

# 非酒精性脂肪肝治疗进展研究

江依勇<sup>1</sup>, 刘丽<sup>2</sup> (1.南华大学附属长沙医院, 长沙 410005; 2.长沙市第一医院 消化内科, 长沙 410005)

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其病理学改变与酒精性肝病相似,但患者无过量饮酒史,包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化和肝癌<sup>[1,2]</sup>。随着社会压力增大、不正当的饮食频繁及运动量减少,我国肥胖和糖尿病的发生率增加,NAFLD已成为我国常见的慢性肝病之一。NAFLD的治疗包括改变生活方式、运动疗法、饮食控制、西药治疗及中医药治疗。

## 1 改变生活方式

NAFLD的发生发展与不良生活习惯如饮食、运动量少及不良嗜好等有关,因此良好的生活方式是治疗非酒精性脂肪肝的关键。改变饮食习惯,建议低碳水化合物低脂平衡膳食;坚持运动,制定每天运动方案,多做户外运动及有氧运动;纠正不良饮食行为和不良生活行为如高脂肪高碳水化合物饮食、暴饮暴食、偏食、不吃早饭、晚餐进食过多、不合理膳食搭配,多坐少动、睡眠紊乱等;避免滥用保健品;调整心态和情绪,少发脾气。

## 2 运动疗法

运动治疗是NAFLD基础治疗之一,在治疗NAFLD中起到重要作用。运动后,脂肪、肝脏及肌肉的代谢加强,从而增加脂肪酸等的代谢。目前运动治疗的机制仍不十分明确,一般来说运动治疗可改善胰岛素抵抗,特别对于合并糖尿病患者,效果更佳。运动治疗能够提高机体的抗氧化能力、抑制氧化应激和脂质过氧化对肝脏的进一步损伤,从而治疗NAFLD。

良好的运动方法是能坚持中等量的有氧运动,如快速步行、慢跑、爬山等。中等量有氧运动每周至少3次以上,每次运动需达3000米以上,每次运动时间不少于30分钟,但仍需根据个人承受能力来制定方案,量力而行,且体重不宜下降过快,每周体重下降应控制在1.0 kg以内<sup>[3,4]</sup>。

## 3 饮食控制

饮食控制是指正确调整每日热量摄入和科学分配各种营养要素,坚持合理饮食,使NAFLD患者达到目标体重。NAFLD患者需规律饮食,可多吃富含维生素D及维生素E的蔬菜水果。如果饮食控制好,常不需药物治疗即可达到治疗脂肪肝的目的<sup>[5,6]</sup>。目前常提倡低碳水化合物低脂平衡膳

食,每日三餐定时定量,切忌暴饮暴食,减少含高碳水化合物、蔗糖饮料以及高脂肪食物的摄入并增加膳食纤维的含量,可食用瘦肉、鱼、蛋清及新鲜蔬菜等富含亲脂性物质的膳食,有助于促进肝内脂肪消退。特别对于肥胖及糖尿病患者需严格控制饮食,因为肥胖可导致胰岛素抵抗和加重内毒素对肝脏的损伤。饮食控制用于脂肪肝的主要方法有减食疗法、低热卡饮食和极低热卡饮食等。

## 4 西药治疗

4.1 胰岛素增敏剂 常用于合并有糖尿病或胰岛素抵抗的患者,包括双胍类和噻唑烷二酮类。临床常用的双胍类药物为二甲双胍,因其价格便宜、不良反应较少,广泛被患者接受。血清游离脂肪酸可导致胰岛素抵抗,二甲双胍可减少血清游离脂肪酸从脂肪细胞中释放,从而改善脂肪肝<sup>[7]</sup>。噻唑烷二酮类能改善肝脏功能,但本类药物主要不良反应有肝毒性,中重度肝功能不全患者需慎用。

4.2 微生态制剂 微生态制剂的疗效已得到大家认可,并在临床上广泛应用,无论是应用于临床诊断与治疗还是观察疗效,微生态制剂都起到了不可或缺的作用。NAFLD发病机制至今尚未十分明确。最近一项临床研究显示78%的NAFLD患者存在小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SI-BO)<sup>[8]</sup>。小肠细菌过度生长使肠黏膜通透性增加、细菌移位,大量毒素入血,导致肠源性内毒素血症(intestinal endo-toxemia, IETM),在NAFLD起病过程中有着重大意义。随着“肠-肝”轴(gut-liver axis)<sup>[9]</sup>的提出,大量研究证明肠黏膜屏障的损害及肠道微生态的失衡与NAFLD息息相关。临床上常用的调节肠道菌群的药物有枯草杆菌肠球菌二联活菌和双歧杆菌三联活菌肠溶等。枯草杆菌肠球菌二联活菌包括枯草杆菌及屎肠球菌,具有较强的调节肠道菌群的作用<sup>[10]</sup>。枯草杆菌能够利用生物夺氧能力,降低肠道局部氧浓度,给有益的厌氧菌群(如双歧杆菌)提供良好的生长环境,促进有益的厌氧菌群生长。屎肠球菌具有繁殖迅速的特点,对有害致病菌有较强的抑制作用。双歧杆菌三联活菌肠溶是由粪肠球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌三种微生物联合组成的活菌制剂,此3种有益菌能够迅速地到达肠道并在其中定植,于整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障从而发挥作用。

## 4.3 常用保肝药及抗氧化剂

4.3.1 水飞蓟素类 水飞蓟提取物中含有水飞蓟素总黄酮,是目前国际公认的肝细胞膜保护剂,临床常用水飞蓟宾胶

囊、当飞利肝宁等药物。水飞蓟宾胶囊有明显的保护和稳定肝细胞膜的作用,可促进脂肪转移并具有抗氧化作用,能够减轻肝脏脂肪变性,还可抗肝纤维化。当飞利肝宁胶囊是从当药及水飞蓟中提取,含有当药黄素、龙胆苦苷、獐牙桑苦苷、龙胆碱等物质,具有保护肝细胞和抗感染的作用,能够使受损肝细胞得到修复而用于治疗NAFLD。

**4.3.2 甘草酸二铵肠溶胶囊** 甘草酸二铵肠溶胶囊是甘草酸二铵磷脂复合物。其化学成分为 $\alpha$ 体的甘草酸二铵盐,具有抗氧化自由基、抗感染、保护肝细胞等作用,是临床常用的保肝药物。适用于酒精性、病毒性、药物性及脂肪性肝炎的急、慢性发作,能缓解患者急慢性肝炎临床症状,改善肝功能,可长期口服。

**4.3.3 多烯磷脂酰胆碱** 多烯磷脂酰胆碱主要成分为1、2-二亚油酰磷脂酰胆碱,该物质从大豆中提取,可防止肝细胞损伤并修复已损伤的肝细胞膜,从而恢复肝脏功能;抑制细胞色素P450活性,发挥抗氧化作用,保护肝细胞膜及其功能<sup>[11]</sup>。

**4.3.4 二氯醋酸二异丙胺** 二氯醋酸二异丙胺能促进胆碱合成,生成卵磷脂,后者与载脂蛋白结合成脂蛋白并转运到肝外,从而减少肝内脂肪聚集,促进肝脂肪分解,同时减少肝脏对甘油的吸收,最大程度降低血液中游离脂肪酸及甘油含量,抑制游离脂肪酸及甘油聚集于肝脏<sup>[12]</sup>,减轻肝脏负荷,从而治疗脂肪肝。

**4.3.5 双环醇片** 大量研究证明双环醇能够改善脂肪肝患者肝细胞脂肪变,脂肪变的出现可导致氧化应激,损害肝细胞。通过减少肝细胞脂肪变,能够改善血脂异常及肝脏过多脂肪堆积,减轻肝脏负担。双环醇片可保护肝细胞膜及线粒体,使肝细胞核DNA免受损伤从而保护肝脏。

**4.3.6 还原型谷胱甘肽** 还原型谷胱甘肽由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,为维持细胞生物功能发挥重要作用。还原型谷胱甘肽能促进蛋白质、糖类及脂肪的代谢,参与三羧酸循环,调节肝细胞的物质代谢,恢复肝内各种酶活性,抵抗外源性毒素对肝细胞的损伤,保护肝细胞膜,并能促进肝脏合成功能,临床上广泛用于治疗NAFLD。

**4.3.7 熊去氧胆酸** 熊去氧胆酸可促进内源性胆汁酸的分泌,减少重吸收;降低胆汁酸对肝细胞的刺激,从而保护肝细胞,对于脂肪肝、肝硬化、胆汁淤积的患者疗效显著,能抑制肝脏胆固醇合成,降低胆汁中胆固醇含量,从而有利于结石中胆固醇逐渐溶解及向肠道排泄清除,减少肝脏胆固醇堆积,降低肝脏和血中甘油三酯的浓度<sup>[13]</sup>,从而减少脂肪肝发生。熊去氧胆酸是目前胆汁淤积性肝炎、脂肪性肝病、病毒性肝炎及药物性肝炎等常用药物。但因其价格昂贵,部分患者难以长期服用。

**4.3.8 其他保肝药及抗氧化剂** 临床上还有一些常用保肝药及抗氧化剂包括维生素E、甜菜碱、左旋门冬氨酸鸟氨酸、硫普罗宁等。对于保肝药及抗氧化剂的选择需根据病因及相关检查结果对症下药,避免滥用。

## 5 中药治疗

NAFLD在中医学中并无此病名,但根据其临床表现,

众多学者认为其当归属于中医学的“胁痛”、“肥气”、“肝着”、“痰浊”、“积聚”等范畴。中医治疗需分析中医发病机制,包括饮食不节、劳逸少劳以及脾、肾、肝脏功能失调、痰浊瘀血等,对患者辨证分型论治,才能对症下药<sup>[14]</sup>。

## 6 结语

药物治疗NAFLD的方法多种多样,应根据不同病因选择相应的治疗药物,调整药物应用剂量及药物配伍,但所有药物治疗均需配合改变生活方式、运动疗法及饮食控制才能达到理想的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. *Hepatology*,2006,43(2 Suppl 1):S99-S112.
- [2] de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears[J]. *J Hepatol*,2008,48(Suppl 1):S104-S112.
- [3] Duvnjak M, Tomasic V, Gomercic M, et al. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status[J]. *J Physiol Pharmacol*,2009,60(Suppl 7):57-66.
- [4] Adams LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Postgrad Med J*,2006,82:315-322.
- [5] Nobilil V, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease[J]. *BMC Med*,2011,9:70.
- [6] Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence[J]. *World J Gastroenterol*,2011,17:3377-3389.
- [7] 何小荣,洪涛,余杰,等.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. *实用临床医学*,2010,10:14-16.
- [8] Shanab AA, Scully P, Crosbie O, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in non-alcoholic steatohepatitis: association with Toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8[J]. *Dig Dis Sci*,2011,56:1524-1534.
- [9] Ester V, Elisabetta B. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance[J]. *Hepatology*,2009,49:1791-1793.
- [10] Kim YG, Moon JT, Lee KM, et al. The effects of probiotics on symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2006,47:413-419.
- [11] 李红山,陈少东.多烯磷脂酰胆碱改善脂肪肝大鼠肝脏脂质沉积的作用机制研究[J]. *医学研究杂志*,2010,12:71-73.
- [12] 万顺梅,吴景玲.126例住院患者脂肪肝临床特点和危险因素分析[J]. *中国现代医学杂志*,2008,18:2046-2048.
- [13] 张晓峰,王立福,白云峰,等.泽泻联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝疗效观察[J]. *中华中医药学刊*,2012,30:274.
- [14] 陆渊,费建平.非酒精性脂肪肝中医治疗研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*,2012,05:254-256.

收稿日期:2014-11-12