

# 非酒精性脂肪性肝病药物治疗的研究进展

杨莉<sup>1</sup>,王晓光<sup>2</sup>,朱英<sup>1</sup>

(1. 大连医科大学附属第一医院 感染科,辽宁 大连 116011;2. 大连市友谊医院 肝胆外科,辽宁 大连 116001)

[摘要] 目前,我国非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率逐渐增长,已成为重要的公共健康问题之一。对于部分NAFLD患者,单纯的生活方式干预及运动疗法并不能很好地控制NAFLD,近年来一些实验研究尤其是大型临床随机对照试验发现部分药物对NAFLD具有一定的治疗作用,包括胰岛素增敏剂、胆酸类药物、抗氧化剂、 $\omega$ -3脂肪酸、改善肠道菌群的药物、他汀类药物等,本文就目前国内外用于治疗NAFLD的药物研究进展作一综述。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;药物治疗;研究进展

[中图分类号] R453 [文献标志码] A 文章编号:1671-7295(2019)04-0348-04

[引用本文] 杨莉,王晓光,朱英.非酒精性脂肪性肝病药物治疗的研究进展[J].大连医科大学学报,2019,41(4):348-351.

## Progress in drug therapy for nonalcoholic fatty liver disease

YANG Li<sup>1</sup>, WANG Xiaoguang<sup>2</sup>, ZHU Ying<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Municipal Friendship Hospital, Dalian 116001, China)

[Abstract] At present, the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in China has gradually increased, and it has become one of the important public health problems. Simple lifestyle intervention and exercise have not been able to control NAFLD as expected for some patients with NAFLD. In recent years, some experimental studies, especially large randomized controlled trials, have found that some drugs have certain therapeutic effects on NAFLD, including insulin sensitizers, cholic acid drugs, antioxidants, omega-3 fatty acids, probiotics, statins, etc. This paper gives a brief review of the current domestic and international research progress in the treatment of NAFLD.

[Keywords] nonalcoholic fatty liver disease; drug therapy; research progress

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的诊断包括:(1)影像学或组织学证实的肝脂肪变;(2)排除大量饮酒、长期服用可导致肝脂肪变的药物或单基因遗传性疾病等继发因素引起肝脏脂肪沉积。NAFLD组织学分类包括非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、桥接纤维化和肝硬化<sup>[1]</sup>。随着人们生活方式的改变、糖尿病以及肥胖的流行,NAFLD的患病率逐渐增长,已成为重要的公共健康

问题之一。2017年美国肝病学会(AASLD)NAFLD诊疗指南推荐NAFLD患者目前的治疗方法包括单纯低热量饮食、运动疗法、减肥手术以及药物治疗,但目前可实际应用于临床NAFLD治疗的药物仍较少,本文就目前近年来国内外一些实验研究尤其是大型临床试验中NAFLD药物治疗的研究进展作一综述。

基金项目:国家自然科学基金项目(81673728)

第一作者简介:杨莉(1969-),女,副主任医师。E-mail:578302053@qq.com

通信作者:朱英,主任医师,教授。E-mail:zhuyingsh52@126.com

## 1 胰岛素增敏剂

### 1.1 噻唑烷二酮类药物

目前,噻唑烷二酮类降糖药在 NASH 中的疗效已得到广泛的评估。其中,马来酸罗格列酮已被美国食品和药物管理局限制使用,但盐酸吡格列酮目前仍被糖尿病指南推荐使用。多项荟萃分析显示,即使患者不合并糖尿病,应用吡格列酮也可改善 NASH 的组织学特征及其引起的肝纤维化,同时可改善患者的丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、血甘油三酯及胆固醇水平,并提高患者的胰岛素敏感性,另外,与无干预手段的 NASH 患者对比,吡格列酮在用药过程中未发生严重不良事件。吡格列酮在 2017 年美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南中已被推荐使用,指南中指出:对于肝组织活检证实的 NASH 患者,无论是否合并 2 型糖尿病,均可使用吡格列酮以改善肝脏组织学状况;对于未经肝组织活检证实为 NASH 的 NAFLD 患者,尚无充分证据支持吡格列酮的应用<sup>[1]</sup>。

### 1.2 双胍类药物

有大量临床随机对照试验及荟萃分析显示, NASH 患者应用二甲双胍虽可提高胰岛素敏感性,改善体重指数 (body mass index, BMI)、ALT、血甘油三酯及胆固醇水平,但并不能改善其肝脏组织学状况<sup>[4]</sup>,故 2017 年美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南中指出:不推荐 NASH 患者应用二甲双胍进行治疗<sup>[1]</sup>。

### 1.3 胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂

有荟萃分析显示,胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 利拉鲁肽 (liraglutide) 可用于治疗 NAFLD/NASH 伴有 2 型糖尿病的患者,与对照治疗相比,利拉鲁肽可改善肝脏组织学状况并降低谷氨酰转氨酶 (GGT)、氨基转移酶水平,改善患者 BMI<sup>[7]</sup>。但目前仍缺乏大规模临床试验针对其用药安全性的研究,胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂在 2017 年美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南中暂时不被推荐使用<sup>[1]</sup>。

## 2 胆酸类药物

### 2.1 熊去氧胆酸

有多项研究发现熊去氧胆酸可改善 NASH 及 NAFLD 患者的转氨酶水平和肝脏脂肪变性,但 2017 年美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南指出,这些研究大部分是只有少数研究对象参与的概念验证研

究<sup>[1,8-10]</sup>。而 Lindor KD 等<sup>[10]</sup>主持的一项大型多中心的临床随机对照试验表明,在 NASH 患者中熊去氧胆酸与安慰剂相比并没有改善肝脏组织学方面的益处,故 2017 年 AASLD 指南中指出:不推荐熊去氧胆酸用于治疗 NAFLD 或 NASH<sup>[1]</sup>。

### 2.2 奥贝胆酸

奥贝胆酸是一种法尼醇 X 受体激动剂,被 FDA 批准用于治疗熊去氧胆酸无效的原发性胆汁性肝硬化患者<sup>[1]</sup>。在一项大型多中心临床试验中,奥贝胆酸在 72 周内改善了脂肪性肝炎和肝纤维化,但同时也引起血脂异常和瘙痒。奥贝胆酸除了可显著改善肝纤维化之外,还可改善 NAFLD 活动性评分 (NAS),但目前仍缺乏大规模临床试验针对其对肝组织学及临床效果的研究,故 2017 年美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南指出,在进一步获得奥贝胆酸安全性和有效性的证据之前,不推荐超适应症使用奥贝胆酸治疗 NASH 患者<sup>[1]</sup>。

## 3 抗氧化剂

### 3.1 维生素 E ( $\alpha$ -生育酚)

多项荟萃分析显示,在 NAFLD/NASH 患者中应用维生素 E 可显著改善肝纤维化及肝功能包括天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、ALT、ALP,同时可改善肝脏组织学状况,包括脂肪变性、气球样变性及小叶炎症。因此,2017 年美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南推荐经肝组织活检证实为 NASH 的非糖尿病成人患者可摄入维生素 E 800 IU/d 以改善肝脏病理组织学状况;但对于伴有 NASH 的糖尿病患者、未行肝组织活检的 NAFLD 患者、NASH 相关肝硬化患者或隐源性肝硬化患者,尚无充分证据支持维生素 E 治疗的有效性<sup>[1]</sup>。

### 3.2 水飞蓟素

水飞蓟素 (Silymarin, SIL) 是水飞蓟 (silybum marianum) 的一种活性提取物,即牛奶蓟,是一种古老的药用植物。几个世纪以来水飞蓟素被用来治疗多种肝病。在一些体外和动物模型研究中 SIL 已被证实对 NAFLD 具有抗炎、抗氧化和抗纤维化的治疗作用。另外在临床试验中,与其他干预措施相比,SIL 可显著降低 NAFLD 患者的 AST 和 ALT 水平,并可部分恢复患者肝功能、减轻 NASH 患者的临床症状。

## 4 $\omega$ -3 脂肪酸

多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 在人体中是必需的,分为  $\omega$ -3 脂肪酸 ( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3 PUFA) 和  $\omega$ -

6 脂肪酸( $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -6 PUFA),  $\omega$ -3PUFA 主要由  $\alpha$ -亚麻酸组成,  $\omega$ -6PUFA 主要由亚油酸组成。 $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 PUFA 之间的平衡对人类健康很重要,并且饮食中的最佳比例是 4:1。但是,大多数 NAFLD 患者  $\omega$ -6 水平较高, $\omega$ -3PUFA 水平较低<sup>[17-18]</sup>。有研究表明,补充  $\omega$ -3PUFA 对 NAFLD 的治疗具有一定的有效性,可降低 ALT、GGT、总胆固醇,尤其是降低甘油三酯水平,并增加高密度脂蛋白,另外可减轻 NAFLD/NASH 患者的肝脏脂肪沉积,但  $\omega$ -3PUFA 并不能减轻脂肪性肝炎或肝纤维化。因此,目前美国肝病学会 NAFLD 诊疗指南不推荐  $\omega$ -3PUFA 用于 NAFLD 或 NASH 的治疗,但指南中指出  $\omega$ -3 PUFA 可考虑用于治疗 NAFLD 患者的高甘油三酯血症<sup>[1]</sup>。

## 5 改善肠道菌群的药物

大量研究表明肠道菌群的改变可能在 NAFLD 发生发展中起重要作用。最近,人们发现益生菌通过改善肠道菌群的组成、调节免疫功能和肠肝轴代谢从而对 NAFLD 患者有益。有荟萃分析发现,益生菌可改善成人 NAFLD 患者的总胆固醇、高密度脂蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$  以及部分患者的甘油三酯水平,但 BMI、葡萄糖或胰岛素水平没有显著改善。益生菌是否可改善 NAFLD 患者的肝组织学及肝功能仍需进一步进行大规模临床试验研究。

## 6 他汀类药物

他汀类药物作为传统调血脂药物已被证实可改善与 NASH 相关的其他疾病(例如高脂血症、糖尿病、代谢综合征),并且有改善血清转氨酶水平的可能<sup>[26]</sup>。2017 年 AASLD 的 NAFLD 诊疗指南指出,他汀类药物可用于治疗 NAFLD 和 NASH 患者的血脂异常,同时他汀类不会增加 NAFLD 或 NASH 患者发生严重肝损伤的风险,但应避免用于肝硬化失代偿期的患者。因此,在 NAFLD 或 NASH 合并血脂异常的患者中使用他汀类药物是合理的<sup>[1]</sup>。

## 7 其他

### 7.1 白藜芦醇

白藜芦醇是一种天然多酚,存在于葡萄和红葡萄酒中,其已被证明具有心脏保护、抗炎及抗氧化作用。有研究表明,白藜芦醇可通过抑制高脂饮食诱导的脂质累积来控制 NAFLD 的进展,但同时也有文献报道,白藜芦醇对 NAFLD 的治疗效果微乎其微。

因此,白藜芦醇对 NAFLD 的有效性仍需进一步研究探讨。

### 7.2 小檗碱

小檗碱,也称盐酸小檗碱,是中药黄连的主要有效成分。有研究表明,小檗碱可通过增加低密度脂蛋白来调节 NAFLD 患者的脂质代谢,从而改善其肝脏脂肪变性,同时小檗碱还可减轻 NAFLD 合并糖尿病患者的胰岛素抵抗,增加其胰岛素敏感性。

## 8 小结

NAFLD 与人们的饮食、运动等生活方式有关,通常伴随糖尿病、高脂血症及肥胖的发生,NAFLD 的治疗需要患者在生活方式干预的同时,合理控制体重,调整饮食结构,控制血脂并去除其他病因。但部分患者单纯依靠饮食、运动疗法并不能很好地控制 NAFLD,在基础治疗疗效不佳时,可酌情选用药物治疗。目前虽有多种药物经研究证实对 NAFLD 有一定疗效,但大部分药物仍需进一步进行大型多中心的临床随机对照试验以确定其安全性及有效性。随着科学研究的深入,未来 NAFLD 一定能得到很好的控制。

## 参考文献:

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328 - 357.
- [2] 赵泽华, 范建高. 2016 年美国肝病年会非酒精性脂肪性肝病深度报道[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(1): 21 - 24.
- [3] Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(5): 633 - 640.
- [4] Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(4): 538 - 547.
- [5] Lombardi R, Onali S, Thorburn D, et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD011640.
- [6] Sawangit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Medicine*, 2016, 95(32): e4529.
- [7] Dong YJ, Lv Q, Li SY, et al. Efficacy and safety of gluca-

- gon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(3): 284-295.
- [8] Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 472-479.
- [9] Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 1011-1019.
- [10] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 770-778.
- [11] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 956-965.
- [12] Xu RF, Tao AY, Zhang SS, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3924-3934.
- [13] Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrition*, 2015, 31(7-8): 923-930.
- [14] Ji HF, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis[J]. *Nutrition*, 2014, 30(9): 986-991.
- [15] Zhong S, Fan YX, Yan Q, et al. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9061.
- [16] Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, et al. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial [J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5(1): 9-12.
- [17] He XX, Wu XL, Chen RP, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0162368.
- [18] Ristic V, Ristic G. Role and significance of polyunsaturated fatty acids in nutrition in prevention and treatment of atherosclerosis[J]. *Med Pregl*, 2003, 56(1-2): 50-53.
- [19] Lu WX, Li SN, Li JJ, et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 1459790.
- [20] Yu L, Yuan M, Wang LC. The effect of omega-3 unsaturated fatty acids on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(4): 1022-1028.
- [21] Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 64: 135-146.
- [22] Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal Microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16452-16463.
- [23] Endo H, Nioka M, Kobayashi N, et al. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63388.
- [24] Gao XL, Zhu Y, Wen Y, et al. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(12): 1226-1233.
- [25] S Lavekar A, V Raje D, Manohar T, et al. Role of probiotics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis [J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2017, 7(2): 130-137.
- [26] Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, et al. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12): CD008623.
- [27] Andrade JM, Paraíso AF, de Oliveira MV, et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation [J]. *Nutrition*, 2014, 30(7-8): 915-919.
- [28] Zhang CY, Yuan WG, Fang JG, et al. Efficacy of resveratrol supplementation against non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161792.
- [29] Wei XY, Wang CY, Hao SJ, et al. The therapeutic effect of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 3593951.
- [30] Zhou Y, Cao SJ, Wang Y, et al. Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells[J]. *Fitoterapia*, 2014, 92: 230-237.