

熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病的系统评价

李 韦, 王 枫, 吕宗舜, 张爱青

李韦, 吕宗舜, 张爱青, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

王枫, 天津市人民医院消化科 天津市 300121

李韦, 主要从事肝脏疾病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由李韦设计; 研究过程由李韦、王枫、吕宗舜及张爱青完成; 本论文写作由李韦与王枫完成。

通讯作者: 吕宗舜, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科。zyyxhk@126.com

电话: 022-60362977

收稿日期: 2013-04-18 修回日期: 2013-05-25

接受日期: 2013-07-15 在线出版日期: 2013-08-18

Efficacy of ursodesoxycholic acid in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis

Wei Li, Feng Wang, Zong-Shun Lv, Ai-Qing Zhang

Wei Li, Zong-Shun Lv, Ai-Qing Zhang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Feng Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Correspondence to: Zong-Shun Lv, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. zyxhk@126.com

Received: 2013-04-18 Revised: 2013-05-25

Accepted: 2013-07-15 Published online: 2013-08-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of ursodesoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Randomized controlled clinical trials comparing the efficacy of ursodesoxycholic acid alone or in combination with other drugs versus other drugs or placebo alone in the treatment of NAFLD were retrieved by searching PubMed, Embase, OVID, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang database. Review Manager 5.0 was used for meta-analysis.

RESULTS: Compared to the ursodesoxycholic acid monotherapy group, the drug combination group had significantly improved total effective rate (RR = 1.23, 95%CI: 1.07-1.41, $P = 0.004$) and decreased serum levels of TC (WMD = -1.69,

95%CI: -2.77--0.62, $P = 0.002$), TG (WMD = -1.01, 95%CI: -1.59--0.43, $P = 0.0006$), ALT (WMD = -22.65, 95%CI: -35.27--10.04, $P = 0.0004$), and AST (WMD = -21.93, 95%CI: -23.74--20.12, $P < 0.00001$). The decrease in GGT was significant in both the ursodesoxycholic acid monotherapy group and drug combination group (WMD = -21.96, 95%CI: -35.73--8.18, $P = 0.002$; WMD = -28.80, 95%CI: -51.85--5.76, $P = 0.01$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions (RR = 2.26, 95%CI: 0.88-5.83, $P = 0.09$).

CONCLUSION: Ursodesoxycholic acid is effective and safe in the management of NAFLD, and better efficacy can be achieved when it is combined with other positive agents.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Ursodesoxycholic acid; Nonalcoholic fatty liver disease; Meta-analysis

Li W, Wang F, Lv ZS, Zhang AQ. Efficacy of ursodesoxycholic acid in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(23): 2335-2343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2335.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i23.2335>

摘要

目的: 对熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的有效性及其安全性进行评价。

方法: 在Pubmed、Embase、OVID、Cochrane Library和中国期刊全文数据库、万方数据库系统中检索已发表的关于单独应用熊去氧胆酸及联合其他药物治疗NAFLD的随机对照临床试验。根据纳入标准筛选后对纳入的研究利用Review Manager 5.0软件进行系统评价。

结果: 与熊去氧胆酸单用组相比, 联合用药组可明显提高治疗总有效率(RR = 1.23, 95%CI: 1.07-1.41, $P = 0.004$), 可明显降低血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)(WMD =

■背景资料

脂肪肝是由多种病因引起的肝内脂肪蓄积过多的病理学状态, 包括单纯脂肪性肝病、脂肪性肝炎、肝纤维化或肝硬化, 可以发展至终末期肝病, 随着饮食结构和生活方式的转变, 脂肪肝在一般人群中的发病率呈现逐年上升趋势。非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球关注的公共健康问题。

■同行评议者

郭永红, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科; 南极星, 教授, 延边大学药学院

■研究前沿

NAFLD的治疗主要为减轻体重、改变不良生活习惯以及药物治疗,但各种药物种类繁多,效果存在争议。近年来有很多关于熊去氧胆酸治疗NAFLD的实验研究,但结果并不一致。

-1.69, 95%CI: -2.77--0.62, $P = 0.002$)、甘油三酯(triglyceride, TG)(WMD = -1.01, 95%CI: -1.59--0.43, $P = 0.0006$)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)(WMD = -22.65, 95%CI: -35.27--10.04, $P = 0.0004$)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(WMD = -21.93, 95%CI: -23.74--20.12, $P < 0.00001$)。单用组及联合用药组均可明显降低血清谷酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT), WMD值分别为(WMD = -21.96, 95%CI: -35.73--8.18, $P = 0.002$); (WMD = -28.80, 95%CI: -51.85--5.76, $P = 0.01$)。两组不良反应发生率的差异无统计学意义($RR = 2.26$, 95%CI: 0.88-5.83, $P = 0.09$)。

结论: 熊去氧胆酸治疗NAFLD安全有效,但需联合其他药物才能更好地发挥作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 熊去氧胆酸; 非酒精性脂肪性肝病; 系统评价

核心提示: 虽然目前用于治疗非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的药物种类繁多,但效果存在争议。也有很多把熊去氧胆酸应用于NAFLD的研究报道,但是结果差异很大。本次系统评价结合多个小样本临床对照试验,结果表明熊去氧胆酸不良反应少,安全性好,可以作为治疗NAFLD的药物,但需要与其他药物合用。

李韦, 王枫, 吕宗舜, 张爱青. 熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病的系统评价. 世界华人消化杂志 2013; 21(23): 2335-2343
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2335.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2335>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史,以肝细胞内脂质过度沉积为特征的代谢性肝损伤^[1],胰岛素抵抗是发病的关键^[2]。目前NAFLD已成为全球范围内常见的肝疾病,并且有患病年龄低龄化的趋势^[3]。随着我国人民物质生活的不断改善,我国脂肪肝的发病率已占到平均人口的15%^[4]。脂肪性肝病并不是一种良性及静止的病,约1.5%-8.0%患者可进展为肝纤维化,若得不到控制,甚至会发展为肝癌^[5]。目前对NAFLD的治疗主要为减轻体质量和改变不良生活习惯,祛除病因,治疗原发病^[6]以及药物治疗。现对治

疗NAFLD的药物种类繁多,但没有特效的治疗药物,目前常用的药物包括针对胰岛素抵抗、高血脂、肝功能异常的对症治疗,如双胍类、他汀类、保肝类药物等^[7]。熊去氧胆酸是一种可用于多种肝病的保肝药物,目前有很多关于熊去氧胆酸治疗NAFLD的研究,但结果不尽相同。为进一步明确熊去氧胆酸对NAFLD的治疗作用,本文通过全面检索相关文献,对符合标准的临床试验进行了系统评价,以了解熊去氧胆酸治疗NAFLD的疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 在Pubmed、Embase、OVID、Cochrane Library和CNKI以及万方数据库系统中检索已发表的随机对照临床试验研究。英文检索词为: fatty liver、non alcoholic fatty liver disease、steatosis、steatohepatitis、ursodeoxycholic acid、bile acids。中文检索词为: 脂肪肝、非酒精性脂肪性肝病、脂肪性肝炎、熊去氧胆酸、优思弗。检索年限均为建库至2013-03-20。并通过阅读综述查找相关文献。由两名评价员根据统一规范的筛选、评价方法来筛选评价文献。由两位研究者交叉核对纳入试验的结果,当有分歧而难以确定时通过讨论或由第3位研究者决定。

1.2 方法

1.2.1 研究类型: 所有关于熊去氧胆酸治疗NAFLD的临床随机对照试验文献均考虑入选本系统评价,语种、病例数不限。入选文献应提供治疗的总有效率,治疗后总胆固醇、甘油三酯、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、谷酰转肽酶的降低量等数据。

1.2.2 研究对象标准: 研究对象为依据中华医学会肝脏病学学会脂肪肝和酒精病学组制订的“非酒精性脂肪肝诊疗指南”^[8]。

1.2.3 干预措施的类型: 干预措施为任何剂量的熊去氧胆酸,单用或联合其他药物,对照措施为安慰剂或其他药物,剂量和给药途径不限。

1.2.4 排除标准: 熊去氧胆酸用于肝脏疾病,但主要目的不是治疗NAFLD的方案;熊去氧胆酸联合其他药物,但对照组没有用此药物作对照的用药方案。除外一项研究的重复发表,对一项研究不同阶段发表的文章选取最近发表的研究结果进行分析。

1.2.5 质量评价: 由研究者进行文献质量评价,应用Cochrane协作网推荐的方法进行评价,主要内

表 1 纳入研究的特征

研究	试验组	对照组	干预措施	对照措施	疗程	结局指标
Ersöz等 ^[9]	29	27	熊去氧胆酸 10 mg/(kg·d)	VitE 600 IU/d+ VitC 500 mg/d	6 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 谷 酰转氨酶, 碱性磷酸酶
Lindor等 ^[10]	80	86	熊去氧胆酸 13–15 mg/(kg·d)	安慰剂 13–15 mg/(kg·d)	2年	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 碱 性磷酸酶, 谷酰转氨酶, 总胆红素, 直 接胆红素, 体指数
Méndez-Sánchez等 ^[11]	14	13	熊去氧胆酸 1200 mg/d	安慰剂 1200 mg/d	6 wk	体指数, 丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转 氨酶, 甘油三酯
Santos等 ^[12]	15	15	熊去氧胆酸 10 mg/(kg·d)	安慰剂 10 mg/(kg·d)	3 mo	丙氨酸转氨酶, 体指数, 肝脏脂质含 量
Ratzliff等 ^[13]	55	61	熊去氧胆酸 28–35 mg/(kg·d)	安慰剂 28–35 mg/(kg·d)	12 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 谷 酰转氨酶
杨亦德等 ^[14]	30	30	熊去氧胆酸 250 mg tid	易善复 456 mg tid	6 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 谷 酰转氨酶, B超, 甘油三酯, 总胆固醇
杨勇 ^[1] ^[15]	48	42	熊去氧胆酸 100 mg tid	控制饮食, 适度运 动	6 mo	甘油三酯, 总胆固醇, 丙氨酸转氨酶, 谷酰转氨酶
杨勇 ^[2] ^[15]	48	48	熊去氧胆酸 100 mg tid	二甲双胍 250 mg tid	6 mo	甘油三酯, 总胆固醇, 丙氨酸转氨酶, 谷酰转氨酶
杨勇 ^[3] ^[15]	48	48	熊去氧胆酸 100 mg tid+二甲 双胍 250 mg tid	二甲双胍 250 mg tid	6 mo	甘油三酯, 总胆固醇, 丙氨酸转氨酶, 谷酰转氨酶
李璞 ^[16]	30	30	熊去氧胆酸 250 mg bid+双环 醇 25 mg tid	双环醇 25 mg tid	6 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 甘 油三酯, 总胆固醇
何劲松等 ^[17]	43	42	熊去氧胆酸 250 mg tid+易善 复 456 mg tid	易善复 456 mg tid	6 mo	丙氨酸转氨酶, 谷酰转氨酶, 甘油三 酯, 高密度脂蛋白
王英 ^[18]	28	28	熊去氧胆酸 0.5 g tid+美能 250 mg bid+益肝 灵 4# tid	美能 tid 益肝灵 4# tid	2 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 甘 油三酯, 总胆固醇, 高密度脂蛋白
李日德等 ^[19]	30	30	熊去氧胆酸 250 mg bid+益肝 灵 4# tid	益肝灵 4# tid	3 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 谷 酰转氨酶, 甘油三酯, 总胆固醇
刘纯钢 ^[20]	38	40	熊去氧胆酸+辛伐 他汀(剂量不详)	辛伐他汀(剂量不 详)	2 mo	丙氨酸转氨酶, 天冬氨酸转氨酶, 谷 酰转氨酶, 甘油三酯, 总胆固醇

■创新盘点

近年来有很多研究熊去氧胆酸治疗NAFLD效果的实验, 但结果并不一致. 系统评价可以通过整合小样本研究而得出可靠的结论. 本次评价研究熊去氧胆酸对NAFLD的治疗的效果和安全性, 为合理选用治疗NAFLD的药物提供依据.

容为: (1)随机分配方法是否合理充分; (2)分配隐藏是否合理充分; (3)盲法是否采用; (4)是否合理描述了失访和退出情况, 是否进行了意向性分析. 同时应用Jadad评分对入选文献进行评分, 1-2分为低质量文章, 3-5分为高质量文章.

统计学处理 选取各研究的结果进行意向性治疗分析, 因为意向性治疗分析可以最大程度地保持各研究的随机对照性. 利用Review Manager 5.0软件对结果进行分析. 应用统计量 I^2 对各研究间的异质性进行检验, 如果 $I^2 < 40\%$, 则应用固定效应模型进行分析; 如果 $I^2 > 40\%$, 则采用随机效应模型进行分析. 对于连续型变量采用权重均数差(WMD)及其95%可信区间(CI)表示; 对

于分类变量采用比值比(RR)及其95%CI表示; 检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 纳入研究的基本特点 初检251篇文献, 通过阅读文题、摘要和全文, 纳入12篇随机对照试验文献^[9-20]. 其中杨勇^[15]的研究试验组为4组, 相互独立且样本量足够, 根据入选要求, 把此研究分为3个独立的临床试验. 最终共纳入14个临床试验, 英文文章5篇, 中文文章7篇. 共包含1153例NAFLD患者. 其中试验组582例, 对照组571例. 纳入研究的特征如表1, 质量评价结果如表2.

2.2 Meta分析结果 纳入的14项研究中, 8项采用

■应用要点

本次系统评价表明熊去氧胆酸相比其他药物对治疗NAFLD并无明显优势,但当其与其他药物合用时可明显改善肝组织炎症,且熊去氧胆酸不良反应少,安全性好,可以作为治疗NAFLD的药物,但需与其他药物合用方能有良好的疗效。

表 2 纳入研究的质量评价

研究	随机方法	方案隐藏	盲法	失访报道	Jadad评分
Ersöz等 ^[9]	不清楚	不清楚	非盲法	有	3
Lindor等 ^[10]	计算机随机	恰当	双盲	有	7
Méndez-Sánchez等 ^[11]	随机数字	不清楚	双盲	有	6
Santos等 ^[12]	不清楚	不清楚	双盲	有	5
Ratzliff等 ^[13]	随机数字	不清楚	双盲	有	6
杨亦德等 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
杨勇 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
李璞 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
何劲松等 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
王英 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
李日德等 ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	2
刘纯钢 ^[20]	计算机随机	不清楚	不清楚	不清楚	3

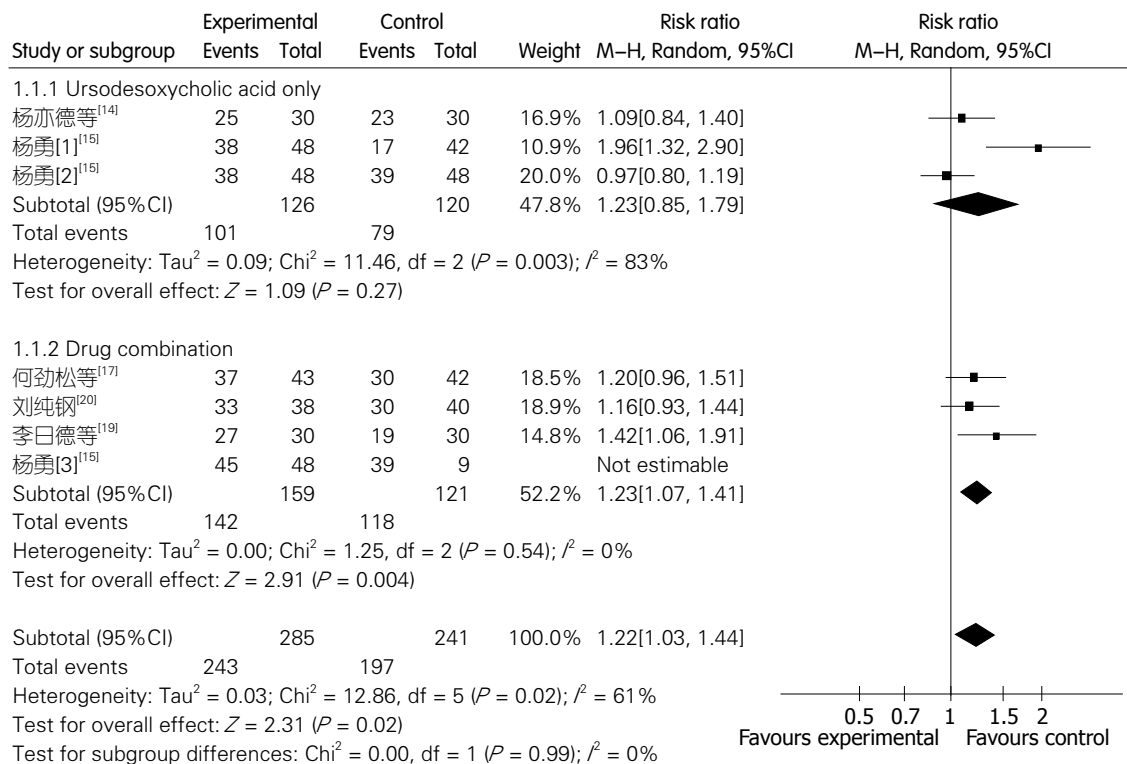


图 1 总有效率的Meta分析。

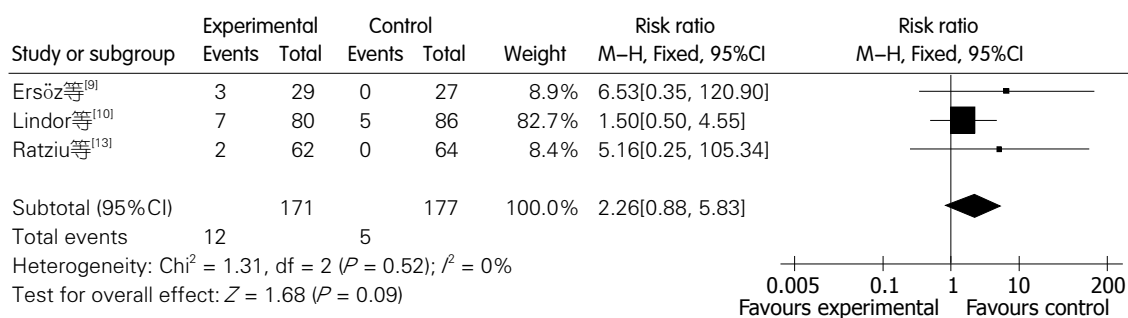
熊去氧胆酸单用方案, 6项采用熊去氧胆酸与其他药物联合用药方案; 在进行合并分析时, 用药联合与否, 会引起异质性。当异质性较大时, 即按单用和联合给药进行亚组分析, 以减少异质性。

2.2.1 总有效率: 7项研究进行了统计, 各研究间存在异质性($I^2 = 61\%$), 按给药方案不同, 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 熊去氧胆酸单用组差异无统计学意义($RR = 1.23$, $95\%CI$: $0.85-1.79$, $P = 0.27$), 联合用药组差异具有统计学

意义($RR = 1.23$, $95\%CI$: $1.07-1.41$, $P = 0.004$)。合并分析结果显示, 差异有统计学意义($RR = 1.22$, $95\%CI$: $1.03-1.44$, $P = 0.02$)(图1)。

2.2.2 不良反应发生率: 3项研究统计了因不良反应退出试验的病例, 同质性检验($I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 两组的差异无统计学意义($RR = 2.26$, $95\%CI$: $0.88-5.83$, $P = 0.09$)(图2)。

2.2.3 ALT降低量: 14项研究进行了统计, 各研究间存在异质性($I^2 = 97\%$), 采用随机效应模



■同行评价

本文研究方法得当, 研究结果较可信, 具有一定的创新性, 能较好的反映熊去氧胆酸治疗NAFLD的疗效和安全性。

图2 不良反应发生率的Meta分析。

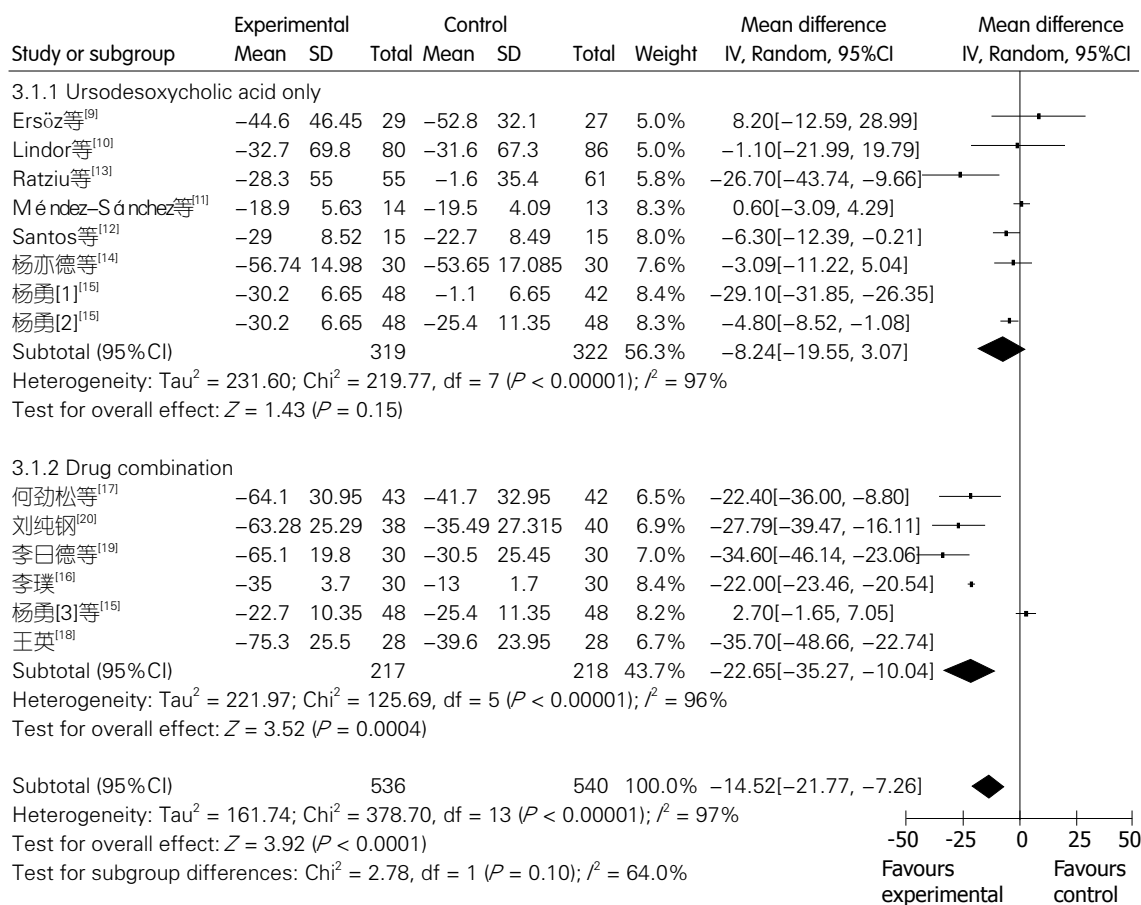


图3 丙氨酸转氨酶降低量的Meta分析。

型进行分析。结果显示, 熊去氧胆酸单用组结果差异无统计学意义($WMD = -8.24$, $95\%CI: -19.55-3.07$, $P = 0.15$), 联合用药组差异具有统计学意义($WMD = -22.65$, $95\%CI: -35.27-10.04$, $P = 0.0004$)。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义($WMD = -14.52$, $95\%CI: -21.77-7.26$, $P < 0.0001$)(图3)。

2.2.4 AST降低量: 9项研究进行了统计, 各研究间存在异质性($I^2 = 96\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 熊去氧胆酸单用组结果差异无统计学意义($WMD = -11.04$, $95\%CI:$

$-27.66-5.57$, $P = 0.19$), 联合用药组差异具有统计学意义($WMD = -21.93$, $95\%CI: -23.74-20.12$, $P < 0.00001$)。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义($WMD = -16.26$, $95\%CI: -26.42--6.10$, $P = 0.002$)(图4)。

2.2.5 GGT降低量: 10项研究进行了统计, 各研究间存在异质性($I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 熊去氧胆酸单用组结果差异有统计学意义($WMD = -21.96$, $95\%CI: -35.73--8.18$, $P = 0.002$), 联合用药组差异具有统计学意义($WMD = -28.80$, $95\%CI: -51.85--5.76$,

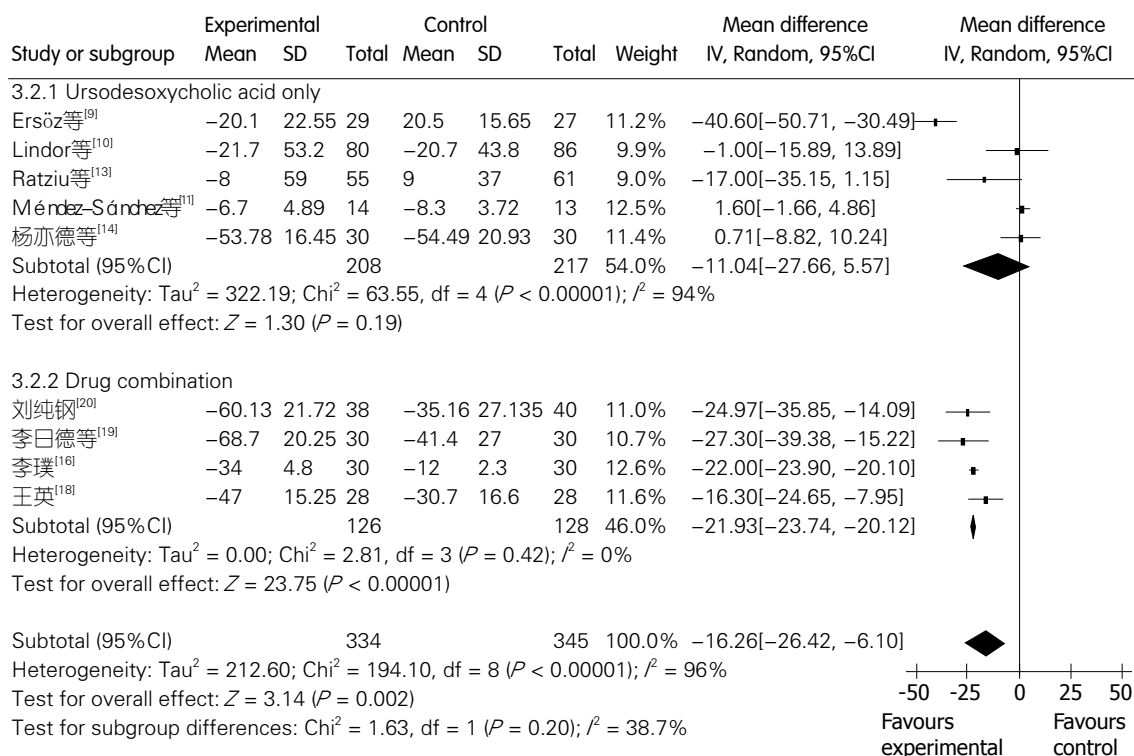


图 4 谷草转氨酶降低量的Meta分析.

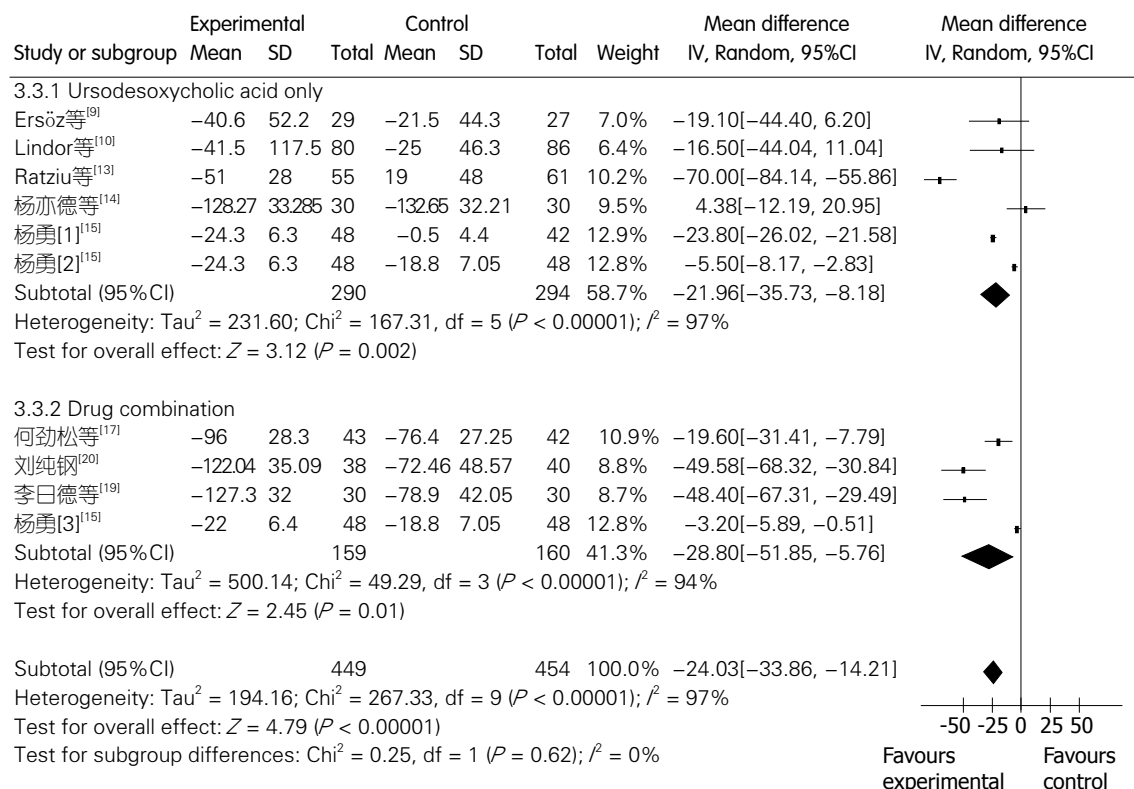


图 5 谷酰转氨酶降低量的Meta分析.

$P = 0.01$). 合并分析结果显示, 差异具有统计学意义(WMD = -24.03, 95%CI: -33.86--14.21, $P < 0.00001$)(图5).

2.2.6 TC降低量: 8项研究进行了统计, 各研究间存在异质性($I^2 = 98\%$), 采用随机效应模型进行分析. 结果显示, 熊去胆酸单用组结果差异无

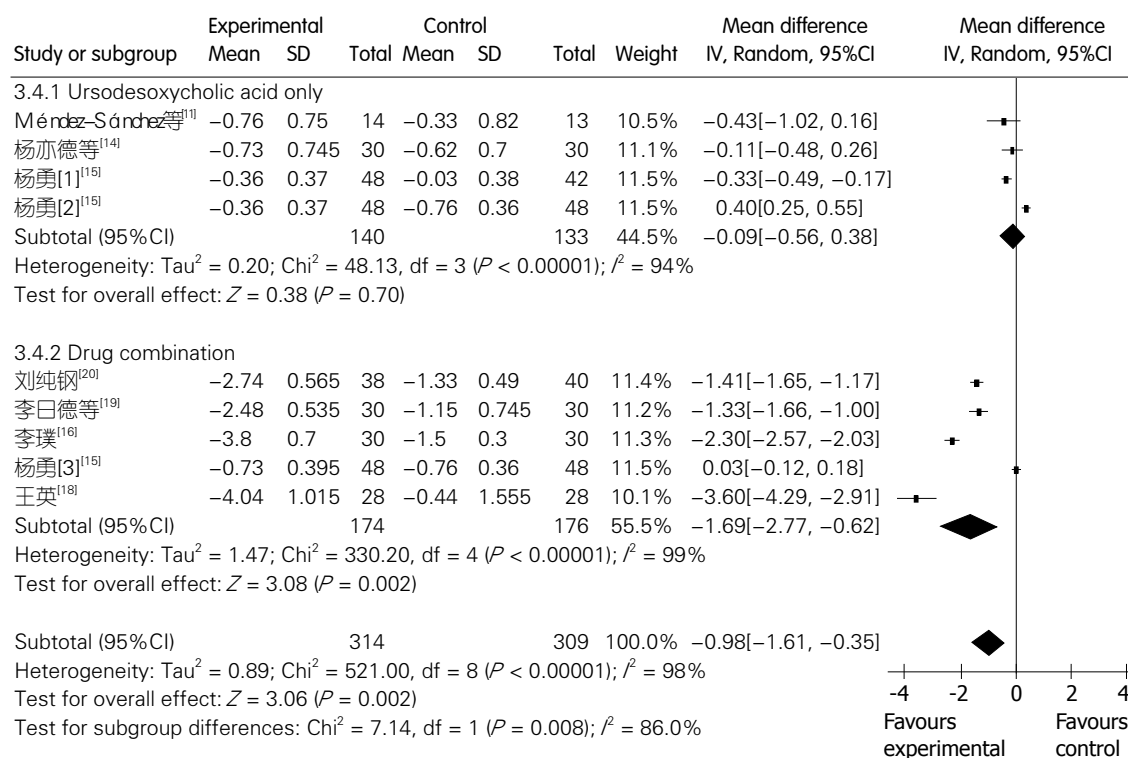


图6 总胆固醇降低量的Meta分析。

统计学意义(WMD = -0.09, 95%CI: -0.56-0.38, $P = 0.70$), 联合用药组差异具有统计学意义(WMD = -1.69, 95%CI: -2.77--0.62, $P = 0.002$)。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义(WMD = -0.98, 95%CI: -1.61--0.35, $P = 0.002$)(图6)。

2.2.7 TG降低量: 9项研究进行了统计, 各研究间存在异质性($I^2 = 97\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 熊去氧胆酸单用组结果差异无统计学意义(WMD = -0.21, 95%CI: -0.72-0.29, $P = 0.41$), 联合用药组差异具有统计学意义(WMD = -1.01, 95%CI: -1.59--0.43, $P = 0.0006$)。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义(WMD = -0.72, 95%CI: -1.08--0.37, $P < 0.0001$)(图7)。

3 讨论

本次系统评价表明, 单独应用熊去氧胆酸时能降低NAFLD患者的ALT、AST、TC和TG值, 但与其他药物或安慰剂相比时差异无统计学意义。当熊去氧胆酸联合其他药物时, 各项指标的下降程度明显优于对照组, 差异有统计学意义。熊去氧胆酸无论是单药方案或是联合用药治疗NAFLD, GGT的降低量与对照组相比, 差异均具有统计学意义。说明熊去氧胆酸对NAFLD有一定的治疗作用, 但需联合其他药物才能更好地发挥效果。纳入的各研究中出现的不良反

应主要包括恶心、腹泻, 有3个研究报道了此不良反应并退出试验的病例, 熊去氧胆酸在治疗NAFLD的过程中并未发生严重不良反应及危及患者生命的不良事件, 这表明熊去氧胆酸应用于治疗NAFLD是安全的。

熊去氧胆酸是正常胆汁酸的组成成分, 具有改善胆汁流、增加胆汁中的脂质分泌、膜稳定、抗凋亡、保护细胞和免疫调节等多种功能^[21], 还能够抑制肝脏胆固醇的合成, 有利于结石中胆固醇逐渐溶解, 促进胆固醇从胆囊向肠道排泄, 减少肝脏脂肪, 并可降低肝脏和血中三酰甘油的浓度^[22]。其正是通过这些作用可以用来治疗NAFLD。结合本次系统评价的结果我们可以看出, 熊去氧胆酸可以用于治疗NAFLD, 但与其他药物相比并不具有优势。目前NAFLD的发病机制认为胰岛素抵抗和脂代谢紊乱是NAFLD发生过程中的第一次打击。在此基础上发生的氧化应激等成为第二次打击。二次打击启动了肝组织炎症反应, 造成脂肪性肝炎^[23]。二甲双胍可以改善胰岛素抵抗; 辛伐他汀可通过降血脂来治疗脂肪肝; 易善复能影响体内的脂类代谢过程, 抑制脂肪在体内发生积聚; 双环醇可保护肝细胞, 加速脂肪转运; 美能具有抗炎、调节免疫作用, 可明显降低转氨酶; 水飞蓟素能清除活性氧, 减弱脂质过氧化反应发生的程度。这些药物通

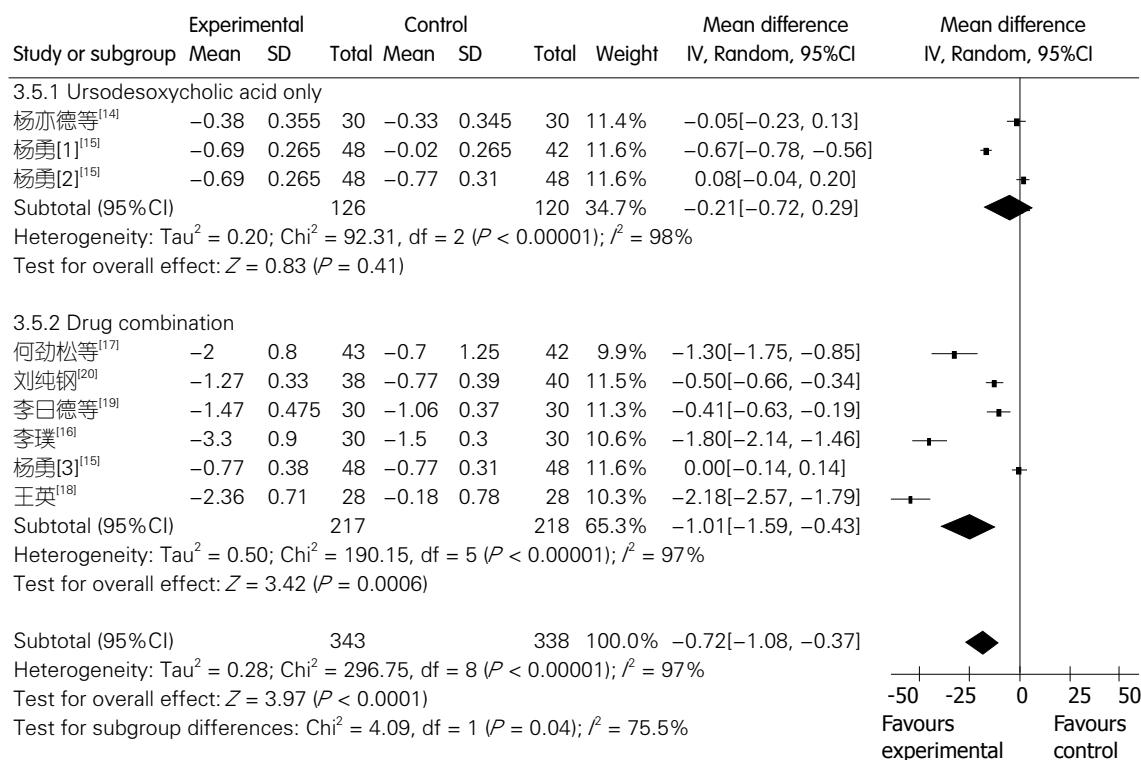


图7 甘油三酯降低量的Meta分析。

过影响二次打击的不同阶段起到治疗NAFLD的作用。通过本次评价结果可以看出, 当我们把上述药物与熊去氧胆酸联用时, 各项指标好转程度均优于单独应用这些药物。说明当两种药物联用时, 通过上述不同的机制治疗NAFLD能够得到事半功倍的效果。

熊去氧胆酸作为一种细胞保护剂, 具有其安全性好。药物相互作用少, 细胞和亚细胞水平的潜在治疗效应等优势。通过本次系统评价提示, 熊去氧胆酸具有改善肝功能、保护肝脏的作用, 可用于治疗NAFLD, 但应与其他药物联用, 方能达到理想的疗效。

4 参考文献

- Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of non-alcoholic steatohepatitis: an analytic review. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 253-261 [PMID: 12192203 DOI: 10.1016/j.Amc.2009.07.007]
- 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 200-229
- 范建高. 非酒精性脂肪肝的临床流行病学研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 106-107
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1002/jnr.21425]
- Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 211-220 [PMID: 20158939 DOI: 10.1017/S0029665110000030]
- Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-419 [PMID: 14960526 DOI: 10.1136/gut.2003.027581]
- Zeng MD, Fan JG, Lu LG, Li YM, Chen CW, Wang BY, Mao YM. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis* 2008; 9: 108-112 [PMID: 18419645 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00331.x]
- 中华肝脏病学学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 72
- Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 124-128 [PMID: 16245220]
- Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778 [PMID: 14999696 DOI: 10.1002/hep.20092]
- Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol* 2004; 3: 108-112 [PMID: 15505596]
- Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shigueoka D, Parise ER. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 723-729 [PMID: 12792701 DOI: 10.1590/S0100-879X2003000600007]

- 13 Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1019 [PMID: 21145828 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030]
- 14 杨亦德, 侯伟. 熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝30例临床观察. *中国现代医生* 2011; 49: 1673-9701
- 15 杨勇. 熊去氧胆酸及二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝病的临床研究. *中国血液流变学杂志* 2012; 22: 61-63,78
- 16 李璞. 双环醇联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效分析. *山西医药杂志* 2012; 41: 1153-1154
- 17 何劲松, 刘国霞. 熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察. *中国现代药物应用* 2010; 4: 105-106
- 18 王英. 优思弗联合美能治疗脂肪肝并高脂血症56例临床观察. *浙江临床医学* 2008; 10: 1060
- 19 李日德, 柯俊. 熊去氧胆酸联合水飞蓟素治疗脂肪肝的疗效观察. *临床合理用药* 2012; 5: 1674-3296
- 20 刘纯钢. 熊去氧胆酸联合辛伐他汀治疗脂肪肝合并高脂血症的疗效观察. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 1006-5709
- 21 Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 979-996 [PMID: 10468672 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00596.x]
- 22 Rodrigues CM, Fan G, Ma X, Kren BT, Steer CJ. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest* 1998; 101: 2790-2799 [PMID: 9637713 DOI: 10.1172/JCI1325]
- 23 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)