

非酒精性脂肪肝病治疗的研究进展

王晓青, 琚坚, 胡敏敏, 高璠, 闫福媛

■背景资料

非酒精性脂肪肝病和代谢综合征密切相关, 随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变以及生活节奏的加快, 人群中非酒精性脂肪肝的发病率也逐渐上升, 然而对这种疾病的治疗, 目前仍然没有安全、有效的措施, 此文努力搜集最新的资料以期给此病的治疗提供一些借鉴。

王晓青, 琚坚, 胡敏敏, 高璠, 闫福媛, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王晓青, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 琚坚进行课题设计并负责审核; 王晓青负责查找文献并写文章; 胡敏敏查找部分文献; 闫福媛与高璠负责查找部分文献。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市无华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。

jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281-2171

收稿日期: 2013-12-18 修回日期: 2014-02-11

接受日期: 2014-02-18 在线出版日期: 2014-04-08

Progress in treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Xiao-Qing Wang, Jian Ju, Min-Min Hu, Fan Gao, Fu-Yuan Yan

Xiao-Qing Wang, Jian Ju, Min-Min Hu, Fan Gao, Fu-Yuan Yan, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, 1 Mayuan, Yunnan Burma Road, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2013-12-18 Revised: 2014-02-11

Accepted: 2014-02-18 Published online: 2014-04-08

Abstract

The improvement of people's living standard, the accelerated pace of life and the decreased amount of exercise have significantly increased the prevalence of metabolic syndrome and fatty liver disease. In particular, some obese children have been diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. This should arouse our enough attention. This article reviews the progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver; Non-alcoholic; Treatments

Wang XQ, Ju J, Hu MM, Gao F, Yan FY. Progress in treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(10): 1378-1383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1378.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1378>

摘要

随着人们生活水平的提高、生活节奏的加快以及运动量的减少, 人群中代谢综合症的忧患越来越突出, 随之而来的是脂肪肝的患病率越来越高, 尤其有些肥胖儿童也被诊断为此病, 这应该引起我们足够的重视。本文就近几年来对其治疗措施加以综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脂肪肝; 非酒精性; 治疗进展

核心提示: 非酒精性脂肪肝是一种和遗传-环境-代谢有关的疾病, 与代谢综合症有密切的关系, 胰岛素抵抗是其发病的关键环节, 治疗上尚没有安全、确定疗效的药物, 应注重预防, 治疗上以生活方式干预为主, 药物为辅, 并且中医中药在此种疾病的治疗有巨大的潜力。

王晓青, 琚坚, 胡敏敏, 高璠, 闫福媛. 非酒精性脂肪肝病治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(10): 1378-1383
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1378.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1378>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种和遗传-环境-代谢有关的疾病, 胰岛素抵抗是其发病的关键环节, 可以认为是代谢综合征在肝脏组织的病理表现^[1,2], NAFLD的特征是沉积在肝脏的脂肪占肝脏的质量大于5%-10%^[3], 肥胖、高体质量指数(body mass index, BMI)或腹型肥胖、血脂紊乱(高甘油三酯和低高密度脂蛋白)、2型糖尿病、高血压是其明确的危险因素, 与酒精、药物、遗传代谢性疾病无关的一种肝脏疾病, 但可以增加心脑血管的发病率^[4]. 值得注意的是NAFLD患者如果伴有肝纤维化有肝细胞癌的风险^[5]. 在亚洲, 平均15%-30%的成年人患有NAFLD, 其中50%的患者伴有糖尿病或代谢综合征^[6]. 目前的主要治疗措施主要是针对患者的高血压、糖尿病、高血脂等代谢综合征^[7]. 本文针对其发病机制以及危

■同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

险因素综述相关的治疗方法, 对其前沿研究的分子机制的治疗, 由于尚未肯定有效或其安全性尚待考察, 本文将不提及。

1 生活方式的干预

对NAFLD患者来说, 生活方式的干预措施是最基本的一线治疗方式^[8], 通过饮食、运动等生活方式干预, 可以减轻体质量、减少肝脏脂肪量、改善血糖控制、增加胰岛素的敏感性, 有数据表明对肝脏组织也有改善^[9]。尽管临床上在用各种各样的药物治疗NAFLD, 但效果都不是很理想^[10], 因此对于这种病应该着重于预防。简单而有效的就是通过运动与饮食进行干预, 另外, 还要注意生活方式对这种疾病的影响。由于受现代社会的影响, 人们的生活方式普遍是一种高压、快节奏的生活方式, 显然这样的生活方式有利于这种疾病的滋生, 然而彻底改变这种生活方式是不可能的, 因此应注重饮食的调节与适当的身体锻炼。应根据患者的基本情况采取个体化的治疗措施。

1.1 饮食的调节 平衡饮食, 饮食结构上应注意减少食盐、甜食、肥肉以及饱和脂肪酸和反式脂肪酸的摄入, 增加对单不饱和脂肪酸、水果、蔬菜、粗粮、膳食纤维、鱼类的摄入。这样的饮食不仅对脂蛋白的水平、内皮细胞的功能、胰岛素的抵抗、代谢综合症以及抗氧化的能力都是有积极的影响, 而且可以减少心血管疾病患者的死亡率^[11]。如果对动物脂肪的摄入过多, 高脂饮食, 尤其动物类脂肪, 会导致血脂增高, 增加脂肪在肝脏沉积的机会。合理摄取碳水化合物, 碳水化合物是人体能量的主要供体, 然而过多摄取, 多余的碳水化合物会转化为脂肪, 增加肝脏的负担, 增加脂肪肝的机会。一项研究表明过度的高碳水化合物饮食会使肝脏脂肪成比例的增加^[12]。增加膳食蛋白的摄入, 研究表明, 高蛋白饮食能阻止NAFLD的发生, 是通过加强脂质分泌到极低密度脂蛋白颗粒里面以及对摄入的卡路里的低效利用^[13]。大量随机对照实验表明, 增加鱼油的补充对于肝脏是有益处的^[14]。增加食物中膳食纤维的含量, 一项研究发现非酒精性脂肪肝的发病机制还与肠道的功能有关, 如肠液的渗透、肠道内的微生物群、肠道食物等^[15]。膳食纤维可以增强肠道的运动功能, 有利于肠道菌群的平衡, 维持肠液的正常渗透。对于NAFLD患者饮酒问题, 不推荐大量饮酒, 大量饮酒会加重肝脏负担, 使病情恶化, 然而少量饮

酒有文献表明是有益的, 然而确切疗效尚不明确^[16]。

1.2 身体的锻炼 锻炼方式以有氧运动为主, 以游泳为例, 最新一项研究发现, 游泳锻炼可以减轻高脂饮食联合不良生活方式小鼠的病态效应^[17]。有氧运动可以很好的消耗热量, 减轻身体质量, 而且相对安全、有效^[18]。每次锻炼的时间不应太短, 时间太短达不到消耗脂肪、减轻体质量、预防脂肪肝的目的, 以超过30 min为益。生活节奏应放慢, 坚持锻炼, 如果有可能应每天锻炼, 使锻炼成为一种习惯, 这样才能起到预防的目的, 目的是使体质量适当持续的降低^[19]。只有适当的、渐进的使体质量减轻10%才能改善肝酶的水平、减轻肝脏脂肪的沉积^[20]。通过饮食的调节和规律的体育锻炼, 可以减轻体质量, 减少内脏脂肪的含量, 还能减轻胰岛素的抵抗, 增强体内胰岛素的敏感性。对于体质量的减轻必须达到一定程度才有治疗目的, 需要一定的量化指标。目前学界普遍认为, 体质量每周最少应减轻1.6 kg, 对肥胖儿童来说每周应减轻0.5 kg, 或者每天步行3000 m, 每次耗时30 min, 每周5次, 这样才能限制治病的发展^[21]。2012年美国指南也指出, NAFLD患者的体质量至少下降3%-5%, 对肝细胞的脂肪变才能有改善, 体质量下降10%以下对肝脏的炎症坏死程度才能有改善^[22]。对于饮食的控制, 有学者认为, 饮食的热量应控制在4186.8-6280.2 kJ, 其中碳水化合物所占的比例为50%-60%。蛋白质应占10%-20%, 脂肪不应超过30%^[23]。虽然有资料表明适量饮酒对NAFLD患者有好处, 但在实际生活中很难定量, 因此中国指南不建议有NAFLD的患者饮酒。还应戒烟, 停止有肝损害的药物食物。

2 胰岛素增敏剂

胰岛素抵抗和NAFLD有很大的联系, 参与其发生发展的全过程, 胰岛素抵抗导致的脂质代谢异常造成脂肪肝病的第一次打击, 提高胰岛素的敏感性可改善血脂的水平^[24]。合并糖尿病的患者血糖很难得到控制, 提高全身胰岛素的敏感性, 不仅可预防2型糖尿病的发生, 而且能够更好地控制已有糖尿病患者的血糖^[25]。

2.1 噻唑烷二酮类药物 罗格列酮和吡格列酮是在治疗NAFLD方面具有代表性的两种药。其作用机制是增加胰岛素的敏感性, 减轻胰岛素的抵抗, 增加葡萄糖的利用率, 减少游离脂肪酸, 抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α),

■ 研发前沿

对于非酒精性脂肪肝的治疗, 目前尚无金标准, 此文对比、综合各家之言, 努力从众多的治疗措施中提炼出比较安全有效的措施, 此文也对这种疾病的一些新的认识也作了综述, 以及有针对性的措施。比如, 文中提到的肠道微环境、雌激素对此病发生发展的影响, 及针对这些因素所做的一些措施, 其中还提及一些新药应用。

■相关报道

沈峰在2012年发表在《中国实用内科杂志》中关于对2012年美国非酒精性脂肪肝病诊疗指南的解读,综合对比了中国指南、意大利指南,对非酒精性脂肪肝的治疗进行了深刻剖析,具有一定实用价值。

TNF- α)的活性,减少TNF- α 的释放,并且可以将肝脏内的脂肪转移到皮下^[26]。罗格列酮虽然能够改善患者的肝脏功能和病理改变,但由于其有增加患者体质量,对肝脏的不良反应大,增加心脑血管发生的风险等不良反应,限制了其在治疗方面的应用。有研究证明,非糖尿病非酒精性脂肪肝病患者,服用吡格列酮,可改善肝脏脂肪的沉积,增加糖和游离脂肪酸对胰岛素的敏感性,显著降低肝细胞炎症、损伤及纤维化的程度。大部分患者肝功能可恢复正常^[27]。但长期服用该药的安全性有待证实,有引发膀胱癌的风险。王璐等^[28]运用循证的方法治疗一例NAFLD患者,在生活干预的同时用吡格列酮进行治疗,随访6 mo后,患者食欲不振、肝区胀痛的症状明显得到改善,B超检查肝脏脂肪沉积较前减轻。

2.2 二甲双胍 国外的一些随机对照实验证实,应用二甲双胍,胰岛素对肝组织的敏感性,转氨酶的降低,还是肝组织方面来说都没有显著的改善。综合考虑,不建议用二甲双胍对有NAFLD的成人治疗^[29]。

2.3 利拉利汀 近期国外一项研究表明,利拉利汀治疗能够降低肝脏表达PTP1B、SOCS3、SREBP1c、SCD-1和FAS,并且对心脏、肝脏以及肌肉等组织的不良影响比较小,长期治疗能够降低饮食导致的NAFLD大鼠肝脏的脂肪含量,增加胰岛素的敏感性^[30]。

3 相关代谢综合症的处理

代谢综合症的组分本身就是NAFLD的危险因素,并且可引起其他严重的并发症,如心脑血管病,这往往也是患者死亡的重要原因。因此,针对代谢综合症的治疗是有必要的。

3.1 调节血脂的药 NAFLD和血清甘油三酯升高关系非常密切^[31]。调血脂以他汀类和贝特类降脂药为主,苏致琬所做的一项实验表明,辛伐他汀可以降低NAFLD患者甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平的作用,但同时其对肝脏也有不良反应^[32]。另一项研究是通过辛伐他汀和非诺贝特联合用药,观察得到,对患NAFLD的大鼠血清脂肪甘油三酯脂酶活性增高,而TNF- α 水平降低,并且对大鼠高血脂肾损害也有一定的治疗作用^[33]。因此,调脂药的运用要慎重,经饮食和运动调节血脂仍很高的患者,考虑到并发症的可能性,可以考虑用他汀类药物,或者联合贝特类,或许能产生更好地效果。

3.2 降压药的应用 考虑到NAFLD患者高血压

是其危险因素,并且增加心脑血管等并发症的发病率,对合并高血压的患者应积极干预,对NAFLD患者来说,比较安全的降压药为血管紧张素受体拮抗剂,如氯沙坦等。最近的一项研究,饮食诱导的脂肪肝大鼠在硝苯地平组能够显著改善大鼠的脂肪纤维化程度,研究者认为伴有高血压的代谢综合症患者,服用硝苯地平,除降压外还可以阻止NAFLD的发展^[34]。

3.3 降糖药的应用 2型糖尿病不仅是NAFLD的一个危险因素,而且NAFLD患者也有引发糖尿病的倾向^[35]。利拉鲁肽是一种人胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物,用于治疗糖尿病,2011-10-09正式在中国上市。实验证明利拉鲁肽降低血糖的同时,也可以使体质量减轻,这是显著降低NAFLD患者肝酶的主要因素,26 wk的疗程,每天1.8 g的剂量是安全的,患者有很好的耐受,对伴有2型糖尿病的患者能提高肝酶水平,但是其降低肝脏损伤的直接作用机制还不清楚^[36]。

4 护肝、抗氧化药

氧化应激被认为是NAFLD患者肝细胞损伤机制和疾病进展的第二次打击。因此抗氧化药有可能阻断这一环节,对疾病的发展进行影响。护肝药针对患者的具体情况应用。

4.1 维生素E 国外大量研究表明,维生素E能够改善肝细胞的脂肪变、炎症,肝细胞的气球样变以及脂肪性肝炎,并且能够降低转氨酶,但对肝纤维化没有益处^[29]。对于服用这种药物的安全性,最近发表的一个随机对照实验表明,以400 IU/d的量服用有增加前列腺癌的风险^[37]。因此对于维生素E的实用应该谨慎,并且应该掌握适应症。因为维生素E能增加血糖,所以糖尿病患者慎用。经活检证实为NAFLD患者可以用。对于有肝纤维化或不明原因纤维化者不推荐使用^[29]。

4.2 肝保护剂

4.2.1 还原型谷胱甘肽: 谷胱甘肽在肝脏解毒方面发挥着重要的作用,在慢性脂肪变疾病中,由于肝脏组织中的谷胱甘肽会减少,导致肝脏解毒能力的下降,用上还原型谷胱甘肽会对肝脏起到一定的保护作用。

4.2.2 多烯磷脂酰胆碱: 多烯磷脂酰胆碱含有磷脂和胆碱的成份,磷脂是细胞膜和亚细胞膜的基本组成部分,在细胞的再生中发挥重要的作用。非酒精性脂肪肝患者肝细胞受氧化应激的损伤,导致细胞膜结构的破坏,用此类药可

以到受损的肝细胞起到一定的修复作用。王凤俊所做的临床实验表明, 多稀磷脂酰胆碱对于NAFLD患者可有效改善肝功能, 降低血脂, 减少肝脏纤维化, 无不良反应^[38]。赵红霞等^[39]的临床随机对照实验也表明, 多稀磷脂酰胆碱联合生活方式的治疗比单用生活方式干预效果好。

4.2.3 水飞蓟宾: 具有保护肝细胞的功能, 是通过维持肝细胞膜的稳态、保护肝细胞内酶的系统、提高肝脏解毒能力、改善肝功能, 调节肝脏脂肪的代谢, 阻止或减轻肝脏内脂质的浸润和沉积。研究证明, 水飞蓟宾降低肝酶, 改善肝功有良好的效果^[27]。

4.2.4 熊去氧胆酸: 最近各项研究表明, 熊去氧胆酸对非酒精性脂肪肝病没有效, 美国指南不再推荐用此药治疗NAFLD^[29]。

5 中医中药的治疗

传统中药对于肝酶的恢复以及血脂的控制, 与西药相比有较好的疗效, 对于正常的血流也没有太大的影响, 与罗格列酮降糖作用也没有太大的差异^[40]。随着中医对此病的深入研究, 发现许多对治疗有效的中药单味药和中药复方药, 通过大量药理实验研究和临床诊疗的观察, 中医药在防止此病方面有良好的优势, 弥补西医疗效单一、存在不同不良反应的缺点^[41]。西药联合中药治疗, 比单用西药效果显著。岳豪祥^[42]的一项研究表明, 水飞蓟宾联合柴胡舒肝丸治疗NAFLD比单用水飞蓟宾效果更显著, 患者的TNF- α 降低明显。何国强^[43]做的一项临床实验也证明, 对于NAFLD患者采用中西医结合的方法比西医常规治疗组, 疗效更加显著, 明显改善患者的预后质量。

6 益生菌的作用

肠肝循环在肝脏疾病的发病机制中发挥着关键性的作用, 尽管肠道内的微环境以及益生菌对肝组织的治疗作用仍然有争议, 还需要进一步的调查研究, 肠道微生物群的恢复对于NAFLD患者来说是一个合理的靶点^[44]。在多个动物实验中, 研究者发现益生元或益生菌制剂可以改善NAFLD动物的肝脏组织学表现, 降低转氨酶水平, 改善胰岛素抵抗^[45]。国外有报道称尽管可测量的人体特征和心血管的危险因素不改变的情况下, 应用益生菌治疗后, 转氨酶的水平仍然有显著的提高^[46]。

7 性激素的作用

已经有研究表明雌激素是非酒精性脂肪肝的一种保护因素, 性激素的减少与腹部脂肪增加有关, 外国学者通过实验证明对于健康男人其体内的雌二醇是对抗NAFLD的一种保护因素^[47]。然而是否雌激素用于临床对NAFLD患者进行预防或治疗尚无定论, 有待进一步大样本的研究。

8 OSAS对NAFLD的影响

阻塞性呼吸睡眠综合征(obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS)可增加NAFLD患病的风险, 并且能加重NAFLD的病情, 对于伴有OSAS的NAFLD患者针对OSAS采取相应的措施对NAFLD患者的病情是有益的^[48]。

9 终末期的治疗

NAFLD终末期患者如果发生肝功能衰竭、肝硬化失代偿以及并发肝细胞癌, 无其他手术禁忌症, 应该考虑肝移植。目前还没有证据说明肝移植手术的体质量指数的上限, 但存在代谢综合症的患者, 术前术后都应该采取相应的措施进行干预, 减轻体质量, 调节血糖和血脂等, 意大利指南指出, 手术前存在的一些危险因素, 术后会加重, 因此术后的对应措施也很必要。

10 结论

当前的治疗综合了生活方式的干预和有潜在疗效的药物的治疗, 但是与肝脏相关的结果的改善仍然缺乏高水平数据的支持^[49]。随着对NAFLD研究的不断进展, 治疗也将会越来越完善, 对于有代谢综合征等高危因素者应尽早重视, 加强相应的生活干预可达到很好的结果。不能忽视中医在NAFLD治疗方面的潜力, 可以弥补当前西药对这种疾病治疗的不足, 发挥中医不良反应少、疗效好的优势^[50]。

11 参考文献

- 1 Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* 2012; 28: 722-726 [PMID: 22464551 DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.017]
- 2 Page J. Nonalcoholic fatty liver disease: the hepatic metabolic syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2012; 24: 345-351 [PMID: 22672485 DOI: 10.1111/j.1745-7599.2012.00716.x]
- 3 Pardina E, Peinado-Onsurbe J. [Adolescence, obesity, and the role of lipoprotein lipases in the non-alcoholic fatty liver disease]. *Endocrinol Nutr* 2012; 59: 343-345 [PMID: 22658542 DOI: 10.1016/

■创新盘点

此文章与其他相关的、或类似文章、报道的不同点在于引用大量新近的国外的研究结果, 重视对于系统评价及Meta-分析结果的总结与分析。

■应用要点

此文章不仅重视所引用文章的新颖性,而且注重所引用文章的权威性,精心对比、分析不同文章的治疗措施,选择可信度高的治疗,具有一定的临床应用价值。综述的一些前沿东西,对于未来的指导研究也是一种参考。

- 4 j.endonu.2012.03.009]
- 4 王军, 魏艳玲, 范丽玲, 肖潇, 颜慕先, 李娅, 陈东风. 非酒精性脂肪肝病与心血管疾病的相关性分析. 实用肝病杂志 2013; 16: 499-502
- 5 White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342-1359.e2 [PMID: 23041539 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.001]
- 6 Wong VW. Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: a story of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 18-23 [PMID: 23094755 DOI: 10.1111/jgh.12011]
- 7 Jadeja RN, Thounaojam MC, Singh TB, Devkar RV, Ramachandran A. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Clerodendron glandulosum* Coleb--a review. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5: 1-6 [PMID: 22182635 DOI: 10.1016/S1995-7645(11)60236-8]
- 8 Corrado RL, Torres DM, Harrison SA. Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. *Med Clin North Am* 2014; 98: 55-72 [PMID: 24266914 DOI: 10.1016/j.mcna.2013.09.001]
- 9 Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-266 [PMID: 21723839]
- 10 Gossard AA, Lindor KD. Current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs Today (Barc)* 2011; 47: 915-922 [PMID: 22348916 DOI: 10.1358/dot.2011.47.12.1688530]
- 11 Abenavoli L, Milic N. Dietary intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 211 [PMID: 23351623 DOI: 10.1016/j.jand.2012.11.019]
- 12 Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, Hakkarainen A, Makkonen J, Silander K, Peltonen M, Romeo S, Lundbom J, Lundbom N, Olkkonen VM, Gylling H, Fielding BA, Rissanen A, Yki-Järvinen H. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 727-734 [PMID: 22952180 DOI: 10.3945/ajcn.112.038695]
- 13 Schwarz J, Tomé D, Baars A, Hooiveld GJ, Müller M. Dietary protein affects gene expression and prevents lipid accumulation in the liver in mice. *PLoS One* 2012; 7: e47303 [PMID: 23110065 DOI: 10.1371/journal.pone.0047303]
- 14 Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56: 944-951 [PMID: 22023985 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.018]
- 15 Abenavoli L, Milic N, De Lorenzo A, Lizza F. A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. *Endocrine* 2013; 43: 65-67 [PMID: 22740094 DOI: 10.1007/s12020-012-9731-y]
- 16 汤勃, 陈玉琪, 王宇明. 2012版美国非酒精性脂肪性肝病诊断与治疗指南简介. 肝脏 2012; 17: 649-651
- 17 Schultz A, Mendonca LS, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Swimming training beneficial effects in a mice model of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64: 273-282 [PMID: 20869214 DOI: 10.1016/j.etp.2010.08.019]
- 18 Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 57: 157-166 [PMID: 22414768 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023]
- 19 Beaton MD. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 353-357 [PMID: 22720278]
- 20 Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 419-424 [PMID: 21425426 DOI: 10.1002/dmrr.1198]
- 21 庞关义. 非酒精性脂肪肝病的临床研究进展. 河北医学 2013; 19: 1572-1574
- 22 沈峰, 范建高. 2012年美国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南解读. 中国实用内科杂志 2012; 32: 676-679
- 23 王艳兵, 万文原. 运动与非酒精性脂肪肝的关系. 河北北方学院学报 2011; 27: 115-118
- 24 谭彦芳. 非酒精性脂肪肝病药物治疗进展. 实用肝病杂志 2013; 16: 378-381
- 25 Byrne CD. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med* 2012; 29: 1098-1107 [PMID: 22672330 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03732.x]
- 26 罗欣. 非酒精性脂肪肝病发病机理及诊治进展. 现代临床医学 2013; 39: 323-325
- 27 Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon* 2012; 12: e6099 [PMID: 23087748 DOI: 10.5812/hepatmon.6099]
- 28 王璐, 董卫国, 吕晓光, 季梦遥. 非酒精性脂肪肝病患者的循证治疗. 中国全科医学 2013; 16: 3529-3533
- 29 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
- 30 Kern M, Klötting N, Niessen HG, Thomas L, Stiller D, Mark M, Klein T, Blüher M. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *PLoS One* 2012; 7: e38744 [PMID: 22761701 DOI: 10.1371/journal.pone.0038744]
- 31 Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, Nakajima A. [Pathophysiology of NASH/NAFLD associated with high levels of serum triglycerides]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1623-1629 [PMID: 24205725]
- 32 苏致珑. 辛伐他汀在非酒精性脂肪肝病高脂血症中的效用. 中国实用医学 2012; 7: 197-198
- 33 何微, 喻陆, 高德禄, 张世俊. 辛伐他汀和诺贝特对非酒精性脂肪肝病大鼠血清ATGL酶活性和TNF- α 水平的影响. 解放军医学院学报 2013; 34: 279-281
- 34 Nakagami H, Shimamura M, Miyake T, Shimosato T, Minobe N, Moritani T, Kiomy Osako M, Nakagami F, Koriyama H, Kyutoku M, Shimizu H, Katsuya T, Morishita R. Nifedipine prevents hepatic fibrosis in a non-alcoholic steatohepatitis model induced by an L-methionine-and choline-deficient diet. *Mol Med Rep* 2012; 5: 37-40 [PMID: 21946918 DOI: 10.3892/mmr.2011.594]
- 35 Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013; 57: 1378-1383 [PMID: 23213066 DOI: 10.1002/

- hep.26183]
- 36 Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, Tomlinson JW, Newsome PN. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 234-242 [PMID: 23163663 DOI: 10.1111/apt.12149]
- 37 Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549-1556 [PMID: 21990298 DOI: 10.1001/jama.2011.1437]
- 38 王凤俊. 多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效观察. *肝脏* 2012; 17: 365-366
- 39 赵红霞, 赵鑫, 史晓静. 多烯磷脂酰胆碱联合生活方式干预治疗非酒精性脂肪肝病的观察家. *中国医药指南* 2012; 10: 543-544
- 40 Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Li LF, Chen YP, Zheng MH. Traditional Chinese medicines benefit to non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 9715-9722 [PMID: 22718512 DOI: 10.1007/s11033-012-1836-0]
- 41 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1708-1713
- 42 岳豪祥. 水飞蓟宾联合柴胡舒肝丸治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察. *中医中药* 2013; 20: 113-114
- 43 何国强. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察. *中国实用医药* 2012; 7: 160-161
- 44 Kirpich IA, McClain CJ. Probiotics in the treatment of the liver diseases. *J Am Coll Nutr* 2012; 31: 14-23 [PMID: 22661622]
- 45 戴鑫, 吕宗舜. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 656-661
- 46 Vajro P, Veropalumbo C, D'Aniello R, Mandato C. Probiotics in the treatment of non alcoholic fatty liver disease: further evidence in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e9-10 [PMID: 23177179 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.10.006]
- 47 Tian GX, Sun Y, Pang CJ, Tan AH, Gao Y, Zhang HY, Yang XB, Li ZX, Mo ZN. Oestradiol is a protective factor for non-alcoholic fatty liver disease in healthy men. *Obes Rev* 2012; 13: 381-387 [PMID: 22239319 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00978.x]
- 48 Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 417-431 [PMID: 23387384 DOI: 10.1111/obr.12020]
- 49 Mahady SE, George J. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an evidence-based approach. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 631-645 [PMID: 22824485 DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.003]
- 50 常成, 沈佳, 耿昌海. 非酒精性脂肪肝病中医药治疗进展. *中国中医急症* 2013; 22: 2079-2081

■同行评价

非酒精性脂肪肝的发病率随着生活水平的提高而上升, 并且当前没有确切疗效的药物的治疗, 对此选题具有重要的临床意义. 此文章语言流畅、引用较新的文献、内容具有重要的临床价值.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

