

## 비알콜성 지방간 환자에 대한 베르베린 투여 치료의 임상적 효능 연구: 체계적 문헌 고찰과 메타분석

박송원<sup>1</sup> · 김민지<sup>2</sup> · 임성우<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>동국대학교 일반대학원 한의학과 한방내과, <sup>2</sup>동국대학교 일반대학원 한의학과 한방재활의학, <sup>3</sup>동국대학교 일산한방병원 한방내과

### Clinical Efficacy of *Coptidis Rhizoma* for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

SongWon Park<sup>1</sup>, MinJee Kim<sup>2</sup>, Seong-Woo Lim<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Oriental Internal Medicine, Graduate School, Dongguk University, <sup>2</sup>Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Graduate School, Dongguk University, <sup>3</sup>Department of Oriental Internal Medicine, Dongguk University Ilsan Oriental Medicine Hospital

Received: October 25, 2022

Revised: November 16, 2022

Accepted: November 30, 2022

**Correspondence to:** Seong-Woo Lim  
Department of Oriental Internal  
Medicine, Dongguk University Ilsan  
Oriental Medicine Hospital, 27  
Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang  
10326, Korea  
Tel: +82-31-961-9043  
Fax: +82-31-961-9049  
E-mail: omdlsw@hanmail.net

Copyright © 2022 by The Society of Korean  
Medicine for Obesity Research

**Objectives:** The purpose of this meta-analysis was to evaluate the effects of berberine on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through a systematic review and meta-analysis.

**Methods:** We searched seven electronic databases for studies through October 2022. All randomized controlled trials (RCTs) of berberine were included. Data extraction and risk of bias assessments were performed by two independent reviewers. The RevMan 5.4.1 program was used for meta-analysis.

**Results:** A total of 279 relevant studies were identified, and 6 eligible RCTs were included to study the efficacy berberine on NAFLD. The six selected trials are studies on the effect between berberine and conventional treatment combined treatment versus conventional treatment. Liver function tests, blood lipid levels, and blood glucose levels were assessed. Combination treatment with berberine, ursodeoxycholate acid, metformin, and monascus purpureus showed statistically significant improvements in liver function levels, blood lipid levels, and blood glucose levels compared to conventional treatment alone. However, there was no significant efficacy of berberine combination dietary, exercise than control group on NAFLD. The meta-analysis results of examining 4 RCTs comparing the therapeutic efficacy of berberine showed statistically significant improvement in the liver function test, blood lipids levels, blood glucose levels.

**Conclusions:** This study suggests that berberine has positive efficacy on blood lipids, blood glucose liver function, fatty liver condition of NAFLD. However, the level of evidence is low because of small effect size, so further investigation is needed.

**Key Words:** Non-alcoholic fatty liver disease, Fatty liver, Berberine

## 서론

비알콜성지방간(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 지방간을 초래할 정도의 알코올 섭취, 지방간을 초래하는 약물 복용, 동반된 다른 간질환 등이 없으면서 간에 지방이 축적되는 것으로 정의하며, 주요 원인으로는 만성

간질환을 야기하는 인슐린 저항성과 지질 대사에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> NAFLD은 전체 인구의 약 20~30%가 가지고 있는 비교적 흔한 질환으로 알려져 있으며 심한 간질환으로 이환되는 비율은 상대적으로 낮으나 심한 비만이나 당뇨병이 있는 사람은 지방간염이나 진행성 간염 유화의 비율이 높다.<sup>3)</sup> 복부 초음파는 간의 지방 변화를

확인하기 위하여 우선적으로 실시하는 첫 번째 검사이며 조직학적인 소견과 잘 일치하지만 검사가 주관적이고 비만 환자는 평가가 어렵다. 간섬유화 스캔은 간 내 지방을 정량화할 수 있으며 자기공명영상촬영 역시 간 내 지방의 분포와 변화를 평가하는데 민감하다. 간 내 효소 혈청 검사는 비알코올 지방간 질환이 있어도 정상일 수 있어 선별검사에서 민감도가 떨어진다.<sup>3,4)</sup>

식이요법과 운동요법을 포함하는 생활 습관의 교정이 비알코올 지방간 질환의 치료에 있어 가장 중요하며 우선적으로 시행되어야 한다. 당뇨병이나 고지혈증이 동반된 NAFLD 환자에서는 동반 질환에 대해서도 적절한 치료가 필요하며 비만을 동반한 환자의 경우 비만 수술이 치료에 있어서 고려할 수 있지만 간경변 환자에서는 비만 수술의 안정성이 확보되지 않아 신중히 결정해야 한다.<sup>2)</sup>

Berberine은 아이소퀴놀린 알칼로이드(isoquinolic alkaloid) 계열로 항암, 항바이러스, 항균 등의 효능이 있으며<sup>5)</sup> 인슐린 감수성 증가, 혈중 지질 이상을 교정하고, 아데노신 모노포스페이트 활성화 단백질 키나제 경로(5'-AMP-activated protein kinase) 조절, 미토콘드리아 기능 개선, 산화 스트레스 완화, 장 미세 환경 조절 및 프로 단백질 전환효소 서브틸리신-케신 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) 발현의 감소와 DNA 메틸화 효능 등의 약리적인 효과가 있어 NAFLD 치료제로서 연구가 진행되고 있다.<sup>6-9)</sup> Berberine의 약리학적 효과를 바탕으로 효능 평가를 위한 임상 연구들이 진행되고 있으나 적은 표본의 크기로 임상적 효과에 대한 평가가 입증되지 않았다. 이에 본 연구는 비알코올성 지방간에 대한 berberine의 임상적 효능을 객관적으로 평가하여 근거를 마련하기 위해 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 문헌 검색

논문 검색은 국외 검색 데이터베이스인 PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Chinese National Knowledge Infrastructure Database (CNKI)와 국내 논문 검색 데이터베이스인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing

Service, RISS)를 기반으로 2022년 10월까지 출판된 논문을 검색하였으며 출판 연도의 제한은 두지 않았다.

검색어는 국외 논문 검색 데이터베이스의 경우 (berberine OR *Coptis Chinensis*) AND (Fatty liver disease OR fatty liver) 및 ‘黄连’, ‘脂肪肝’을 조합하여 검색을 진행하였으며, 국내 논문 검색 데이터베이스에서는 ‘황련’, ‘berberine’과 ‘지방간’을 조합하여 사용하였다.

### 2. 문헌 선택 및 자료 분석

검색된 논문에서 사람을 대상으로 한 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)를 포함하고 단행본, 동물 실험, 종설, 증례보고, 비무작위배정 비교임상시험은 배제하였다. 선정된 문헌들의 서지 정보를 Endnote X20 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA)을 활용하여 정리하였고, 중복 문헌을 제거한 후 두 명의 연구자(SWP, MJK)가 문헌 선정 기준에 따라 독립적으로 수행하였다. 제목 및 초록을 통해 1차 문헌을 선정하였으며, 1차 선정 후 전문을 검토하여 2차 문헌을 선별하였다. 두 연구자 간의 합의를 통해 최종 문헌을 선택하였고, 연구자 간의 의견이 일치하지 않은 경우 제3의 연구자(SWL)의 자문을 통해 최종 문헌을 선정하였다. 최종적으로 선정된 문헌의 연구설계, 표본 수, 중재군, 대조군(중재법 및 과정, 대상자 수), 결과, 부작용 여부 등의 정보를 추출하여 정리하였다. 연구의 추출에 연령, 성별, 치료군, 중재군의 약물 제형, 치료 방법에 제한을 두지 않았다.

### 3. 결과변수

평가변수로 지방간의 지표인 혈청검사 항목과 초음파 상 지방간의 변화 범주로 평가되었다. 혈청검사 항목으로는 총콜레스테롤(total cholesterol TC), 중성지방(triglyceride, TG), 저밀도 지단백질(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 고밀도 지단백질(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C), 식후 2시간 혈장 포도당 농도(2 hour postprandial plasma glucose, 2hPG), 공복 혈장 포도당 농도(fasting plasma glucose level, FPG), 당화혈색소(hemoglobin A1c, HbA1c), 간기능지표인 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT),  $\gamma$ -glutamyl-transferase ( $\gamma$ -GT)의 항목이 사용되었다.

#### 4. 비뚤림 위험 평가

선정된 문헌의 질을 평가하기 위해 한국보건의료연구원(National Evidence-based healthcare Collaborating Agency)의 지침에 따라 코크란 비뚤림 위험(Cochrane’s risk of bias [RoB]) 도구를 사용하여 비뚤림 위험 분석을 시행하였다. 각 문헌에 대하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 선택적 결과 보고, 불완전한 결과 처리, 기타 비뚤림 유발요소의 7가지 문항으로 평가하였다. 평가는 각 문항에 대해 비뚤림 위험성을 높음(high risk), 불확실(unclear risk), 낮음(low risk)의 항목으로 판정하였다.

#### 5. 메타분석

선정된 문헌의 결과 합성과 분석은 코크란에서 제공하는 Review Manager (RevMan) 5.4.1 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) 프로그램을 이용하였다. 연구에서 선정된 논문 중에서 연구 디자인의 동질성이 있고 중재군, 대조군과 평가도구 자료를 같은 기준으로 분석할 수 있는 경우 메타분석을 수행하였다. 연속된 자료의 경우 평균차(mean difference, MD)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 정리했고 연구 간의 통계적 이질성(heterogeneity) 존재 여부는 I<sup>2</sup> test를 이용하여 평가하였으며, I<sup>2</sup><50%, P>0.10일 경우 자료가 동질하다고 판단하여 고정효과모델(fixed-effect model)을 사용하였고 50%≤I<sup>2</sup>의 경우 이질성이 상당한 수준으로 판단하여 변량효과모델 (random-effect model)을 사용하였다.

### 결과

#### 1. 자료 선별 및 문헌 선택

7개의 검색 데이터베이스에서 검색된 문헌은 총 279편이었으며, 이 중 중복된 54개의 논문을 배제하였다. 1차적으로 문헌의 제목과 초록을 검토하여 주제에 맞지 않는 205개의 논문을 배제하여 20개의 논문을 선정하였다. 2차적으로 전문을 검토하여 기준에 맞지 않은 문헌을 제외하였다. 전문을 구할 수 없는 문헌(n=2), 임상 연구에 해당되지 않는 문헌(n=2), 알코올성지방간의 연구에 해당되는 경우(n=3), berberine 투여에 해당하지 않는 경우(n=3), 학위논문으로 출판된 문헌(n=3)을 제외하였고, 최종적으로

6편<sup>10-15)</sup>의 연구를 선정하였다(Fig. 1).

#### 2. 자료 분석

##### 1) 연구설계

최종 선정된 6편의 연구는 총 391명의 참가자가 포함되었고, 중국에서 3편, 이란에서 1편, 이탈리아에서 1편, 미국에서 1편 출판되었으며 모두 RCT 연구이다. 비알콜성 지방간에 대한 berberine의 치료 효과를 확인하기 위해 설계되었으며 논문의 특성은 Table 1에 요약하였다. 선별된 논문은 모두 berberine을 대상으로 하였으며, 치료군은 berberine과 metformin, ursodeoxycholate acid (UDCA), 홍국균, 식이운동관리 병용 치료군으로 분류할 수 있다. 대조군은 5편에서 metformin 단일제제, 홍국균 단일제제, 식이운동관리를 진행하였고, 1편에서 플라시보 약물을 사용하였다. 무처치를 대조군으로 사용한 논문은 없었으며 연구 대상자 수는 39명에서 100명으로 다양했다. 연구에서 보고된 치료 기간은 7주에서 18주 사이로 진행되었다.

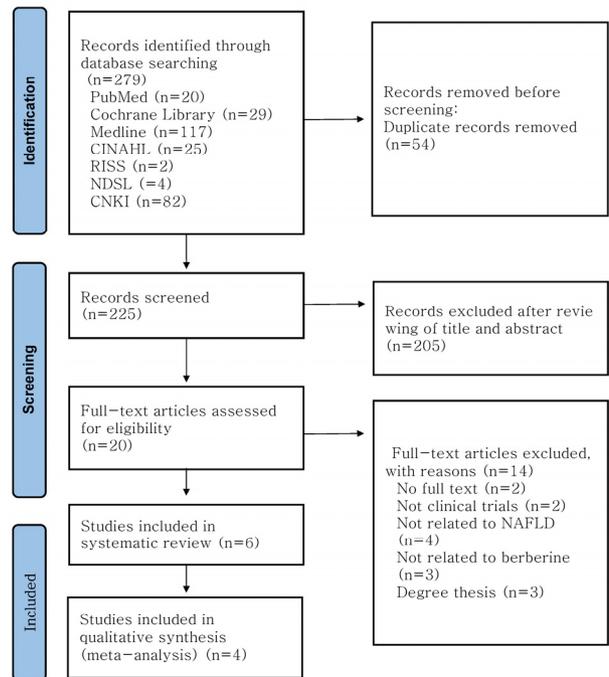


Fig. 1. Flow chart of trials selection process. CINAHL: Medline, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, RISS: Research Information Sharing Service, NDSL: National Discovery for Science Leaders, CNKI: Chinese National Knowledge Infrastructure.

**Table 1.** General Characteristics of Trials of Berberine for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Frist Author (year)	Sample size (age [yrs])	Treatment intervention		Treatment duration	Outcomes list	Adverse events (cases)
		Intervention group (n)	Control group (n)			
Harrison <sup>12)</sup> (2021)	100 (26-75)	(a) Berberine+UDCA 500 mg bid (33) (b) Berberine+UDCA 1,000 mg bid (34)	Placebo (33)	18 wk	HbA1c, GPT, $\gamma$ -GT, LDL-C, TG, weight loss	1. Placebo: Headache (1), bladder cancer (quit, 1) 2. Intervention 1) 500 mg bid: GI symptom (9), headache (2) 2) 1,000 mg bid: GI symptom (17), headache (3), acute myocardia (quit, 1)
Nejati <sup>13)</sup> (2022)	50 (40.6/42.2)	Berberine+daily dietary, exercise (25)	Daily dietary, exercise (25)	7 wk (45 D)	FBG, GOT, GPT, TC, TG, HDL-C, LDL-C	NR
Cao <sup>10)</sup> (2012)	78 (52.53±16.37)	Berberine+metformin tid (38)	Metformin tid (40)	16 wk	GOT, GPT, $\gamma$ -GT, TC, TG, HDL-C, LDL-C, 2HPG, FBG, HbA1c, HOMA-IR	1. Intervention: nausea, GW (5), diarrhea (2) 2. Control: nausea, GW, constipation (6), diarrhea (3)
Cicero <sup>11)</sup> (2013)	39 (60±11)	Berberine+ <i>Monascus purpureus</i>	<i>Monascus purpureus</i>	8 wk	TC, TG, HDL-C, LDL-C, FBG, GOT, GPT, HSI, CPK	NR
Ning <sup>14)</sup> (2013)	44 (35-70)	Berberine+metformin tid (22)	Metformin tid (22)	16 wk	FBG, HbA1c, TC, TG, PPVV, MPVV, HARI	NR
Cui <sup>15)</sup> (2016)	80 (1.59±8.97/50.85±7.26)	Berberine+metformin tid (40)	Metformin tid (40)	16 wk	TC, TG, GOT, GPT, 2HPG, FBG, HbA1c	1. Intervention: GI symptom (8), dizziness (3), fatigue (4) 2. Control: GI symptom (5), fatigue (3) Symptoms disappear after stopping the drug for 2-3 days

UDCA: ursodeoxycholate acid, wk: week, HbA1c: hemoglobin A1c, GPT: glutamic pyruvic transaminase,  $\gamma$ -GT:  $\gamma$ -glutamyltransferase, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, TG: triglyceride, GI: gastrointestinal, D: day, FBG: fasting blood glucose level, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, NR: not reported, 2HPG: 2 hour Post Prandial glucose level, HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance, GW: general weakness, HSI: [calculated as  $8 \times (\text{GPT}/\text{GOT ratio}) + \text{body mass index (+2 if women; + 2 if diabetes mellitus)}$ ], CPK: creatinine phospho-kinase, PPVV: maximum portal vein velocity, MPVV: mean portal vein velocity, HARI: hepatic arterial resistance index.

2) 치료 유효성 분석

(1) Berberine+UDCA (BUDCA) 병용 요법 vs 플라시보 투여

BUDCA 500 mg, 1,000 mg 투여군과 플라시보의 효과를 비교한 연구<sup>12)</sup>에서 플라시보군에 비해 BUDCA군이 간 내 지방 함유량, 간기능 수치, 체중을 유의있게 감소시켰다. HbA1c 항목에서 BUDCA 1,000 mg군에서 0.6%, 500 mg군에서 0.3% 감소하였고, 플라시보군에서 0.1% 증가하였다. LDL-C 수치는 BUDCA 1,000 mg군에서 평균 16 mg/dL 감소했고(p=0.072), TG 수치는 BUDCA 500 mg군에서 평균 41 mg/dL 감소했으나(P=0.04) HDL-C 수치는 변화가 없었다. BUDCA 1,000 mg 군에서 평균 3.5 kg 체중감소를 보여(p=0.012) 중재군과 대조군과의 비교에서 통계적으로 유의한 효과를 보였다.

(2) Berberine+metformin vs metformin

Berberine과 metformin 병용과 metformin 단독 투여군을 비교한 연구는 3편이었다. Ning 등<sup>14)</sup>의 연구에서 치료군이 대조군에 비해 혈중 포도당 농도, HbA1c, TC, TG 수치가 유의하게 낮았으며(p<0.05), 초음파 영상에서 지방간이 개선되는 효과를 보였다. Cui<sup>15)</sup>의 연구에서 berberine, metformin 병용치료군이 대조군보다 간기능 수치와 혈중 포도당 농도가 유의하게 감소하였고(p<0.05), Cao<sup>10)</sup>의 연구에서 체질량 지수, 혈중 포도당 농도의 유의적인 감소(P<0.05), 혈중 지질지수(TC, TG, HDL-C, LDL-C), 간기능 수치 개선 효과가 통계적으로 유의하게 나타났다 (P<0.01).

(3) Berberine+홍국군 vs 홍국군

Berberine과 홍국군의 병용과 홍국군 단독 투여군을 비

교한 연구<sup>11)</sup>에서 두 군 모두 LDL-C 수치가 유의하게 감소되었으나(-22%), 병용치료군에서 대조군보다 TG의 감소(-25%)가 뚜렷하게 나타났다(p<0.001).

(4) Berberine+ 식이운동관리 vs 식이운동관리

Berberine과 운동 및 식단을 한 그룹과 운동과 식단 관리만 한 군<sup>13)</sup> 사이에 지질, 혈중혈당농도, 간 내 효소 수치에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3) 이상반응

이상반응은 총 6편의 연구 중 3편<sup>10,12,15)</sup>의 연구에서 언급되었다. Cao의 연구<sup>10)</sup>에서는 치료군 중 7예, 대조군 중 9예에서 이상반응이 나타났고, 치료군의 경우 오심, 기력저하 5예, 설사 2예가 발생했고 대조군의 경우 오심, 기력저하, 변비 6예, 설사 3예가 발생하였고 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.691). Cui<sup>15)</sup>의 연구에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았고 어지러움과 피로, 위장관계 이상반응이 주로 보고되었다. 대조군에서 헛기증 2예, 피로 3예, 구역 2예, 구토 1예, 치료군에서 헛기증 3예, 피로 4예, 구역 3예, 구토 2예, 설사 3예가 보고되었고, 두 군 사이의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(P>0.05). Harrison 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 플라시보군에서 두통과 방광염이 발생하였고, 방광염이 발생한 1예가 연구에서 탈락했다. BUDCA 500 mg 투여군에서 두통 2예, 위식도역류질환이 1예가 발생하였고, 위식도역류질환이 발생한 1예가 연구에서 탈락하였다. BUDCA 1,000 mg 투여군에서 설사 9예, 오심 5예, 두통 1예가 발생하였고, 위식도역류질환 1예, 복부 불편감 1예, 혈변 1예, 심근경색 1예, 두통과 안면홍조 2예의 경우 연구에서 탈락되었다. 그 외

3편<sup>11,13,14)</sup>의 연구에서 이상반응에 대해 언급하지 않았다.

3. 비뚤림 위험 평가

선정된 6편의 연구에 대해서 RoB 도구를 사용하여 비뚤림 위험 평가를 진행하였다. 6개의 연구 모두 무작위 배정 순서 방법에 대해서 언급하였고 난수표, 컴퓨터 프로그램을 사용하였음을 제시하여 low risk로 평가하였다. 2개의 연구<sup>12,13)</sup>에서 배정 순서 은폐에 대하여 언급하여 low risk로 평가하였고, 4개의 연구<sup>10,11,14,15)</sup>에서 배정 순서 은폐에 대하여 언급하지 않아서 unclear risk로 평가하였다. 2개의 연구<sup>12,13)</sup>에서 참여자와 연구자의 눈가림을 시행하였으며 3개의 연구<sup>10,12,13)</sup>에서 결과 평가자의 눈가림을 시행하였음을 언급하여 low risk로 평가하였다. 2개의 연구<sup>14,15)</sup>에서 참여자, 연구자, 평가자의 눈가림을 시행하지 않아 high risk로 평가하였다. 모든 연구에서 탈락자에 대한 언급을 하였고 프로토콜이 없는 연구가 있으나 예상되는 모든 결과를 보고한 것으로 판단되어 low risk로 평가하였다. 그 외의 추가 비뚤림 가능성에 대한 여지는 3개의 연구<sup>10,12,13)</sup>에서는 없는 것으로 판단되고 3개의 연구<sup>11,14,15)</sup>에 대해서는 충분한 근거가 부족하여unclear risk로 평가하였다. 연구자들간의 비뚤림 위험에 대해 이견은 없었다 (Figs. 2, 3).

4. 메타분석

선정된 문헌 6편 중에서 치료중재법과 평가지표가 유사한 berberine과 metformin의 병용치료의 효과를 연구한 연구 3편<sup>10,14,15)</sup>과 berberine과 식이운동관리 병용 효과를 연구한 1편<sup>13)</sup>의 연구를 메타분석에 포함시켰다.

총콜레스테롤(TC), 중성지방(TG), 공복혈당농도(FPG),

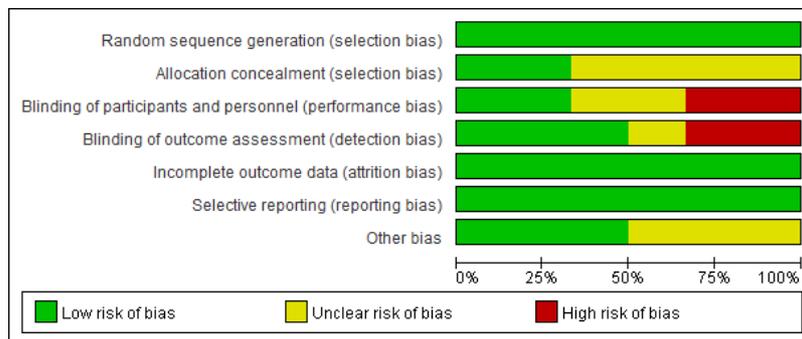


Fig. 2. Risk of bias graph.

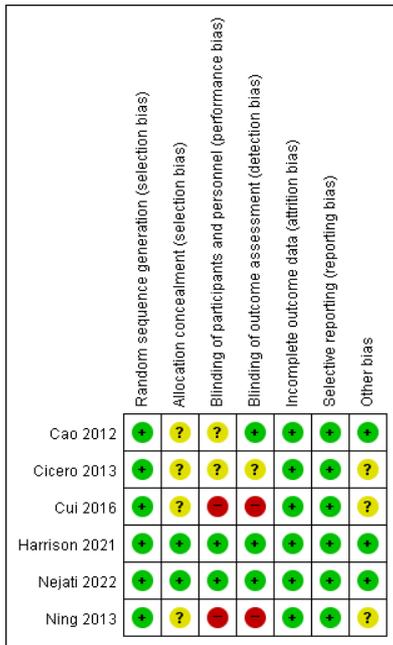


Fig. 3. Risk of bias summary.

식후 2시간 혈장 포도당 농도(2hPG), HbA1c, GOT, GPT 는 연속형 자료로 간주하여 분석하였다. 메타분석 결과 TC (MD -0.62, 95% CI -0.82 to -0.42, P<0.00001; Fig. 4), TG (MD -0.55, 95% CI -0.72 to -0.38, P<0.00001; Fig. 5), GOT (MD -5.26, 95% CI -11.42 to 0.89, P=0.09; Fig. 6), GPT (MD -9.33, 95% CI -12.13 to -6.53, P<0.00001; Fig. 7)는 치료군에서 대조군에 비해 항목별로 유의한 호전을 보였다. FBG는 치료군과 대조군의 평균차가 1 mmol/L이었으며 I<sup>2</sup> 77%로 이질성이 높게 나타났다(MD -1.00, 95% CI -1.54 to -0.45, P=0.0003; Fig. 8). 2hPG 역시 I<sup>2</sup> 81%로 높은 이질성으로 분석되었다(MD -1.10, 95% CI -2.10 to -0.10, P=0.03; Fig. 9). HbA1c 항목의 경우 치료군이 대조군에 비해 평균차가 1.74로 치료군에서 유의미한 호전을 보였으며 I<sup>2</sup> 60%로 높게 나타났다(MD -0.74, 95% CI -1.15 to -0.34, P=0.0003; Fig. 10).

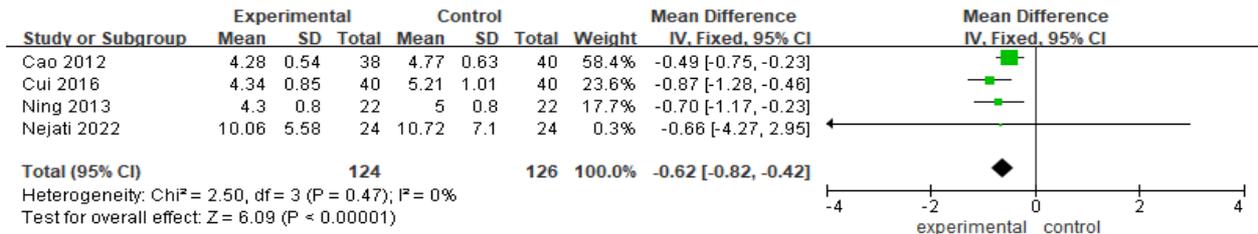


Fig. 4. Forest plot of lipid files: total cholesterol (fixed effects model).

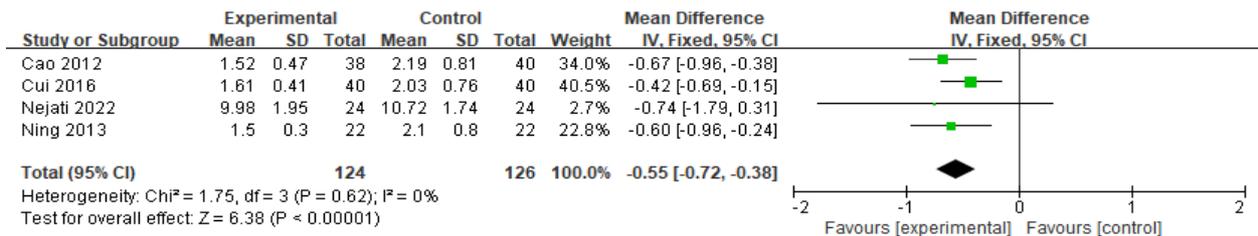


Fig. 5. Forest plot of lipid files: triglyceride (fixed effects model).

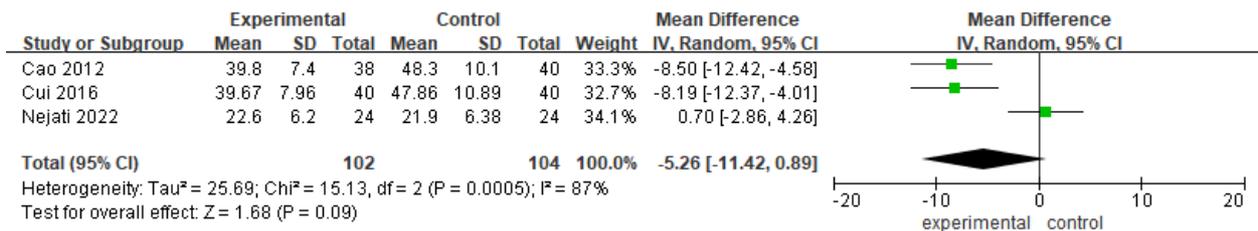


Fig. 6. Forest plot of liver function: Glutamic oxaloacetic transaminase (random effects model).

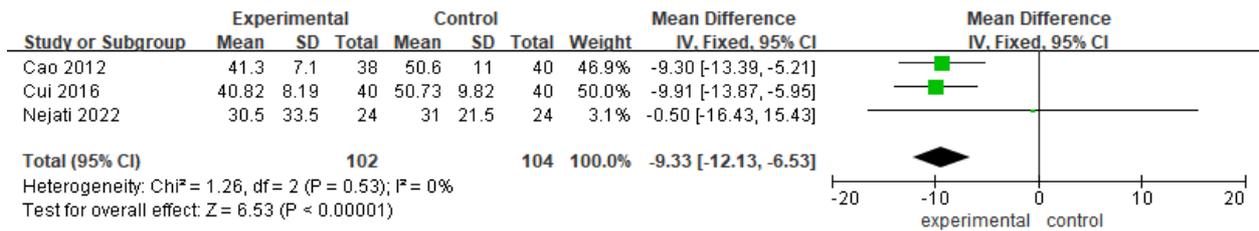


Fig. 7. Forest plot of liver function: glutamic pyruvic transaminase (fixed effects model).

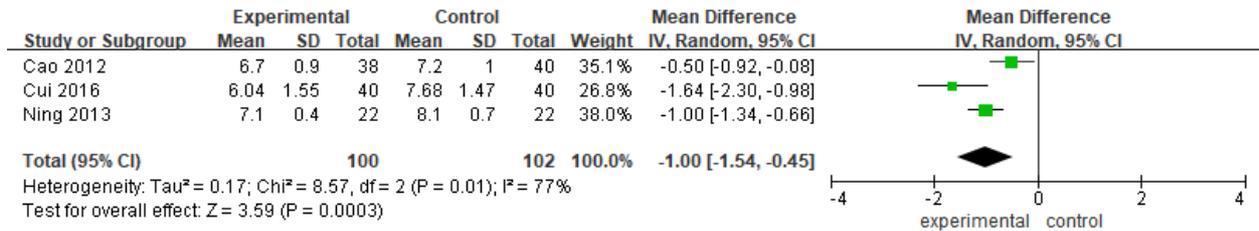


Fig. 8. Forest plot of blood glucose: fasting blood glucose (random effects model).

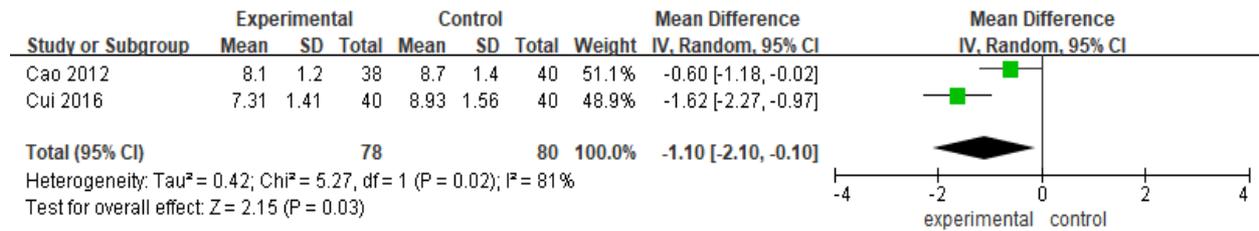


Fig. 9. Forest plot of blood glucose: post prandial blood glucose 2 hour (random effects model).

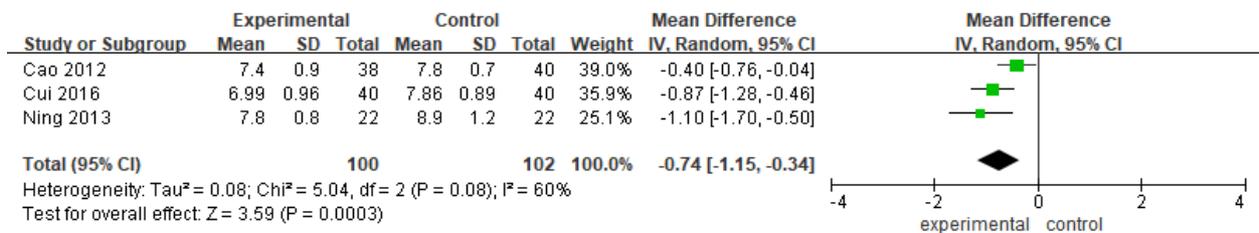


Fig. 10. Forest plot of blood glucose: hemoglobin A1c (random effects model).

## 고찰

최근 우리나라에서 생활 수준의 향상과 식습관의 변화에 따라 NAFLD의 위험 인자가 되는 비만, 이상지질혈증, 당뇨병의 유병률이 높아지고 있고 이에 따라 NAFLD의 유병률 또한 앞으로 더욱 높아질 것으로 예상된다. 한의학적으로는 NAFLD의 발생이 간의 소설(疏泄) 기능의 억제로 담음(痰飲)이 축적되고 습열(濕熱)이 생성되는 습담(濕痰)의 대사장애에서 기인하는 것으로 볼 수 있다.<sup>24)</sup> 최

근 연구된 RCT, 중례, 실험 연구에서 한약, 침 등의 한방 치료가 NAFLD 환자에 도움이 되고 있다고 보고하고 있고 이러한 연구 중에서도 berberine의 NAFLD에 대한 유의한 효과를 객관적으로 평가하여 활용가능성을 제시하기 위해 본 연구를 진행하였다.

NAFLD 환자를 대상으로 berberine을 투여한 연구 중 6편의 무작위대조연구에서 391명의 연구대상자에 대한 자료를 분석하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다. 선정된 6편의 연구는 2012년 이후에 게재된 논문으로

미국 1편<sup>12)</sup>, 이란 1편<sup>13)</sup>, 이탈리아 1편<sup>11)</sup>, 중국에서 3편<sup>10,14,15)</sup> 발표되었다. NAFLD를 진단한 방법으로는 magnetic resonance imaging 영상 진단을 사용한 연구가 1편<sup>11,12)</sup>이었고, 2편<sup>13)</sup>에서는 초음파와 혈청검사를 종합하여 진단하였다. 3편의 연구<sup>10,14,15)</sup>는 중국의학협회의 기준으로 진단하였다. 중재 시술을 보면 berberine의 병용 치료에 대한 효과 연구가 5예<sup>10,11,13-15)</sup>이었으며 병용 치료에 사용된 치료방법은 제2형 당뇨병의 치료제인 metformin 연구 3예<sup>10,14,15)</sup>, UDCA 투여 연구 1예, 홍국균 1예<sup>11)</sup>가 약물투여 치료였으며 1예의 연구<sup>13)</sup>는 생활 관리인 식단과 운동이었다. Metformin은 지방조직, 간에서의 인슐린 저항성을 개선시키고 UDCA는 간에서 지방의 생산을 억제하는 약물들과 담즙의 콜레스테롤 포화도를 감소시키고, 홍국균이 콜레스테롤의 합성에 관여하여 고콜레스테롤을 호전시킨다는 보고가 있다. 상기 약물들은 인슐린 저항성을 개선시키고 이상지질혈증의 조절로 간에서 새로운 지방의 생산을 억제하면서 NAFLD의 호전을 유도하기 위해 투여하는 약물들이다.<sup>2,3,16,17)</sup> 평가지표 항목과 연구설계가 유사한 4편<sup>10,13-15)</sup>의 문헌만 선정해서 메타분석을 진행하였고, TC, TG, 2hPG, HbA1c, GOT, GPT의 항목에서 berberine과 병용치료군이 metformin, 식이운동 단독 관리군보다 통계적으로 유의한 효과가 있었다. 연구에서 보고된 이상반응은 중대한 반응은 보고되지 않았으며 약물을 중단한 후 2~3일 내에 증상 소실되었다.

본 연구에서는 총 6편의 논문을 대상으로 분석하였고, 선정된 연구의 수가 적고, 연구들의 연구대상 수가 많지 않고, 치료기간, 평가 도구 등이 상이하여 berberine의 NAFLD에 대한 효과를 판단하기에는 어려움이 있다. 연구에서 진행된 치료기간은 7주에서 18주이며 NAFLD는 만성질환으로 지질, 혈당, 간 내 효소 등 혈중 생화학적 수치의 개선을 얻기에는 치료기간이 짧았을 것으로 생각되며 장기간의 치료 연구가 필요하다. NAFLD의 진단과 치료효과에 대한 평가 중 중요한 항목이 초음파 등을 이용한 영상검사인데<sup>15)</sup> 평가가 진행되지 않은 부분이 치료 효과 판단에 있어서 부족한 점이라 할 수 있다. 또한 중국에서 수행된 3예의 연구에서 참여자와 연구자의 눈가림을 시행하지 않고 결과 평가자의 눈가림을 진행하지 않아 실행, 결과 확인 비뚤림이 있는 것으로 판단되며 한약의 제형 및 맛 등으로 인해 중재 어려움이 있으나 향후 비뚤림을 최소화하기 위한 방법이 필요하다.

이러한 한계에도 불구하고 본 연구에서는 NAFLD 환자에 대한 berberine의 투여가 통계적으로 유의한 효과가 있으며 심각한 부작용이 나타나지 않는 안전한 치료법으로 사용할 수 있을 것으로 판단된다. 결론적으로 berberine은 NAFLD 환자의 혈중 지질, 간 기능 수치, 혈당을 개선시킴으로써 간 내 지방의 축적을 억제할 수 있으며 NAFLD의 치료에 새로운 선택지가 될 수 있을 것으로 생각한다.

## 결론

NAFLD 환자에 대한 berberine의 효과를 연구한 6개의 문헌을 추출하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였고, berberine의 병용투여가 NAFLD 치료에 대한 효과와 안정성을 나타냈다. 특히 간 기능 수치, 혈중 혈당농도, 지질 수치를 호전시키는데 효과적이었다. 하지만 포함된 연구들에서 연구들 간의 이질성이 높고 적은 연구 수, 연구 당 적은 표본 크기로 인해 결과에 대한 해석에 주의가 필요할 것으로 보이며, 앞으로 질적으로 향상된 대규모 연구가 진행된다면 신뢰성 있는 결과가 도출될 것으로 생각한다.

## References

1. Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, et al. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PloS One*. 2015 ; 10(8) : e0134172.
2. Kim KM. Update of pharmacological therapy in non-alcoholic fatty liver disease. *Korean Association for the Study of the Liver*. 2018 ; (1) : 320-4.
3. Cho YK. Screening, diagnosis and assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Single Topic Symposium (STS)*. 2018 ; (2) : 25-30.
4. Lee YR, Cho NK, Choi HS, Kim SM, Kim KS. A systematic review of Korean medicine for non-alcoholic fatty liver disease. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2019 ; 40(1) : 13-37.
5. Ahn SH, Kim KB. The effect of coptidis rhizoma and glycyrrhiza uralensis on lipid deposition with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Pediatric Korean Med*. 2019 ; 33(2) : 12-21.

6. Zhu X, Bian H, Gao X. The potential mechanisms of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Molecules*. 2016 ; 21(10) : 1336.
7. Qin S, Tang H, Li W, Gong Y, Li S, Huang J, et al. AMPK and its activator berberine in the treatment of neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des*. 2020 ; 26 : 5054-66.
8. Liu R, Wu K, Li Y, Sun R, Li X. Human antigen R: a potential therapeutic target for liver diseases. *Pharmacol Res*. 2020 ; 155 : 104684.
9. Li S, Xu Y, Guo W, Chen F, Zhang C, Tan HY, et al. The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism. *Front Pharmacol*. 2020 ; 11 : 351.
10. Cao YF, Cai WW, Zhang LL, Fang Y. Clinical observation on the Berberine plus metformin in treatment of type 2 diabetes complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Modern Preventive Medicine*. 2012 ; 39(18) : 4885-7.
11. Cicero A, Derosa G, Maffioli P, Reggi A, Parini A, Rosticci M, et al. Berberine induced improvement in hepatic steatosis index in overweight dyslipidaemic patients treated with lipid-lowering nutraceuticals. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2013 ; 11(1-2) : 41-6.
12. Harrison SA, Gunn N, Neff GW, Kohli A, Liu L, Flyer A, et al. A phase 2, proof of concept, randomised controlled trial of berberine ursodeoxycholate in patients with presumed non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2021 ; 12(1) : 5503.
13. Nejati L, Movahedi A, Salari G, Moeineddin R, Nejati P. The effect of berberine on lipid profile, liver enzymes, and fasting blood glucose in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2022 ; 36 : 39.
14. Song H, Zhang HT, Hwan S, Wang JH. Efficacy of berberine combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver. *Chin J Mod Drug*. 2013 ; 7(23) : 155-6. (宁洁, 张海涛, 刘顶鼎, 王晓茜. 黄连素联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效探讨. *Chin J Mod Drug*. 2013 ; 7(23) : 155-6.)
15. Cui JF. Efficacy and safety of berberine combined with metformin in treating non-alcoholic fatty liver with type II diabetes mellitus. *Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine*. 2016 ;35(5) : 67-8. (崔俊峰. 黄连素与二甲双胍联合治疗对非酒精性脂肪肝伴II型糖尿病疗效及安全性的探讨. *内蒙古中医药*. 2016 ; 35(5) : 67-8.)
16. Jung SM, Kwon SE, Kang SY, Kim SJ, Jung HW, Park YK. Anti-obesity and anti-diabetic effects of a poly-herbal extract consisting of *Coptidis Rhizoma*, *Salviae Miltiorrhizae Radix*, and *Cinnamomi Cortex* in high fat diet-induced obesity mice. *Journal of Korean Medicine for Obesity Research*. 2021 ; 21(2) : 59-68.
17. Cha JY, Ahn HY, Eom KE, Park BK, Jun BS, Park JC, et al. Effects of *Monascus*-fermented korean red ginseng powder on the contents of serum lipid and tissue lipid peroxidation in alcohol feeding rats. *Journal of Life Science*. 2009 ; 19(7) : 983-93.