

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.045

非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展

胡水清 张 玫[△] 牛小羽 孙立东 和 芳

(首都医科大学宣武医院消化科 北京 100053)

摘要:非酒精性脂肪性肝病已日渐成为目前慢性肝病的主要病因,其与肥胖、2型糖尿病和代谢综合征等疾病密切相关,疾病谱主要包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化。早期诊断和及时治疗可望减轻 NAFLD 患者肝炎的严重程度并延缓肝纤维化的进展,减少并发症的出现。目前认为其发病与胰岛素抵抗、氧化应激及脂质过氧化和肠道菌群失调等因素有关。通过饮食调整和适当运动而减轻体重被认为是最基础的治疗措施,但单纯依靠减肥治疗脂肪性肝病(FLD)的效果并不理想,药物在脂肪性肝炎防治中的作用同样不可忽视。目前没有根治这一疾病的特效药物,单纯针对某一发病机制的药物亦难以治愈 NAFLD 这种复杂的疾病,本文主要从改善胰岛素抵抗、降脂、保肝抗炎及改善肠道菌群等四方面介绍一下本病的药物治疗进展。提倡改变生活方式的非药物治疗与药物干预治疗紧密结合,以取得最理想的治疗效果。

关键词:脂肪性肝病;脂肪性肝炎;非酒精性;药物治疗

中图分类号:R575.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)11-2176-04

Progress of Drug Therapy of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

HU Shui-qing, ZHANG Mei[△], NIU Xiao-yu, SUN Li-dong, HE Fang

(Gastroenterology Department of Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China)

ABSTRACT: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been increasingly recognized as the most common cause of chronic liver disease. It is associated with obesity, type 2 diabetes mellitus (DM) and metabolic syndrome. Its spectrum of disease includes steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis. Diagnosis earlier and prompt treatment can reduce the severity of NAFLD, delay the progress of liver fibrosis and reduce the incidence of complications. The Pathogenesis includes insulin resistance, oxidative stress agents, the intestinal flora and so on. Appropriate exercise and weight loss are the basic treatment, but drugs can't be ignored in the treatment of steatohepatitis. Currently there is no very effective drugs for this disease, drugs only for one kind of pathogenesis can not cure NAFLD. We mainly report the drug therapy of NAFLD, including four aspects: improving insulin resistant, reducing lipid, applying liver-protective agents and keeping balance in gut microbiota.

Key words: Fatty liver disease; Steatohepatitis; Nonalcoholic; Drug therapy

Chinese Library Classification: R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2176-04

前言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感密切相关的代谢性疾病,其疾病谱包括单纯性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化和肝细胞癌^[1]。目前已成为肝脏损伤的重要原因之一,同时还和肥胖、2型糖尿病、冠心病及脑血管疾病等密切相关。早期诊断和早期治疗可减轻患者肝脏损害的严重程度,延缓肝纤维化的进展,减少并发症的出现^[1]。胰岛素抵抗和氧化应激及脂质过氧化是本病最重要的发病机制。通过饮食调整和适当运动而实现缓慢减轻体重、改善胰岛素抵抗,被认为是最基础的治疗措施。但单纯依靠减肥治疗脂肪性肝病(FLD)的效果并不理想,药物在脂肪性肝炎治疗中的作用同样不可忽视。目前对于 NAFLD 尚无公认的特效药物,本文主要从改善胰岛素抵抗、降脂、保肝抗炎及改善肠道菌群等方面予以介绍。

1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗在非酒精性脂肪性肝病的发病中起着重要的作用,胰岛素增敏剂可有效改善胰岛素抵抗,主要包括二甲双胍和噻唑烷二酮类药物。我国指南强调在以下情况之一者即可考虑使用这类药物:合并 2 型糖尿病、糖耐量异常、空腹血糖增高以及内脏性肥胖者^[2]。

关于二甲双胍,研究表明其能明显增强外周组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗。意大利曾进行一项针对不伴有糖尿病的非酒精性脂肪性肝病治疗的随机对照试验,分为三组,二甲双胍治疗组(2 克/天, N=55),维生素 E 治疗组(800 IU/天, n=28)及饮食控制组(n=27),疗程 12 个月。与维生素 E 治疗组及饮食控制组比较,二甲双胍组在肝功能改善程度及改善胰岛素抵抗方面均明显优于其它两组(p<0.00)^[3]。Uygun A 等亦有研究证实,36 例患者随机分为两组,一组予以二甲双胍 850mg 每天 2 次,饮食运动减肥组为对照组,与对照组相比,6 个月后患者肝脏炎症活动度得到改善,胰岛素抵抗程度减轻^[4]。但目前研究多为小样本对照试验,故该药用于 NAFLD 治疗的有效性和安全性需进一步大规模的、随机双盲临床研究以证实。

作者简介:胡水清(1972-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:慢性肝病的研究

[△]通讯作者:张玫, Email: wangrongxin@sina.com

(收稿日期:2013-09-12 接受日期:2013-10-11)

噻唑烷二酮类药物(TZD)为胰岛素增敏剂,目前认为其作用机制为可活化过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ),同时还可降低脂肪细胞游离脂肪酸(FFA)和肿瘤坏死因子(TNF- α)的释放,增加葡萄糖的利用,提高胰岛素的敏感性。最早上市的曲格列酮因发生致死性的肝毒性已经撤出市场。目前此类药物治疗NAFLD的作用机制、安全性以及长期疗效等依旧是研究的热点^[5,6]。

国外有学者荟萃分析了噻唑烷二酮类药物治疗NASH的相关文章,累计489例NASH的RCT纳入分析,这些研究表明噻唑烷二酮类药物可以轻度改善包括纤维化和气球样变在内的肝组织学参数,显著增加体重为其不良反应^[7]。菲律宾综合医院亦有学者统计了截止到2010年5月关于此类药物治疗NASH与安慰剂或者饮食运动对照的论文,共有5篇(约568例患者)入选,结果显示,TZD可以明显改善肝脏脂肪变性及肝脏纤维化,但其最佳的剂量和疗程还需要进一步的研究^[8]。关于噻唑烷二酮类药物,至今尚缺乏长期治疗NASH及其对患者远期预后的资料。2012年美国肝病学会起草的《非酒精性脂肪肝的诊疗指南》中提出:皮格列酮可用于肝活检证实的NASH患者,但长期应用的效果和安全性尚待明确^[9]。

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻断剂(ARB)不仅是降压药物,还可通过活化PPAR- γ 缓解胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。日本曾有学者进行一项研究,评估血管紧张素II受体阻滞剂-替米沙坦和奥美沙坦对NAFLD、慢性丙型肝炎的治疗作用,结果显示,患者胰岛素抵抗和血清ALT水平均明显改善,且替米沙坦组效果更佳。认为该类药物治疗在提高胰岛素的敏感性及肝脏的保护方面起着一定的作用^[10]。

2 降脂治疗

目前常用的降脂药物包括他汀类和贝特类药物等。但该药在非酒精性脂肪性肝病中的应用仍存在争议。因为降脂药物在降低血脂的同时也会使血脂集中于肝脏代谢,还可促进脂质在肝内蓄积,进一步损害肝脏功能。

AASLD会上一项研究认为他汀类药物的安全性不容忽视,尤其在强化降脂治疗患者,在报道的138例急性肝衰竭患者中有10例由他汀所致^[11]。但亚太指南及美国脂质研究协会则认为NAFLD患者使用他汀类药物安全,血清ALT明显增高的发生率仅0.1%,急性肝衰竭则仅为百万分之一,故无需加强肝酶检测^[12]。

针对以上情况,我国指南明确提出:对于经基础治疗和(或)应用减肥降糖药物3-6个月以上,仍呈混合性高脂血症或高脂血症合并2个以上危险因素者,应考虑加用贝特类、他汀类等调脂药物,以延缓动脉硬化进程及减少心脑血管事件的发生,但应注意肝功能的监测^[1]。

3 保肝治疗

对于保肝抗炎药物在NAFLD防治中的作用和地位,至今仍有争议^[1]。

维生素E具有抗脂质过氧化作用,Lavine等曾对平均年龄12.4岁的11名诊断为NASH的肥胖儿童予以维生素E 400IU-1200IU/d治疗,3个月后患者ALT、AST及ALP恢复正

常,但B超:肝脏的影像学无明显改善^[13]。美国学者亦有研究将维生素E 800mg/d用于治疗不伴糖尿病的NASH患者,疗程2年,结果显示患者的肝功能及肝组织脂肪变和炎症显著改善,但停药后降低的转氨酶很快反弹^[14]。目前AASLD会上提出维生素E可作为无糖尿病的NASH成人的治疗药物,但还不能推荐用于治疗合并糖尿病的NASH、没有肝活检的资料的NAFLD、NASH相关肝硬化或隐匿性肝硬化^[9]。

熊去氧胆酸(UDCA)通过降低胆汁中疏水性胆汁酸的比例而改善氧应激、保护肝细胞。但目前对这一药物治疗观点出现很大分歧。Ratziu等对126例经肝活检组织检查证实且有肝酶增高的NASH患者予以1年的高剂量UDCA(28~35mg·kg⁻¹·d⁻¹)的治疗,结果显示:肝功能、血糖及胰岛素抵抗指标显著改善,所有患者无严重不良事件报告^[15]。但是最近德国Leuschner进行了一项为期18个月的高剂量(23-28mg·kg⁻¹·d⁻¹)UDCA治疗NASH的前瞻性、随机、安慰剂对照的多中心临床试验,结果显示,高剂量UDCA对NASH的治疗效果并不优于安慰剂和低剂量治疗,仅少部分人治疗有效,并且大剂量UDCA的安全性引人关注^[16]。2012年AASLD会上提出不推荐应用熊去氧胆酸治疗NAFLD或NASH^[9]。

己酮可可碱(PTX)能够拮抗肿瘤坏死因子(TNF- α),使肝细胞的结构、功能得到改善;同时还可增加谷胱甘肽过氧化物酶的作用提高谷胱甘肽的含量,促使氧化和抗氧化机制恢复平衡。Zein等在2011年进行了一项随机对照研究,观察己酮可可碱(PTX)对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)组织学特征的影响。对照组29例,治疗组(己酮可可碱400mg·tid)26例,疗程1年。结果显示,与对照组比较,治疗组肝脂肪变(P<0.00)、小叶内炎症(P=0.02)显著改善,肝纤维化亦有所好转,但无显著性差异(P=0.17),但气球样变改善不明显。两组患者不良反应相似。提示己酮可可碱耐受性良好,能改善NASH的部分组织学特征^[17]。

在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的发病中,肝细胞凋亡的程度与疾病严重程度密切相关。选择性的半胱氨酸天冬氨酸酶(caspase)抑制剂(GS-9450)通过减少肝细胞凋亡可有助于改善NASH病情。法国学者将124例经活检证实的NASH患者随机分为安慰剂组,不同剂量GS-9450组(分别给予1.5、10、40mg, qd),从基线与4周末ALT水平,AST水平和caspase-3的裂解细胞角蛋白(CK)-18片段进行评估。结果显示:GS-9450可显著降低NASH患者血清ALT水平(P<0.00),血清CK-18片段及AST均有不同程度的下降,但无显著性差异;试验中未见不良反应出现。选择性半胱氨酸天冬氨酸酶抑制剂可能是一种很有前途的NASH治疗用药^[18]。

迄今还未找到治疗NAFLD的特效药物,我国新版指南明确提出在基础治疗的前提下,保肝抗炎药物主要用于以下情况:(1)肝组织学确诊的NASH患者;(2)临床特征、实验室改变以及影像学检查等提示可能存在明显肝损伤和(或)进展性肝纤维化者;(3)拟用其他药物因有可能诱发肝损伤而影响基础治疗方案实施者,或基础治疗过程中出现血清转氨酶增高者;(4)合并嗜肝病毒现症感染或其他肝病者。选用1~2种保肝药物,疗程半年至1年以上,或在转氨酶恢复正常后若干时间再停药。目前生化检测标志不能敏感和全面地反映和评判肝损害程度,因此界定保肝药物的疗程非常困难^[1]。

4 改变肠道菌群增殖

近年来越来越多的国内外学者提出了“肝-肠轴”概念,肠源性物质通过门静脉进入体内,作为门静脉首先通过的器官-肝脏,其与肠道微生态在解剖和功能上有着密切联系。有部分国内外实验研究表明,肠道菌群结构改变、小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)以及肠源性内毒素血症在NAFLD的发生发展中起重要作用,而恢复肠道微生态平衡则可能防治NAFLD^[18]。

Abu-Shanab等学者比较NASH患者(18例)与正常对照组(16例)乳果糖呼气试验的结果,发现NASH组SIBO的患病率(77.78%)明显高于对照组(31.25%),差异有显著性意义($P < 0.00$)^[19]。国内学者范建高等通过实验研究显示,给高脂饮食诱导的NASH大鼠口服乳果糖或庆大霉素,可明显改善大鼠血清转氨酶和肝细胞炎症^[20]。关于益生菌在NAFLD治疗中的作用,国外有研究报道,将小鼠分为两组,实验组予以亚油酸联合短双歧杆菌口服,对照组仅服用亚油酸,8-10周后,与对照组比较,实验组肝脏及脂肪组织中总胆固醇与多不饱和脂肪酸含量明显增多;TNF- α 及干扰素 γ 的含量下降,故而提出益生菌可以改变宿主脂肪酸的构成,减轻肝损害的理论^[21]。但尽管目前部分研究发现服用益生菌有改善NAFLD或NASH患者肝功能指标、减轻脂质过氧化作用,但是真正的随机临床对照试验却罕见,因而疗效仍存在争议^[22,23]。

近年来肠道微生态在NAFLD发病机制中的作用越来越受到人们的重视,2012年欧洲肝病学会国际肝病会议上亦提出肠道菌群失调是导致NAFLD炎症发生的重要机制之一^[24]。

5 结论

NAFLD与肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病等疾病密切相关,目前尚无治疗这一疾病的特效药物。新版指南提出治疗NAFLD的首要目标为改善胰岛素抵抗,防治代谢综合征及其相关终末期器官病变;次要目标为减少肝脏脂肪沉积并避免因“二次打击”而导致NASH和肝功能失代偿,NASH患者则需阻止肝病进展,减少或防止肝硬化、肝癌的出现^[1]。单纯针对某一发病机制的治疗恐难以实现这一主旨,治疗原则重在预防,早期干预、长期治疗,并根据患者具体病情制定个体化综合方案。因此应改变生活方式的非药物治疗与药物干预治疗紧密结合,以取得最理想的治疗效果,达到预期的治疗目标。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2010,19(6):483-487
- The Chinese National Work-shop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of nonalcoholic fatty liver disease: an updated and revised edition [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology,2010,19(6):483-487 (In Chinese)
- [2] 施军平,范建高.国内外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的异同及解读[J]. 中国实用内科杂志,2009,29(5):410-412
- Shi Jun-ping, Fan Jian-gao. Understanding and explanation on

- Chinese and overseas guidelines of the diagnosis and treatment in the nonalcoholic fatty liver disease. [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine,2009,29(5):410-412(In Chinese)
- [3] Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(5): 1082-1090
- [4] Uygun A, Kadayifci A, Isik At, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(5):537-544
- [5] Vuppalanchi R,Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis:selected practical issues in their evaluation and management[J].Hepatology,2009,49(2):306-317
- [6] Loomba R,Sirlin CB,Schwimmer JB,et al.Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology,2009,50 (4): 1282-1293
- [7] 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
- [8] Razon-Gonzalez Evb,Ong J, De Lusong MA, et al. Thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis: a META-analysis. Presented at 18th United European Gastroenterology Week, 23~27,October 2010, Barcelona, Spain
- [9] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. Hepatology, 2012,55 (6): 2005-2023
- [10] Enjoji M, Kotch K, Kato M, et al. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: a pilot study [J]. Int J Mol Med, 2008, 22(4): 521-527
- [11] 施军平, 范建高.2009年非酒精性脂肪性肝病临床研究进展回顾[J].实用肝脏病杂志,2010,13(1):1-3
- Shi Jun-ping, Fan Jian-gao. Review of research progress of nonalcoholic fatty liver disease in 2009 [J]. Journal of Clinical Hepatology,2010,13(1):1-3(In Chinese)
- [12] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study[J]. J Pediatr, 2000,136(6):734-738
- [13] 范建高.非酒精性脂肪性肝病的保肝药物治疗[J].中国医学前沿杂志(电子版),2010,2(4):37-39
- Fan Jian-gao. The hepatoprotective drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease [J].Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2010, 2(4):37-39(In Chinese)
- [14] Ratzu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatol, 2011,54:1011-1019
- [15] 段晓燕,范建高.2010欧洲肝病年会非酒精性脂肪肝纪要(临床研究部分)[J].临床肝胆病杂志,2010,26(3):244-246
- Duan Xiao-yan, Fan Jian-gao. Minutes of nonalcoholic fatty liver disease in United European Gastroenterology Week in 2010 (clinical research part) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2010, 26 (3):

- 244-246(In Chinese)
- [16] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxify line improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1610-1619
- [17] Ratzliff V, Sheikh MY, Sanyal AJ, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of GS-9450 in subjects with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2):419-428
- [18] 曹毅, 沈峰, 徐雷鸣, 等. 肠道菌群和内毒素血症与非酒精性脂肪性肝病[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(2):163-165
- Cao Yi, Shen Feng, Xu Lei-ming, et al. The relationship between intestinal flora and endotoxemia and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2012, 15(2):163-165(In Chinese)
- [19] Shanab AA, Scully P, Crosbie O, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(5):1524-1534
- [20] Fan JG, Xu AJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model [J]. *World J Gastroentero*, 2005, 11(32):5053-5056
- [21] Wall R, Ross RP, Shanahan F, et al. Metabolic activity of the enteric microbiota influences the fatty acid composition of murine and porcine liver and adipose tissues [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 (5) : 1393-1401
- [22] Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, et al. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (1):CD005165
- [23] 毛贵元, 蔡光明. 脂肪肝的治疗及研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22, (22) :2089-2091
- Mao Gui-yuan, Cai Guang-ming. Progress of treatment and research of fatty liver disease [J]. *China Pharmacy*, 2011, 22, (22): 2089-2091(In Chinese)
- [24] 施军平. 2012 年欧洲肝病学会国际肝病会议非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4(7) :29-32
- Shi Jun-ping. Research progress of nonalcoholic fatty liver disease in EASL in 2012 [J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version)*, 2012, 4(7):29-32(In Chinese)
-
- (上接第 2182 页)
- [23] Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prey*, 1999, 8:901
- [24] Arai T, Miyoshi Y, Kim SJ, et al. Association of GSTP1 expression with resistance to docetaxel and paclitaxel in human breast cancers[J]. *EJSO*, 2008, 34(7) : 734
- [25] DeLoia JA, Zamboni WC, Jones JM, et al. Expression and activity of taxane-metabolizing enzymes in ovarian tumors [J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 108(2):355
- [26] Huang Z, Fasco MJ, Figge HL, et al. Expression of cytochromes P450 in human breast tissue and tumors [J]. *Drug Metab Dispos*, 1996, 24 (8) :899
- [27] Miyoshi Y, Ando A, Takamura Y, et al. Prediction of response to docetaxel by CYP3A4 mRNA expression in breast cancer tissues [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(1):129
- [28] 程梅, 赵建华, 唐金海, 等. 细胞色素 P450 3A4 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(10):1554-1557
- Cheng Mei, Zhao Jian-hua, Tang Jin-hai, et al. Cytochrome P450 3A4 expression in breast cancer tissue and its clinical significance [J]. *China laboratory diagnostics*, 2010, 14(10): 1554-1557
- [29] 李筠竹, 张振华, 李旭. 细胞色素 P450 同工酶 2C9 和 3A4 基因多态性及其功能意义 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2011, 38 (4): 261-264
- Li Jun-zhu, Zhang Zhen-hua, Li Xu. Cytochrome P450 isoenzyme 2C9 and 3A4 gene polymorphism and its functional meaning [J]. *International journal of infectious disease epidemiology*, 2011, 38(4): 261-264