panahi Y, Sahebkar A, Amiri M, Davoudi SM, Beiraghdar F, Hoseininejad SL, et al. Improvement of sulphur mustard-induced chronic pruritus, quality of life and antioxidant status by curcumin: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition* 2012;108(7):1272-81.
 37. Panahi Y, Saadat A, Beiraghdar F, Sahebkar A. Adjuvant therapy with bioavailability-boosted curcuminoids suppresses systemic inflammation and improves quality of life in patients with solid tumors: a randomized double-blind placebocontrolled trial. *Phytotherapy Research* 2014;28(10):1461-7.
 38. Panahi Y, Sahebkar A, Parvin S, Saadat A. A randomized controlled trial on the anti-inflammatory effects of curcumin in patients with chronic sulphur mustard-induced cutaneous complications. *Annals of Clinical Biochemistry: an international journal of biochemistry in medicine* 2012;49(Pt6):580-8.
 39. Sahebkar A. Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis. *Phytotherapy Research* 2014;28(5):633-42.
 40. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(11):2121-8.
 41. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* 2014;25(2):144-50.
 42. Sahebkar A. Low-density lipoprotein is a potential target for curcumin: novel mechanistic insights. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2014;114(6):437-8.
 43. Li HB, Fang KY, Lu CT, Li XE. Study on lipid-regulating function for the extracts and their prescriptions from Semen Cassiae and fructus crataegi. *Journal of Chinese Medicinal Materials* 2007;30(5):573-8.
 44. Niu C, Chen C, Chen L, Cheng K, Yeh C, Cheng J. Decrease of blood lipids induced by Shan-Zha (fruit of *Crataegus pinnatifida*) is mainly related to an increase of PPAR α in liver of mice fed high-fat diet. *Hormone and Metabolic Research* 2011;43(9):625-55.
 45. Zhang ZP, You TT, Zou LY, Wu T, Wu Y, Cui L. Effect of a compound Danshen preparation in preventing long-term gastric lipid emulsion administration-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Journal of Southern Medical University* 2008;28(7):1109-22.
 46. Kang DG, Yun YG, Ryoo JH, Lee HS. Anti-hypertensive effect of water extract of danshen on renovascular hypertension through inhibition of the renin-angiotensin system. *Am J Chin Med* 2002;30(1):87-93.
 47. Liu G, Guan GJ, Qi TG, Fu YQ, Li XG, Sun Y, et al. Protective effects of *Salvia miltiorrhiza* on rats with streptozotocin diabetes and its mechanism. *Journal of Chinese Integrative Medicine* 2005;3(6):459-521.
 48. Kweon YM, Lee JE, Park SD. The preventive effect of *Bupleuri radix* on liver damage induced by acetaminophen in the rats. *Kor J Herbology*

- 2004;19(4):91-104.
49. Lee E, Lee JC. Effects of Siho(Bupleuri Radix) extracts on serum lipid composition and antioxidant system in rat fed high fat diet. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription* 2003;11(1):151-9.
 50. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39(3):770-8.
 51. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52(2):472-9.
 52. Petyaev IM, Dovgalevsky PY, Chalyk NE, Klochkov VA, Kyle NH, Bashmakov YK. Reduction of Liver Span and Parameters of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients Treated with Lycosome Formulation of Phosphatidylcholine: A Preliminary Report. *International Journal of Chronic Disease* 2018;2018:1-7.
 53. Korea Orphan & Essential Drug Center. Thiola. <http://www.kodc.or.kr>. Accessed April. 30, 2018.
 54. Mulrow C, Lawrence V, Jacobs B, Dennehy C, Sapp J, Ramirez G, et al. Report on milk thistle: effects on liver disease and cirrhosis and clinical adverse effects. *Evidence report/technology assessment* 2000;21:1-3.
 55. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2156-219.
 56. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009;50(3):957-1026.