

非酒精性脂肪性肝病治疗进展

刘玉凤, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病是一种与胰岛素抵抗及遗传易感性密切相关的代谢应激性疾病。随着人们生活水平的不断提高, 患病率呈不断上升趋势。非酒精性脂肪性肝病不仅可导致转氨酶持续异常、失代偿期肝硬化、肝功能衰竭等严重肝病, 也与心血管疾病、2型糖尿病、代谢综合征的发生存在密切联系, 严重威胁着人们的健康。因此, 非酒精性脂肪性肝病的治疗越来越受到重视, 其治疗原则包括: ①去除病因, 治疗原发基础病; ②基础治疗: 生活方式干预、饮食调整及运动治疗等基本措施; ③针对不同的病理学特征, 因人而异予辅助药物治疗; ④终末期行肝移植治疗。本文将重点对生活方式干预、减肥手术及药物治疗的进展状况进行综述。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 生活方式干预; 减肥手术; 药物疗法

Advances in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

LIU Yu-feng, XIE Wen (The Liver Center of Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease is a metabolic stress disorder which is closely related to insulin resistance and genetic susceptibility. As the living standards continue improving, the prevalence has been rising. Non-alcoholic fatty liver disease can not only cause seriously abnormal liver transaminases, decompensated cirrhosis, liver failure and so on, but also is associated with cardiovascular disease, type 2 diabetes and metabolic syndrome, which is a serious threat to the health of people. Therefore, the treatment of non-alcoholic fatty liver disease causes more and more attention, and the treatment principles include: ①Removal of the cause and to treat the primary underlying diseases; ②Basic measures of treatment: lifestyle intervention, dietary modification, exercise therapy and so on; ③To give a supplementary drug therapy varying from person to person according to different pathologic features; ④For end-stage liver disease, liver transplantation is recommend. This article will focus on lifestyle interventions, weight loss surgery and drug treatment progress.

Key words: Fatty liver, non-alcoholic; Lifestyle interventions; Bariatric surgery; Drug therapy

1 生活方式干预及减肥手术

生活方式干预可以减轻体重, 从而延缓心血管病和2型糖尿病的进展。通过超声或MRS检查发现: 体重减少越多, 肝脂肪变性改善越明显; 但目前两者之间的对应关系还未通过肝组织学变化证实。奥利司他减肥效果较好且可明显改善肝功能、降低血胆固醇、低密度脂蛋白及升高血脂联素水平等, 但其不能改善肝组织学应答, 无论是否服用过奥利司他, 只要体重减轻 $\geq 9\%$, 肝细胞脂肪变性和坏死性炎症就可以得到明显改善^[1]。Promrat等^[2]对31名肥胖患者进行随机对照研究发现: 经过48周的生活方式干预(每周进行200分钟的中等体力活动)和仅行标准的饮食控制两种方案相比, 前种方案体重减轻9.3%, 而后者仅减轻0.2%; 体重减轻 $\geq 7\%$ 的患者比体重减轻 $< 7\%$

的患者的脂肪变性、小叶内炎症和气球样变及非酒精性脂肪性肝炎的组织活动评分得到显著改善。大量的研究发现^[3-5], 单独饮食控制或者饮食联合运动, 可以明显减轻脂肪变性(通过MRS测定, 而非肝活组织检查), 平均减轻约40%(20%~81%)。生活方式改善强度越大, 肝脂肪变性改善越明显, 但是对肝组织学变化的影响仍不明确。控制饮食联合吡格列酮治疗可以使肝脂肪变性(MRS测定)减轻52%, 组织学检查显示可以使肝脂肪变性、气球样变、炎症可平均减轻50%。

尽管体重减轻 $> 5\%$ 才会使肝细胞内脂肪减少, 但只要减轻3%就可以使肝脂肪变性得到明显改善。因为肝细胞内甘油三酯的消耗不仅与体重减轻有关, 也与摄入食物的组成及特定的运动强度有关。低碳水化合物及低脂饮食可减轻肝脂肪变性。研究发现规律的有氧运动(不改变饮食或体重不变)可以减轻肝脏及

其他内脏的脂肪沉积且可以提高胰岛素的敏感性^[6,7]。

然而,现实中很难做到减肥成功,即便是减肥成功后也很难维持减肥后状态。外科手术减肥无疑是一个良好方法^[8-10]。Roux-en-Y胃旁路手术或者腹腔镜下胃成形手术都可以使一些合并症(糖尿病、高血压、血脂异常)及肝组织学变化如:脂肪变性、坏死性炎症及气球样变性等得到明显改善^[11],尽管一些研究报道外科手术可能会使肝纤维化轻度加重^[12],但两者之间无明确相关性。

总之,饮食干预(无论是否配合运动)可明显改善非酒精性脂肪性肝病患者肝细胞内脂肪变性及代谢模式。短期研究^[13]发现,体重减轻至少5%才能减轻肝脏内甘油三酯的淤积,体重至少减轻7%~10%可能减轻炎症坏死。有效的生活方式干预及外科手术对于非酒精性肝病病情的改善哪种最有效,尚无定论。

2 药物治疗

2.1 维生素E 维生素E的作用机制尚未明确,可能与减轻细胞内的氧化应激有关。在一项纳入247例NASH患者行2年的随机对照试验研究发现,维生素E可以明显降低不合并糖尿病的非酒精性脂肪性肝炎成人患者的转氨酶水平、改善肝组织的小叶内炎症及肝细胞的脂肪变性,但对肝纤维化的改善不明显^[14]。但维生素E或二甲双胍对儿童及青少年(8~17岁)的肝功能及肝组织学变化无明显改善作用^[15]。理论上讲,维生素E应用前景更好,其是针对细胞的各种信号转导途径进行干预,而非增加胰岛素的敏感性,因此,可以与其他药物联合应用。

2.2 二甲双胍 二甲双胍可能主要改善肝脏的胰岛素抵抗而对于骨骼肌仅有轻度的改善作用^[16]。其确切的作用机制仍尚未完全明确,可能与肝细胞内蛋白激酶的腺苷磷酸化有关,这种蛋白激酶是肝细胞内糖及脂肪代谢的主要调节酶。二甲双胍也可以导致体重减轻,但究竟是体重减轻的作用还是药物本身其他作用尚不清楚。最新的一些研究显示二甲双胍不能改善胰岛素的敏感性及肝组织学的变化^[15,16];另一项针对48例行肝组织学检查确诊为非酒精性脂肪性肝病患者的随机双盲对照研究显示,二甲双胍虽然明显降低血糖、血脂,但对于肝组织学变化无明显改善^[17];对于非酒精性脂肪性肝炎的治疗,二甲双胍联合罗格列酮的疗效并不优于噻唑烷二酮类单药治疗的疗效^[18]。总之,尽管二甲双胍是目前糖尿病治疗的一线药物,但是其对于改善非酒精性脂肪性肝病的肝组织学变化无明显作用。

2.3 噻唑烷二酮类药物 在分子水平上,脂肪组织中噻唑烷二酮类药物主要通过对PPAR- γ 发挥作用;在临床水平上,其可使机体产生不同的代谢产物及抗

炎因子,上述产物可以减轻炎症反应,改善脂肪组织及肝细胞内胰岛素信号转导及其作用,也可改善非酒精性脂肪性肝炎的组织学变化^[15,16],然而其确切的作用机制尚未明确。

第一项关于噻唑烷二酮类药物对NASH作用机制相关的随机对照研究^[19]是针对病理确诊为NASH且合并糖尿病前期及2型糖尿病的患者(随机分为2组),分别予低热量饮食联合安慰剂及低热量饮食联合吡格列酮治疗半年,结果显示吡格列酮组可显著缓解脂肪组织、肝及肌肉的胰岛素抵抗,改善糖、脂代谢,降低转氨酶,减轻肝脂肪变性、改善坏死性炎症,使NAFLD活动评分得到改善。脂肪组织敏感性的改善及血脂联素水平的升高,是决定噻唑烷二酮类药物疗效的重要因素。

因噻唑烷二酮类药物可以导致充血性心功能衰竭、冠心病、骨质疏松及膀胱癌等不良反应,关于其长期应用的安全性仍待进一步研究。最新研究^[20,21]表明,吡格列酮可以增加膀胱癌的发生率,该药在法国和德国已经停用。FDA建议吡格列酮禁用于膀胱癌的患者,慎用于既往有膀胱癌病史的患者。

2.4 合并2型糖尿病的NAFLD患者的治疗及新药GLP-1类似物的作用 吡格列酮不仅可以改善不伴糖尿病的非酒精性脂肪性肝病的代谢^[22],且可以降低糖尿病前期向糖尿病转化的风险^[23]。但对于合并2型糖尿病或者糖尿病前期的非酒精性脂肪性肝病患者组织学获益情况仍待进一步证实。维生素E(800 IU/d)可能是非酒精性脂肪性肝炎不伴糖尿病治疗的首选药物。对于合并2型糖尿病的非酒精性脂肪性肝病患者,通过应用长效胰岛素、多次使用短效胰岛素或胰岛素合并二甲双胍/吡格列酮而较好地控制血糖也可改善脂肪变性。

增加GLP-1分泌的药物已经广泛用于2型糖尿病的治疗。Exendin-4可以减少大鼠肝脏转氨酶的水平,改善胰岛素抵抗及甘油三酯的淤积^[24]。GLP-1类似物可能会增加HepG2和Huh7细胞内三磷酸肌醇依赖的蛋白激酶1、AKT及蛋白激酶C的磷酸化,改善肝细胞宏观和分子伴侣介导的细胞吞噬和内质网应激。据报道^[25]肝细胞存在GLP-1受体,Exenatide可以改善PPAR- γ /PPAR- α 的表达、AKT及腺苷磷酸化蛋白激酶的磷酸化^[26]。Exenatide和Liraglutide对于非酒精性肝病治疗可能有益,但目前尚无确切的研究及活组织检查证实。这些获益究竟归因于血糖控制较好、体重较前明显减轻还是GLP-1信号转导的活化,目前仍尚无定论。与控制血糖或者减肥相比,对合并2型糖尿病的患者行Exenatide治疗6个月后,通过MRS检测发现,Exenatide能较好地减轻肝脂肪变性,表明获益可能与

药物作用相关。

总之, 随着对非酒精性脂肪性肝病发病机制研究的不断深入, 新的治疗方案也在不断更新。通过改善脂肪组织对胰岛素的敏感性(如减肥、运动、噻唑烷二酮类药物)、减轻细胞炎症及氧化应激等多靶点治疗方案的推广, 已经取得良好的临床效果。上述治疗方法的有效性、安全性及更有效的疗法仍待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized prospective trial[J]. *Hepatology*, 2009, 49: 80-86.
- [2] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 121-129.
- [3] Kirk E, Reeds DN, Finck BN, et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1552-1560.
- [4] Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 3191-3196.
- [5] Lazo M, Solga SF, Horska A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2156-2163.
- [6] Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss[J]. *Hepatology*, 2009, 50: 1105-1112.
- [7] van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18: 384-390.
- [8] Lam B, Younossi ZM. Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3: 121-137.
- [9] Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2011, 28: 628-642.
- [10] Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 20: CD007340.
- [11] Csendes A, Smok G, Burgos AM. Histological findings in the liver before and after gastric bypass[J]. *Obes Surg*, 2006, 16: 607-611.
- [12] Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 532-540.
- [13] Cusi K. Role of Obesity and Lipotoxicity in the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology and Clinical Implications[J]. *Gastroenterology*, 2012, 7: 3-10.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Cusi K, Consoli A, DeFronzo R. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in NIDDM[J]. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4059-4067.
- [17] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 853-860.
- [18] Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22: 18-23.
- [19] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2297-2307.
- [20] European Medicines Agency[OL]. 2011, <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- [21] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34: 916-922.
- [22] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 4: 1176-1184.
- [23] DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1104-1115.
- [24] Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice[J]. *Hepatology*, 2006, 43: 173-181.
- [25] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 1584-1592.
- [26] Svegliati - Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Liver International*, 2011, 31: 1285-1297.

收稿日期: 2015-11-11