

非酒精性脂肪性肝病治疗进展

王中涛, 胡荣华, 熊勇 (武汉大学中南医院 感染科, 武汉 430071)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全世界最常见的慢性肝病, 给社会带来严峻的经济负担。目前NAFLD的治疗包括生活方式干预、药物治疗、外科手术治疗。本文结合国内外文献对NAFLD的治疗进展进行概述。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 治疗; 进展

Progress of treatment on non-alcoholic fatty liver disease

WANG Zhong-tao, HU Rong-hua, XIONG Yong (Department of Infectious Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in the world, which brings severe economic burden to the society. At present, the treatment of NAFLD includes lifestyle intervention, drug therapy and surgical treatment. This article summarized the progress on the treatment of NAFLD in the literature at home and abroad.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Treatment; Progress

1 概述

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 也称原发性非酒精性脂肪性肝病, 是指排除乙醇和其他导致肝功能损伤因素所引起的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特点的临床病理综合征。NAFLD疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 和其相关肝硬化、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。随着肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和代谢综合征 (metabolic syndrome, Mets) 的增加, 自20世纪80年代以来, NAFLD患病率已升高约20倍^[1], 估计到2030年将成为美国肝硬化的首要病因和肝移植最普遍的适应证^[2]。NAFLD现已是全球最常见的慢性肝病, 在中国NAFLD也超过慢性乙型肝炎成为第一大慢性肝病^[3], 给社会带来严峻的经济负担。NAFLD患者的总体病死率高于普通人群, 如进展为肝硬化和HCC, 预后更差。故针对NAFLD的规范治疗尤为重要。

2 治疗

2.1 生活方式干预 生活方式干预主要包括控制饮食及运动。近年来医务工作者已经注意到生活方式干预对 NAFLD 患者的重要性。

2.1.1 控制饮食 NAFLD患者倾向于摄入能量密集, 富含饱和脂肪酸、胆固醇的食物和含糖饮料, 但新鲜水果、膳食纤维、绿色蔬菜以及 ω -3多不饱和脂肪酸摄入不足^[4], 建议NAFLD患者进行低热量 (500~1000 kcal/d, 1 kcal = 4.186 kJ)、低糖及低脂饮食, 限制摄入反式脂肪、饱和脂肪酸及含果糖、蔗糖的饮料, 同时推荐多摄入不饱和脂肪酸、膳食纤维, 食用使益生菌增加的发酵酸奶, 戒烟限酒, 改变久坐等不良行为方式, 积极预防控制Mets相关因素。有研究显示能量摄入减少30%以上或750~1000 kcal/d, IR和肝脏脂肪变均可改善^[5]。

2.1.2 运动 运动也被推荐用于NAFLD的治疗, 运动可独立改善肝脏脂肪变性而不依赖减轻体重, 但NASH患者通常需要减轻体重^[6]。体重下降过快可使NASH恶化, 故应逐渐减轻体重 (约1 kg/周)。减重 $\geq 5\%$ 时肝脂肪变减轻, $\geq 7\%$ 时NAS评分改善, $\geq 10\%$ 时NASH改善^[7], 还有研究表明, 体重下降7%~10%与肝纤维化减少有关^[8]。改善NAFLD的最佳运动强度和持续时间尚未确定, 但运动量与肝脂肪减少量间存在剂量关系。与运动时间 < 150 min/周的受试者相比, 运动 > 250 min/周的受试者肝脏脂肪减少反应更强^[9]。在减轻脂肪肝方面, 综合饮食运动策略比单一模式更有效^[10]。1年的热量限制饮食 (750 kcal/d) 联合行走200 min/周可有效减重并改善肝组织病理学 (炎症、气球样变、纤维化)^[6]。但NAFLD患者常常运动量不足, 因此需要营养学

家、心理学家和身体活动监督员共同制定多学科管理运动训练计划以达到预期目标。

2.2 药物治疗 并非所有患者均可坚持严格的饮食和运动,病态肥胖和肌肉骨骼疾病患者很难达到足够的运动量。由于NAFL患者的病程良性,肝脏并发症发生风险较低,故可针对NASH和(或)肝纤维化患者进行药物治疗,且仅限于病理学检查证实的NASH及肝纤维化。目前,美国食品药品监督管理局及欧洲药品管理局尚未批准用于治疗NASH的药物,许多药物仍在试验阶段。

2.2.1 胰岛素增敏剂

2.2.1.1 二甲双胍 由于IR在NAFLD发病机制中发挥主要作用,故包括二甲双胍在内的胰岛素致敏药已被用于NAFLD患者的治疗。二甲双胍可改善血清ALT/AST异常及IR,但不能改善NAFLD和NASH患者肝组织病理学变化^[11]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是HCC的危险因素,有研究显示二甲双胍可降低HCC的风险^[12],虽不建议二甲双胍用于成人NASH的治疗,但二甲双胍仍是T2DM患者的一线降糖药物。

2.2.1.2 噻唑烷二酮类 噻唑烷二酮类(罗格列酮、吡格列酮等)作为过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)激动剂,可逆转脂肪组织功能异常、肥胖及T2DM患者的IR。荟萃分析显示噻唑烷二酮类可显著减轻肝脂肪变性、小叶炎症和肝细胞气球样变,对纤维化无或有轻度影响^[13]。罗格列酮可改善肝脂肪变,但不能改善炎症及肝纤维化。吡格列酮(45 mg/d)可改善NASH合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者的胰岛素敏感性、肝脂肪变、炎症和气球样变^[14]。吡格列酮也适用于非DM患者,无DM的NASH患者经吡格列酮(30 mg/d)治疗12个月,可减轻肝细胞损伤及肝纤维化^[15]。最近的研究发现,即使在无DM的患者中,吡格列酮也可改善NASH的晚期纤维化^[16],这是否意味着临床结局风险的改善仍需进一步研究。噻唑烷二酮类的不良反应[包括体重增加,心肌梗死(罗格列酮)和骨折风险增加,充血性心力衰竭和膀胱癌(吡格列酮)]需引起重视。吡格列酮对肝硬化患者的安全性证据尚不充分,应谨慎使用。

2.2.1.3 胰高血糖素样肽1受体激动剂和二肽基肽酶4抑制剂 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)激动剂(利拉鲁肽、艾塞那肽等)和二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂(西格列汀、维格列汀等)是通过调节

胰岛 β 细胞应答来治疗T2DM的较新药物。GLP-1激动剂利拉鲁肽也被用于治疗超重和肥胖患者。GLP-1由肠道L细胞响应营养物质分泌,通过减少胰高血糖素的分泌和增加胰岛素的分泌而作为肠降血糖素发挥作用。GLP-1可抑制食欲、延迟胃排空,有助于减少食物摄入量。DPP-4可催化循环肠降血糖素的降解,因此DPP-4抑制剂通过提高血清肠降血糖素水平来发挥代谢作用。NASH患者应用利拉鲁肽(皮下注射,1.8 mg/d)治疗48周,可显著改善脂肪性肝炎,阻止纤维化进展^[17]。利拉鲁肽有助于减重,但存在胃肠道不良反应。相反,DPP-4抑制剂似乎不能减轻体重,有关基于放射学评估的其对肝脏脂肪变影响的数据仍存在争议^[18,19]。

2.2.2 抗炎、护肝、调脂、抗纤维化药物

2.2.2.1 维生素E 氧化应激是NASH患者肝细胞损伤和疾病进展的关键机制。维生素E是一种抗氧化剂,对于NASH患者,维生素E可降低ALT/AST,改善非DM成人肝脂肪变性、炎症及气球样变,但对肝纤维化、IR和血清低密度脂蛋白胆固醇水平无影响^[20,21]。维生素E(800 IU/d)可作为非DM非肝硬化成人NASH患者的治疗用药。

2.2.2.2 ω -3脂肪酸 ω -3脂肪酸是肝脏脂肪生成和炎症反应的负调节因子。对于NAFLD患者, ω -3脂肪酸可能会减少肝脏脂肪、降低ALT/AST和血脂^[22],但无论低剂量还是高剂量,其对肝组织学似乎无有益影响^[23]。故 ω -3脂肪酸特异性治疗NAFLD暂不被推荐,但可考虑用于治疗合并高甘油三酯血症的NAFLD患者。

2.2.2.3 熊去氧胆酸 熊去氧胆酸是一种天然的游离胆汁酸,其免疫调节功能和直接抗凋亡的特性可能会干扰NAFLD/NASH的发展,甚至可抑制NASH患者的肝纤维化^[24]。研究显示,熊去氧胆酸(常规剂量和高剂量)可改善NASH和NAFLD患者的ALT/AST水平和脂肪变性,但与安慰剂组相比,熊去氧胆酸在NASH患者中无组织学优势^[25,26],目前不推荐使用熊去氧胆酸治疗NAFLD或NASH。

2.2.2.4 己酮可可碱 己酮可可碱是一种具有抗氧化特性的磷酸二酯酶抑制剂,最初被提议用于抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生。在甲硫氨酸胆碱缺乏症和高脂饮食诱导的NASH模型中,己酮可可碱可能是通过增加谷胱甘肽水平或降低TNF- α 的表达来降低血清ALT水平和改善肝脏炎症^[27]。人类NASH非随机化试验也显示了血清ALT/AST的改善^[28]。但随后的随机对照试验显示,治疗组和对照组间无显著组织学差异,对肝

纤维化也无显著改善^[29]。己酮可可碱还存在胃肠不适和感染等安全性问题,目前不推荐己酮可可碱用于NASH的治疗。

2.2.2.5 水飞蓟素 水飞蓟素是一种护肝药物,来源于乳蓟植物水飞蓟,是6种主要黄酮木脂素(水飞蓟素A、B,异水飞蓟素A、B,水飞蓟素和水飞蓟甙)及其他次要多酚化合物的复杂混合物。在一项随机双盲安慰剂对照实验中,以经肝组织活检证实为NASH的患者为研究对象,与安慰剂组相比,使用水飞蓟素700 mg,每日3次,持续治疗48周的患者,纤维化减少的百分比更高(22.4% vs 6.0%, $P = 0.023$)^[30],耐受性良好。故目前认为水飞蓟素可用于治疗NASH,但最佳剂量和持续时间需进一步研究。

2.2.2.6 他汀类药物 他汀类药物是一类主要降低低密度脂蛋白胆固醇的调脂药物。研究显示他汀类药物可改善NAFLD患者ALT/AST水平和肝脏脂肪变^[31],还可预防心血管事件的发生^[32]。最近有专家组认为他汀类药物单独或联合吡格列酮可降低NAFLD患者心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生风险^[33]。目前CVD是NAFLD患者死因的第1位,故在改善预后方面,他汀类药物具有不可替代的作用,NAFLD/NASH合并高胆固醇血症患者尤其适用。ALT/AST轻度或中度增加并不是开始或继续使用他汀药物的禁忌,但对于急性肝功能衰竭和失代偿期肝硬化患者,不建议使用他汀类药物^[34]。

2.2.2.7 奥贝胆酸和Elafibranor 奥贝胆酸是一种强效的法尼醇X受体激动剂,参与胆汁酸、葡萄糖和脂质的代谢,已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗原发性胆汁性胆管炎。在经肝组织活检证实的NASH患者2期FLINT研究中,采用奥贝胆酸25 mg/d治疗72周可改善脂肪性肝炎和肝纤维化^[35]。该药可引起高总胆固醇和高低密度脂蛋白胆固醇的致动脉粥样硬化血脂分布以及高密度脂蛋白胆固醇降低,尚无充分证据支持其用于NASH的治疗。

Elafibranor是双重PPAR- α/δ 激动剂,II期临床试验证实Elafibranor 120 mg/d治疗12个月可有效改善NASH,且肝纤维化无加重,该药还可改善心血管相关代谢性疾病,对脂质分布有良好作用,体重无明显增加,但可引起轻度可逆性血肌酐升高^[36],暂无充分证据证实其可用于NASH的治疗。

2.2.3 中药方剂 中药方剂如健脾疏肝方、消脂方、二陈汤和茵陈蒿汤在一些针对NAFLD患者的临床研究中均显示有一定的疗效。但由于理论机制尚未明确,大部分NAFLD的临床研究均显示中药方剂

存在高偏倚风险,且缺少高质量的随机对照试验,因此很难明确中药方剂对NAFLD的确切疗效与应用范围。

2.2.4 调节肠道微生态 肠道微生物群与NAFLD的发病密切相关,调节肠道微生态是一种可尝试的治疗策略。

2.2.4.1 益生菌 益生菌是一类对人体有益的活性微生物,主要包括乳杆菌类、双歧杆菌类和革兰阳性球菌类等,能够维持人体微生态平衡,可在抗菌、免疫调节和维持肠道黏膜屏障等多方面发挥作用。一项荟萃分析显示,NAFLD患者无论是临床干预前还是干预中应用益生菌,均可改善肝脏ALT/AST水平^[37]。

2.2.4.2 益生元 益生元是一种选择性刺激某种细菌的生长和活性,从而对人体产生有益影响的膳食补充剂,主要包括寡糖类和低聚糖类物质,通过增加饱腹感而减少食物的摄入,有利于人体健康^[38]。益生元不但可调节NAFLD患者的肠道微生态,还可能参与修复NAFLD炎症损伤和纤维化进展等多个发病环节,但具体作用机制仍需进一步研究。

2.2.4.3 粪菌移植 粪菌移植是指将健康人大便中的有功能菌群移植到患者胃肠道内,具有正常功能的肠道菌群被重新建立,从而治疗肠道内外疾病,目前在治疗IR、炎症性肠病、肠易激综合征和多发性硬化等多种疾病中均有应用。最近一项动物模型研究发现,高脂饮食动物应用粪菌移植后肠道内乳酸杆菌等益生菌增加,肝脏脂肪含量显著降低,NASH显著缓解,NAS评分有所改善,提示粪菌移植有改善NASH的作用^[39]。虽然粪菌移植的应用仍需进一步研究,但为NAFLD患者开辟了一条新的治疗途径,而且前景可望。

2.3 手术治疗

2.3.1 减肥手术 因生活方式干预持续减肥难以实现和维持,减肥手术可作为一种高效的干预措施。根据国际糖尿病联盟意见,T2DM合并重度肥胖($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$)患者以及T2DM合并中度肥胖($35 \text{ kg/m}^2 \leq BMI \leq 39.9 \text{ kg/m}^2$)但保守治疗血糖控制不佳的患者都应该考虑减肥手术^[40]。轻度肥胖($30 \text{ kg/m}^2 \leq BMI \leq 34.9 \text{ kg/m}^2$)患者如保守治疗不能有效控制代谢和心血管危险因素也可以考虑减肥手术。近10年全球减肥手术的数量持续增长,在符合减肥手术标准的人群中,NAFLD较常见。不管哪种类型的减肥手术均比非手术治疗能最大程度地减重,目前以胃旁路手术和袖状胃切除术最常用,疗效较好,经合适选择能降低术后风险。虽然缺乏随机对照试验比较减肥手术与其他干预

NAFLD或NASH措施的影响,但减肥手术可降低NAFLD的相关并发症,降低恶性肿瘤及CVD导致的病死率,提高长期生存率^[41,42]。大多数接受减肥手术的患者可改善或完全消除脂肪变性、炎症和气球样变的组织病理学特征,甚至改善肝纤维化^[43]。一项前瞻性研究显示NASH患者进行减肥手术1年后,近85% NASH消失,组织学病理特征减少,33%的患者纤维化改善^[44]。然而,由NAFLD引起的肝硬化患者围术期风险较高,与无肝硬化者相比,代偿期肝硬化患者病死率高,失代偿期肝硬化患者的病死率更高^[45]。对122例进行减肥手术肝硬化患者的系统性回顾分析显示,早期及晚期手术相关病死率分别为1.6%和2.45%^[46],在考虑减肥手术时已知患有肝硬化的患者,应阐明肝硬化的病因并评估肝功能及是否存在门静脉高压。对于无门静脉高压证据的良好代偿状态(Child-Pugh A级)患者,减肥手术会使其有略高但可接受的发病率和病死率。这将延缓肝脏疾病进展至失代偿期,并提高肝移植的候选资格。

2.3.2 肝移植 NASH肝硬化的肝移植指征与其他肝病病因相同,伴有HCC和(或)肝功能衰竭的NASH患者均是肝移植候选者。NASH患者肝移植后的总生存率与其他适应证相同,接受肝移植后结局较好,少见因NASH复发导致的病死和移植植物功能丧失^[47]。但NASH与其他肝病移植后患者相比,肝脂肪变发生率较高,术后2年可达60%,而进展性肝纤维化者则少见^[48]。另外,NASH患者因CVD和慢性肾脏疾病(chronic kidney diseases, CKD)死亡的可能性更高,这与NASH患者通常年龄较大、肥胖和DM等代谢风险因素并发导致CVD和CKD患病率升高有关。由于NASH肝硬化患者CVD风险增加,可能导致更高的手术和术后病死率,肝移植前需进行心脏病评估^[49]。NASH患者伴高BMI会增加等待肝移植过程中发生肝功能失代偿的风险,亦会增加肝移植手术的风险。BMI过高的患者往往无法行肝移植或术后不良事件风险高,由于伤口愈合不良,原发性移植失功率高,感染并发症风险增加,NASH肝硬化合并严重肥胖($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$)患者甚至可能被认为不适合进行肝移植,除非在术前通过个体化的生活方式或减重手术来降低体重^[50]。NAFLD/NASH患者肝移植后应继续维持健康生活方式,最大程度降低肝移植术后并发症的发生。

3 总结与展望

目前NAFLD的治疗策略主要针对生活方式干预和控制代谢及并发症的风险,尚无特效药物。生活

方式干预是治疗NAFLD的基石,药物治疗更多地倾向个体化用药,手术治疗是生活方式干预无效及终末期NAFLD患者最有效的治疗手段。虽然近年来的治疗取得了一些进展,但由于NAFLD的发病机制尚未完全阐明,仍需继续研究最根本的治疗方式。

参考文献

- [1] Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia-as common and important as in the West[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2013,10(5):307-318.
- [2] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S[J]. *Hepatology*, 2014,59(6):2188-2195.
- [3] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*,2014,60(6):2099-2108.
- [4] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study[J]. *J Hepatol*,2007,47(5):711-717.
- [5] Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects[J]. *Hepatology*, 2011,53(5):1504-1514.
- [6] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*,2015,149(2):367-378.
- [7] Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. *Diabetologia*,2012,55(4):885-904.
- [8] Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice[J]. *Hepatology*,2016,63(6):2032-2043.
- [9] Oh S, Shida T, Yamagishi K, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study[J]. *Hepatology*,2015,61(4):1205-1215.
- [10] Golabi P, Locklear CT, Austin P, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(27):6318-6327.
- [11] Tang W, Xu Q, Hong T, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies[J]. *Diabetes Metab Res Rev*,2016,32(2):200-216.
- [12] Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies[J]. *Gut*,2013,62(4):606-615.
- [13] Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis-a systematic review and meta analysis[J]. *J Hepatol*,2011,55(6):1383-1390.

- [14] 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(22):2297-2307.
- [15] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4):1176-1184.
- [16] 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.
- [17] Armsffong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10019):679-690.
- [18] Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(2):369-376.
- [19] Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4):1578-1585.
- [20] Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, et al. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(3):301-309.
- [21] Sato K, Goshio 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.
- [22] Lu W, Li S, Li J, et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016:1459790.
- [23] Argo CK, Patrie JT, Lackner C, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):190-197.
- [24] Nishigaki Y, Ohnishi H, Moriwaki H, et al. Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(7):1487-1493.
- [25] Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5):1011-1019.
- [26] 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.
- [27] Koppe SW, Sahai A, Malladi P, et al. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(4):592-598.
- [28] Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12):2365-2368.
- [29] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1610-1619.
- [30] Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. A randomized trial of silymarin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12):1940-1949, e8.
- [31] 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.
- [32] Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A. Statins for improving myocardial perfusion in patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(2):311-312.
- [33] Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An expert panel statement[J]. *Metabolism*, 2017, 71:17-32.
- [34] Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(4):364-377.
- [35] 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.
- [36] Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5):1147-1159.
- [37] Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, et al. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients[J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(5):482-488.
- [38] Gullón B, Gullón P, Tavaría FK, et al. Assessment of the prebiotic effect of quinoa and amaranth in the human intestinal ecosystem[J]. *Food Funct*, 2016, 7(9):3782-3788.
- [39] Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1529.
- [40] Brito JP, Montori VM, Davis AM. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations[J]. *JAMA*, 2017, 317(6):635-636.
- [41] Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events[J]. *JAMA*, 2012, 307(1):56-65.
- [42] Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(3):484-487.
- [43] Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(12):2280-2289.
- [44] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2):379-388.
- [45] Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: management and special groups[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1):86-98.
- [46] Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(8):1518-1526.

- [47] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4):1249-1253.
- [48] Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3):613-620.
- [49] Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, et al. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation[J]. Liver Transpl Surg, 1996, 2(6):426-430.
- [50] Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease[J]. Am J Transplant, 2013, 13(2):363-368.

收稿日期: 2018-05-08

王中涛, 胡荣华, 熊勇. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4):48-53.

• 消息 •

《中国肝脏病杂志（电子版）》征稿启事

《中国肝脏病杂志（电子版）》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的肝病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肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等，图文声像并茂，是广大肝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肝脏病的病原学、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、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目：

(1)继续医学教育（视频）；

(2)临床病理讨论（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，紧跟国际医学发展趋势，及时反映我国肝病临床和科研工作的重大进展，促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊，逢季末月20日出版。每期定价20元，全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）。

通讯地址：北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部

邮编：100015

电话：010-84322058

传真：010-84322059

网址：www.j-ditan.com

Email: editordt@126.com