

非酒精性脂肪性肝病治疗药物的循证评价*

【作者】 朱风尚 杨长青 陈锡美

同济大学附属同济医院消化科 (上海 200065)

【摘要】 目前非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 治疗方法众多, 疗效评价不一。本文结合临床研究从循证医学角度评述治疗 NAFLD 的方法和药物, 以提高临床对 NAFLD 的治疗水平。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素增敏药; 他汀类药物; 循证医学

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2010) -05-0033-05

脂肪性肝病 (FLD) 系由多种疾病和病因引起的以肝细胞脂肪变性和脂肪储积过多为主要表现的临床病理综合征。FLD 分为酒精性和非酒精性脂肪性肝病 2 类, 前者与酒精过量摄入有关, 后者与胰岛素抵抗 (IR) 有关, 常伴代谢综合征的其他组分, 如肥胖和高脂血症等。非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪性肝硬化和肝癌 4 大类疾病谱。目前尚无普遍适用的治疗 NAFLD 的特效药物, 生活方式干预 (lifestyle intervention) 即减肥或控制体重, 有效的体育锻炼及基于改善胰岛素抵抗 (IR)、减轻肝脏炎症和纤维化的

药物治疗是主要措施。

循证医学 (evidence based medicine, EBM) 是遵循科学证据的临床医学。它提倡将临床医师个人的临床实践经验与客观的科学研究证据结合起来, 将最正确、最安全有效的治疗和最精确的预后估计服务于每位患者。传统医学以经验医学为主, 而循证医学强调任何医疗决策应建立在最佳科学研究证据基础上。NAFLD 治疗方法循证评价如何, 如何指导临床用药, 本文结合自己的临床研究概述了相关内容。

在循证医学证据的 5 个级别中, I 类证据和 II 类证据最受关注。其中, I 类证据指来自对所有设计良好的随机对照试验 (RCT) 的 Meta 分析及大样

* 基金项目: 上海市自然科学基金项目 (05ZR14156)

- [21] Elia M, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Carvey J, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review[J]. Int J Oncol, 2006, 28: 5-23.
- [22] Bozzetti F, Cazzaglio L, Gavazzi C, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival[J]. Tumori, 1998, 84: 681-686.
- [23] Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124: 871-875.
- [24] Fietkau R, Iro H, Sailer D, et al. Percutaneous endoscopically

guided gastrostomy in patients with head and neck cancer[J]. Rec Res Cancer Res, 1991, 121: 269-282.

- [25] Marcy PY, Magne N, Bensadoun RJ, et al. Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy[J]. Supp Care Cancer, 2000, 8: 410-413.
- [26] Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, et al. The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36: 1205-1209.
- [27] Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show[J]? Nutr Clin Pract, 1994, 9: 91-100.

本多中心临床试验的研究结论,其可靠性最高,论证程度最强。Ⅱ类证据指至少来自一个设计良好的 RCT 研究结论。

1 生活方式干预疗效的循证评价

生活方式干预常被推荐为治疗 NAFLD/NASH 的基础,饮食控制结合锻炼较单一方式疗效更显著。美国学者 Shah 等^[1]将 18 例 NAFLD 患者均分为饮食控制组和饮食控制加锻炼组,共 6 个月。发现,饮食控制或结合锻炼可有效改善肝脂肪量和 IR,结合锻炼更可改善肥胖和年龄相关的代谢紊乱。Promrat 等^[2]的 RCT 纳入 31 例肥胖或超重、活检证实的 NASH 患者,以 2:1 分为强化生活方式干预和一般干预 2 组。通过控制饮食、锻炼和行为调整干预 48 周,将 NASH 患者体重下降了 7%~10%,观察了 NASH 组织学活动积分(NAS)变化,发现强化干预组平均体重下降 9.3%,一般干预组下降 0.2% ($P=0.003$);肝 NAS 改善明显(72% 对 30%, $P=0.03$);体重减轻达标($\geq 7\%$)的患者在肝脂肪变(-1.36 对 -0.41, $P<0.001$)、小叶炎症(-0.82 对 -0.24, $P=0.03$)、气球样变(-1.27 对 -0.53, $P=0.03$)和 NAS(-3.45 对 -1.18, $P<0.001$)明显改善。澳大利亚学者 St George^[3]和印度学者 Cinar 等^[4]的研究也证实,对肝酶升高的 NAFLD 患者,生活方式干预可降低肝酶,但要求中等强度(6 疗程/10 周)而非低强度(3 疗程/4 周)干预。

但临床上,要求患者体重减轻 7%~10% (平均减重达 2~8kg)并非易事。为此, van der Heijden 等^[5]研究了不减轻体重,通过有氧训练观察青春期后肥胖患者肝脂肪沉积、IR 变化,该 RCT 共纳入 29 例(15 例肥胖,14 例非肥胖)患者,完成 12 周有氧训练计划(每天训练 $\geq 70\%$ 耗氧量峰值持续 30min,每周 4d),以 MRI/MRS 测量肝脂肪量、计算 IR 指数。结果发现肝脂肪含量明显下降($8.9 \pm 3.2\%$ 对 $5.6 \pm 1.8\%$, $P<0.05$),血清胰岛素和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)也明显下降。

低热卡饮食被推荐为基础治疗方式之一。但是否热卡越低越好?台湾学者 Lin 等^[6]研究认为, $450\text{kcal} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $80\text{kcal} \cdot \text{d}^{-1}$ 同样有效改善体重和 NAFLD,没必要行更低热卡的饮食。该 RCT 纳入 132 例 $\text{BMI} \geq 30\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 患者,随机每组 66 例接受 2 种极低热卡饮食(VLCDs)干预 12 周,意向性分析(ITT)结果显示:VLCD-450 组体重下降 9.14%; VLCD-800 组下降 8.98%; VLCD-450 和 VLCD-800 组分别有 27 例(40.9%)和 29 例(43.9%)患者体重下降 $\geq 10\%$; NAFLD 改善率分别为 41.5% 和 50.0%;体重、腰围、臀围、脂肪含量、血压、血 TG 和血糖较基线好转,但组间无差异。

生活方式干预目前普遍认为有效,加用药物是否必须或更有效? Vilar 等^[7]的随机、对照、平行试验回答了该问题。他们将古巴 60 例活检证实的 NAFLD 患者分为每天低热卡、有氧训练组(对照组)和加用 3 片营养补充剂 Viusid 组,干预 6 个月。终点事件观察了 NAS、肝纤维化改善和转氨酶变化。2 组中脂肪变、炎症坏死和纤维化明显好转;而 Viusid 组较对照组 NAS 明显下降(4.18 分对 0.54 分、4.45 分对 2.2 分, $P<0.001$);组间比较发现 Viusid 组脂肪变、气球样变、小叶炎症均较对照好转,但纤维化无改善($P=0.07$)。认为在生活方式干预下加用 Viusid 更加有效,尤其在改善脂肪变和炎症上。但罗马学者 Nobili 等^[8]的 RCT 研究提示,生活方式干预(饮食控制和减轻体重的锻炼)基础上加用维生素 E 和维生素 C 患者并无额外获益。

2 二甲双胍的循证评价

二甲双胍因可改善 IR 被广泛应用于糖尿病和 NAFLD 治疗中,而对其疗效的报道不一。挪威学者 Haukeland 等^[9]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照研究,将 48 例活检证实的 NAFLD 患者均分为二甲双胍治疗组和对照组,治疗 6 月。结果发现,虽然二甲双胍治疗组可显著改善体重、血清胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)、血糖和糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,但在肝脂肪变、组织学、NAS、肝酶、

IR 等方面和安慰剂组无差异。因此认为,6 个月二甲双胍治疗和安慰剂对改善 NAFLD 无益处。也有类似的研究报道了二甲双胍不优于安慰剂的结论^[10]。而 Nadeau 等^[11]的研究证实,生活方式干预加二甲双胍较单纯生活方式干预有较好的应用前景。同时,印度学者 Duseja 等^[12]的研究指出,对于生活方式干预或熊去氧胆酸(UDCA)治疗无效的患者,二甲双胍可显著改善其生化指标。

鉴于不同 RCT 结论的自相矛盾,意大利学者 Angelico 等^[13]进行了 Meta 分析。结果只有 3 项 RCT 符合入选标准。2 项研究显示二甲双胍可显著改善丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平(和控制饮食相比, $OR=2.83, 95\% CI: 1.27 \sim 6.31$),改善肝回声($OR=5.25, 95\% CI: 1.09 \sim 25.21$)。该 Meta 分析结果提示,虽然目前支持二甲双胍可改善 IR 的信息有限,但并无充分的证据支持或反驳。因此,2005 年 9 月至 2007 年 9 月,美国 NASH CRN 协作组在 10 个中心入选了 173 例患儿,随机接受二甲双胍(500mg, bid)和维生素 E(400 IU, bid)或安慰剂治疗的 TONIC 试验。该试验采用随机、多中心、双盲、安慰剂对照研究治疗 96 周,主要观察二甲双胍、维生素 E 对病理证实的 NAFLD 患者生化指标和组织学的影响,主要终点是观察 ALT 水平的改善,组织学评价指标为脂肪性肝炎、NAFLD 活动度积分(包括脂肪变、小叶炎症、肝细胞气球样变损伤和肝纤维化),该研究结果有望 2010 年年底发布^[14]。

3 胰岛素增敏药的循证评价

噻唑烷二酮类药物(TZDs)中匹格列酮和罗格列酮是广泛应用于 NAFLD/NASH 的药物。尽管之前有众多小样本的 RCT 研究提示 TZDs 在 NAFLD/NASH 治疗上的优势^[15-16],且 FLIRT 试验^[17]也证实了对脂肪变和肝酶的益处,但 2010 年 5 月发表于《新英格兰医学杂志》的试验结果给研究者提供了更多的参考^[18]。

该研究随机纳入 247 例无糖尿病的 NASH 患者,分别接受 $30mg \cdot d^{-1}$ 匹格列酮(80 例)、 $800IU \cdot d^{-1}$ 维生

素 E(84 例)或安慰剂(83 例)治疗 96 周。以 NAS 评价了肝脂肪变、小叶炎症、肝气球样变和纤维化。结果发现,和安慰剂比,维生素 E 显著改善肝脏病理(43% 对 19%, $P=0.001$),但匹格列酮和安慰剂无差异(34% 对 19%, $P=0.04$);维生素 E 和匹格列酮组血清 ALT 和门冬氨酸氨基转移酶(AST)均较对照组下降($P<0.001$);肝脂肪变($P=0.005$, $P<0.001$)和小叶炎症($P=0.02$, $P=0.004$)改善,但纤维化无改善($P=0.24$, $P=0.12$),且接受匹格列酮者较其余 2 组体重增加。结论认为维生素 E 较安慰剂能有效治疗无糖尿病的 NASH 患者,而匹格列酮较安慰剂对改善 NASH 无差异,虽在改善肝功能等方面有效。

同样,发表于 2010 年 1 月的 FLIRT 2 项研究^[19]也得出了令人沮丧的结果:尽管罗格列酮在第 1 年服用时有明显的抗脂肪变、改善 IR 和肝酶作用,但在后续的治疗中患者并无额外获益。小样本的 Meta 分析显示了匹格列酮可改善 NASH 组织学,但目前并无充分的证据支持或反驳该观点^[13]。鉴于此,PIVENS 试验应运而生^[20],该随机、多中心、双盲、安慰剂对照研究共入选了 247 例患儿,随机接受匹格列酮($30mg, qd$)和维生素 E($800IU, qd$)或安慰剂治疗 96 周。观察了匹格列酮、维生素 E 对非糖尿病 NAFLD 患者肝组织学的影响。PIVENS 研究结果也望在 2010 年年底发布。

4 抗氧化剂的循证评价

最常用的抗氧化剂是维生素 E 和维生素 C。不同 RCT 研究结果亦不尽相同。众多 RCT 提示维生素 E 单用或与生活方式干预/其他药物联用在改善脂肪变、炎症和 NAS 上的优势。维生素 E 较安慰剂能有效治疗无糖尿病的 NASH 患者^[18],同时 Balmer 等^[21]也报道了维生素 E 联合 UDCA 不但可较好改善肝酶、肝组织学,而且可减轻肝细胞凋亡和升高血清脂联素。

Lirussi 等^[22]系统评价了抗氧化剂和安慰剂、其余药物治疗 NAFLD 和(或)NASH 的差异。他们

检索了 Cochrane Hepato - Biliary Group Controlled Trials Register、Cochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE、EMBASE、Chinese Biomedical Database 后合格入选 6 项研究。结果显示,和安慰剂或其他药物相比,抗氧化剂可降低 AST 水平,但无降低 ALT 水平作用。由于有效资料过少,无法做出肝影像学或组织学有无改善的结论,故目前无充分的数据显示支持或反驳抗氧化剂在 NAFLD 中的应用,需要大样本的、前瞻性的临床研究回答该问题,人们期待 TONIC 试验的早日公布。

5 他汀类药物的循证评价

理论上讲,对具有高脂血症的 NAFLD 患者采用调脂治疗方案是有益的。大量的 RCT 研究也证明了这点^[23],同时也有报道联合依泽替米贝(ezetimibe)和辛伐他汀较单用辛伐他汀在改善肝酶上的优势,且同样安全^[24]。同样是 RCT 研究,美国学者 Nelson 等^[25]的小样本等研究结果却显示:单用洛伐他汀并不能改善患者肝酶、肝脂肪变和炎症、纤维化。贝特类降脂药治疗 NAFLD 也很少有报道,目前未见他汀类和贝特类降脂药物的 Meta 分析,有待进一步明确。

6 熊去氧胆酸和其他药物的循证评价

UDCA 具有多种抗凋亡和免疫调节作用,一直被用于包括胆汁淤积性肝病的慢性肝病的保肝治疗。较小样本的 RCT 研究提示了 UDCA 治疗 NASH 的安全性和疗效^[21,26],而亦有相反的报道。故 Orlando 等^[27]合格入选 4 项研究共 279 例患者进行 Meta 分析。结果显示,UDCA 治疗后未发现肝功能改善,目前无充分的数据显示支持或反驳 UDCA 在 NAFLD 中的应用,需要大样本的、前瞻性的临床研究回答该问题。

大麻素受体拮抗药利莫那班(rimonabant)被用于肥胖及其相关的肝病(NAFLD 或 NASH)的治疗。但 Chavez-Tapia 等^[28]的 Meta 分析显示,应用利莫那班发生不良反应的相对危险性、停药率、精神失常、神经系统不良反应较大,因此目前并不推

荐使用。我们的研究显示^[29],n-3 不饱和脂肪酸(PUFA)对 NAFLD 患者肝酶、脂肪肝影像学的改善有较好的作用,但目前也未见大样本的 Meta 分析结果,有待进一步证实。

7 小结

目前,生活方式干预和各种药物治疗 NAFLD 报道层出不穷。众多 RCT 的研究结果也不尽一致。而 Meta 分析结果尚无法肯定或否定药物治疗的有效性,其中有不同研究终点设定带来的结果差异,也有 NAFLD 发病机制本身复杂,不可能用一种药物治疗的原因,这提示需要动用包括生活方式干预在内的多环节、多药物、个体化治疗 NAFLD^[30];同时,期盼更多设计合理的 RCT 以及基于 RCT 的 Meta 分析明确各种药物的疗效。

【参考文献】

- [1] Shah K, Stuffleham A, Hilton TN, et al. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17: 2162-2168.
- [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] St George A, Bauman A, Johnston A, et al. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 399-407.
- [4] Cinar K, Coban S, Idilman R, et al. Long-term prognosis of nonalcoholic fatty liver disease: is pharmacological therapy actually necessary [J]? *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 169-173.
- [5] 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.
- [6] Lin WY, Wu CH, Chu NF, et al. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial [J]. *Nutrition*, 2009, 25: 1129-1136.
- [7] Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viucid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J].

- Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30: 999-1009.
- [8] Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial [J]. *Hepatology*, 2008, 48: 119-128.
 - [9] 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.
 - [10] Nobili V, Manco M, Ciampalini P, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study [J]. *Clin Ther*, 2008, 30: 1168-1176.
 - [11] Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents [J]. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10: 5-13.
 - [12] Duseja A, Das A, Dhiman RK, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions [J]. *Ann Hepatol*, 2007, 6: 222-226.
 - [13] Angelico F, Burattin M, Alessandri C, et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jan 24; CD005166.
 - [14] Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Research Group. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design [J]. *Contemp Clin Trials*, 2010, 31: 62-70.
 - [15] Gastaldelli A, Harrison SA, Belfort-Aguilar R, et al. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2009, 50: 1087-1093.
 - [16] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1176-1184.
 - [17] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135: 100-110.
 - [18] 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.
 - [19] Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial [J]. *Hepatology*, 2010, 51: 445-453.
 - [20] Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design [J]. *Contemp Clin Trials*, 2009, 30: 88-96.
 - [21] Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2009, 29: 1184-1188.
 - [22] Lirussi F, Azzalini L, Orando S, et al. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jan 24; CD004996.
 - [23] Mihaila RG, Nedelcu L, Fratila O, et al. Effects of lovastatin and pentoxifyllin in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56: 1117-1121.
 - [24] Abel T, Fehér J, Dinya E, et al. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15: MS6-MS11.
 - [25] Nelson A, Torres DM, Morgan AE, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 990-994.
 - [26] Ersoz G, Günsar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2005, 16: 124-128.
 - [27] Orlando R, Azzalini L, Orando S, et al. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jan 24; CD005160.
 - [28] Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Bedogni G, et al. Systematic review and meta-analysis on the adverse events of rimonabant treatment; considerations for its potential use in hepatology [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 75.
 - [29] Zhu FS, Liu S, Chen XM, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 6395-6400.
 - [30] Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22: 873-883.