

非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展

陈林艳, 李海 (武警后勤学院附属医院 肝胆胰脾科, 天津 300162)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前最常见的肝脏疾病之一。临床应对此病进行药物及综合治疗,以期减缓或减少肝硬化等终末期肝病的发生,降低患者肝脏相关疾病病死率^[1]。到目前为止,约有4类药物对NAFLD患者具有一定的临床效果,分别为增加胰岛素敏感性或减轻胰岛素抵抗药物、抗氧化剂及细胞保护剂、细胞因子抑制剂和降脂药。通过这些新的临床数据进一步加深对NAFLD的了解,对这些药物的认知将有助于临床工作者对NAFLD患者进行合适的临床选择,因此笔者将近年来NAFLD的药物治疗进展进行综述。

1 增加胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗的药物

胰岛素抵抗在NAFLD病情进展中起着重要作用。有研究表明,NAFLD患者多并发代谢综合征,主要表现为糖尿病或糖耐量异常^[2],且胰岛素抵抗与NAFLD的严重程度和预后相关。改善胰岛素抵抗状态亦可改善NAFLD的肝脏病理及生物化学指标,因此是NAFLD治疗的重要策略。根据糖尿病治疗经验,部分药物可通过改善胰岛素抵抗而广泛用于2型糖尿病的治疗,如二甲双胍、罗格列酮、匹格列酮等药品,均具有改善胰岛素抵抗的功能,现总结如下。

1.1 二甲双胍 二甲双胍能够改善胰岛素抵抗,通过肝细胞中重要的脂肪生成转录因子-固醇调节元件结合蛋白(SREBP1)抑制脂肪生成,可用于治疗NAFLD。Marchesini等^[3]在《The Lancet》杂志发表文章指出,二甲双胍治疗20例非酒精性脂

肪肝患者4个月后,能够使患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平明显下降,胰岛素抵抗改善,肝体积缩小约20%。美国学者Nair等^[4]进行的一项对比研究显示,应用二甲双胍(20 mg/kg)治疗1年,患者仅在治疗初始阶段有一过性的ALT改善,随后的观察显示,与对照组相比并无长期改善患者胰岛素抵抗情况。以上两项均为开放试验,旨在真正了解二甲双胍能否用于治疗NAFLD患者。美国哥伦比亚大学Lavine等^[5]进行了一项随机双盲临床研究,研究包括美国10个医学中心,纳入8~17岁患者173例,对比1000 mg/d二甲双胍、800 IU/d维生素E及安慰剂治疗96周疗效。该研究结果表明,维生素E和二甲双胍均不能使NAFLD患者ALT长期维持正常,但能够改善患者组织学炎症评分,可以使更多儿童在治疗后脂肪肝消失,其中维生素E的改善程度高于二甲双胍。这项研究虽只以儿童作为研究对象,但因其是目前较大一项随机对照实验,在肯定二甲双胍疗效的同时,亦指出维生素E可能更适合治疗NAFLD患者。需要注意的是,二甲双胍治疗期间,部分患者可出现乳酸升高,需在治疗期间监测乳酸水平^[5,6]。

1.2 罗格列酮 罗格列酮属于噻唑烷二酮类药物(TZDs),通过激动PPAR- γ 增加脂肪细胞、骨骼肌细胞对胰岛素敏感性。2003年Neuschwander-Tetri等^[7]应用罗格列酮(4 mg/次,每日2次,应用48周)治疗30例超重症NAFLD患者,其中50%存在胰岛素抵抗,约73%患者经病理证实为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者。疗程结束后,约45%的NASH患者肝组织活检提示病情有所改善,完成疗程的患者肝功能和胰岛素抵抗均有明显好转。

Ratziu等^[8]进行的一项随机安慰剂对照试验表明, 63例NASH患者(其中32%患者有糖尿病)使用罗格列酮8 mg/d治疗1年后, 同安慰剂组相比, 其脂肪变以及ALT均有好转, 但总好转率仅为50%, 而且肝组织学表现较安慰剂组无明显改善。随后, 该组患者进入开放试验, 一部分患者继续应用罗格列酮1年, 一部分患者停药观察, 1年后结果显示, 更长时间的罗格列酮治疗并未改善疗效, 尤其是病理组织学指标无明显好转, 这项研究提示, 改善患者胰岛素抵抗水平和降低患者ALT水平, 尚不能完全逆转NASH病程, 可能需要多靶点治疗^[9]。随后, Torres等^[10]比较了罗格列酮、罗格列酮联合二甲双胍、罗格列酮联合氯沙坦对NASH的疗效, 这项随机开放性研究共纳入137例NASH患者, 治疗48周后比较3组患者肝组织学改善情况, 结果显示加用二甲双胍或氯沙坦并未提高罗格列酮疗效, 胰岛素抵抗改善程度、ALT下降水平以及肝组织改善情况亦均未增加。

另外, PPAR- γ 激动剂存在明显的不良反应, 即导致患者体重增加, 有研究人员曾发现胰岛素增敏剂所致的体重增加主要在于脂肪组织而并非水分的增加, 这也可能成为长期治疗的一个重要缺点, 且PPAR- γ 激动剂存在一定肝毒性。因此, 在有活动性肝病、转氨酶水平在正常上限2.5倍以上的患者中不建议使用PPAR- γ 激动剂^[9,10]。

1.3 匹格列酮 匹格列酮也属于PPAR- γ 激动剂, 其可以增加肝脏、脂肪和肌肉细胞的胰岛素敏感性来降低血糖, 也有部分降低血脂作用, 长期使用(超过1年以上)可能增加膀胱癌风险。Promarat等^[11]进行的一项纳入18例无糖尿病NASH患者前瞻性研究表明, 每日应用匹格列酮30 mg治疗48周后, 肝组织学改善率超过60%, ALT正常比率达72%。随后Lutchman等^[12]研究表明, 若治疗48周停药后, 患者病情有可能反复, 超过70%患者会再次出现NASH活动且肝脏脂肪浸润加重, 因此可能需延长用药疗程。最近Sanyal等^[13]一项比较大临床随机对照研究比较匹格列酮、维生素E、安慰剂治疗无糖尿病NASH疗效, 研究共纳入147例

成人患者, 经过96周治疗, 发现匹格列酮和维生素E在降低ALT、减轻肝细胞脂肪变方面均优于安慰剂, 维生素E在改善脂肪性肝炎方面优于匹格列酮。这项研究明确了匹格列酮治疗脂肪肝有一定临床效果, 但并不比应用维生素E更好。因此总体来讲, PPAR- γ 激动剂在治疗无糖尿病NASH患者疗效略差于维生素E, 具体原因尚不明确。

2 抗氧化剂及细胞保护剂治疗

NAFLD的发病机制中, 线粒体功能障碍及脂质过氧化作用是造成肝脏损伤和纤维化的重要原因之一, 抗脂质过氧化可减轻肝脏损伤, 保护肝脏细胞, 是临床治疗NAFLD的一项基本策略^[14]。

2.1 维生素E 维生素E是一种脂溶性维生素, 具有抗氧化和改善脂质代谢作用, 一定程度上能够保护肝脏细胞免受氧化应激引起的损伤, NAFLD患者肝损伤的重要机制就是氧化应激, 因此部分学者通过临床研究确定维生素E在NAFLD中的治疗价值。Sanyal等^[13]研究联合应用维生素E和维生素C治疗NASH患者, 用量分别为1000 U/d和1000 mg/d, 疗程为半年, 肝纤维化程度较安慰剂对照组明显改善, 提示该药有助于改善脂肪肝的预后。Lavine及Sanyal等^[5,13]进行的随机对照研究表明, 维生素E在无糖尿病NAFLD患者治疗中优于PPAR- γ 激动剂, 能够有效改善非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能及肝脏脂肪变程度。但以上研究提示经过维生素E治疗的患者, 肝脏纤维化水平并无明显改善, 因此需要进一步评价维生素E能否成为临床一线用药来长期治疗NAFLD, 从而达到减少肝硬化等终末期肝病发病的可能。目前循证医学证据表明维生素E可以用于改善NAFLD患者肝功能以及肝脏脂肪变性。在应用过程中需注意, 大剂量补充维生素E也可产生蓄积中毒。

2.2 水飞蓟素 水飞蓟素是一种具有抗氧化作用的植物提取成分, 用于各种肝脏损伤性疾病。在一项动物实验研究中, 应用水飞蓟素治疗NASH模型小鼠可以确切观察到, 其减轻脂肪肝和肝脏炎症可能与其对脂质过氧化过程抑制有关^[15]。Aghazadeh等应用蛋氨酸和胆碱缺乏食物诱导的

NASH大鼠模型,应用水飞蓟素也能够改善其脂肪肝及炎症水平,证明其肿瘤坏死因子 α 水平下降及抗氧自由基作用可能是改善脂肪肝的原因^[16]。国内一些临床试验证实,水飞蓟素类药物可改善NAFLD的临床症状,肝脏功能以及肝脏脂肪变性程度。王斌等^[17]应用水飞蓟素和护肝片对比治疗发现水飞蓟素优于护肝片,对NAFLD具有良好疗效,能够改善肝功能和血脂水平;段钟平等^[18]分别以动物实验和临床试验证明水飞蓟素对脂肪肝大鼠模型和NAFLD患者均有良好疗效;程慧桢等^[19]应用水飞蓟素治疗30例NAFLD患者发现,患者生物化学指标在治疗12周开始显著改善;孙燕辉^[20]应用水飞蓟素治疗50例NAFLD患者12周亦获得良好的生物化学应答,总有效率达90%。以上来自不同地区的实验均证实水飞蓟素对NAFLD治疗安全有效,但各研究样本量尚少,需多中心大样本随机对照研究进一步证实。

2.3 熊去氧胆酸(UDCA) UDCA能够改善胆汁代谢,促进胆汁流动,并有一定的保护肝细胞作用,因此用于慢性胆汁淤积性肝病等肝细胞受损性疾病。Laurin等^[21]纳入40例NAFLD患者的研究表明,UDCA较安妥明在治疗效果上更好,能够改善患者生物化学指标。但在一些更新的临床试验中发现,UDCA的疗效尚不明确,如Lindor等^[22]在166例NASH成人患者随机双盲试验的组织学指标中,发现UDCA 13~15 mg/(kg·d)与安慰剂治疗2年的疗效并无差异。之后Ratzliff等^[23]应用高剂量UDCA[28~35 mg/(kg·d)]治疗126例NAFLD临床对照试验结果表明,与安慰剂组相比,高剂量UDCA组能够改善患者肝功能及肝纤维化指标(Fibrotest指数)。近期发表的动物实验如Buko等^[24]的研究表明,UDCA对NAFLD治疗作用具有剂量依赖特点。因Leuschner等^[25]报道并未发现UDCA在高剂量时对肝脏病理有所改善,故该结论仍需进一步验证。

2.4 其他药物 一些抗氧化药物如N-乙酰半胱氨酸(NAC)、甜菜碱等药物的疗效在NAFLD动物模型中获得一定证实,Baumgardner等应用NAC干

预NASH大鼠模型,发现与对照组相比,NAC能够改善肝组织炎症及降低ALT等生物化学指标^[26],de Oliveira等^[27]在小鼠NAFLD模型中也证实NAC的治疗作用。甜菜碱系抗氧化剂中的一种,在蛋氨酸代谢通路中起到提供甲基作用,王淑芳等^[28]发现将其应用于NASH大鼠模型后,能够明显改善肝组织炎症、降低血糖及胰岛素水平,Abdelmalek等^[29]将其应用于10例成人NAFLD患者,其中7例完成1年治疗,能够改善患者肝功能及肝组织病理学表现,但这些初步的研究还需要更多临床试验进一步证实。

3 细胞因子抑制剂

肿瘤坏死因子在胰岛素抵抗形成机制中起重要作用。己酮可可碱(PTX)有刺激前列腺素合成、抑制TNF- α 、IL-1、IL-6生成的作用,可使自由基水平下降、炎症和组织损害减轻,对NASH可能具有治疗作用。经过对49项随机对照研究的Meta分析,由于多项研究结果并不一致,导致目前尚无法明确PTX治疗NAFLD疗效^[30],但Zein等^[31]随机对照临床试验证明,患者应用PTX治疗1年能够改善肝组织病理学指标包括肝小叶内炎症和肝纤维化。

4 降脂药

郭万越^[32]通过多因素回归分析研究证实,高脂血症是NAFLD发生的重要因素之一,他汀类药物通过阻止可催化胆固醇的生物合成HMG-CoA还原酶以改善部分患者的脂类代谢。在他汀类药物治疗高脂血症时,部分患者ALT水平升高,因此被认为其对肝功能有害。然而,近来研究显示他汀类药物应用于NAFLD是比较安全的。在一项鸡脂肪肝模型实验中,Martin-Castillo等^[33]证明应用阿托伐他汀可明显减少肝脏脂肪变及血脂水平,但Nelson等^[34]应用辛伐他汀治疗15例NAFLD患者随机安慰剂研究初步数据表明,单用辛伐他汀无法改善患者生物化学及组织学指标,而Miyaki等^[35]应用匹伐他汀治疗NAFLD大鼠模型研究表明,单用匹伐他汀能够改善肝功能及肝脏脂肪变性。这些数据表明,他汀类药物在动物模型和临床实践中

存在矛盾之处,不同他汀类药物对于NAFLD的治疗效果可能存在不同,尚需要大样本临床研究进行阐明。

NAFLD的药物治疗目的是最终改善患者生活质量和生存时间,但到目前为止,多数研究主要着眼于肝脏病理与生物化学指标的改善,尚缺乏长时间的临床观测数据以证明何种药物能够真正使患者长期受益,因此,目前尚无公认的一线治疗方案,更多的用药方案是根据患者具体状况选择相应的药品。如胰岛素抵抗患者选用胰岛素增敏剂、无血糖异常患者选用抗氧化剂、高血脂患者选用降脂药物等。但这些均未获得强有力的证据支持,因此,需要更多的研究数据给予临床更加明确的NAFLD药物治疗方案。

参考文献

- [1] Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,2002,16:797-810.
- [2] 楼时先, 陆小文, 包慧兰, 等. 2型糖尿病脂肪肝与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. *中国医师进修杂志:综合版*,2011,34:66-68.
- [3] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Lancet*,2001,358:893-894.
- [4] Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2004,20:23-28.
- [5] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial[J]. *JAMA*,2011,305:1659-1668.
- [6] Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2004,19:537-544.
- [7] Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone[J]. *Hepatology*,2003,38:1008-1017.
- [8] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial[J]. *Gastroenterology*, 2008,135:100-110.
- [9] Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial[J]. *Hepatology*,2010,51:445-453.
- [10] Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, et al. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: A 12-month randomized, prospective, open-label trial[J]. *Hepatology*,2011,54:1631-1639.
- [11] Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*,2004,39:188-196.
- [12] Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*,2007,46:424-429.
- [13] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*,2010,362:1675-1685.
- [14] 何晓瑜, 成军. 线粒体在非酒精性脂肪肝的作用[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2010,2:60-62.
- [15] Haddad Y, Vallerand D, Brault A, et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2011,[Epub ahead of print].
- [16] Aghazadeh S, Amini R, Yazdanparast R, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of *Silybum marianum* in treatment of experimental steatohepatitis[J]. *Exp Toxicol Pathol*,2011,63:569-574.
- [17] 王斌, 曹燕平, 张红旭, 等. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2011,3:18-21.
- [18] 段钟平, 朱跃科, 陈煜, 等. 水飞蓟宾磷脂复合物防治脂肪肝的动物试验与临床观察[J]. *实用肝脏病杂志*,2008,11:218-221,266.
- [19] 程慧彬, 王海艳, 崔凤芹, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗单纯性脂肪肝的临床疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*,2009,12:457-459.
- [20] 孙燕辉. 水飞蓟宾胶囊治疗非酒精性脂肪肝50例的疗效[J]. *中国新药杂志*,2010,19:769-771.
- [21] Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study[J]. *Hepatology*,1996,23:1464-1467.
- [22] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial[J]. *Hepatology*,2004,39:770-778.
- [23] Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*,2011,54:1011-1019.
- [24] Buko VU, Kuzmitskaya-Nikolaeva IA, Naruta EE, et al. Ursodeoxycholic acid dose-dependently improves liver injury in rats fed a methionine-and choline-deficient diet[J]. *Hepatol Res*,2011,41:647-659.
- [25] 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*,2010,52:472-479.
- [26] Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, et al. N-acetylcysteine attenuates progression of liver pathology in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Nutr*,2008,138:1872-1879.
- [27] de Oliveira CP, de Lima VM, Simplicio FI, et al. Prevention and reversion of nonalcoholic steatohepatitis in OB/OB mice by S-nitroso-N-acetylcysteine treatment[J]. *J Am Coll Nutr*,2008,27:299-305.
- [28] 王淑芳, 张巍, 周凤, 等. 甜菜碱对非酒精性脂肪性肝炎大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*,2010,20:358-359.

- [29] Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study[J]. Am J Gastroenterol, 2001,96:2711-2717.
- [30] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2010,52:79-104.
- [31] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial[J]. Hepatology, 2011,54:1610-1619.
- [32] 郭万越. 非酒精性脂肪肝相关因素Logistic回归分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2011,14:376-378.
- [33] Martin-Castillo A, Castells MT, Adanez G, et al. Effect of atorvastatin and diet on non-alcoholic fatty liver disease activity score in hyperlipidemic chickens[J]. Biomed Pharmacother, 2010,64:275-281.
- [34] Nelson A, Torres DM, Morgan AE, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial[J]. J Clin Gastroenterol, 2009,43:990-994.
- [35] Miyaki T, Nojiri S, Shinkai N, et al. Pitavastatin inhibits hepatic steatosis and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis model rats[J]. Hepatol Res, 2011,41:375-385.

收稿日期: 2012-04-10

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》为中华医学会主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的感染病学专业学术电子期刊，是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊（CD-ROM）。本刊以电子期刊特有的表现形式，运用影视语言和多媒体技术登载有关感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大感染病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种感染病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果，以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、基础研究、临床研究、继续教育园地、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：(1)继续教育园地（视频）；(2)临床病例荟萃（病例分析、典型图像分析、专家点评）。

本刊的办刊宗旨是：贯彻党和国家的卫生工作方针政策，贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针，反映我国感染病临床和科研工作的重大进展，促进国内外感染病学学术交流。

本刊采编系统网址为<http://www.j-ditan.org.cn/>，欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆，即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本杂志为双月刊，16开，64页。每期定价28元，全年定价168元。编辑部常年办理邮购，邮发代号：80-729，欢迎订阅。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com

网址：http://www.j-ditan.com