

生活干预和水飞蓟宾治疗 对非酒精性脂肪性肝病患者 治疗效果及体质量的影响

常越¹, 刘沁雨¹, 杨梅¹, 丁玉平¹, 荣亚梅¹, 李海^{1,2} (1.中国人民武装警察部队后勤学院附属医院 肝胆胰脾科, 天津 300162; 2.天津市西青医院 消化内科, 天津 300380)

摘要 目的 比较生活干预和水飞蓟宾治疗对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的治疗效果。方法 收集2017年9月至2018年6月于中国人民武装警察部队后勤学院附属医院就诊的NAFLD患者。根据治疗方式不同分为生活干预组和生活干预+水飞蓟宾组,同组内再根据患者入组时的体质量指数(body mass index, BMI)分为肥胖组和非肥胖组,比较两组患者治疗前后体质量、BMI、腰围、臀围、肝功能生物化学指标、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、胰岛素及血脂等指标。结果 共纳入符合条件的NAFLD患者284例,其中生活干预组129例,生活干预+水飞蓟宾组155例。入组时同组内肥胖组的体质量、腰围、腰臀比及糖尿病患病率显著高于非肥胖组($P < 0.05$),生活干预+水飞蓟宾组患者的ALT和稳态胰岛素抵抗指数显著高于生活干预组($P < 0.05$)。治疗3个月,两组患者的ALT、AST、血糖、血脂及CAP值均较治疗前有所下降,生活干预+水飞蓟宾组患者ALT、FBG及CAP值较生活干预组改善更显著,且体质量降低更多($P < 0.05$)。结论 经生活干预+水飞蓟宾治疗的NAFLD患者较单纯生活干预组患者体质量降低及ALT和肝脂肪变改善更好。

关键词: 脂肪性肝病, 非酒精性; 生活干预; 水飞蓟宾; 治疗效果

Effect of life intervention and silybin therapy on patients with non-alcoholic fatty liver disease

CHANG Yue¹, LIU Qin-yu¹, YANG Mei¹, DING Yu-ping¹, RONG Ya-mei¹, Li Hai^{1,2} (1.Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police, Tianjin 300162, China; 2.Division of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China)

Abstract Objective To compare the effects of life intervention and silybin on patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Patients with NAFLD in Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police were collected and divided into life intervention group and life intervention + Silybin group according to different intervention methods. The patients in the same group were divided into obese NAFLD patients and non-obese NAFLD patients according to their body mass index (BMI). The body mass, BMI, waist circumference, hip circumference, biochemistry of liver, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin and blood lipid level were compared before and after treatment. **Results** A total of 284 patients with NAFLD were enrolled, 129 cases in life intervention group and 155 cases in life intervention + Silybin group. The body mass, waist circumference, waist-hip ratio and diabetes prevalence of obese NAFLD patients were significantly higher than those of thin NAFLD patients in the same group ($P < 0.05$). The levels of ALT and homeostasis model assessment for insulin resistance indexes of patients in life intervention + Silybin group were significantly higher than those in life intervention group ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, the ALT, AST, blood glucose, blood lipid level and CAP value of patients in both groups improved. The ALT, CAP value and fasting blood glucose level of patients in life intervention + Silybin group improved and the body weight decreased more significantly than those in life intervention group ($P < 0.05$). **Conclusion** The body mass of patients with NAFLD who underwent life intervention + Silybin treatment decreased more and the liver function and steatosis improved better than those who underwent life intervention treatment.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Life intervention; Silybin; Treatment effect

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.02.009

基金项目: 天津市慢性病防治科技重大专项项目(17ZXMFYSY00200)

通讯作者: 李海 Email: 15202265600@163.com

近年来随着肥胖人数的增加、乙型肝炎得到控制及丙型肝炎可治愈,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经逐渐成为包括中国在内的全球重要肝病问题^[1]。近年来,对NAFLD发生机制和治疗方法的研究越来越多,对NAFLD患者不良生活干预和减重已被推荐为治疗该病的首要措施,已证实患者不良生活方式改善后其肝功能和组织病理学状态均可得到改善^[2-4]。但这些结果大多是对体质量指数(body mass index, BMI)较高患者人群研究中得出的,而对于BMI正常的非肥胖NAFLD患者,其体质量减少所带来相应肝脏获益仍未完全明确^[5]。同时,目前国内对NAFLD患者进行单纯生活干预的报道相对较少,更多的NAFLD患者因肝功能酶学异常就诊,通常这些患者多已进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)而必须同时进行药物治疗和生活干预。基于目前研究中存在的上述问题,本研究前瞻性比较了单纯生活干预或不伴水飞蓟宾治疗对NAFLD患者的治疗效果,旨在为NAFLD患者的治疗和管理提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2017年9月至2018年6月中国人民武装警察部队后勤学院附属医院门诊就诊的NAFLD患者。患者需同时满足以下标准:①满足NAFLD诊断标准(本研究采用肝脏超声和瞬时弹性成像诊断,必要时行肝组织活检明确);②血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) > 40 U/L;③患者BMI < 35 kg/m²。排除标准:①合并病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、原发性胆汁性肝炎、肝豆状核变性、血色病以及抗胰蛋白酶缺乏症等其他原因所致肝脏疾病;②肝功能失代偿或肝硬化;③合并其他全身性疾病或恶性肿瘤者;④接受降糖、降脂治疗的患者。纳入患者对本研究均知情同意,研究经过本院伦理委员会审批。

1.2 研究方法 根据治疗方式不同分为生活干预组和生活干预+水飞蓟宾组。ALT > 80 U/L的患者直接进行生活干预+水飞蓟宾治疗;40 U/L < ALT ≤ 80 U/L的患者根据其意愿进行单纯生活干预或生活干预+水飞蓟宾治疗。对于生活干预组的患者,在本院营养科的协助下,拟定生活干预方案,在其首次就诊时提供生活干预指导和建议,复诊时再次提醒宣教。主要内容如下:①饮食控制。低碳水化合物、低脂肪、低血糖指数饮食和地中海饮食(富含谷类、豆类水果、蔬菜和坚果等植物性食物);②合理运动。

每周至少3次有氧运动(如慢跑、快走、游泳等),每次30min,减少久坐时间。对于生活干预+水飞蓟宾治疗组患者,在生活干预组的基础上加用水飞蓟宾胶囊140 mg,口服,每日3次。根据《中国成人肥胖症防治专家共识》标准将BMI ≥ 25.0 kg/m²定义为肥胖^[6],本研究定义BMI ≥ 25.0 kg/m²为“肥胖”,BMI < 25.0 kg/m²为“非肥胖”,根据患者入组时的BMI组内再分为肥胖组和非肥胖组。

1.3 临床资料收集 对患者入组时、入组后1个月和3个月进行访视,收集患者每次访视时的临床资料,包括:患者身高、体质量、BMI、腰围、臀围和血压。腰围于髌骨上部和胸腔下部水平位置测量(通常为腰部自然最窄部位),臀围测量臀部最突出位置水平位置。取患者空腹8 h以上静脉血,进行肝功能生物化学指标、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素和血脂检查,通过空腹血糖和空腹胰岛素计算患者稳态胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOME-IR)。通过FibroScan测量患者的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP),当患者BMI > 30 kg/m²时使用XL探头进行测量。

1.4 统计学处理 使用SPSS 19.0软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(p25, p75)$ 表示,组间差异采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,最小期望值<5时,使用Fisher精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 根据纳入排除标准,最终纳入284例患者,其中生活干预组129例,生活干预+水飞蓟宾组155例。入组时同组内肥胖组较非肥胖组具有更高的体质量、腰围、腰臀比和糖尿病患病率(P 均<0.05),同组内肥胖组与非肥胖组的其他合并症及血清指标差异无统计学意义(P 均<0.05)。生活干预+水飞蓟宾组患者的ALT水平和HOME-IR指数显著高于生活干预组(P 均<0.05),见表1。

2.2 治疗3个月效果比较 治疗3个月后,两组患者ALT、AST、FBG、血脂及CAP均较入组时有所改善;生活干预+水飞蓟宾组中肥胖组与非肥胖组患者ALT、CAP及FBG水平较生活干预组均显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组中肥胖组HDL升高程度均显著高于非肥胖组($P < 0.05$)。

表1 284例NAFLD患者入组时一般资料比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)
生活干预组($n=129$)					
非肥胖组($n=36$)	44.72 \pm 8.85	20 (55.55)	7 (19.44)	1 (2.78)	66.85 \pm 6.81
肥胖组($n=93$)	45.16 \pm 8.91	43 (46.24)	24 (25.8)	6 (6.45)	79.65 \pm 12.18
统计量值	$t=0.252$	$\chi^2=0.902$	$\chi^2=0.575$	$\chi^2=0.682$	5.947
P值	0.801	0.342	0.448	0.409	< 0.001
生活干预+水飞蓟宾组($n=155$)					
非肥胖组($n=31$)	44.06 \pm 7.29	13 (41.94)	8 (25.81)	3 (9.68)	66.63 \pm 8.73
肥胖组($n=124$)	46.03 \pm 7.22	46 (37.10)	35 (28.23)	14 (11.29)	80.23 \pm 8.47
统计量值	$t=1.109$	$\chi^2=1.910$	$\chi^2=0.072$	$\chi^2=0.066$	$t=6.461$
P值	0.272	0.167	0.788	0.797	< 0.001
组别	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	腰围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	腰臀比 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	CAP ($\bar{x} \pm s$, dB/m)	FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
生活干预组($n=129$)					
非肥胖组($n=36$)	22.74 \pm 1.56	85.35 \pm 5.96	0.82 \pm 0.21	292.74 \pm 46.26	5.49 \pm 1.44
肥胖组($n=93$)	27.73 \pm 2.58	99.15 \pm 8.28	0.92 \pm 0.26	306.58 \pm 54.43	5.58 \pm 1.68
统计量值	$t=10.847$	$t=9.118$	$t=2.061$	$t=1.348$	$t=0.287$
P值	< 0.001	< 0.001	0.041	0.180	0.777
生活干预+水飞蓟宾组($n=155$)					
非肥胖组($n=31$)	22.81 \pm 1.50	89.56 \pm 6.48	0.81 \pm 0.27	316.87 \pm 59.62	5.89 \pm 1.35
肥胖组($n=124$)	28.43 \pm 3.31	101.19 \pm 9.33	0.94 \pm 0.21	323.58 \pm 73.51	6.14 \pm 1.79
统计量值	$t=8.708$	$t=5.831$	$t=2.215$	$t=0.471$	$t=0.637$
P值	< 0.001	< 0.001	0.030	0.639	0.526
组别	HOME-IR [M (p25, p75)]	糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, %)	总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL ($\bar{x} \pm s$, g/L)	LDL ($\bar{x} \pm s$, g/L)
生活干预组($n=129$)					
非肥胖组($n=36$)	2.18 (0.96, 3.41)	5.77 \pm 1.04	5.25 \pm 1.05	1.38 \pm 0.42	3.27 \pm 1.02
肥胖组($n=93$)	2.38 (1.27, 4.41)	5.89 \pm 1.48	5.26 \pm 1.22	1.39 \pm 0.39	3.26 \pm 0.88
统计量值	$z=0.826$	$t=0.445$	$t=0.043$	$t=0.128$	$t=0.058$
P值	0.528	0.657	0.966	0.899	0.954
生活干预+水飞蓟宾组($n=155$)					
非肥胖组($n=31$)	3.72 (1.55, 6.22)	5.80 \pm 1.04	5.46 \pm 1.73	1.37 \pm 0.43	3.26 \pm 1.14
肥胖组($n=124$)	4.11 (1.84, 7.15)	5.91 \pm 1.18	5.58 \pm 1.82	1.38 \pm 0.56	3.14 \pm 0.74
统计量值	$z=2.112$	0.402	0.275	0.081	0.717
P值	0.217	0.689	0.784	0.936	0.475
组别	TG [M (p25, p75)], mmol/L]	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	
生活干预组($n=129$)					
非肥胖组($n=36$)	1.5 (1.1, 2.3)	44.73 \pm 19.32	25.67 \pm 12.11	63.32 \pm 28.74	
肥胖组($n=93$)	1.7 (1.2, 2.2)	43.96 \pm 25.63	25.98 \pm 10.45	67.73 \pm 19.14	
统计量值	$z=0.682$	$t=0.163$	$t=0.144$	$t=1.012$	
P值	0.583	0.871	0.885	0.314	
生活干预+水飞蓟宾组($n=155$)					
非肥胖组($n=31$)	1.5 (1.2, 1.9)	71.85 \pm 21.94	26.92 \pm 13.51	66.15 \pm 20.92	
肥胖组($n=124$)	1.8 (1.1, 2.6)	73.29 \pm 22.41	28.84 \pm 15.37	68.55 \pm 21.26	
统计量值	$z=1.167$	$t=0.265$	$t=0.539$	$t=0.464$	
P值	0.417	0.792	0.592	0.644	

注: ①两组非肥胖组相比, 年龄 $t=0.330$, $P=0.743$; 男性 $\chi^2=1.236$, $P=0.266$; 高血压 $\chi^2=0.388$, $P=0.533$; 糖尿病 $\chi^2=1.413$, $P=0.235$; 体质量 $t=0.116$, $P=0.908$; BMI $t=0.186$, $P=0.853$; 腰围 $t=2.769$, $P=0.007$; 腰臀比 $t=0.170$, $P=0.885$; CAP $t=1.864$, $P=0.067$; FBG $t=1.167$, $P=0.248$; HOME-IR $z=4.524$, $P=0.041$; 糖化血红蛋白 $t=0.118$, $P=0.907$; 总胆固醇 $t=0.610$, $P=0.544$; HDL $t=0.096$, $P=0.924$; LDL $t=0.038$, $P=0.970$; TG $z=0.365$, $P=0.726$; ALT $t=5.831$, $P<0.001$; AST $t=0.399$, $P=0.691$; ALP $t=0.454$, $P=0.651$

②两组肥胖组相比, 年龄 $t=0.794$, $P=0.428$; 男性 $\chi^2=1.835$, $P=0.176$; 高血压 $\chi^2=0.157$, $P=0.692$; 糖尿病 $\chi^2=1.487$, $P=0.223$; 体质量 $t=0.414$, $P=0.680$; BMI $t=1.690$, $P=0.092$; 腰围 $t=1.672$, $P=0.096$; 腰臀比 $t=0.627$, $P=0.532$; CAP $t=1.877$, $P=0.062$; FBG $t=2.234$, $P=0.020$; HOME-IR $z=5.024$, $P=0.029$; 糖化血红蛋白 $t=0.111$, $P=0.912$; 总胆固醇 $t=1.466$, $P=0.144$; HDL $t=0.147$, $P=0.883$; LDL $t=1.090$, $P=0.277$; TG $z=0.563$, $P=0.633$; ALT $t=8.968$, $P<0.001$; AST $t=1.546$, $P=0.124$; ALP $t=0.293$, $P=0.770$

无论肥胖组还是非肥胖组,生活干预+水飞蓟宾组较生活干预组患者体质量降低百分比更多,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2、图1。

3 讨论

随着肥胖人数的增加,NAFLD发病率也逐渐增加,对于NAFLD患者的不良生活方式干预研究也

表2 284例NAFLD患者治疗3个月效果比较[M(p25, p75)]

组别	ALT改变值[M(p25, p75), U/L]	AST改变值[M(p25, p75), U/L]	CAP改变值($\bar{x} \pm s$, dB/m)	体质量改变值[M(p25, p75), kg]	HOME-IR改变值[M(p25, p75)]
生活干预组($n = 129$)					
非肥胖组($n = 36$)	-6(-4, -9)	-4(-2, -7)	-17.03 \pm 11.08	-1.1(-1.7, -0.8)	-1.03(-2.54, -0.50)
肥胖组($n = 93$)	-8(-7, -17)	-5(-3, -8)	-21.2 \pm 14.75	-1.3(-2.5, -1.0)	-0.97(-1.85, -0.46)
统计量值	$z = 0.113$	$z = 0.278$	$t = 0.532$	$z = 0.116$	$z = 0.252$
P值	0.864	0.771	0.647	0.862	0.785
生活干预+水飞蓟宾组($n = 155$)					
非肥胖组($n = 31$)	-26(-14, -35)	-4(-2, -6)	-32.55 \pm 17.94	-1.5(-2.3, -1.2)	-1.95(-2.94, -1.16)
肥胖组($n = 124$)	-28(-19, -41)	-5(-4, 7)	-38.94 \pm 16.97	-1.7(-3.6, -1.1)	-2.12(-3.34, -1.29)
统计量值	$z = 0.035$	$z = 0.232$	$z = 0.299$	$z = 0.078$	$z = 1.003$
P值	0.912	0.796	0.760	0.885	0.467
组别	FBG改变值[M(p25, p75), mmol/L]	TC改变值[M(p25, p75), mmol/L]	HDL改变值[M(p25, p75), mmol/L]	LDL改变值[M(p25, p75), mmol/L]	TG改变值[M(p25, p75), mmol/L]
生活干预组($n = 129$)					
非肥胖组($n = 36$)	-0.34(-0.26, -0.81)	-0.54(-1.07, -0.23)	0.03(-0.15, 0.22)	-0.34(-0.59, 0.72)	-0.67(-1.37, 1.32)
肥胖组($n = 93$)	-0.41(-0.25, -0.76)	-0.57(-0.97, -0.32)	0.19(-0.21, 0.42)	-0.36(-0.53, 0.68)	-0.46(-0.65, 1.43)
统计量值	$z = 0.748$	$z = 0.180$	$z = 6.301$	$z = 0.108$	$z = 0.598$
P值	0.557	0.825	0.012	0.867	0.618
生活干预+水飞蓟宾组($n = 155$)					
非肥胖组($n = 31$)	-0.78(-1.73, -0.46)	-0.52(-0.94, -0.31)	0.04(-0.18, 0.24)	-0.37(-0.81, 0.40)	-0.55(-0.2, -0.8)
肥胖组($n = 124$)	-0.82(-1.68, -0.65)	-0.61(-1.08, -0.28)	0.18(-0.23, 0.44)	-0.42(-0.15, -0.61)	-0.63(-0.2, -0.8)
统计量值	$z = 0.399$	$z = 0.677$	$z = 5.298$	$z = 1.306$	$z = 0.655$
P值	0.709	0.585	0.024	0.379	0.594

注:①两组非肥胖组相比,ALT改变值 $z = 5.183$, $P = 0.026$;AST改变值 $z = 0.100$, $P = 0.872$;CAP改变值 $t = 5.360$, $P = 0.023$;体质量改变值 $z = 5.025$, $P = 0.029$;HOME-IR改变值 $z = 6.565$, $P = 0.010$;FBG改变值 $z = 7.304$, $P = 0.006$;TC改变值 $z = 0.289$, $P = 0.765$;HDL改变值 $z = 0.194$, $P = 0.817$;LDL改变值 $z = 0.430$, $P = 0.694$;TG改变值 $z = 0.985$, $P = 0.473$

②两组肥胖组相比,ALT改变值 $z = 4.672$, $P = 0.037$;AST改变值 $z = 0.108$, $P = 0.867$;CAP改变值 $t = 5.885$, $P = 0.016$;体质量改变值 $z = 4.753$, $P = 0.035$;HOME-IR改变值 $z = 6.186$, $P = 0.013$;FBG改变值 $z = 6.718$, $P = 0.009$;TC改变值 $z = 0.523$, $P = 0.651$;HDL改变值 $z = 0.314$, $P = 0.752$;LDL改变值 $z = 0.761$, $P = 0.552$;TG改变值 $z = 1.360$, $P = 0.365$

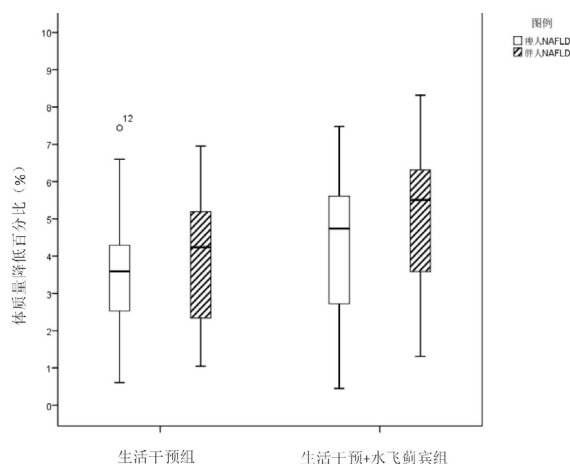


图1 两组患者治疗3个月后体质量变化

逐渐成熟,通过调整患者的饮食结构和生活方式可改善其糖代谢和脂代谢,降低体质量,改善胰岛素抵抗^[7,8]。近年来对于低升糖指数(GI指数)食物的作用研究较多^[9],以全麦面包、谷物及蔬菜为主的地中海饮食模式可改善胰岛素抵抗已被认可^[9,10]。然而临床中常发现约10%~20% NAFLD患者的BMI并未升高^[11],即常说的非肥胖NAFLD患者。既往关于生活干预可改善NAFLD患者病情的研究大多是基于肥胖群体得出的,根据2018版的NAFLD指南,生活方式干预是治疗NAFLD的首要治疗方式。但目前为止在国内除香港地区外,仍缺少生活方式干预治疗NAFLD效果的研究。因此本研究观察了真实世界中肥胖和非肥胖NAFLD患者在单纯生活方式改善和在生活方式改善基础上使用药物治疗的短时间内的病情变化,并重点以患者体质量变化作为观察的切入点。

根据世界卫生组织规定,BMI > 35 kg/m²为病态性肥胖,常规治疗方法通常效果欠佳,故本研究排除了该部分人群。尽管从纳入的患者例数上看,两组差距较小,但考虑到有许多NAFLD患者因无症状或本身对NAFLD认识不足而未就诊,可能造成研究数据纳入偏倚。NAFLD患者中约25%为NASH^[12],因此真实世界中需进行生活干预的患者比例远不止本研究数据所体现的比例。同时,本研究纳入的患者中肥胖NAFLD患者较非肥胖患者中女性所占比例高,与其他研究结果存在差异,这可能与50~55岁前男性患者比例高,而55岁后女性所占比例更高有关^[13]。因此对于患有2型糖尿病的肥胖中老年女性更应关注其肝脏脂肪变程度^[14]。对于非肥胖NAFLD患者,在追问其详细病史时发现,均有近期体质量或腰围的突然增加,这也更加说明NAFLD患者发病过程中体质量变化以及体内脂肪的分布状态比体质量和体脂含量更重要^[15,16]。

NAFLD的治疗并非以降低ALT为目标,临床治疗过程中应更多关注肝脏脂肪变的改善程度和胰岛素抵抗改善程度。临床中可用于治疗NAFLD的药物较多^[17],水飞蓟宾作为一种植物提取物,可通过NF- κ B和PPAR γ 等多种细胞因子改善肝脏脂质代谢^[18,19]。本研究表明,在生活干预的基础上加用水飞蓟宾制剂治疗后,多数患者的体质量降低程度、ALT、AST及胰岛素抵抗水平改善程度均优于单纯生活干预组。指南中推荐应用抗氧化类保肝药物治疗至少要达1年以上,这与肝脏组织学恢复较慢有一定相关性。因此,对于已出现NASH的肝炎患者应尽早使用水飞蓟宾等保肝药物治疗。

NAFLD患者发生NASH时有约20%患者的ALT并不升高,而事实上血清ALT正常并不意味着无肝组织炎症的发生,而ALT增高也未必是NASH^[3]。因此,我们在研究分组上只分析不同干预方式对患者的治疗效果和体质量的影响,而未根据ALT水平进行不同亚组的分析。研究表明,约60% NAFLD患者可通过改善生活方式使疾病缓解^[20],体质量降低>5%,患者肝脏组织学NAS评分可显著降低^[21],体质量下降7%~9%可减轻炎症和肝细胞损伤,尤其患者体质量减少>10%且维持1年以上,50%以上NAFLD或NASH患者能够实现肝脏脂肪变消退及肝纤维化的改善^[22]。尽管多数患者已知晓控制体质量的重要性,但治疗3个月对患者访视时发现,体质量下降10%以上者较少,尤其对于单纯生活干预组的患者,体质量下降百分比中位数仅为3.64%,下降10%以上者为0;而生活干预+水飞蓟宾治疗组患者整体体质量降低分布更加分散,这可能与观察时间较短有关,另一方面也提示了即使在生活干预基础上加用药物干预仍无法较好控制体质量。中国香港一项随访6年的研究中也发现,尽管患者在6~12个月时体质量下降程度最大,但在1~2年后又恢复到了近似基线水平^[23]。本研究中同样发现,部分患者在入组1个月时体质量降低而在3个月时又反弹,因此NAFLD患者体质量控制的持续性和连贯性仍是一个难题^[24],这也与临床医生及普通群众对NAFLD疾病的重视程度不足有一定关系^[25]。

体质量下降或反弹是多种因素综合作用的结果,研究过程中我们发现,对门诊患者的饮食结构、运动强度及作息方式仅能提供建议和指导,很难完全实现对患者生活方式的长期定量评价和追踪检测。本研究存在以下几点不足:①出于伦理学考虑,仅观察了3个月的效果对比,无法对所有患者进行持续生活干预而不进行药物治疗,因此无法得出仅生活干预降低体质量程度与NAFLD患者疾病改善的量效关系,而且未对药物作用的具体机制进行探究;②受患者数量限制,并未再进一步针对不同脂肪变程度、不同性别等进行分层研究;③对于NAFLD的诊断缺少肝脏病理学诊断。即便如此,本研究结果对进一步研究也提供了一定理论依据。

综上所述,生活干预+水飞蓟宾治疗组较单纯生活干预组患者体质量降低更多,肝功能和脂肪变改善程度更好。NAFLD患者对生活干预的长期治疗的效果,如何维持降低后的体质量仍是一个挑战。同时应让更多目标人群正确认识NAFLD,注

意调整生活方式,避免进展到NASH和NAFLD相关肝硬化。

参考文献

- [1] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 862-873.
- [2] 牛海艳, 李海, 丁玉平. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(2): 433-437.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
- [4] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 829-846.
- [5] Wattacheril J, Sanyal AJ. Lean NAFLD: an underrecognized outlier[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2016, 15(2): 134-139.
- [6] 中华医学会内分泌学会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(9): 711-717.
- [7] Doycheva I, Watt KD, Alkhoury N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: the next frontier in the epidemic[J]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 2100-2109.
- [8] Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28 (Supplement 4): 81-87.
- [9] 王家瑜, 王桦, 葛亮, 等. 老年女性中心性肥胖低升糖指数饮食的减重作用[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5): 1189-1191.
- [10] Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5): 1417-1427.
- [11] 孟昱林, 张海艳, 宋宝国, 等. 唐山市体检人群脂肪肝患病率调查分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2376-2380.
- [12] Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 54-64.
- [13] 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.
- [14] 江依勇, 刘丽. 非酒精性脂肪肝治疗进展研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(1): 127-128.
- [15] 陆伦根, 茅益民. 非酒精性脂肪性肝炎的病因和发病机制[J]. *肝脏*, 2001, 6(3): 188-189.
- [16] Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 133-140.
- [17] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(7): 908-922.
- [18] Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and chronic liver disease: a marriage of many years[J]. *Molecules*, 2017, 22(2): pii: E191.
- [19] 王宇, 贾继东. 水飞蓟素的抗肝脏纤维化作用及其机制[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(17): 1219-1221.
- [20] Clemente MG, Mandato C, Poeta M, et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36): 8078-8093.
- [21] Alkhoury N, Poordad F, Lawitz E. Management of nonalcoholic fatty liver disease: Lessons learned from type 2 diabetes[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(7): 778-785.
- [22] Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, et al. Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1835-1848.
- [23] Wong WS, Chan SM, Wong LH, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 536-542.
- [24] 刘玉凤, 谢雯. 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)*, 2016, 8(1): 26-28.
- [25] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的研究现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(7): 999-1001

收稿日期: 2018-10-07

常越, 刘沁雨, 杨梅, 等. 生活干预和水飞蓟宾治疗对非酒精性脂肪性肝病患者治疗效果及体质量的影响[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(2): 48-53.