

비알코올성 지방간질환의 利水 약재 포함 한약 치료에 대한 최신 임상 연구 동향 - CAJ 검색을 중심으로

김영광¹, 조명재², 문영호¹

¹동신대학교 한의과대학 내과학교실, ²광주지생한방병원 한방재활의학과

Review of Clinical Research about Herbal Medicine Treatment Containing Diuretic Herbs on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - Research on China Academic Journal

Young-kwang Kim¹, Myoung-jae Jo², Young-ho Moon¹

¹Dept. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dong-Shin University

²Dept. of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Gwangju Jaseng Korean Medicine Hospital

ABSTRACT

Objective: This study reviewed recent clinical research trends regarding the effects of herbal medicine treatment containing diuretic herbs on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in China.

Methods: We reviewed clinical studies on NAFLD from the China Academic Journal of the China National Knowledge Infrastructure from January 1, 2016, to September 10, 2018.

Results: Thirty-nine papers from 86 studies were reviewed. The most commonly used herbal prescriptions included *Alismatis Rhizoma*(澤瀉), *Salviae miltiorrhizae Radix* (丹參), *Crataegii Fructus* (山楂), *Polia Sclerotium* (茯苓), *Bupleuri Radix* (柴胡), and *Cassiae Semen* (決明子). The treatment effective rate, liver function test, serum lipid test, radiological examination, and symptom comparisons were used to analyze the treatments. In 32 of the papers, the effective treatment rate was 76.9%-100%, and the effectiveness in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($p < 0.05$). The risk ratio for the treatment effective rate was 1.26. The mean difference of ALT was -13.44 U/L (95% confidential interval, -24.45 U/L, -2.44 U/L, $p = 0.0166$).

Conclusion: Herbal medicine containing diuretic herbs has been demonstrated to be an effective and useful treatment for NAFLD. Clinical studies that are more scientific and systematic should be actively conducted in the future, and the results of the current study could be used as basic data in future clinical studies on herbal medicine treatment for NAFLD.

Key words: herbal medicine treatment, diuretic herbs, traditional Chinese medicine, NAFLD, CAJ

1. 서 론

지방간이란 지방이 간 조직에 과다하게 쌓여 간

- 투고일: 2019.02.20, 심사일: 2019.03.28, 게재확정일: 2019.03.29
- 교신저자: 문영호 전라남도 목포시 백년대로 313
동신대목포항방병원 한방내과
TEL: 061-280-7902 FAX: 061-280-7788
E-mail: doc4you@hanmail.net
- 이 논문은 2019학년도 동신대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

무게의 5% 이상을 차지하는 경우를 말하며 주요 원인으로서는 비만, 당뇨, 이상 지질혈증, Wilson's disease, 음주, 약물, C형 간염 등이 있다^{1,2}. 지방간은 크게 알코올성 지방간 질환과 비알코올성 지방간 질환으로 분류되는데, 그중 비알코올성 지방간 질환(Non-alcoholic fatty liver disease, 이하 NAFLD)은 알코올 섭취력이 없거나 경미한 환자에서 알코올성 간질환과 유사한 병리학적 소견을 보이는 질환이다³.

국내에서 건강검진 수진자를 대상으로 초음파 검사를 이용하여 진단한 NAFLD의 유병률은 2013년 경 약 16~33%로 집계되었다. 최근 비만 인구의 증가 및 서구화된 생활양식과 식습관의 확산에 따라 NAFLD의 국내 유병률이 계속 증가하고 있어 NAFLD에 대한 관심이 증가하고 있으며 만성 간질환의 중요한 원인 중 하나가 될 것으로 생각한다^{4,6}.

NAFLD의 20%는 염증이 동반되는데 이를 비알코올성 지방 간염(Non-alcoholic steatohepatitis)이라고 하며, 이 중 약 25%는 간 섬유화(Liver fibrosis), 간경변(Liver cirrhosis)으로 진행하게 된다⁷.

이러한 변화를 억제하기 위한 NAFLD의 치료 방법으로는 운동 및 생활습관의 변화, 체중 감량 등이 있다. 약물 치료제로는 Insulin sensitizing agents, Lipid lowering agents, Antioxidants 등이 있으며, 최근에는 Farnesoid X receptor agonists인 Obeticholic acid와 Tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonist인 Pentoxifylline 등에 대한 임상 연구가 진행되고 있으나 양방에서는 아직 표준 치료제로 선정된 것은 없으며^{2,8} 한방에서는 단일 약제와 복합약물로 나누어 관련 연구가 진행되고 있다. 단일 약제 실험으로는 昆布, 澤瀉, 山查, 枸杞子, 鬱金, 丹蔘, 茵陳, 赤小豆, 冬瓜子, 藜香, 金錢草를 이용한 연구들이 보고되었으며 복합약물 실험으로는 소분청음, KH청간탕, 중만분소환에 대한 연구가 보고되었다⁹⁻¹⁶.

한의학에서 NAFLD는 “積聚”에 해당하며, 濕痰의 대사기능 실조로 발생한다고 할 수 있다. 크게 濕痰壅滯型, 熱毒內盛型 등으로 변증하여, 清熱利濕, 健脾消導, 消痰除濕의 방법으로 치료한다^{17,18}. “積聚”라는 것은 한의학적으로 濕痰이나 水毒으로 생각할 수 있다. 濕痰의 대사 기능을 회복시키는 방법으로는 하나는 祛濕, 祛痰之劑를 사용하여 체내의 濕痰 자체를 감소시키는 방법이 있고, 또 다른 하나는 利水 작용을 활성화하여 체액 순환 및 체내의 水濕 대사를 용이하게 하는 방법이 있다. 이는 위에서 언급한 “積聚”라는 것을 水毒으로 보

고 水毒을 체외로 배출하는 利水 작용을 치법으로 하여서 濕痰의 대사기능을 회복시키는 것이다. 본 연구에서는 후자의 방법을 착안하여 利水 약제가 들어있는 한약을 통해 결과적으로 NAFLD를 치료하는데 도움이 될 것으로 판단하였다. 그런데 국내에서는 임상 연구나 실험 증례가 부족하여 한의학 관련 연구 성과를 확인하기 어려운데 반해, 중의학에서는 NAFLD에 관한 임상 데이터가 오랜 기간 축적되어 다수의 관련 문헌이 존재하며 최근 NAFLD에 대한 임상 연구가 활발하게 이루어지고 있는 실정이다.

따라서 저자는 최근 3년간 중의학 저널에 발표된 임상 논문을 분석하여 NAFLD에서 利水 약제가 포함된 한약의 효용성을 파악하고, 향후 국내에서 NAFLD에 대한 한약치료 연구의 기초를 마련하는데 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 논문의 검색

논문의 검색은 대표적인 중국 논문 검색 사이트인 중국 지식기초시설 공정(中國知識基礎設施工程, <http://www.cnki.net>)의 CAJ(China Academic Journals)를 이용하였다. 논문 검색을 할 때에는 언어에 제한을 두지 않았고, 2018년 9월 10일 기준으로 발간된 논문 전체를 대상으로 검색하였다. 검색 범위는 Medicine & Public Health 내에서 Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicinal Herbs, Combination of Traditional Chinese Medicine With Western Medicine으로 한정하였고, 검색식은 TI = ‘非酒精性脂肪肝’ AND (TI = ‘療效’ OR TI = ‘臨床’)을 일차적으로 사용하였다. 검색 조건에 대한 민감도와 특이도를 향상시키기 위해 ‘中藥’, ‘臨床隨機對照試驗’의 검색어를 추가적으로 사용하였다. 최신의 치료방법과 연구 동향을 파악하기 위하여 2016년 1월부터 발표된 논문을 연구 대상으로 선정하였으며, 총 86개의 논문이 검색되었다.

2. 논문의 선별

검색된 논문의 제목과 초록을 검토하여, 1차적으로 제외를 한 뒤 이후 논문의 전문을 확인하여 NAFLD에 대한 논문을 선별하였다. 검색된 논문에서 利水 약재가 포함된 한약치료(탕약 및 한약 제제)에 대한 무작위 대조 연구(Randomized controlled trials, RCT)만을 연구 대상으로 하였다. 본 연구에서 利水 약재에 대한 정의는 다음과 같이 하였다. 1) 본초학 교과서의 利水滲濕藥 부분에 있는 약재. 2) 1)에 없는 약재인 경우 그 약재의 기재된 효능 중 '利水'와 관련된 용어가 명시되어 있는 경우(Appendix 1). 중복된 논문(1편), 초록을 확인할 수 없는 논문(1편), 실험 논문(6편), 임상증례가 없

는 review 논문(9편), 양약 치료에 관한 논문(3편)을 1차적으로 제외하였으며, 논문 전문을 확인할 수 없는 경우(2편), 한약 처방 내용 등의 연구 내용 정보가 부족한 경우(3편), 한약 경구투여 치법이 아닌 다른 치료법을 사용한 논문(침 치료-2편, 전침 치료-2편, 이온삼투 요법-1편, 주사액 치료-2편, 연고 치료-2편, 혈위 접촉 치료-1편, 복부 마사지-1편, 뜸 치료 병용-1편)(12편), RCT가 아닌 논문(3편), NAFLD 이외의 질환과 병발된 경우(1편), 치료한약 중 利水 약재가 포함되어 있지 않는 경우(6편)를 2차적으로 제외하였다. 총 47개의 논문을 제외하고 39편을 최종 연구 대상으로 선정하였다(Fig. 1).

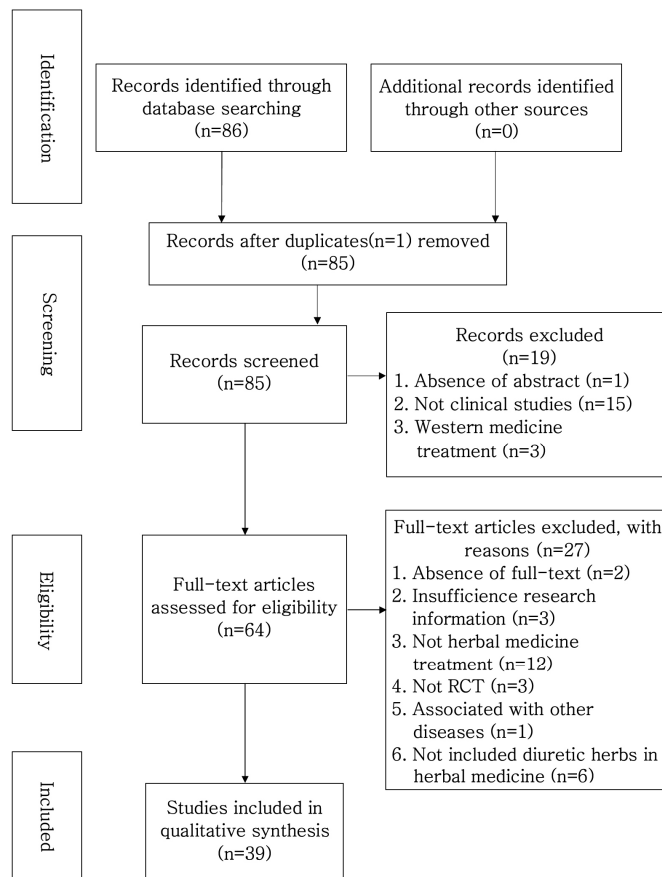


Fig. 1. Flow chart of publication selection process.

3. 자료의 정리

선별된 논문 39편은 모두 무작위 대조 연구(Randomized controlled trials, RCT)였으며 연구 대상의 숫자, 연구목적, 치료방법, 변증 분류, 치료 기간, 평가 방법 및 치료 결과를 요약하였다(Table 1).

4. 비뒤림 위험 평가

두 명의 연구자가 최종 선정된 39건의 RCT 문헌들을 대상으로 코크란 비뒤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB) 평가표를 사용하여 비뒤림 위험 평가를 시행하였다. 비뒤림 위험 평가 항목에는 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과 자료, 선택적 보고, 그 외 비뒤림 총 7가지가 있으며, 비뒤림 위험이 큰 경우에는 '높음(High risk of bias)', 적은 경우에는 '낮음(Low risk of bias)', 판단하기 어려운 경우에는 '불확실(Unclear risk of bias)'로 표기하였다. 비뒤림 위험 평가 과정에 있어 의견 불일치가 발생한 경우에는 제 3의 다른 연구자와 함께 재논의 하였다.

5. 통계 분석

최종 문헌 선정 결과 치료 여부를 통해 계산한 치료 유효율(Treatment effective rate)을 이분형 변수로, 간 기능 수치 중 ALT를 연속형 변수로 간주하여 메타분석을 수행하였다. 이분형 변수는 비

교 위험도(Relative Risk, RR), 연속형 변수는 평균차이(Mean Difference, MD)를 활용하였다. 이질성 평가(Heterogeneity test)를 수행하여 연구결과에 의미 있는 차이의 여부를 평가하였다. I²와 Cochrane Q-검사를 활용하여 이질성을 평가하였으며, I²가 50% 이상이거나 Cochrane Q-검사의 결과가 p<0.1인 경우 이질성이 있다고 평가하였다. 통계적으로 유의미한 이질성이 발견되는 경우 변량효과모형(Random-effects model)을 활용하였으며 그렇지 않은 경우 고정효과모형(Fixed-effect model)을 활용하였다. 결과는 숲 그림(forest plot)과 MD, RR의 점 추정치와 그 신뢰구간으로 제시하였다. MD와 RR의 경우 p<0.05인 경우 통계적으로 유의미하다고 간주하였다. 모든 분석은 R-studio version 1.1.463의 "meta"패키지를 활용하였다.

III. 결 과

1. 연도별 분포

연도별 분포는 2016년 17편, 2017년 11편, 2018년 11편이었다(Table 1).

2. 연구대상 숫자

50명 이하는 3편, 51명 이상 100명 이하는 22편, 101명 이상 150명 이하는 12편, 151명 이상은 2편이었다(Table 1).

Table 1. Clinical Studies about Inducing Diuresis Herbal Medicine for NAFLD

First author (year)	Sample A : Treatment group size B : Control group	Treatment duration	1. Treatment effective rate 2. Liver fuction test 3. Serum lipid test 4. Radiological examination 5. Symptoms comparison 6. Others
Li ¹⁹ (2018)	26~63 (44.50±12.12) ys A : n=40, Huayutongluo-tang (化痰通络汤加減) B1 : n=40, PPC B2 : n=40, Vitamin E tablet	2 ms	1. A : 87.5% B1 : 62.5%* B2 : 60.0%*

Li ²⁰ (2018)	300	A : n=150, 42.45±8.32 ys, Yiganbao-keli (益肝寶顆粒) B : n=150, 44.48±9.67 ys, Qianggan capsule (強肝膠囊)	3 ms	1. A : 88% [†] B : 74% 2. (1) [†] (2) [†] (4) [†] 3. (1) [†] (2) [†] (3) [†] (4) [†]
Ma ²¹ (2018)	84	25~70 (40.2±10.5) ys A : n=42, Wuling-san (五苓散) B : n=42, PPC	3 ms	1. A : 81%* B : 69% 2. (1)* (2)* 3. (1)* (2)* 6. Leptin*, Adiponectin*, HOMA-IR*
Mo ²² (2018)	120	Dampness and heat (濕熱) A : n=60, Huanglian Wendan-tang (黃連溫膽湯) B : n=60, Silibinin capsule	2 ms	6. Control attenuation parameter (CAP)*
Fei ²³ (2018)	120	A : n=60, 22~60 (55.08±4.85) ys Wenyangtongluozhou-fang (溫陽通絡祛濁方) B : n=60, 24~61 (56.18±5.01) ys Simvastatin tablet + Silybin meglumine tablet	60 ds	1. A : 90%* B : 75% 2. (1)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)* 4. (1)* (2)* 간 CT* 비 CT 간/비 CT* 5.乏力* 腹脹* 脇痛* 肥胖* 神疲*
Shi ²⁴ (2018)	120	Internal resistance of phlegm dampness (痰濕內阻) A1 : n=40 38.65±12.02 ys BT + Sheyaoyanfangjiangzhibaoan-yin (奮藥驗方降脂保肝飲加減) A2 : n=40 42.43±9.71 ys BT + Sheyaoyanfangjiangzhibaoan-yin (奮藥驗方降脂保肝飲加減) + Vitamin E tablet B : n=40 41.58±10.52 ys, BT	8 ws	1. A1 : 77.50% [†] A2 : 77.50% [†] B : 42.50% 2. (1)* (2)* (3)* (4)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)* 4. (1)* 6. BMI [†] TCM syndrome score [†]
Wang ²⁵ (2018)	84	A : n=42, 23~68 (43.28±6.35) ys Phlegm-dampness stasis and resistance (痰濕瘀阻) BT + PPC + Wuling-san (五苓散加味方) B : n=42, 21~65 (43.19±6.44) ys, BT + PPC	3 ms	1. A : 88.10%* B : 66.67%* 2. (1)* (2)* (3)* (4)* 3. (1)* (2)* 6. BMI*
Zhang ²⁶ (2018)	98	A : n=49, 20~62 (41.86±3.13) ys, Ganzhiqinggao-fang (肝脂清膏方) B : n=49, 18~63 (41.28±3.17) ys, Atorvastatin calcium tablet	2 ms	1. A : 93.88%* B : 77.55%* 2. (1)* (2)* (3)* (4)* (5)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)*
Zhao ²⁷ (2018)	100	A : n=50, 25~58 (47.23±3.46) ys Western medicine routine treatment + Yinchenhao-tang (茵陳蒿湯加減方) B : n=50, 27~60 (48.22±5.45) ys Western medicine routine treatment	24 ws	1. A : 96%* B : 88%* 2. (1)* (2)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)* 4. (2) 6. FBG* HbA1c* UA*
Zhou ²⁸ (2018)	45	A : n=24, 23~55 (42.3±3.21) ys, Huoxuejiangzhi-fang (活血降脂方) B : n=21, 22~58 (44.6±4.8) ys, Xuezhikang Capsule (血脂康膠囊)	3 ms	1. A : 86.96%* B : 57.14% 2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2)* (3)* 4. (2) 간 CT* 비 CT* 간/비 CT*
Cui ²⁹ (2018)	50	A : n=25, 22~65 ys Internal resistance of phlegm dampness (痰濕內阻) Erchen-tang (二陳湯加味) B : n=25, 23~64 ys, Yishanfu capsule (易善復膠囊)	4 ws	1. A : 84%* B : 60% 2. (1)* (2)* 3. (1)* (2)* 5. 肝區疼痛 腹脹* 乏力* 便溏*
Tao ³⁰ (2017)	78	A : n=39, 25~65 (44.86±6.21) ys Suxiaojiangzhishugan-tang (速效降脂舒肝湯) B : n=39, 28~64 (44.78±6.16) ys, PPC	24 ws	1. A : 76.92%* B : 48.72%* 2. (1)* (2)* (4)* (5)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)* 4. (1)* (2) - 간/비 CT* 6. LN [†] HA [†] PCIII [†] IV-C [†]
Lu ³¹ (2017)	48	A : n=24, 45~65 ys, Silibinin + TCM B : n=24, 44~64 ys, Silibinin	3 ms	1. A : 87.5%* B : 62.5%* 2. (1)* (2)* (4)*

Lu ³² (2017)	248	A : n=124, (42.18±11.65) ys, BT + Xiaozhiqinggan-tang (清肝消脂方) Internal resistance of phlegm-dampness (痰濕內阻) B : n=124, (43.19±6.44) ys, BT	8 ws	1. A : 90.32%* B : 68.55% 2. (1)* (2)* (3)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)* 6. TCM syndrome score*
Li ³³ (2017)	94	A : n=47, 37~57 (46.02±5.72) ys, Jieyushugan-tang (解鬱疏肝湯) B : n=47, 35~58 (44.71±6.59) ys, Dangfei Liganning tablet (當飛利肝寧片)	12 ws	2. (1)* (2)* (3)* (4)* 3. (1)* (2)* (3)* (4)* 6. IL-6* TNF- α * TGF- β 1*
Fu ³⁴ (2017)	62	30~60 ys A : n=31, Wendan-tang (溫膽湯加減) Phlegm dampness (痰濕) B : n=31, Xuezhikang (血脂康)	12 ws	1. A : 80%* B : 67%* 3. (1) [†] (2) [†] (3)* (4)* 4. (1)* 6. TCM syndrome (phlegm dampness) score [†]
Wang ³⁵ (2017)	60	A : n=30, 22~70 (43.6±8.8) ys, Ruangan-jian (軟肝煎) B : n=30, 24~67 (41.5±8.2) ys, PPC	12 ws	1. A : 86.7% B : 73.3% 2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2)* 4. (1)*
Zhang ³⁶ (2017)	120	A : n=60, 20~55 (36.4±7.5) ys, Tiaozhiligan-tang (調脂理肝湯) B : n=60, 19~56 (35.3±6.7) ys, Silibinin capsule + Hugan tablet (護肝片)	3 ms	2. (1) [†] (2) [†] (4)* 3. (1) (2)* (3) (4) 5. (1) - 乏力 [†] 腹脹 [†] 納差 肝區疼痛 [†] 大便不暢 苔膩 [†]
Zhou ³⁷ (2017)	126	A : n=66, 22~55 (32.3±1.21) ys Huoxuejiangzhi-fang (活血降脂方煎劑) B : n=60, 21~54 (31.4±1.8) ys, Xuezhikang (血脂康)	3 ms	1. A : 92.42%* B : 78.33%* 2. (1) [†] (2) [†] (4) [†] 3. (1)* (2)* (3)*
Chen ³⁸ (2017)	70	A : n=35, (50.7±7.1) ys, Yinqinqinggan-tang (茵芩清肝湯加減方) B : n=35, (49.9±8.2) ys, Reduced glutathione	1 m	1. A : 91.5%* B : 71.4%* 2. (1)* (2)* (3)* (4)* (5)* (6)* 3. (1)* (2)* (3) (4) 5. 嘈雜泛酸* 脇肋脹痛* 納差* 腹脹* 神疲乏力* 脈象* 惡心嘔吐* 舌象* 便溏或便秘* 口乾口苦* 6. IL-6* TNF- α *
Cai ³⁹ (2017)	124	A : n=62, 22~70 (45.3±11.2) ys Two Chen Four Ingredients Decoction (二四物湯加減) + Vitamin E + Dongbao Pill B : n=62, 24~69 (46.4±9.0) ys, Vitamin E + Dongbao Pill	3 ms	1. A : 85.5% [†] B : 66.1% [†] 2. (1) [†] (2) [†] 3. (1) [†] (2) [†] 4. (1)* 5. 乏力* 納差* 腹脹 [†] 肝區隱痛 [†]
Li ⁴⁰ (2017)	85	24~55 (41.2) ys A : n=44, Shugan Xiaopi granules (舒肝消癥顆粒) B : n=41, Compound glycyrrhizin tablets	3 ms	1. A : 88.6% [†] B : 70.7% 2. (1) [†] (4) [†] 3. (1) [†] (2) [†] 4. (1) 5. 肝區不適 乏力
Gan ⁴¹ (2016)	90	A : n=45 20~65 (38.2) ys Huoxuehuagan-jian (活血化肝煎) Phlegm-stasis accumulation (痰瘀互結) B : n=45, 22~67 (37.6) ys, PPC	3 ms	1. A : 91.1%* B : 73.3% 2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2)* 6. BMI*
Gui ⁴² (2016)	82	A : n=42, (41±16.6) ys, Qishuqingzhi-tang (枳朮清脂湯) B : n=40, (40±15.2) ys, Kaixilai tablet (凱西萊片)	6 ms	1. A : 88.1%* B : 65.0% 2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2)* 4. (1)*

Yan ⁴³ (2016)	67	A : n=34, 42~68 (49.27±10.16) ys Huatanjiangzhi-yin (化痰降脂饮) B : n=33, 41~69 (48.86±9.87) ys, Dongbao liver Thai tablets (東寶肝泰片)	3 ms	1. A : 94.12%* B : 69.70% 2. (1)* (2)* (4) [†] 3. (1)* (2)* (3)* (4)
Liu ⁴⁴ (2016)	90	A : n=45, 30~50 (40.0±1.5) ys Huoxuejiangzhuo-fang (活血降濁方) B : n=45, 28~50 (39.0±1.5) ys, Glucuro lactone tablet	3 ms	1. A : 86.67% [†] B : 58.20% 2. (1)* (2)* (4) 3. (1) (2)* 5. 乏力* 食欲减退* 腹胀* 精神疲乏* 脇痛* 口苦 尿黄
Ma ⁴⁵ (2016)	80	A : n=40, 26~51 ys, Jianpihuzhi-fang (健脾抑脂方) B : n=40, 24~50 ys, Lipid tablet	3 ms	2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2) (3) (4)* 4. (1)*
Wan ⁴⁶ (2016)	110	A : n=55, 22~55 (31.7±1.32) ys Jianpishuganhuoxue decoction (健脾疏肝活血中藥煎劑) B : n=55, 20~54 (30.5±1.70) ys Xuezhikang capsule + FuFang Yiganling tablet (血脂康膠囊 + 益肝靈片)	3 ms	1. A : 92.73%* B : 72.73%* 2. (1)* (2)* (4) [†] 3. (1) (2) (3)
Shi ⁴⁷ (2016)	112	A : n=55, 32~72(46±2.5) ys Qingganqushihuoxue decoction (清肝祛濕活血方) B : n=57, 30~71 (45±2.3) ys, PPC	2 ms	1. A : 100%* B : 80.70% 2. (1)* (2)* 3. (1)* (2)* (3)* 5. 右脅脹痛* 脘腹痞滿 口乾口苦* 6. FPG FINS* HOMA-IR* BMI* waistline*
Xu ⁴⁸ (2016)	120	A1 : n=30, Liver stagnation and spleen deficiency, phlegm-dampness blockage (肝鬱脾虛, 痰濕阻滯) A2 : n=30, Damp - phlegm and blood stasis, stagnation of heat (痰阻血瘀, 濕鬱化熱) A3 : n=30, Damp stagnation and blood stasis, deficiency of liver Yin (濕鬱血瘀, 肝陰不足) Danshao Shugan Granule (丹芍疏肝顆粒) B : n=30, Rosiglitazone tablet	3 ms	2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2)* 4. (1) 6. GLU* FINS* HOMA-IR*
Yang ⁴⁹ (2016)	60	A : n=30, (46.21±6.32) ys, Chaihuxiaozhi-fang (柴胡消脂方) Qi stagnation blood stasis (氣滯血瘀) B : n=30, (45.48±6.11) ys, Simvastatin tablet	3 ms	1. A : 90%* B : 70% 2. (1)* (2)* 3. (1)* (2)* 4. (2)*
Yang ⁵⁰ (2016)	90	A : n=45, Qingzhihuayu-tang (清脂化痰湯) + Simvastatin tablet B : n=45, Simvastatin tablet	2 ms	1. A : 84.4%* B : 66.7% 2. (1)* (2)* (4)* (5)* 4. (1)*
Wang ⁵¹ (2016)	124	A : n=62, 32~56 (46±1.9) ys Qingganhuazhuo-tang (清肝化濁湯加減) + Niacin tablet, Vitamin C tablet B : n=62, 30~58 (45±2.7) ys, Niacin tablet, Vitamin C tablet	3 ms	1. A : 76.9%* B : 60.0%* 3. (1)* (2)* (3)* (4)*
Wang ⁵² (2016)	62	A : n=31, (46.3±9.2) ys Shuganxiaozhi-fang (疏肝消脂方) + PPC + Fenofibrate tablet B : n=31, (48.0±8.4) ys, PPC + Fenofibrate tablet	3 ms	1. A : 90.3%* B : 71.0% 2. (1) (2) 3. (1)* (2)*
Wang ⁵³ (2016)	60	A : n=30, 30~79 (43) ys, Jiangzhihugan-tang (降脂 護肝湯) B : n=30, 27~75 (45) ys, Hedan-pian (荷丹片)	3 ms	1. A : 83.3%* B : 76.7% 2. (1)* (2) 3. (1) (2) 4. (1)* 5. 肝區疼痛 乏力嗜睡 腹脹納差 肝腫大 舌脈象

Zhang ⁵⁴ (2016)	102	A : n=51, 27~63 (43.39±10.5) ys Liver stagnation spleen deficiency (肝鬱脾虛) BT + Jianpishuganjiangzhi Decoction (健脾疏肝降脂方) B : n=51, 23~55 (42.45±7.62) ys, BT + Xuezhikang Capsule (血脂康膠囊)	8 ws	1. A : 78.4%* B : 54.9%* 3. (1) (2) (3) (4) 4. (1) 5. 脅肋疼痛 腹脹 倦怠乏力 食欲不振 抑鬱煩悶 噯氣 腹痛欲瀉 大便便溏 舌質 舌苔 脈象 6. TCM syndrome score*
Ding ⁵⁵ (2016)	80	A : n=40, (37.52±10.41) ys, Shuganjanpi-san granules (疏肝健脾散顆粒劑) Liver stagnation spleen deficiency (肝鬱脾虛) B : n=40, (36.18±9.76) ys, Placebo (flour based)	10 ws	2. (1)* (2)* (4)* 3. (1)* (2)* (3) (4) 5. 脅肋脹痛* 腕腹脹滿* 口乾口苦* 肢體困重* 舌苔黃膩* 6. TCM syndrome score†, BMI, SF-36 quality of life score*
Zhou ⁵⁶ (2016)	80	26~62 (43.91) A : n=40 Liver stagnation spleen deficiency and Phlegm-stasis accumulation (肝鬱脾虛兼痰瘀互結) Fuganxiaozhi-tang (復肝消脂湯) + PPC, vitamins, essential amino acids, atorvastatin calcium tablets B : n=40 PPC, vitamins, essential amino acids, atorvastatin calcium tablets	3 ms	1. A : 95.0%* B : 85.0% 2. (1)* (2)* 3. (1)* (2)* (4)* 4. (1)*
Pan ⁵⁷ (2016)	60	50~72 (61.2) A : n=30, (37.52±10.41) ys, Jiangzhiyanggan-tang (降脂養肝湯) Phlegm-stasis accumulation (痰瘀互結) B : n=30, (37.52±10.41) ys, Xuezhikang (血脂康)	60 ds	1. A : 86.67%* B : 77.33%*

d : day, w : week, m : month, BT : basic treatment (exercise, diet), PPC : polyene phosphatidylcholine

Liver fuction test : (1) ALT, (2) AST, (3) ALP, (4) GGT, (5) TBIL, (6) DBIL

Serum lipid test : (1) TC, (2) TG, (3) LDL, (4) HDL

Radiological examination : (1) B-mode (Brightness-mode) ultrasound score, (2) CT score

* : p<0.05 significantly different between two groups after treatment

† : p<0.01 significantly different between two groups after treatment

3. 연구목적

양약 치료와 비교한 논문이 16편, 한약제제 치료와 비교한 논문이 11편, 양약과 결합하여 치료를 비교한 논문이 8편, 한약제제와의 결합하여 치료를 비교한 논문이 1편, 기타 3편이었다. 기타 치료의 내용으로는 양약과 한약제제와의 결합된 치료와의 비교, Placebo 투여 치료와의 비교, 기본 식이 및 운동치료(Basic Treatment - Diet, Exercise)와의 비교가 각 1편씩 이었다(Table 2).

Table 2. Purpose of Study

Purpose of study	Frequency	Percentage (%)
Comparison with Western medicine	16	41.03
Comparison with TCM	11	28.21
Comparison by combining with Western medicine	8	20.51
Comparison by combining with TCM	1	2.56
Others	3	7.69
Total	39	100

4. 치료방법

선별된 논문들 중 대부분의 논문에서 탕약 치료를 대상으로 하였고(34편), 5편의 논문에서 한약제제(과립제)를 대상으로 하였다. 탕약은 연구 대상의 증상에 따라 기본 처방에 약재를 加減하는 경우의 논문들도 있었는데, 피험자들에 따라 개별적으로 호소하는 증상들이 다양하기 때문에 이에 따라 기본 처방에 추가적으로 증상과 관련된 약재가 加減되었다. 하지만 본 연구에서는 기본 처방만을

분석하기로 하였다. 약재의 경우 澤瀉가 25회로 가장 많이 사용되었고, 丹蔘, 山查가 각각 24회, 茯苓이 21회, 柴胡, 決明子가 각각 20회 사용되었다(Table 3).

기본 처방 구성 약재 중에서 利水 약재가 차지하는 비율을 확인해 보기 위해 논문 중에서 약재의 용량이 나와 있는 32개의 논문을 분석하였고, 각 처방 구성 약재들 중에서 利水 약재가 차지하는 비율을 알아보았다. 기본 처방 구성에서 利水 약재의 비율을 평균 19.46%였다(Table 4).

Table 3. Frequency of Herbs in Prescription

Frequency	Herbal name
25	<i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉)
24	<i>Salviae miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘), <i>Crataegii Fructus</i> (山查)
21	<i>Polia Sclerotium</i> (茯苓)
20	<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Cassiae Semen</i> (決明子)
15	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
14	<i>Citri reticulatae Pericarpium</i> (陳皮)
13	<i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏)
11	<i>Curcumae Radix</i> (鬱金)
9	<i>Nelumbinis Folium</i> (荷葉)
8	<i>Polygoni multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Astragali Radix</i> (黃芪)
7	<i>Artemisiae capillaris Herba</i> (茵陳蒿), <i>Curcumae longae Rhizoma</i> (薑黃), <i>Rhei Rhizoma</i> (大黃)
6	<i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Polygoni cuspidati Rhizoma</i> (虎杖根), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Cyperii Rhizoma</i> (香附子)
5	<i>Aurantii Immaturus Fructus</i> (枳殼), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁)
4	<i>Ponciri Immaturus Fructus</i> (枳實), <i>Raphani Semen</i> (蘿蔔子), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Monascus purpureus</i> (紅麴)
3	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Puerariae Flos</i> (葛花), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Puerariae Radix</i> (葛根)
2	<i>Polyporus umbellatus</i> (豬苓), <i>Lysimachiae Herba</i> (金錢草), <i>Schisandrae Fructus</i> (五味子), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Bambusae caulis in Taeniam</i> (竹茹), <i>Gardeniae Fructus</i> (梔子), <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴), <i>Carthami Flos</i> (紅花), <i>Sedi Sarmentosin Herba</i> (重盆草), <i>Mume Fructus</i> (烏梅), <i>Zedoariae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Notoginseng Radix</i> (三七), <i>Prunellae Spica</i> (夏枯草), <i>Gynostemma pentaphyllum</i> (絞股藍), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨蔘), <i>Typhae Pollen</i> (蒲黃)
1	<i>Euphorbiae Helioscopiae Herba</i> (澤漆), <i>Sedi Herba</i> (垂盆草), <i>Penthorum chinense Pursh</i> (趕黃草), <i>Portulacae Herba</i> (馬齒莧), <i>Platycodi Radix</i> (桔梗), <i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻), <i>Osterici Radix</i> (羌活), <i>Clematidis Radix et Rhizoma</i> (威靈仙), <i>Chimonanthus salicifolius</i> (柳叶蜡梅), <i>Sanguisorbae Radix</i> (地榆), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Persicae Semen</i> (桃仁), <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂), <i>Sparganii Rhizoma</i> (三稜), <i>Lumbricus</i> (地龍), <i>Zizyphi jujubae Fructus</i> (大棗), <i>Ostreae Concha</i> (牡蠣), <i>Sargassum</i> (海藻), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸尾), <i>Citri Semen</i> (橘核), <i>Euonymi Ramuli Suberalatum</i> (鬼箭羽), <i>Potentillae Discoloris Herba</i> (翻白草), <i>Mori Folium</i> (桑葉), <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索), <i>Benincasae Pericarpium</i> (冬瓜皮), <i>Prunus persica</i> (桃紅), <i>Massa Medicata Fermentata</i> (神麴), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Bombycis Batryticatus</i> (白僵蠶), <i>Buddlejae Flos</i> (密蒙花), <i>Celosiae Semen</i> (青葙子), <i>Sinapis Semen</i> (白芥子), <i>Isatidis Radix</i> (板藍根), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬), <i>Artemisiae Argyi Folium</i> (艾葉), <i>Arisaematis Rhizoma</i> (天南星), <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Plantaginis Semen</i> (車前子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Citri Rubrum Exocarpium</i> (橘紅), <i>Arcae Concha</i> (瓦楞子), <i>Lycopi Herba</i> (澤蘭), <i>Talcum</i> (滑石)

Table 4. Ratio of Diuretic Herbs in Prescription

Ratio of inducing diuresis herbs (%)	Frequency
Over 5~under 10	7
Over 10~under 15	6
Over 15~under 20	5
Over 20~under 25	5
Over 25~under 30	5
Over 30~under 35	2
Over 35	2
Total	32
Mean	19.46%

5. 변증 분류

선별된 논문 중에서 13편의 논문^{22,24,25,29,32,34,41,48,49,54-57}에서 변증이 기재되었다. 동일한 논문에서 변증이 여러 가지가 기재되어 있는 경우 각각 다른 변증으로 판단하였다. 분석 결과 총 19개의 변증이 나왔다. 변증의 어구가 다르지만 그 의미가 비슷한 변증은 같은 범주로 묶어서 분석한 결과, 담습초체(痰濕阻滯)가 6회, 담조혈어(痰阻血瘀), 간울비허(肝鬱脾虛)가 각각 4회 나타났다. 그 외에 습울화열(濕鬱化熱), 습울혈어(濕鬱血瘀), 간음부족(肝陰不足), 기체혈어(氣滯血瘀) 등의 변증이 있었다(Table 5).

Table 5. The Frequency of TCM Pattern Identification

TCM pattern identification	Frequency
Phlegm-dampness blockage (痰濕阻滯)	6
Damp-phlegm and blood stasis (痰阻血瘀)	4
Liver stagnation spleen deficiency (肝鬱脾虛)	4
Damp stagnation of heat (濕鬱化熱)	2
Damp stagnation and blood stasis (濕鬱血瘀)	1
Deficiency of liver Yin (肝陰不足)	1
Qi stagnation blood stasis (氣滯血瘀)	1
Total	19

6. 치료기간

3개월 동안의 치료가 20편(51.28%)으로 가장 많았고, 2개월 동안의 치료가 5편(12.82%), 8주간, 12주간 동안의 치료가 각각 3편(7.69%)이었다(Table 6).

Table 6. Distribution of Treatment Duration

Treatment duration	Frequency	Percentage (%)
4 weeks	1	2.56
1 month	1	2.56
8 weeks	3	7.69
60 days	2	5.14
2 months	5	12.82
10 weeks	1	2.56
12 weeks	3	7.69
3 months	20	51.28
24 weeks	2	5.14
6 months	1	2.56
Total	39	100

7. 치료 결과의 평가

치료 결과를 여러 가지 요소들로 평가하였는데, TC, TG, LDL, HDL 등의 혈청지질 수치로 평가한 것이 34편(87.18%), 간 기능 평가(ALT, AST, ALP, GGT 등)와 치료 유효율로 평가한 것이 33편(84.62%), 간 B-mode(Brightness mode) 초음파, 간 전산화 단층촬영(CT) 등의 검사를 통해 NAFLD의 치료를 평가한 것이 17편(43.59%), NAFLD에 관한 증상들을 토대로 비교평가한 것이 11편(30.77%), 기타 다른 지표들을 사용하여 평가한 것이 15편(38.46%)이었다(Table 7).

Table 7. Analysis of Result

	Frequency	Percentage (%)
1. Treatment effective rate	33	84.62
2. Liver fuction test	33	84.62
3. Serum lipid test	34	87.18
4. Radiological examination	17	43.59
5. Symptoms comparison	11	28.21
6. Others	15	38.46

8. 비뿔림 위험 평가

최종 선정된 RCT 문헌 39편을 코크란 비뿔림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB) 평가표를 사용하여 평가하였다(Fig. 2, 3).

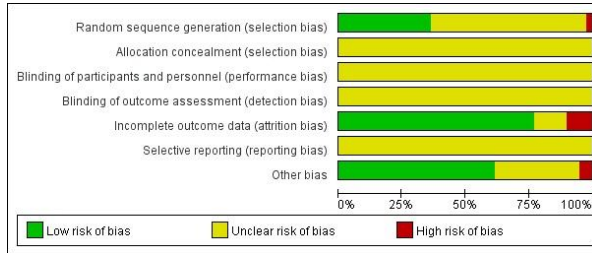


Fig. 2. Risk of RCT bias graph.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
01. Li(2018)	?	?	?	?	?	?	?
02. Li(2018)	?	?	?	?	?	?	?
03. Ma(2018)	?	?	?	?	?	?	?
04. Mo(2018)	?	?	?	?	?	?	?
05. Fei(2018)	?	?	?	?	?	?	?
06. Shi(2018)	?	?	?	?	?	?	?
07. Wang(2018)	?	?	?	?	?	?	?
08. Zhang(2018)	?	?	?	?	?	?	?
09. Zhao(2018)	?	?	?	?	?	?	?
10. Zhou(2018)	?	?	?	?	?	?	?
11. Cui(2018)	?	?	?	?	?	?	?
12. Tao(2017)	?	?	?	?	?	?	?
13. Lu(2017)	?	?	?	?	?	?	?
14. Lu(2017)	?	?	?	?	?	?	?
15. Li(2017)	?	?	?	?	?	?	?
16. Fu(2017)	?	?	?	?	?	?	?
17. Wang(2017)	?	?	?	?	?	?	?
18. Zhang(2017)	?	?	?	?	?	?	?
19. Zhou(2017)	?	?	?	?	?	?	?
20. Chen(2017)	?	?	?	?	?	?	?
21. Cai(2017)	?	?	?	?	?	?	?
22. Li(2017)	?	?	?	?	?	?	?
23. Gan(2016)	?	?	?	?	?	?	?
24. Gui(2016)	?	?	?	?	?	?	?
25. Yan(2016)	?	?	?	?	?	?	?
26. Liu(2016)	?	?	?	?	?	?	?
27. Mai(2016)	?	?	?	?	?	?	?
28. Wan(2016)	?	?	?	?	?	?	?
29. Shi(2016)	?	?	?	?	?	?	?
30. Xu(2016)	?	?	?	?	?	?	?
31. Yang(2016)	?	?	?	?	?	?	?
32. Yang(2016)	?	?	?	?	?	?	?
33. Wang(2016)	?	?	?	?	?	?	?
34. Wang(2016)	?	?	?	?	?	?	?
35. Wang(2016)	?	?	?	?	?	?	?
36. Zhang(2016)	?	?	?	?	?	?	?
37. Ding(2016)	?	?	?	?	?	?	?
38. Zhou(2016)	?	?	?	?	?	?	?
39. Pan(2016)	?	?	?	?	?	?	?

Fig. 3. Risk of RCT bias summary.

(1) 무작위 배정 순서 생성(Random Sequence Generation)

Low risk는 14편(35.90%)으로 난수표를 사용한 연구가 11편, 컴퓨터 프로그램을 사용한 연구가 2편, 복권 형식을 사용한 연구가 1편이었다. High risk는 1편(2.56%)으로 치료군을 변증에 따라 다시 나누는 과정에서 임상가에 의한 판단 개입의 가능성이 있다고 보고 High risk로 판단하였다. Unclear risk는 나머지 24편(61.54%)으로 무작위 배정 방법에 대한 언급은 없고 무작위로 치료군과 대조군을 나누었다는 설명만 있었다.

(2) 배정 순서 은폐(Allocation Concealment)

최종 선정된 39개의 모든 문헌에서 배정 순서 은폐에 관한 언급이 없거나 판단의 근거가 부족하여 모두 Unclear risk로 분류하였다.

(3) 연구 참여자·연구자에 대한 눈가림(Blinding of Participants and Personnel)

최종 선정된 39개의 모든 문헌에서 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림에 대한 언급이 없거나 판단의 근거가 부족하여 모두 Unclear risk로 분류하였다.

(4) 결과 평가에 대한 눈가림(Blinding of Outcome Assessment)

최종 선정된 39개의 모든 문헌에서 결과 평가 눈가림에 대한 언급이 없어서 모두 Unclear risk로 분류하였다.

(5) 불충분한 결과 자료(Incomplete Outcome Data)

Low risk는 30편(76.92%)으로 30편 모두 결측치가 없고, 결과 평가 전후의 피험자 수가 동일하였다. High risk는 4편(10.26%)으로 문헌상에서 피험

자 수의 오타로 인해 결과에 유의한 영향을 미칠 수 있는 경우가 2편, 치료군과 대조군의 수의 변동으로 인해 결과값에 대해 유의한 영향을 미칠 수 있는 경우가 1편, 평가 전후 피험자의 탈락 등으로 인한 피험자 수의 변화로 인해 결과에 유의한 영향을 미칠 수 있는 경우가 1편이었다. Unclear risk는 5편(12.82%)으로 5편 모두 평가 결과에 관한 결론에 대한 이유가 언급되지 않았다.

(6) 선택적 보고(Selective Reporting)

최종 선정된 39개의 모든 문헌에서 프로토콜 및 사전 계획에 관한 언급이 없었기 때문에 Unclear risk로 분류하였다.

(7) 그 외 비플림(Other bias)

Unclear risk는 13편(33.33%)으로 증상을 점수화하는 과정에서 발생할 수 있는 잠재적 비플림 위험이 7편, 변증을 점수화하는 과정에서 발생할 수 있는 잠재적 비플림 위험이 4편, 치료군과 대조군의 n 수에 대한 불균등한 군 배정으로 인한 잠재적 비플림 위험이 1편, 평가 결과값에 관한 잠재적 비플림 위험이 1편이었다. High risk는 2편(5.13%)

으로 2편 모두 문헌 내 피험자 n 수에 관한 오타가 있어서 High risk로 판단하였다. 그 외 나머지 24편(61.54%)의 연구에서는 추가적인 비플림의 가능성이 보이지 않아 Low risk로 판단하였다.

9. 메타분석 결과

1) NAFLD의利尿 약제 포함 한약의 치료 유효율(Treatment effective rate) 결과 비교

치료군의 치료 유효율은 대조군의 치료 유효율보다 1.26배(95% CI: 1.22 - 1.31, $p < 0.0001$) 높았으며 이는 통계적으로 유의미했다. I^2 값은 0%이며 Cochrane Q-검정 결과 $p = 0.89$ 로 유의미한 이질성을 발견할 수 없었다(Fig. 4).

2) NAFLD의利尿 약제 포함 한약 치료의 ALT 결과 비교

치료군의 ALT 수치와 대조군의 ALT 수치의 평균차가 -13.44 U/L(95% CI: -24.45 U/L -2.44 U/L, $p = 0.0166$)이었으며 이는 통계적으로 유의미했다. I^2 값은 98%이며, Cochrane Q-검정 결과 $p < 0.01$ 으로 유의미한 이질성을 발견할 수 있었다(Fig. 5).

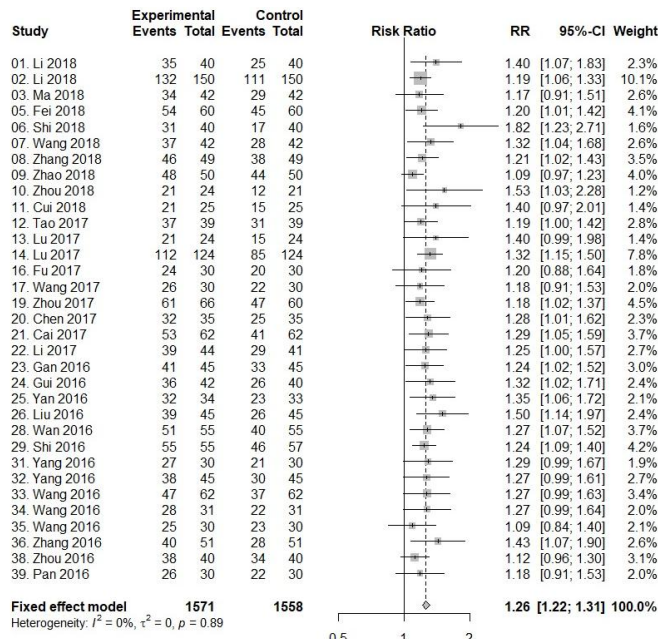


Fig. 4. Meta results of treatment effective rate.

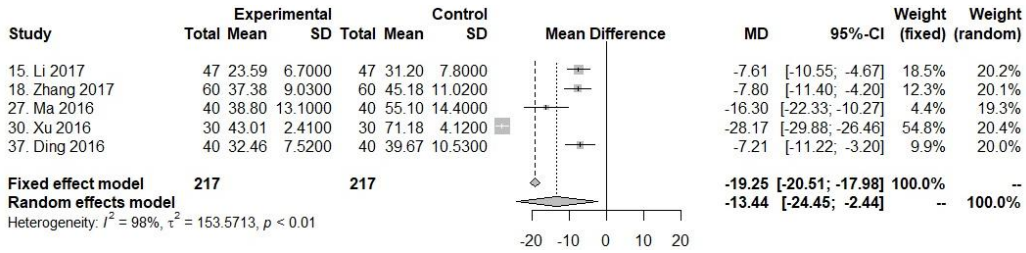


Fig. 5. Meta results of ALT.

IV. 고찰

본 연구에서는 NAFLD의 利水 약재 포함 한약 치료의 효과에 대한 정보를 얻고자 하여, CAJ 검색을 통해 2016년 1월 이후 출판된 최근 3개년 동안의 중국 임상 논문 39편을 분석하였다.

연구 목적에 따라서 논문들을 분류해 보면 양약 치료와 비교한 논문이 16편이었는데, 이 치료방법을 자세히 분석해보면 치료군에는 한약 치료만 시행하고, 대조군에는 Polyene phosphatidylcholine (PPC), Vitamin E, Simvastatin 등을 투여해서 치료를 한 경우가 많았다. 한약제제와의 비교를 한 논문은 11편이었는데, 이를 분석해보면 치료군에는 역시 한약만을 투여하고, 대조군에는 Xuezhikang (血脂康), Silibinin 등을 투여하여 치료하였다. 또한 기본적으로 모든 피험자에게 양약 또는 한약제제를 동일하게 투약하고 치료군에만 추가적으로 한약을 투약한 경우의 논문은 9편이었는데 1편을 제외한 8편의 논문은 양약을 모든 군에 동일하게 투약한 경우였다.

대조군으로 사용되는 치료제 중 양약에서는 주로 Polyene phosphatidylcholine(PPC)가 많이 사용되는데 PPC는 대두에서 추출되며 불포화 지방산이 풍부하여서 다양한 간장 질환의 병리학적 치료에 널리 사용하는 물질이다⁵⁸. 다음으로 다용되는 Vitamin E, Glutathione 등은 항산화 효과를 통해 산화 스트레스를 감소시켜서 간의 염증을 줄여주는 데 사용한다^{59,60}. 이외에도 Simvastatin 같은 Statin

계열의 약물도 많이 사용하는데 이 약물의 효능은 지질을 강하 시켜서 NAFLD의 원인 질환인 고지혈증을 예방하는 것이다⁶¹.

한약제제에서는 Xuezhikang(血脂康)과 Silibinin 등이 주로 사용되는데, Xuezhikang(血脂康)은 Isoflavones 과 Lovastatin 등을 포함하고 있는 콜레스테롤 추출물로 Statin에 의해 유도된 것과 유사한 지질 강하 효과를 나타낸다^{62,63}. Silibinin은 Milk thistle plant (*Silybum marianum*)의 주요 활성 성분으로 지질 산화를 방지하여 항산화 작용을 이끌어 내면서 콜레스테롤 수치를 경감시켜 주고, insulin 저항성을 낮춰준다. 이러한 효능으로 인해 Silibinin은 NAFLD 뿐 아니라 간경화나 만성 간염 등 간장질환의 대표적인 치료제로 사용되어 왔다⁶⁴⁻⁶⁶.

총 39편의 논문 중 기본 처방을 기준으로 하고 피험자가 호소하는 증상에 따라 약재를 가減 하여 투여한 논문은 11편이었다. 또한 투여되는 한약처방이 탕제인 것이 34편이었고, 나머지 5편은 과립제 형태였다. 과립제 형태의 논문들은 처방 구성에서 약재 구성 용량까지는 나오지 않은 것이 대부분이었고, 탕제 형태의 모든 논문에서는 처방 구성에서 약재 구성 용량까지 기재되어 있었다.

사용된 처방 구성을 살펴보면 가장 다용된 약재는 澤瀉였고, 그다음으로 丹蔘, 山查, 茯苓, 柴胡, 決明子 순이었다. 澤瀉는 濕熱을 없애주고, 利尿 작용을 개선하는 약재로 利水之劑의 대표적인 약이라고 할 수 있다. 장 등⁶⁷은 澤瀉와 관련된 연구들을 질환을 중심으로 분석한 결과, 이뇨효과, NAFLD, 고지혈증 등 순으로 활발한 연구 및 성과를 보인

다고 하였다. 丹蔘은 活血祛瘀, 調經止痛, 涼血消癰 하는 효능이 있어서 전반적인 血證에 다용된다. 박 등⁶⁸은 丹蔘이 뇌조직 출혈에 대해 유의한 효과가 있다고 하였고, 김 등⁶⁹은 丹蔘이 심혈관계 질환과 더불어 고지혈증의 예방과 치료에 활용할 수 있다고 하였다. 山楂는 消食健胃, 行氣散瘀 하는 효능이 있어서 특히 단백질 소화를 촉진하고 이러한 기능을 토대로 심혈관계 질환인 죽상동맥경화증 등에도 사용될 수 있다. 이 등⁷⁰은 山楂가 HDL-cholesterol을 상승시키며 지질과산화물을 감소시켜 심혈관계 질환 중 하나인 동맥경화증을 예방할 수 있다고 하였다. 茯苓 역시 利水 작용이 있는 약재로 利水滲濕, 健脾寧心 하는 효능이 있어서 모든 水腫脹滿, 痰飲內停證에 사용할 수 있다. 윤 등⁷¹은 茯苓 추출물이 혈중 지질 농도를 감소시켜 비만예방 및 비만 개선의 효과가 있다고 하였다. NAFLD 치료 처방의 구성을 분석해보면 지방간을 濕痰으로 보고 이를 감소시킬 수 있는 약재를 주로 구성한 것으로 보인다. 이 연구의 주제인 利水 약재를 중심으로 더 살펴보면 다빈도 약재 중에서는 澤瀉(25회)와 茯苓(21회)이 이에 해당되고, 이어서는 茵陳蒿(7회) 순이었다. 처방 구성의 다빈도 약재들과 다용 利水 약재들 중 겹치는 약재들로는 澤瀉, 茯苓 등이 있다. 이러한 약재들을 잘 연구하고 응용한다면 추후 NAFLD의 증상들을 경감시키는데 利水 약재 포함 한약이 도움이 될 것으로 사료된다. 또한, 다빈도 약재 중에서 利水 약재뿐만 아니라 다른 효능을 가진 약재도 있는 것으로 보아 NAFLD의 치료에 있어서 濕痰이나 지방을 감소시키는데 利水 약재의 사용과 더불어서 活血祛瘀, 行氣散瘀, 疏肝解鬱, 平肝潛陽 등의 효능을 지닌 약재들의 사용도 중요한 것이라고 생각한다⁷².

치료 결과를 분석하는데 사용된 지표는 논문들마다 동일하지는 않았으나 대부분은 치료 유효율, 혈청지질검사, 간 기능검사 지표를 많이 사용하였다. 치료 효과를 분석할 때 치료 유효율로 평가한 논문은 총 33편이었으며 치료 유효율은 76.9~100%

였다. 치료 유효율을 구하기 위해서는 치료 후 증상의 완화 정도, 간 기능 수치와 혈청 지질 수치의 회복 정도, 영상학적 검사(초음파, CT) 결과를 통한 지방간의 크기 변화 정도 등을 구간별로 등급화하여 피험자들을 治癒(Cure), 顯效(Markedly effective), 有效(Effective), 無效(Invalid)로 나누는 과정이 필요하다. 이후 치료 유효율은 다음과 같은 공식에 의해 산출된다. [치료 유효율(%) = ('治癒' n 수 + '顯效' n 수 + '有效' n 수) / 각 군별 총 n 수 * 100(%)] 대조군이 모두 설정된 33편의 논문 중 1편³⁵을 제외한 32편에서 치료 후 대조군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다(p<0.05).

혈청지질검사는 주로 TC, TG, LDL, HDL 등의 항목들이 치료 결과를 분석하는데 이용되었는데 이외에도 TBIL, DBIL을 결과 비교의 도구로 사용한 논문도 있었다. 대조군이 설정된 34개의 논문에서 치료 이후 대조군에 비해 혈청지질 수치가 유의하게 개선되었다(p<0.05).

간기능검사에는 주로 ALT, AST, ALP, GGT 등이 치료 결과를 분석하는 항목으로 사용되었는데, 대조군이 설정된 33개의 논문 중 대부분의 논문에서 치료 이후 대조군에 비하여 간 기능 수치가 유의하게 개선된 것이 관찰되었다(p<0.05).

이외에 영상 의학적 지표가 있는데 주로 간 B-mode 초음파나 간 CT를 촬영하여 치료군과 대조군의 간에 쌓여있는 지방의 차이를 비교한 것이다. 특히 간 CT를 촬영할 때는 비장 CT도 함께 촬영하여서 간과 비장의 크기 비교를 통해 NAFLD의 개선 여부를 파악한다. 또 증상 비교 점수라는 것도 있는데 NAFLD 유병 시 나타나는 증상들(肝區疼痛, 乏力, 腹脹, 脇痛, 舌脈 등)을 증상의 정도에 따라 점수화하여 비교하는 방법이다.

기타 다른 지표들로는 변증이 기재되어 있는 논문의 경우 변증 점수(TCM syndrome score)를 통해 치료군과 대조군을 비교한 것이 있는데 변증에 관련된 여러 증상들을 정도에 따라 구간화하여 점수를 매기게끔 한 것이다.

최종 선정된 39편의 문헌에 관한 전체적인 비뚤림 위험 평가의 특징은 대부분의 항목에서 'Unclear risk'가 나왔다는 점이다. 39편 중 15편 정도만 무작위 배정 순서 생성에 대해 언급하고 있었으며, 이 중 14편은 비뚤림 위험이 낮은 것으로 판단되어 Low risk, 1편은 연구자의 판단이 개입되어 있어서 High risk로 분류하였다. 배정 순서의 은폐, 연구 참여자·연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 선택적 보고 항목은 언급이 되어있지 않아서 모두 Unclear risk로 분류하였다. 불충분한 결과 자료에서는 결측치가 없고, 결과 평가 전후의 피험자 수가 일치하는 연구 30편을 Low risk로 분류하였고, 오타 및 피험자 숫자의 변동이 있는 연구 4편을 High risk로 분류하였다. 나머지 결측이유에 대한 언급이 없는 연구 5편은 Unclear risk로 분류하였다. 그 외 비뚤림 항목에서는 증상, 변증을 점수화하는 과정에서 잠재적 비뚤림 위험이 있을 수 있는 연구 11편, 치료군과 대조군의 n 수에 대한 불균등 배정으로 인한 잠재적 비뚤림 위험이 있을 수 있는 연구 1편, 평가결괏값에 관한 잠재적 비뚤림 위험이 있을 수 있는 연구 1편 모두 Unclear risk로 분류하였고, 피험자 수의 오차가 있는 경우 2편은 High risk로 분류하였다. 나머지 연구들은 추가적인 비뚤림의 가능성이 보이지 않다고 판단하여 Low risk로 판단하였다. 위의 비뚤림 위험 평가 결과를 분석해보면, Unclear risk가 많았는데 이것은 연구 설계 과정이 간결하게 진행되면서 비뚤림 평가요소를 충족시키는 것에 대한 고려가 부족한 것으로 보인다. 추후 비뚤림 평가 요소의 충족을 고려한 한 차원 높은 수준의 임상 연구가 필요할 것으로 생각한다.

최종 선정된 39개의 문헌 중 33개의 문헌에 치료 여부를 통해 계산한 치료 유효율(Treatment effective rate)이 기재되어 있었고, 이를 이분형 변수로 삼아 메타분석을 진행하였고, 나머지 문헌들 1개의 문헌²²을 제외한 5개의 문헌^{33,36,45,48,55} 중 공통된 평가지표인 ALT를 연속형 변수로 삼아 메타분석을 진행하

였다. 메타분석에 포함되지 않은 1개의 문헌²²은 다른 문헌과는 다른 평가지표(controlled attenuation parameter, CAP)만으로 NAFLD의 利水 약제 포함 한약치료의 효과를 분석하였다. 따라서 다른 문헌과의 평가항목 상의 공통점을 찾기 어려운 관계로 메타분석에서 제외하였다.

치료 유효율의 메타분석 결과 대조군에 비해 치료군의 치료 유효율이 1.26배 높고 통계적 유의미를 지니고 있었으며, Cochrane Q-검정 결과 유의미한 이질성이 발견되지 않았다. ALT의 메타분석 결과 대조군과의 ALT 수치의 평균차가 -13.44 U/L이었으며 통계적 유의미를 지니고 있었다. 하지만 Cochrane Q-검정 결과 유의미한 이질성이 발견되었다.

이상의 중의학 논문을 통해 살펴보았을 때, NAFLD 환자에게 利水 약제가 포함된 한약치료를 시행하였을 때 치료 유효율의 증가, 혈청지질 및 간 기능 수치의 개선, 간 내 지방량의 감소 등 유의미한 효과가 있었음을 알 수 있다.

다만, 치료로 사용된 한약 중에 처방의 구성이 모두 利水 약제로만 되어있는 것은 없었고, 각 처방 당 利水 약제는 1~4개 정도였다(처방 당 평균 약제 개수는 10.46개). 한약처방이라는 것의 특성상 利水 약제도 들어감과 동시에 다른 효능을 지닌 약제도 들어가 융합되면서 질환의 치료 효과를 발휘하는데 利水 약제의 개수나 비율을 분석한 것을 토대로 利水 약제의 특성을 한약 처방 구성에 잘 활용한다면 NAFLD를 개선하는데 더욱 효과가 있을 것으로 생각한다.

본 연구는 利水 약제를 포함한 한약 처방 치료가 NAFLD에서 유효한 치료수단이 될 수 있다는 의학적인 근거를 제시할 수 있을 것으로 생각한다. NAFLD의 치료를 위해서 향후 利水 약제와 이를 포함한 한약에 대한 보다 과학적이고 체계적으로 설계된 임상 및 실험연구가 활발히 이루어질 필요가 있으며, 본 연구의 결과가 향후 한약 치료의 임상적 연구에서 기초가 되는 바탕 자료로 활용될 수 있을 것이라 생각한다.

V. 결 론

CNKI(the China National Knowledge Infrastructure)에서 제공하는 CAJ에서 검색 작업을 통해 선별된 NAFLD의 利水 약재 포함 한약 치료에 대한 최근 3개년 동안의 임상 연구 39편을 분석하여 다음과 같은 결과를 도출하였다.

1. 연구 방법은 모든 논문에서 무작위 대조 연구(RCT)로 진행되었다.
2. 치료방법은 39편의 논문 중 34편의 논문에서 탕약을 대상으로 연구되었고, 나머지 5편의 논문에서는 과립제를 대상으로 연구되었다. 처방 구성 약재 중 다용 약재는 澤瀉, 丹蔘, 山查, 茯苓, 柴胡, 決明子 순이었다.
3. 처방을 구성하는 약재 중 다용된 利水 약재는 澤瀉, 茯苓, 茵陳蒿, 薏苡仁 순이었고, 利水 약재가 한약 처방 구성 용량에서 차지하는 비율은 평균 19.46%였다.
4. 변증 분류는 痰濕阻滯가 가장 많이 기재되었고, 그다음으로 痰阻血瘀, 肝鬱脾虛 순이었다.
5. 치료기간은 3개월 동안 이루어진 것이 절반 이상(51.28%)으로 가장 많았고 이어서 2개월 동안(12.82%)이었다.
6. 치료 전후의 NAFLD의 개선에 대한 평가는 여러 지표들로 평가되었는데 치료 유효율, 혈청지질 및 간기능검사, 영상의학적 검사 등을 통해 NAFLD의 개선 여부가 평가되었다.
7. 치료 유효율로 평가된 논문은 33편이었으며, 치료 유효율은 76.9~100%였다. 33편의 논문 모두 치료군은 대조군에 비해 유의성이 높은 것으로 나타났다.
8. 메타분석은 치료 유효율과 ALT 수치를 가지고 진행되었고, 두 평가항목 모두 통계적 유의미를 가지고 있으나, Cochrane Q-검정 결과 치료 유효율은 유의미한 이질성이 발견되지 않았으나 ALT 수치는 유의미한 이질성이 발견되었다.

참고문헌

1. Sourianarayanan A, Pagadala MR, Kirwan JP. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013;59(1):69-87.
2. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann NY Acad Sci* 2013; 1281:106-22.
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008, p. 1980-3.
4. 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;21:138-43.
5. 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.
6. 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.
7. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in liver diseases* 2009;13(4):511-31.
8. Ibrahim MA, Kelleni M, Geddayy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sci* 2013;92(2):114-8.
9. Lee HI, Kim JS, Kim CJ, Kim HN, Yang TJ, Jeong SJ, et al. Research on Anti-lipogenic Effect of Sobuncheong-eum on Experimental Cellular Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Herbal*

- Formula Science* 2016;24(2):100-7.
10. Han CW, Lee JH. Effects of KHchunggan-tang on the Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Palmitate-induced Cellular Model. *J Korean Oriental Med* 2011;32(1):109-20.
 11. Lee JW, Choi CW, Jeon SY, Han CW, Ha YJ. Effect of Jungmanbunso-hwan Extract on HepG2 Cell Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Caused by Palmitate. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2016;37(3):442-52.
 12. Kim SY, Kwon JN, Lee I, Hong JW, Choi JY, Park SH, et al. Research on Anti-lipogenic Effect and Underlying Mechanism of *Laminaria japonica* on Experimental Cellular Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Int Korean Med* 2014;35(2):175-83.
 13. Han CW, Joo MS, Lee JH. Comparison of the Therapeutic Efficacy of *Rhizoma Alismatis*, *Fructus Crataegi*, *Fructus Lycii*, *Radix Curcumae*, *Radix Salviae Miltiorrhizae*, *Herba Artemisiae Scopariae* on the Experimental Cellular Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2012;33(4):533-42.
 14. Jang YS, Seo JY, Kwun MJ, Kwon JN, Lee I, Hong JW, et al. Effect of *Phaseolus angularis* Seed on Experimental Cellular Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2013;27(6):802-8.
 15. Choi JY, Kim SY, Kwun MJ, Kim KH, Joo MS, Han CW. Effects of Ethanol Extract of *Benincasa* Seeds on the Experimental Cellular Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2012;33(4):438-47.
 16. Lee HI, Kim YK, Lim HC, Lee DE, Kim EJ, Moon YH. Effects of *Agastachis Herba* Extract and *Lysimachiae Herba* Extract on the Experimental Cellular Model of NFLDs Induced by Palmitic Acid. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2018;39(3):302-12.
 17. Traditional Chinese Association. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Internal Diseases in Chinese Medicine Diseases of Modern Medicine. Beijing: China Traditional China Medicine Publisher; 2008, p. 153.
 18. Professors of Department of Internal Medicine of liver system, National College of Korean Medicine. Gangye Naegwahak. Seoul: Nado; 2013, p. 102-15, 321-8.
 19. 李文科, 陈文炎, 廖楠君, 李宇, 张闽光. 疏肝健脾 通络法治疗单纯非酒精性脂肪肝疗效观察. 临床合理用药杂志 2018;11(22):60-1.
 20. 李润东, 张佩佩, 马宏涛, 李慧芳, 侯婷, 吴玉洁. 益肝宝颗粒治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察. 中医临床研究 2018;10(15):62-3.
 21. 马军, 宋雨鸿. 五苓散对非酒精性脂肪肝病患者血清瘦素水平及胰岛素抵抗指数的影响. 光明 中医 2018;33(16):2389-92.
 22. 莫小艾, 蒋开平, 李建鸿. 受控衰减参数评估黄连 温胆汤治疗非酒精性脂肪肝湿热证疗效观察. 深圳 中西医结合杂志 2018;28(07):44-6.
 23. 费亚军, 费璇. 温阳通络祛浊方治疗非酒精性脂肪肝的疗效及对肝脾CT值的影响. 现代中西医结合杂志 2018;27(24):2699-702.
 24. 时晔. 奋药验方降脂保肝饮对非酒精性脂肪肝痰湿内阻证的疗效研究 [硕士]. 浙江中医药大学 2018.
 25. 王震, 张萍, 孙理军, 冯盟盟, 刘鹏. 五苓散加味方治疗痰湿瘀阻型非酒精性脂肪肝疗效观察. 陕西中医药大学学报 2018;41(04):59-60, 70.
 26. 张远杰. 自拟肝脂清膏方治疗非酒精性脂肪肝. 吉林中医药 2018;38(04):413-6.
 27. 赵嘉晶, 汪颖珏, 朱永新, 高书荣, 岳瑶函. 茵陈蒿汤加减方对非酒精性脂肪肝患者糖、脂及尿酸代谢的影响. 四川中医 2018;36(03):112-4.

28. 周烨威, 王继海, 郑井平, 李伟, 李欢, 赵红. 活血降脂方治疗非酒精性脂肪肝的CT定量疗效评价. 现代中西医结合杂志 2018;27(09):975-7.
29. 崔玉红. 二陈汤加味治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察. 中医临床研究 2018;10(04):59-60.
30. 陶杨, 左玉江, 王东宁, 郝天鹏, 楚二伟, 曲亚罡. 速效降脂舒肝汤治疗非酒精性脂肪肝临床研究. 中医学报 2017;32(03):444-8.
31. 鲁琳, 王青. 水飞蓟宾联合中药治疗非酒精性脂肪肝24例疗效观察. 内蒙古中医药 2017;36(06):27.
32. 鲁恒心. 消脂清肝汤治疗非酒精性脂肪肝痰湿内阻证临床研究. 中医学报 2017;32(12):2477-80.
33. 李萍, 束晓玉. 自拟解郁疏肝汤治疗肝郁气滞型非酒精性脂肪肝临床疗效及作用机制研究. 四川中医 2017;35(01):94-6.
34. 付强. 温胆汤加减治疗单纯性非酒精性脂肪肝血脂异常(痰湿质)的临床观察 [硕士]: 长春中医药大学 2017.
35. 王静. 软肝煎治疗非酒精性脂肪肝临床观察. 天津中医药 2017;34(03):168-9.
36. 张铁成, 任亚红. 调脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝的临床观察. 内蒙古中医药 2017;36(Z1):57-8.
37. 周烨威, 王继海, 郑井平, 李伟, 李欢, 曾开胜, et al. 活血降脂方对非酒精性脂肪肝脂质代谢及肝功能影响. 光明中医 2017;32(16):2300-2.
38. 陈延光. 茵陈清肝汤加减方对非酒精性脂肪肝患者血清生化指标及中医症状积分的影响. 四川中医 2017;35(09):66-8.
39. 蔡小旗, 蔡媛媛, 谢红丹. 加减二陈四物汤治疗非酒精性脂肪肝124例临床观察. 世界中医药 2017;12(02):285-8.
40. 李斌. 舒肝消痞颗粒治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效观察. 中医临床研究 2017;9(32):48-9.
41. 甘小华, 叶翠河, 欧恺怡, 黄新华. 活血化肝煎治疗非酒精性脂肪肝痰瘀互结型临床研究. 光明中医 2016;31(20):2923-5.
42. 贵襄平. 枳术清脂汤治疗非酒精性脂肪肝42例临床观察. 中西医结合肝病杂志 2016;26(05):300-1.
43. 冀晓利. 化痰降脂饮治疗非酒精性脂肪肝病的疗效分析. 疾病监测与控制 2016;10(07):547-9.
44. 刘启明. 活血降浊方治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察. 现代医药卫生 2016;32(09):1385-6.
45. 马红学, 任顺平, 李朝宣, 李佩芳, 雷曙强, 张彦敏. 健脾抑脂方治疗非酒精性脂肪肝40例临床疗效观察. 中国民间疗法 2016;24(11):42-3.
46. 万斌, 商洪. 健脾疏肝活血方治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效观察. 陕西中医 2016;37(02):135-8.
47. 史晓伟, 王一强, 张玉香, 王俊喆. 清肝祛湿活血方治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价. 中国实验方剂学杂志 2016;22(15):181-4.
48. 徐中菊, 王慧, 顾婷婷, 陈宝瑾, 陈雄白. 丹芍疏肝颗粒对不同中医证型非酒精性脂肪肝临床疗效研究. 辽宁中医杂志 2016;43(04):771-3.
49. 杨倩, 张娜, 李鹏, 张云凤, 刘勇涛, 陈宏宇. 柴胡消脂方治疗气滞血瘀型非酒精性脂肪肝性肝病临床研究. 四川中医 2016;34(03):92-3.
50. 阳航, 蔡艳. 清脂化痰汤治疗非酒精性脂肪肝45例疗效观察. 湖南中医杂志 2016;32(01):41-3.
51. 王家华. 化浊清肝汤应用于非酒精性脂肪肝124例临床疗效探讨. 现代诊断与治疗 2016;27(12):2193-4.
52. 王玉晓, 朱平生. 疏肝消脂方治疗非酒精性脂肪肝31例. 河南中医 2016;36(05):815-7.
53. 王田元. 自拟降脂护肝汤治疗非酒精性脂肪肝30例. 江西中医药 2016;47(06):47-9.
54. 张悦. 健脾疏肝降脂方治疗非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚证)的临床研究 [硕士]: 河南中医药大学 2016.
55. 丁海荣. 疏肝健脾疗法对非酒精性脂肪肝患者的临床疗效观察 [硕士]: 河北医科大学 2016.
56. 周毅, 米海霞, 徐苗苗, 林希, 林祥. 夏肝消脂汤治疗非酒精性脂肪肝的临床观察. 中国中医药科技 2016;23(05):577-8.
57. 潘孟, 傅萍. 降脂养肝汤治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝30例. 江西中医药大学学报 2016;28(03):48-50.
58. Li L, Zhang XJ, Lan Y, Xu L, Zhang XZ.

- Wang HH. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease by Qianggan Capsule. *Chin J Integr Med*2010;16(1):23-7.
59. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor β -1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
60. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2485-90.
61. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89(3):1333-445.
62. Li JJ, Lu ZL, Kou WR. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *J Clin Pharmacol*2009;49(8):947-56.
63. Jia YJ, Zhang Y, Liu J, Guo YL, Xu RX, Li JJ. Short- and long-term effects of xuezhikang, an extract of cholestin, on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels. *Chin J Integr Med*2016;22(2):96-100.
64. Al-Anati L, Essid E, Reinehr R, Petzinger E. Silibinin protects OTA-mediated TNF- α release from perfused rat livers and isolated rat Kupffer cells. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(4):460-6.
65. Jayaraj R, Deb U, Bhaskar AS, Prasad GB, Rao PV. Hepatoprotective efficacy of certain flavonoids against microcystin induced toxicity in mice. *Environ Toxicol* 2007;22(5):472-9.
66. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiamonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radical Bio Med*2012;52(9):1658-65.
67. Jang IW, Jeong JK, Kim HS, Lee SI. The Literature Study of Research Trend of Alismatis Rhizoma and Relationship Between the Herbology and KCD. *Kor J Herbol* 2016;31(2):47-62.
68. Park CH, Kim YS. Effects of Salviae Miltiorrhizae Radix on Blood-Brain Barrier Impairment of ICH-Induced Rats. *Kor J Herbology* 2014;29(1):19-26.
69. Kim HC, Kim HW, Cho SI, Kim YS, Lee JS, Kwon JN, et al. Effects of Salviae miltiorrhizae Radix (SMR) on Serum Lipid Level in Hyperlipidemic Rats. *Kor J Herbology* 2007;22(4):239-45.
70. Lee SK, Lee SS, Baek JW, Lee SJ, Kim KH. Effect of *CRATAEGII FRUCTUS*(山楂) on Serum Lipid in High Cholesterol Diet Induced Hyperlipidemic Rats. *Kor J Oriental Preventive Medical Societ*2003;7(2):13-22.
71. Yun HJ, Cha HM, Kim SW, Shin WC, Kim HG, Choe SY. Effects of the Extract of Hoelen on Serum Lipid Profiles in Mice. *J Korean Soc Food Sci Nut*2006;35(8):1005-9.
72. The National College of Korean Medicine Herbal medicine textbook compilation committee. Korean Herbal Medicine. 2nd ed. Seoul: Yeonglimsa: 2012, p. 12, 344-9, 369-70, 411-2, 458-9.

【Appendix 1】 List of Diuretic Herbs
 (The National College of Korean Medicine Herbal medicine textbook)⁷²

利水滲濕藥	
1. 利水退腫藥	<i>Polia Sclerotium</i> (茯苓)
	<i>Polyporus umbellatus</i> (猪苓)
	<i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉)
	<i>Coicis Semen</i> (薏苡仁)
	<i>Benincasae Pericarpium</i> (冬瓜皮)
	<i>Vignae Angularis Semen</i> (赤小豆)
	<i>Maydis Stigma</i> (玉米鬚)
2. 利水通淋藥	<i>Plantaginis Semen</i> (車前子)
	<i>Akebiae Caulis</i> (木通)
	<i>Talcum</i> (滑石)
	<i>Tetrapanacis Medulla</i> (通草)
	<i>Lygodii Spora</i> (海金沙)
	<i>Pyrosiae Folium</i> (石韋)
	<i>Tokoro Rhizoma</i> (萆薢)
	<i>Kochiae Fructus</i> (地膚子)
	<i>Polygoni Avicularis Herba</i> (篇蓄)
	<i>Dianthi Herba</i> (瞿麥)
	<i>Malvae Semen</i> (冬葵子)
	<i>Junci Medulla</i> (燈心草)
	<i>Saururi Herba seu Rhizoma</i> (三白草)
	<i>Artemisiae capillaris Herba</i> (茵陳蒿)
	<i>Lysimachiae Herba</i> (金錢草)