

Meta 分析:二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病的疗效

姚巧玲,刘畅,姜政[△]

(重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016)

摘要:目的 评估二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的生化指标的影响。方法 通过计算机检索出 13 个随机对照临床实验的相关数据,运用 Review manager5.0 统计学方法进行分析,并对异质性进行评估。结果 二甲双胍相对于单纯生活方式干预/安慰剂/保肝药,可以明显改善 NAFLD 患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,加权均数(WMD)值分别为 -22.72 U/L(95%CI: $-31.66\sim-13.79$, $P<0.000\ 01$), -10.99 U/L(95%CI: $-16.04\sim-5.95$, $P<0.000\ 1$)。并能明显改善总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平,其 WMD 值分别为 -0.59 mmol/L(95%CI: $-1.08\sim-0.10$, $P=0.02$), -0.48 mmol/L(95%CI: $-0.70\sim-0.26$, $P<0.000\ 1$)。并能明显改善胰岛素抵抗性,稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)下降,其 WMD 值为 -0.62 (95%CI: $-0.94\sim-0.30$, $P=0.000\ 2$)。就所得数据显示,不能明显改善体质质量指数(BMI)水平,WMD 值为 -1.54 kg/m²(95%CI: $-3.22\sim0.15$, $P=0.07$)。结论 二甲双胍可以促进 NAFLD 患者的 ALT、AST、TC 及 TG 水平恢复,并能明显改善胰岛素抵抗性,对 NAFLD 患者有一定的治疗作用。

关键词:二甲双胍;非酒精性脂肪性肝病;治疗;Meta 分析

中图分类号:R575

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)22-2875-04

Meta-analysis: the effect of metformin on non-alcoholic fatty liver disease

Yao Qiaoling, Liu Chang, Jiang Zheng[△]

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluating the effect of metformin to biochemical outcomes of non-alcoholic fatty liver disease patients. **Methods** By computer search, the data of thirteen randomized controlled clinical trials were searched. Meta-analyses were performed, by Review manager5.0 statistical software with assessment for heterogeneity. **Results** Comparing with diet/exercise therapy/placebo/hepatoprotectants, metformin could improve the level of ALT and AST, the weighted mean differences(WMDs) were -22.72 U/L(95%CI: $-31.66\sim-13.79$, $P<0.000\ 01$), -10.99 U/L(95%CI: $-16.04\sim-5.95$, $P<0.000\ 1$). At the same time, meformin also could improve the level of TC and TG, the weighted mean differences(WMDs) were -0.59 mmol/L(95%CI: $-1.08\sim-0.10$, $P=0.02$), -0.48 mmol/L(95%CI: $-0.70\sim-0.26$, $P<0.000\ 1$). The data showed that metformin can improve the level of HOMA-IR obviously, the weighted mean difference(WMD) was -0.62 (95%CI: $-0.94\sim-0.30$, $P=0.000\ 2$). But through the study data, metformin could not improve the level of BMI, the weighted mean difference(WMD) was -1.54 kg/m²(95%CI: $-3.22\sim0.15$, $P=0.07$). **Conclusion** Metformin can improve the level of ALT, AST, TC, TG and obviously improve the insulin resistance of non-alcoholic fatty liver disease patients. the study data suggests that metformin has therapeutic effect to non-alcoholic fatty liver disease patients.

Key words: metformin; non-alcoholic fatty liver disease; treatment; Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)近年来发病率日益上升,其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌^[1]。饮食及运动治疗是基石,但目前尚无理想的治疗药物。众多研究者就二甲双胍对 NAFLD 是否有疗效进行了一系列的动物实验和临床研究。

NAFLD 是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其病理学改变与酒精性肝病(ALD)相似,但患者无过量饮酒史^[1]。随着经济的不断发展,人们生活水平及生活方式的改变,肥胖及糖尿病的疾病率增加,NAFLD 已成为近年来在国内外发病率均有上升的慢性肝脏疾病^[2]。NAFL 在脂质过氧化和细胞因子的参与下,促使其进一步发展为 NASH、肝纤维化和肝硬化。NAFLD 的发病机制尚未完全明确。有研究表明,肥胖、IR、血脂异常、糖代谢异常、高血压是 NAFLD 发病的危险因素,肝脏脂质代谢

障碍、IR、细胞因子作用、肝细胞色素 p450(CYP2E1、CYP4A)表达增加、氧化应激、脂质过氧化、免疫反应、遗传因素等多种相关因素均参与发病。因此,改善 IR、调整糖脂代谢平衡可作为防治 NAFLD 发生、发展的重要措施。

二甲双胍为一种胰岛素增敏剂,可通过增加外周胰岛素与胰岛素受体的结合,增加血糖的清除作用,改善胰岛素敏感性^[3-8,12-24];其引起的胃肠道不适可减少肥胖患者的摄食量,减轻体重^[9-10]。多个临床研究均显示^[11-19],二甲双胍可以改善 NAFLD 患者的肝酶水平。且研究^[16]证实二甲双胍可参与脂质代谢,调节脂肪激素和脂肪因子在肝脏中的表达。本研究则是通过增加样本量,以既往研究者进行的有关二甲双胍治疗 NAFLD 相关的临床随机对照试验为基础,进一步来分析评价二甲双胍对 NAFLD 患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 (1)随机对照临床试验;(2)诊断标准符

表 1 入选文章的基本情况

研究者	发表时间	样本量(n)	实验组	对照组	Jadad 评分(分)	治疗时间
Nar et al	2009	34	二甲双胍 1.7 g/d+生活方式干预 (n=19)	生活方式干预(n=15)	1	6 个月
Sofer et al	2011	63	二甲双胍 0.85~1.7 g/d(n=32)	安慰剂(n=31)	3	4 个月
窦艳玲等	2007	141	二甲双胍 1.5 g/d+饮食运动治疗(n=98,90 例完成随访)	饮食运动治疗(n=43,40 例完成随访)	2	6 个月
Garinis et al	2010	50	二甲双胍 1 g/d+饮食控制(n=25,20 例完成随访)	饮食控制(n=25)	2	6 个月
Haukeland et al	2009	48	二甲双胍 2.5~3.0 g/d(n=24,20 例完成随访)	安慰剂(n=24)	5	6 个月
倪利英	2012	46	二甲双胍 1.5 g/d+饮食控制(n=23)	维生素 C 0.9 g/d+饮食控制(n=23)	1	6 个月
许莉	2011	87	二甲双胍 0.75 g/d+饮食运动(n=53)	安慰剂+饮食运动(n=34)	1	8 周
Uygun et al	2004	36	二甲双胍 1.7 g/d+饮食控制(n=17)	饮食控制(n=17)	3	6 个月
张清格	2007	124	二甲双胍 0.75~1.5 g/d+饮食运动(n=94)	饮食运动(n=30)	1	6 个月
颜玲仙等	2012	74	二甲双胍 1 g/d+还原性谷胱甘肽 1.2 g/d+饮食控制(n=40)	还原性谷胱甘肽 1.2 g/d+饮食控制(n=34)	2	12 周
龚梅金等	2008	105	二甲双胍 1.5 g/d+肝泰乐 0.6 g/d+饮食控制(n=52)	肝泰乐 0.6 g/d+饮食控制(n=53)	3	20 周
郝泉等	2008	100	二甲双胍 1 g/d+饮食运动(n=50)	饮食运动+维生素 E(n=50)	1	6 个月
陈霞	2012	64	二甲双胍片 0.75 g/d+饮食运动(n=32)	饮食运动(n=32)	2	6 个月

合 NAFLD 标准^[1-2];通过腹部 B 超或病理学活检证实;(3)治疗时间大于或等于 8 周;(4)对相关数据(ALT、AST、TC、TG、BMI、HOMA-IR)进行了统计学分析;(5)合并/不合并糖尿病;(6)可搜索到论文全文;(7)治疗组为二甲双胍(有具体的服药剂量),伴有或不伴有生活方式干预;对照组为生活方式干预/安慰剂/维生素/保肝药。

1.2 文献排除标准 (1)可疑的或已经证实为乙型/丙型病毒性肝炎;(2)自身免疫性、药物性肝病或肝损害;(3)饮酒量:男性大于 140 g/周,女性大于 70 g/周;(4)合并其他系统不稳定的疾病;(5)妊娠及哺乳期妇女均未入选。

1.3 文献检索策略 通过计算机检索的方式,在 pubmed 数据库、维普数据库、万方数据库、中国知网数据库(CNKI)、ovid 数据库、the Cochrane library、FMJS 数据库中对发表时间为 2004~2012 年的文章进行检索。检索的关键词包括:中文检索词:二甲双胍,非酒精性脂肪性肝病,非酒精性脂肪性肝炎,治疗,临床实验;英文检索词:metformin, NAFLD, NASH, treatment, clinic trial。

1.4 纳入文献筛选及数据提取 由研究者 1 对符合入选要求的文献进行筛选,最终有 13 篇文献入选^[12-24]。由研究者 1 和研究者 2 对入选文献进行阅读,提取相关的研究数据:(1)文献作者,发表时间,样本量大小;(2)对照组和实验组人数,二甲双胍剂量,服药频次,用药时间;(3)各文献中 ALT、AST、TC、TG、BMI、HOMA-IR 的统计学数据。并制定统计学方法,统计学数据。由研究者 3 对文献纳入、统计学方法的选取及分析进行核实及校对。

1.5 入选文献的质量评估 主要内容:(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。应用 Jadad 评分^[11]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。其中,高质量文章有 4 篇,低质量文章有 9 篇(表 1)。

1.6 统计学处理 采用 Review manager5.0 软件进行统计学分析,实验组与对照组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。通过加权均差(weight mean difference, WMD)进行结局变量比较。异质性分析采用 I^2 来表示,当 $I^2 < 50\%$,则表示存在同质性,则采用固定效应模型分析; $I^2 > 50\%$,存在异质性,需采用随机效应模型分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索文献的特点 通过计算机检索到 243 篇文章,阅读文章标题后去除 202 篇文章,通过去除重复的、无摘要、缺乏统计学数据的文章,最终有 13 篇文章入选。本研究共纳入随机对照临床实验 13 个,其中有 2 篇文章^[13,16]进行了肝脏活检,2 篇^[14,16]为双盲试验,英文论文 5 篇,中文论文 8 篇。研究中包括的 NAFLD 患者人数为 972 例。文献发表时间为 2004~2012 年。

2.2 二甲双胍对 ALT、AST 水平的统计学数据结果 有 12 篇文章提供了有关实验组和对照组的 ALT、AST 数据^[12-15,17-24]。异质性分析分别为 $I^2 = 97\%$, $I^2 = 94\%$,表明各研究之间存在异质性,故采用随机效应模型进行分析,其 WMD 值分别为 -22.72 U/L (95% CI: $-31.66 \sim -13.79$, $P < 0.000 01$), -10.99 U/L (95% CI: $-16.04 \sim -5.95$, $P <$

0.000 1)。通过统计学分析结果显示,二甲双胍可以改善 NAFLD 患者的 ALT 及 AST 水平。见图 1、2。

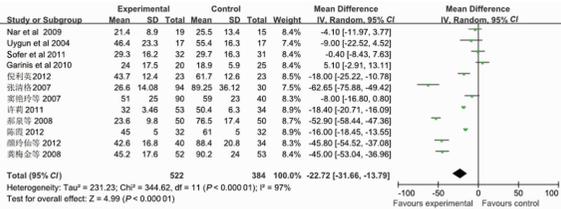


图 1 二甲双胍对 ALT 水平的影响

各个研究间存在异质性,采用随机效应模型分析。其 WMD 值为 $-0.62(95\%CI: -0.94 \sim -0.30, P=0.000 2), P=0.000 2$,故表明二甲双胍能明显降低胰岛素抵抗性,如图 6。

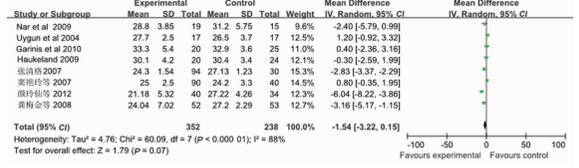


图 5 二甲双胍对 BMI 水平的影响

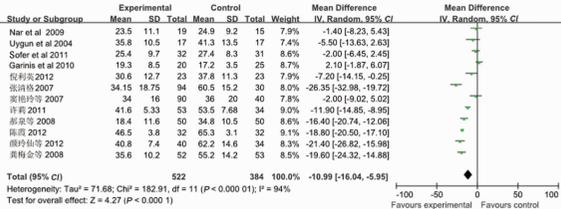


图 2 二甲双胍对 AST 水平的影响

2.3 二甲双胍对 TC、TG 水平的统计学数据结果 11 篇文章提供了 TC 的研究数据^[12-19, 21-23], 13 篇文章^[12-24]均提供了 TG 的研究数据。已将其中的计量单位统一为 mmol/L。总胆固醇(TC):100 mg/dL=2.6 mmol/L;三酰甘油(TG):88.5 mg/dl=1 mmol/L。结果显示,其异质性分别为 $I^2=93\%, I^2=88\%$,故存在异质性,采用随机效应模型进行分析。WMD 值分别为 $-0.59 \text{ mmol/L}(95\%CI: -1.08 \sim -0.10, P=0.02), -0.48 \text{ mmol/L}(95\%CI: -0.70 \sim -0.26, P<0.000 1)$,如图 3、4。统计学结果显示:二甲双胍对于 TC 及 TG 水平的影响存在统计学意义 ($P<0.05$),表明二甲双胍可以明显改善 NAFLD 患者的血脂水平。

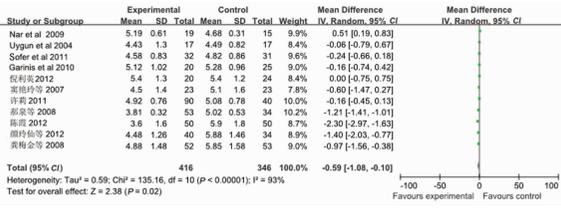


图 3 二甲双胍对 TC 水平的影响

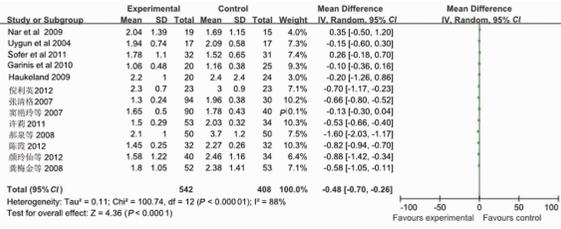


图 4 二甲双胍对 TG 水平的影响

2.4 二甲双胍对体质指数(BMI)的影响 有 8 篇文章^[12-13, 15-16, 18, 20-22]提供了异质性分析 $I^2=88\%$,各研究间存在异质性,采用随机效应模型分析,WMD 值为 $-1.54 \text{ kg/m}^2(95\%CI: -3.22 \sim 0.15, P=0.07)$,如图 5 所示。统计学结果显示二甲双胍不能明显改善 NAFLD 患者的 BMI。

2.5 二甲双胍对胰岛素抵抗性的影响 以稳态胰岛素评价指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)来评估胰岛素抵抗性。HOMA-IR=空腹胰岛素水平(国际单位/L)×空腹血糖(mmol/L)/22.5。有 10 篇文章^[12-16, 17-19, 21-22]均提供了 HOMA-IR 的数据,其 $I^2=87\%$,表明

2.6 二甲双胍的不良反应及安全性统计 二甲双胍的不良反应包括:恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口中有金属味、乏力、疲倦、体质量减轻、头晕、皮疹、乳酸酸中毒等。许莉^[19]对二甲双胍的不良反应进行了统计学分析, $\chi^2=0.443, P=0.505$,差异无统计学意义。由于对二甲双胍所致的不良反应的数据较少,故未进行相关 Meta 分析。

3 讨论

大量文献表明,NAFLD 与代谢综合征密切相关,已肥胖、糖尿病、高脂血症和高血压均是 NAFLD 的危险因素,而这些危险因素的基础病理生理机制是胰岛素抵抗。超过 90% 的 NAFLD 患者存在胰岛素抵抗^[25]。故改善胰岛素抵抗是治疗 NAFLD 的重要措施。

本 Meta 分析结果显示,短期(8 周至 6 个月)、小剂量(0.75~3.00 g/d)的二甲双胍可以改善 NAFLD 患者的 ALT、AST、TC、TG 水平,并能够明显改善胰岛素抵抗性。表明二甲双胍对于 NAFLD 具有一定的治疗作用。但是,对于 BMI 水平的影响还有待进一步研究。且该 Meta 分析的局限性在于样本数量仍较小,且没有对肝脏组织学特性(如脂肪变性评分、坏死炎症改变分级、纤维化评分等)进行系统性分析,主要原因在于仅有 2 篇文章进行了肝脏活检,样本数量较小。尽管有动物实验^[26]显示二甲双胍可逆转肝肿大、脂肪变性和降低转氨酶水平,亦有动物实验^[27]从基因学角度显示二甲双胍可减轻肝脂肪变,改善肝脏炎症损伤和纤维化程度。从一项临床荟萃分析^[28]结果显示,二甲双胍联合饮食控制对 NAFLD 患者肝脏组织学的改善作用并不优于单纯饮食控制,并不能明显降低肝脏炎症评分和肝脏纤维化评分,标准均差(SMD)分别为 $-0.08(95\%CI: -0.51 \sim 0.35, P=0.71)$ 和 $-0.32(95\%CI: -0.75 \sim 0.11, P=0.14)$ 。故二甲双胍对于 NAFLD 患者的疗效有待进一步的更大样本量、随机对照、双盲、进行了肝组织活检的临床试验来验证。

参考文献:

[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]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6): 483-487.

[2] 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[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 161-163.

- [3] Fan JG, Saibara T, Chitturi S, et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(6): 794-800.
- [4] Yu J, Chu ES, Cheung KF, et al. Lipoprotein lipase activator ameliorates the severity of dietary steatohepatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(1): 53-59.
- [5] Lu LG, Zeng MD. The role of improving insulin-resistant in the treatment and prevention of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2003, 11(2): 113.
- [6] Musi N, Hirshman MF, Nygren J. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(7): 2074-2081.
- [7] Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(2): 200-208.
- [8] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, et al. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(48): 7826-7831.
- [9] Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(1): 33-37.
- [10] Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(8): 2767-2774.
- [11] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [12] Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Diabetol*, 2009, 46(2): 113-118.
- [13] 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.
- [14] Sofer E, Boaz M, Matas Z, et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Metabolism*, 2011, 60(9): 1278-1284.
- [15] Garinis GA, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study [J]. *Int J Obes*, 2010, 34(8): 1255-1264.
- [16] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial [J]. *Scandinavian J Gastroenterol*, 2009, 44(7): 853-860.
- [17] 倪利英. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2012, 50(2): 50-51.
- [18] 窦艳玲, 赵洪川. 二甲双胍联合生活方式干预对非酒精性脂肪肝的治疗作用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(7): 523-525.
- [19] 许莉. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的疗效和安全性分析 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(4): 523-524.
- [20] 张清格. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究 [J]. *肝脏*, 2007, 12(2): 115-116.
- [21] 颜玲仙, 杜瑶, 余戎. 盐酸二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效 [J]. *实用临床医学*, 2012, 13(4): 26-27.
- [22] 龚梅金, 卢卫, 唐歆馨. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. *江西医学院学报*, 2008, 48(5): 48-50.
- [23] 郝泉, 刘艳, 李明. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝 50 例分析 [J]. *药物与临床*, 2008, 46(30): 110-111.
- [24] 陈霞. 二甲双胍联合基础疗法治疗非酒精性脂肪肝 32 例 [J]. *中国药业*, 2012, 21(15): 101-102.
- [25] Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? [J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 46-54.
- [26] Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice [J]. *Nat Med*, 2000, 6(9): 998-1003.
- [27] 方继伟, 范建高. 二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏基因表达谱的影响 [J]. *肝脏*, 2006, 11(4): 256-259.
- [28] 张智峰, 赵钢, 朱英, 等. 二甲双胍治疗成年人非酒精性脂肪性肝病的荟萃分析 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(16): 1717-1723.

(收稿日期: 2014-01-27 修回日期: 2014-05-26)

(上接第 2874 页)

- D, et al. Decompressive hemicraniectomy, strokectomy, or both in the treatment of malignant middle cerebral artery syndrome [J]. *World Neurosurg*, 2012, 78(5): 480-486.
- [10] Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): a randomized, controlled trial [J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2518-2525.
- [11] Rahme R, Zuccarello M, Kleindorfer D, et al. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? [J]. *Neurology India*, 2013, 60(6): 749-754.
- [12] Murthy JMK. Outcome following decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: does age matters? [J]. *Neurology India*, 2013, 60(6): 565-566.

(收稿日期: 2014-03-10 修回日期: 2014-04-24)