

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.15.027

利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪肝病疗效的 Meta 分析

李虹¹, 蒲诗云¹, 刘勤慧², 黄鑫¹, 邝江莹¹, 陈磊¹, 申晶¹, 程世海¹,
吴桐¹, 李艳萍^{1,2}, 莫莉³, 蒋维⁴, 何金汗^{1,2}

(1. 四川大学华西医院临床药理学部, 成都 610041; 2. 四川大学临床药理学与药物不良反应研究室, 成都 610041;
3. 四川大学华西医院老年科, 成都 610041; 4. 四川大学分子医学中心/生物治疗国家重点实验室, 成都 610041)

[摘要] **目的** 系统评价利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的疗效。**方法** 计算机检索 Pubmed、EMBASE、the Cochrane library、中国知网、万方数据库和中文科技期刊数据库, 收集利拉鲁肽治疗 NAFLD 的随机对照研究 (RCT), 按排除和纳入标准筛选文献后, 将纳入文献进行质量评价并提取相应的数据后采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 个 RCT 共计 500 例非酒精性脂肪性肝病患者。使用利拉鲁肽 12~48 周后, 可显著改善非酒精性脂肪性肝病患者的组织学特征, 并降低患者血清中的丙氨酸氨基转移酶水平 [加权均数差 (WMD) = -25.32, 95% CI (-37.22, -13.41), $P < 0.01$] 和天冬氨酸氨基转移酶水平 [WMD = -24.56, 95% CI (-35.10, -14.03), $P < 0.01$]。但不能降低患者的血清中三酰甘油水平 [WMD = -14.38, 95% CI (-48.95, -20.20), $P = 0.42$] 和总胆固醇水平 [WMD = -15.55, 95% CI (-36.20, -5.10), $P = 0.14$]。**结论** 利拉鲁肽对 NAFLD 有一定的治疗作用。

[关键词] 肝疾病; 脂肪肝; 脂类; 肽类; 利拉鲁肽; 非酒精性脂肪肝; Meta 分析

[中图分类号] R575.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2098-04

Efficacy of liraglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a Meta analysis

Li Hong¹, Pu Shiyun¹, Liu Qinhuai², Huang Xin¹, Kuang Jiangying¹, Chen Lei¹,
Shen Jing¹, Cheng Shihai¹, Wu Tong¹, Li Yanping^{1,2}, Mo Li³, Jiang Wei⁴, He Jinhai^{1,2}

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;
2. Department of Clinical Pharmacy and Drug Adverse Reaction, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;
3. Department of Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 4. Molecular Medicine
Research Center/State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of liraglutide in the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the efficacy of liraglutide for NAFLD treatment were searched in multiple databases, including Pubmed, EMBASE, the Cochrane library, CNKI, Wanfang database and VIP. Literature identification and data extraction were based on the inclusion and exclusion criteria. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 7 RCTs with 500 patients of NAFLD were included. Improved liver histology, or improved the level of alanine aminotransferase [WMD = -25.32, 95% CI (-37.22, -13.41), $P < 0.01$] and aspartate aminotransferase [WMD = -24.56, 95% CI (-35.10, -14.03), $P < 0.01$] were seen in 12-48 weeks liraglutide treatment. However, liraglutide could not decreased the level of serum cholesterol [WMD = -14.38, 95% CI (-48.95, -20.20), $P = 0.42$] and triglyceride [WMD = -15.55, 95% CI (-36.20, -5.10), $P = 0.14$]. **Conclusion** liraglutide has the therapeutic effect of NAFLD.

[Key words] liver diseases; fatty liver; lipids; peptides; liraglutide; nonalcoholic fatty liver disease; Meta-analysis

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是一种成因复杂的慢性肝脏疾病, 其定义为除乙醇或者药物所致的, 肝内三酰甘油 (TG) 储积大于肝脏湿质量 5% 的疾病, 包括单纯性脂肪肝及其相关的脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌^[1]。越来越多的研究表明, 肥胖和胰岛素抵抗与 NAFLD 的发病密切相关。随着肥胖和糖尿病的发病率增加, NAFLD 的全球发病率已高达 24.4%^[2]。NAFLD 不仅会导致肝硬化和肝衰竭, 同时还加重血糖和血脂代谢紊乱^[3], 增加 2 型糖尿病患者的心脑血管及外周血管不良事件的风险^[4]。因此, NAFLD 也成为 2 型糖尿病预防和治疗的新靶点。然而, 目前仍没有治疗 NAFLD 的特效药物, 治疗方式也仍以生活方式干预, 以及抗糖尿病药物、降脂药和抗氧化药物治疗为主^[5]。有研究表明, 利拉鲁肽在降低体质量的同时, 也降低了肝脏脂肪含量及丙氨酸氨基转移酶

(ALT)^[6]。因此, 本研究对利拉鲁肽治疗 NAFLD 方面的临床研究文献进行了 Meta 分析, 旨在评价利拉鲁肽治疗 NAFLD 的有效性, 为临床应用利拉鲁肽治疗 NAFLD 提供一定的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 参考 Cochrane 协作网制订的随机临床对照研究检索策略, 检索语种包括中文和英文。利用 Mesh 词和自由词组合, 以“fatty liver”“NAFLD”“Non alcoholic Fatty Liver Disease”“Nonalcoholic Fatty Liver Disease”“Nonalcoholic Steatohepatitis”“GLP-1R agonists”“liraglutide”为英文检索词, 检索 Pubmed、EMBASE、the Cochrane library 数据库。以“利拉鲁肽”“胰高血糖素样肽-1 激动剂”“非酒精性脂肪肝”“非乙醇性脂肪肝”为中文检索词, 检索中国知网、万方数据库和维

普数据库。并手工检索临床试验注册相关网站:https://clinicaltrials.gov/和 http://www.chictr.org.cn/。所有数据库及相关网站的检索时限均为建库起至 2016 年 3 月。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

1.2.1.1 研究类型 随机对照临床试验(RCT)。

1.2.1.2 研究对象 (1)临床诊断为 NAFLD 的患者,通过 B 超、CT、多体素质子磁共振波谱(¹H-MRS)或肝活检证实;(2) 伴或不伴糖尿病;(3)治疗组为利拉鲁肽,伴或不伴生活方式干预;对照组为安慰剂/生活方式干预/其他抗糖尿病药物。

1.2.1.3 结局指标 (1)主要结局指标:肝活检组织学改变为指南推荐的金指标^[7],所以本研究以肝组织学改变(如脂肪变性、肝细胞气球样变性,肝纤维化和 NAFLD 活动度评分)为主要结局指标。但因肝组织学诊断难以获得,所以主要考虑次要结局指标。(2)次要结局指标:用药前后患者血清中反映肝功能的天冬氨酸氨基转移酶(AST)和 ALT 变化,以及反映血脂情况的 TG 和总胆固醇(TC)变化。

1.2.2 排除标准 (1)动物或细胞等基础研究;(2)综述、文摘、病例报告、经验总结类文献;(3)分子机制类研究;(4)患者的脂肪肝由饮酒、病毒或其他不确定因素引起的;(5)数据不能提取的。

1.3 数据提取与质量评价 由 2 位作者分别独立检索文献,对文献的摘要和全文中患者的 NAFLD 的诊断方法,分组信息,治疗组给药剂量、频次及疗程,干预组的干预方式进行文献筛选,并提取相关研究数据:(1)纳入文献的基本信息(文章作者,发表时间,样本量大小);(2)研究对象的基线特征(年龄、性别、诊断、实施国家);(3)干预措施的具体细节(试验组和对照组人数,利拉鲁肽剂量,服药频次,疗程);(4)结局指标(各文献中肝内脂肪含量变化,ALT、AST、TC、TG 的统计学数据)。筛选出的文献均使用标准数据提取表提取相关数据,并由第三人核对。如有分歧,则 3 位作者讨论后,确定共识意见。

临床试验的方法学评价由 2 位作者根据 Cochrane 系统评价手册 5.3 版中的偏倚风险评估工具进行评估。同时应用 Jadad 评分表^[8]对入选文献进行评分,1~2 分为低质量文章,≥3 分为高质量文章。

1.4 统计学处理 采用 ReMan5.0 进行异质性检验、选择效应指标和统计模型。计算治疗后的肝内脂肪含量、ALT、AST、TC、TG 的相对变化。连续性变量采用加权均数差

(WMD)作为效应量;各效应量均采用 95%CI 表示,检验水准 α=0.05。各纳入研究结果的异质性采用 χ² 检验,若各研究间存在统计学异质性(P≤0.1, I²≥50%),分析导致异质性的原因,同时选择随机效应模型进行合并分析;若各研究间无统计学异质性(P≥0.1, I²≤50%)采用固定效应模型进行合并分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。若各研究具有明显的临床/统计学异质性,导致数据无法合并,或无法获取原始数据来源时,则采用描述性分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 最初筛选了 424 篇相关文献(英文文献 340 篇,中文文献 84 篇),通过仔细阅读摘要和全文,根据纳入排出标准层层筛选后,最终纳入 7 篇 RCT 文献(英文文献 3 篇,中文文献 4 篇)^[9-15],共计 500 例患者。文献筛选过程见图 1。

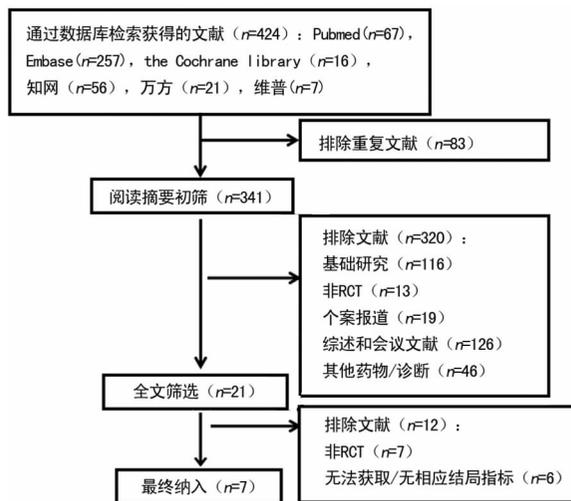


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特点与偏倚风险评价结果 纳入的 7 篇文献研究中有 2 篇^[10-11]试验组和对照组用药方案为利拉鲁肽和安慰剂;2 篇^[9,15]为利拉鲁肽和甘精胰岛素;1 篇^[12]为利拉鲁肽和二甲双胍和格列齐特;2 篇^[13-14]为二甲双胍联用利拉鲁肽和单用二甲双胍(视为安慰剂和利拉鲁肽组);干预时间均大于或等于 8 周(表 1)。偏倚风险评价结果见图 2、3。

表 1 纳入 RCT 的基本情况

作者(年份)	国家	用药方案 (对照组 vs. 试验组)	患者数量 (对照组/试验组)	试验时间 (周)	试验指标	Jadad 评分 (分)
Tang 等(2015) ^[9]	加拿大	甘精胰岛素 vs. 利拉鲁肽	35(17/18)	12	HbA1c, BMI, TG, ALT, AST, HDL, LDL	5
Vanderheiden 等(2016) ^[10]	美国	安慰剂 vs. 利拉鲁肽	71(35/36)	24	HbA1c, C-peptide, VAT, SAT	3
Armstrong 等(2016) ^[11]	英国	安慰剂 vs. 利拉鲁肽	52(26/26)	48	BMI, TG, ALT, AST, HDL, LDL	5
冯文焕(2015) ^[12]	中国	二甲双胍 vs. 格列齐特 vs. 利拉鲁肽(三臂试验)	89(29/30/30)	22	HbA1c, BMI, TG, ALT, AST	2
梁立峰等(2014) ^[13]	中国	二甲双胍+利拉鲁肽 vs. 二甲双胍	106(53/53)	16	HbA1c, TG, TC, ALT, AST, HDL, LDL	1
邱伟忠等(2015) ^[14]	中国	二甲双胍+利拉鲁肽 vs. 二甲双胍	87(44/43)	12	TG, TC, ALT, AST, HDL, LDL	1
金惠琳等(2014) ^[15]	中国	甘精胰岛素 vs. 利拉鲁肽	60(30/30)	8	HbA1c, TC, BMI	1

HbA1c:糖化血红蛋白;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;C-peptide:C-肽;VAT:内脏脂肪;SAT:皮下脂肪。

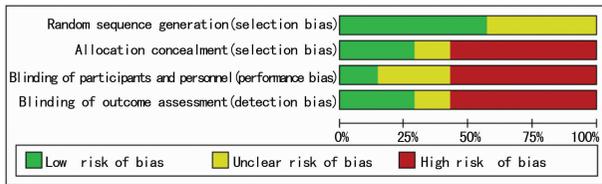


图 2 纳入研究的质量总图

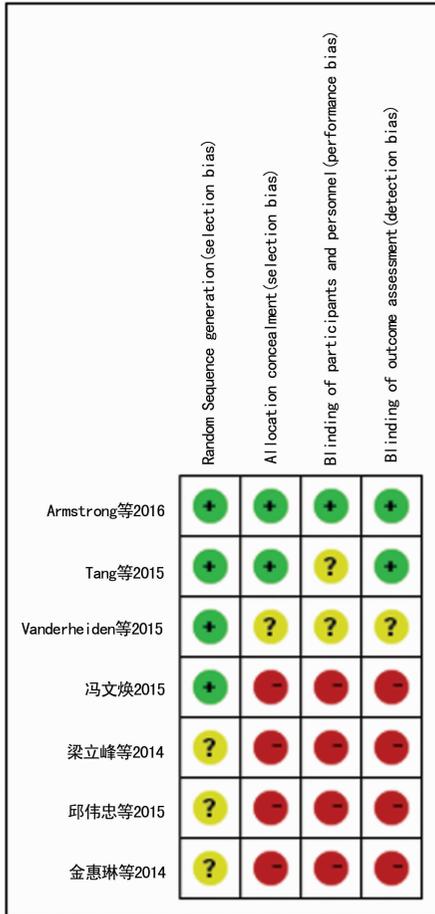


图 3 纳入研究的质量分图

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 利拉鲁肽和安慰剂比较

2.3.1.1 ALT 水平 3 篇 RCT^[11,13-14] 报道了 ALT 水平。各研究间无统计学异质性 ($P=0.76, I^2=0\%$), 所以采用固定效

应模型进行合并分析(图 4)。Meta 分析结果显示利拉鲁肽对比安慰剂可显著降低 NAFLD 患者血清中的 ALT 水平 [$WMD=-25.32, 95\%CI(-37.22, -13.41), P<0.01$]。

2.3.1.2 AST 水平 3 篇 RCT^[11,13-14] 报道了 AST 水平。各研究间无统计学异质性 ($P=0.73, I^2=0\%$), 所以采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示利拉鲁肽对比安慰剂可显著降低 NAFLD 患者血清中的 AST 水平 [$WMD=-24.56, 95\%CI(-35.10, -14.03), P<0.01$]。

2.3.1.3 TC 水平 3 篇 RCT^[11,13-14] 报道了 TC 水平。各研究间有较高的异质性 ($P<0.01, I^2=96\%$), 所以采用随机效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示利拉鲁肽不能降低 NAFLD 患者血清中的 TC 水平 [$WMD=-14.38, 95\%CI(-48.95, -20.20), P=0.42$]。

2.3.1.4 TG 水平 3 篇 RCT^[11,13-14] 报道了 TG 水平。各研究间有较高的异质性 ($P=0.04, I^2=70\%$), 所以采用随机效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示利拉鲁肽不能降低 NAFLD 患者血清中的 TG 水平 [$WMD=-15.55, 95\%CI(-36.20, -5.10), P=0.14$]。

2.3.1.5 肝脂肪含量及 NAFLD 组织学改变 1 篇 RCT^[10] 对用药前后肝脂肪含量进行了比较, 结果显示: 利拉鲁肽治疗组的患者的肝脂肪减少量, 显著性高于安慰剂组 ($P<0.01$)。Armstrong 等^[11] 对用药前后 NAFLD 组织学改变进行了比较, 结果表明: 利拉鲁肽治疗组的患者的肝纤维化改善率显著高于安慰剂组 ($83\% vs. 45\%, P<0.01$), 但利拉鲁肽组患者对比安慰剂组患者的肝细胞气球样变 ($61\% vs. 32\%, P=0.05$) 及小叶炎症 ($48\% vs. 55\%, P=0.65$) 的转好率比较差异无统计学意义。

2.3.2 利拉鲁肽和胰岛素比较 纳入的 7 篇 RCT 中有 2 篇^[9,15] 的对照组均为甘精胰岛素, 考虑到临床异质性, 所以未与对照组为安慰剂的 RCT 进行合并。且这 2 篇 RCT 的结局指标不相同, 所以也未进行合并做森林图。Tang 等^[9] 结果表明: 利拉鲁肽治疗组患者的肝脂肪含量没有显著性变化 ($P=0.15$), 而甘精胰岛素治疗组的患者的肝脂肪含量有显著性变化 ($-3.2\%, P<0.01$)。金惠琳等^[15] 的研究表明, 利拉鲁肽治疗组患者的总胆固醇较用药前有明显的降低 ($-1.59 mmol/L, P<0.05$)。

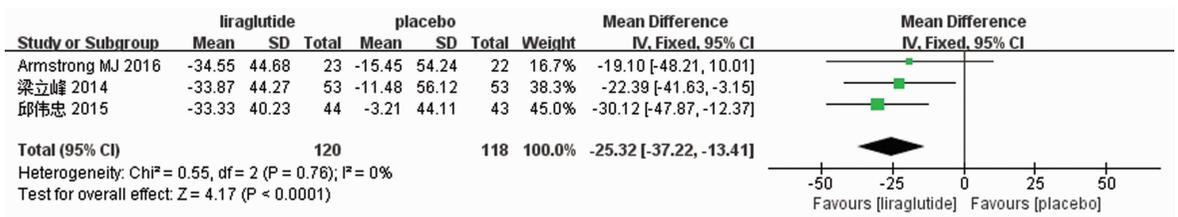


图 4 利拉鲁肽治疗 NAFLD 前后 ALT 变化

2.4 发表偏倚分析与敏感性分析 本文纳入的 RCT 中高质量文献有 3 篇 (Jadad 评分大于或等于 3 分), 低质量文献有 4 篇 (Jadad 评分小于或等于 2 分), 整体质量偏低, 且低质量文献主要集中在国内。由于可纳入的 RCT 较少, 所以未做漏斗图进行发表偏倚分析。但本研究制订严格检索策略、手工检索和

追查参考文献等手段相结合, 通过增加检索的覆盖面, 减少漏检来减少发表偏倚的风险。

本文纳入的研究均为小样本研究, 故逐一删除各研究后重新进行 Meta 分析。当剔除邱忠伟等^[14] TC 值结果后, 异质性降为 0 [$WMD=-4.22, 95\%CI(21.55, 13.12), P=0.63$]。当

剔除邱忠伟等^[14] TG 值结果后, 异质性降为 0 [WMD = 2.31, 95% CI (-6.47, 11.08), P = 0.61]。但以上结论并未发生改变, 说明本研究中各指标的 Meta 分析结果的稳定性较高。

3 讨 论

目前 NAFLD 的发病机制及治疗策略尚未阐明, 有研究认为, NAFLD 的病理生理机制是胰岛素抵抗^[16]。故抗糖尿病药物应作为治疗 NAFLD 的重要药物。利拉鲁肽是基于肠促胰酶素的胰高血糖素样肽-1 (PPI-1) 类新型抗糖尿病药物, 具有良好的降糖效果和较少的低血糖风险。目前, 越来越多的证据显示, 利拉鲁肽可以改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性^[17]; 利拉鲁肽可显著降低糖尿病大鼠肝脏内脂质的含量, 减轻糖尿病大鼠肝脏脂肪变性^[18]; 利拉鲁肽在降低体质量的同时, 也降低了肝脏脂肪含量及 ALT^[6]。

本 Meta 分析显示: 使用利拉鲁肽 12~48 周后, 可改善 NAFLD 患者的组织学特征, 并降低患者血清中的 ALT、AST 水平。但并不能降低患者的血脂水平 (TC、TG)。使用利拉鲁肽 12 周后患者的肝脂肪含量没有显著性变化, 但 24 周后可以降低患者的肝脂肪含量。由于 NAFLD 的主要结局指标应为肝纤维化的程度^[19]。而本研究纳入的 RCT 显示: 利拉鲁肽可明显改善 NAFLD 患者的肝纤维化程度, 并且可明显降低血清中 ALT、AST 水平, 提示利拉鲁肽可以降低 NAFLD 患者的转氨酶, 改善肝脏损伤。由此可见: 利拉鲁肽治疗 NAFLD 的疗效确切。但是利拉鲁肽对于患者的血脂水平 (TC、TG) 还有待进一步研究。

本 Meta 分析的局限性如下。由于利拉鲁肽相较于其他抗糖尿病药物 (磺脲类、双胍类等) 上市的时间晚, 且将其用于治疗 NAFLD 的研究较少。所以本研究纳入的 RCT 较少, 样本数量较小, RCT 整体质量偏低, 且低质量文献主要集中在国内, 主要为试验实施的具体细节不够详细, 未提及盲法或提及盲法但未描述。

综上所述, 本 Meta 分析的结果显示, 利拉鲁肽治疗 NAFLD 的疗效确切, 可改善 NAFLD 患者的组织学特征, 以及降低患者血清中的 ALT、AST 水平。

参考文献

- [1] Bugianesi E, Rosso C, Cortez-Pinto H. How to diagnose NAFLD in 2016[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 643-644.
- [2] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(3): 444-450.
- [3] Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(11): 686-690.
- [4] Lizardi-Cervera J, Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease [J]. *Ann Hepatol*, 2009, 8 Suppl 1: S40-43.
- [5] Xiao J, Guo R, Fung ML, et al. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(2): 125-135.

- [6] Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(12): 1163-1172.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版) [J/CD]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2012, 4(7): 4-10.
- [8] 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.
- [9] Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, et al. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7): 1339-1346.
- [10] Vanderheiden A, Harrison LB, Warshauer JT, et al. Mechanisms of action of liraglutide in patients with type 2 diabetes treated with high-dose insulin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1798-1806.
- [11] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(119): 679-690.
- [12] 冯文煊. 不同降糖药物对 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝病的影响 [D]. 南京: 南京医科大学, 2015.
- [13] 梁立峰, 徐萌, 张惠莉, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者脂代谢的影响 [J]. *医药前沿*, 2014 (12): 220-221.
- [14] 邱伟忠, 史治宙, 叶秀文, 等. 利拉鲁肽改善 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血脂代谢 [J]. *华夏医学*, 2015, 28(1): 86-88.
- [15] 金惠琳, 赵红燕, 李媛红, 等. 利拉鲁肽在 2 型糖尿病合并脂肪肝治疗中的临床观察 [J]. *哈尔滨医药*, 2014, 34(4): 279, 281.
- [16] Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(1): 13-24.
- [17] Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Horm Metab Res*, 2004, 36(11/12): 867-876.
- [18] Yang M, Zhang L, Wang C, et al. Liraglutide increases FGF-21 activity and insulin sensitivity in high fat diet and adiponectin knockdown induced insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48392.
- [19] Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 344-353.