

非酒精性脂肪肝病治療介紹

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 巫櫻桃、蕭如君

中山醫學大學藥理學科助理教授 李建瑩

摘要

臨床上有些只是飲用少量或並無飲酒習慣的病人，其病理表徵卻出現類似酒精性脂肪肝疾病的特徵，此所謂非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)，在近30年來逐漸受到重視，成為近年來肝功能異常必要考量的病因，也可能是引起原因不明肝硬化重要的因素。肝臟是人體脂肪代謝的重要器官，在脂肪類食物的消化、吸收、分解、合成以及運輸過程中扮演著極為重要的角色，俗話說肝不好人生是黑白的，因此尤其是在高危險群病人，定期檢測肝功能是必需的。早期發現早期治療，隨時修正治療的方向，配合飲食規範及持之以恆的運動，以控制疾病進展並改善患者的生活品質。

關鍵字：非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂性肝炎、non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)、nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

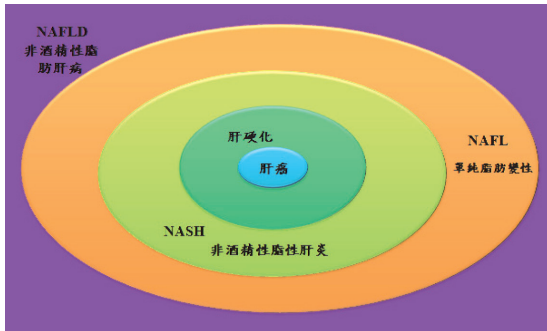
壹、前言

眾所周知大量飲用酒精與肝傷害有直接相關性，諸如酒精性脂肪肝病 (伴隨有/無脂肪變性)、酒精性肝炎、肝硬化等疾病，但臨床上有些只是少量或並無飲酒習慣的病人，其病理組織卻出現類似酒精性脂肪肝疾病的特徵，此所謂非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)，於近30年來逐漸受到重視，成為近年來肝功能異常必要考量的病因，也可能是引起原因不明肝硬化重要的因素。NAFLD 定義為肝臟發

生脂肪變性 (伴隨有/無發炎及纖維化)。當肝臟發生脂肪病變，會發展出兩種不同病程與預後；單純脂肪變性 (simple steatosis) 稱之為非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)，雖存在脂肪變性但無證據顯示有顯著發炎反應，發展成肝硬化或肝衰竭的機會低、預後佳。非酒精性脂性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 則跟肝細胞發炎有相關，病程可能持續進展至肝纖維化甚至肝硬化等肝傷害，也可能進展至末期肝疾病，預後較差 (圖一)^{1,2}。

通訊作者：李建瑩／通訊地址：台中市南區建國北路一段110號

服務單位：中山醫學大學藥理學科助理教授／聯絡電話：(0) 04-24739595 ext 11664



圖一 NAFLD 定義涵蓋範圍²

貳、病因學

NAFLD 全世界可見，盛行率6-35%，已成為目前最常見的慢性肝疾病之一。脂肪肝臨床上以肝內脂肪（主要是三酸甘油酯）重量超過全肝臟重量的5%，或於肝組織切片中超過10%肝細胞有脂肪空泡變性現象來加以定義³。造成 NAFLD 的病理機轉相當複雜，包括胰島素阻抗性、不正常的脂肪代謝、肝星狀細胞活化、細胞激素 (cytokine) 異常產生、肝細胞脂質過氧化增加等種種因素。目前所知致病機轉仍不十分明確，普遍支持的理論認為胰島素阻抗性扮演著造成肝臟脂肪變性的首要關鍵作用機轉，且可能也跟脂性肝炎有關。胰島素的阻抗性造成 insulin 分泌增加、合併高血糖症狀、促進脂肪生成、進而刺激肝臟內三酸甘油酯 (triglyceride) 過度合成，肝臟若無法調節這些異常反應作用，則可能引起肝細胞傷害或甚至肝纖維化。造成 NAFLD 主要危險因子與中央型肥胖 (central obesity)、第二型糖尿病、血脂異常、代謝症候群有密切相關性^{4,5}。

參、NAFLD 的臨床表現與診斷

確認 NAFLD 診斷需符合兩個要素：一、透過影像或組織學有足夠證據顯示存在肝臟脂肪變性，二、無其他繼發性原因會造

成肝臟脂肪累積，常見引起肝臟脂肪變性之繼發性原因 (表一)⁵。大多數 NAFLD 病人初期並無自覺症狀或表徵，可能偶爾出現間歇性倦怠感或腹部脹痛，NAFLD 的實驗室數值可能出現血清中 AST 與 ALT 值上升2-4倍，病程進展至肝硬化時可能出現的典型表徵或併發症有黃疸、下肢水腫、腹水、食道靜脈曲張甚至出血、胸前出現蜘蛛斑、血清白蛋白下降、肝脾腫大、肝昏迷等症狀。NAFLD 常態下 AST/ALT < 1，若 AST/ALT > 1則需懷疑病程可能已進展至肝硬化。超音波中肝臟呈高回音，電腦斷層掃描中相對呈現瀰漫性或局部低密度影像，組織學呈現酒精性肝炎表現²。

表一 繼發性肝脂肪變性常見的因素⁵

大泡性脂肪變性 (Macrovesicular steatosis)

過量酒精攝取
C型肝炎 (基因型3)
Wilson's 疾病
脂肪失養症
飢餓
無β脂蛋白血症
靜脈營養
藥物 (如：amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids)

小泡性脂肪變性 (Microvesicular steatosis)

雷氏症候群
藥物 (如：valproate, 抗反轉錄病毒藥物)
HELLP 症候群〔溶血 (hemolysis, H)、肝臟酵素升高 (elevated liver test, EL) 和血小板數目減少 (low platelet count, LP)〕
懷孕所致急性脂肪肝
先天性代謝異常疾病 (如：膽固醇酯儲存疾病)

肆、NASH 的分級與評估

NASH可分成三級，第一級 (grade 1) 屬輕度 (mild)：脂肪變性主要為大泡性 (macrovesicular)，大部分影響肝小葉，小於33%但有時也可能高達66%，在肝小葉 zone

3 偶而會發現膨脹性退化。小葉出現分散且輕度急性發炎反應 (嗜中性白血球浸潤)，偶有慢性發炎反應 (單核細胞浸潤)。

第二級 (grade 2) 屬中度 (moderate)：脂肪變性常為混合型 (大泡性與小泡性)，在肝小葉 zone 3 常見膨脹性退化。小葉出現輕度慢性發炎反應，細胞周緣纖維化，肝細胞膨脹。門脈出現輕至中度發炎反應。

第三級 (grade 3) 屬重度 (severe)：脂肪變性常為混合性，典型 > 66%，在肝小葉 zone 3 常見顯著膨脹性退化。小葉出現分散性急、慢性發炎反應，類竇旁 (perisinusoid) 纖維化，肝細胞膨脹。門脈出現輕至中度發炎反應²。

臨床上 NAS (NAFLD activity score) 是個有效評估 NAFLD 活動度指數的工具，評估肝組織切片特徵 (表二)，三項加總分數為 0-8 分，分數 < 3 分表示為單純脂肪肝，≥ 5 分表 NASH 持續活動中。NAFLD Fibrosis Score 評估包含六個面向 (表三)，是非侵入性方式以評估 NAFLD 發展成 NASH 的方法⁵。

表二 NAS (NAFLD activity score)¹

特徵	分數	標準
A. 脂肪變性	0	< 5%
	1	5-33%
	2	> 33-66%
	3	> 66%
B. 肝小葉發炎 (20倍鏡計數壞死病灶)	0	無
	1	< 2個
	2	2-4個
	3	> 4個
C. 肝細胞氣球狀變性	0	無
	1	少
	2	多

表三 NAFLD Fibrosis Score⁵

評估面向	項目	單位
1	年齡	歲
2	BMI	kg/m ²
3	空腹血糖	mg/dL

評估面向	項目	單位
4	血小板	x10 ⁹ /L
5	白蛋白	g/dL
6	AST/ALT 比例	-

伍、NAFLD 的治療

NAFLD 治療第一步在於生活型態介入治療，進一步消除致病原因及阻止疾病的進展，如糖尿病、高脂血症、肥胖等疾病，雖然目前 FDA 尚未核准用以治療 NAFLD 的藥物，但有些藥物的治療效益在隨機對照試驗中已被證實，治療包括以下組成。

一、生活型態介入治療

飲食及體重控制為首要治療目標，減重目標在 3 個月內減輕原有體重的 10%，但太急速減重反而會惡化 NAFLD，減重 0.5-1Kg/週即可。盡量採取中低脂肪飲食及建議攝取中高醣類食物，建議病態肥胖者宜採取溫和漸進性及適宜的減重策略，制定適量合理的熱量攝取及配合持之以恆的運動、修正不良的生活習慣並避免果糖及大量酒精的攝取。大部份病人在體重減輕後其肝功能可恢復正常，甚至病理組織變化也能獲得改善，纖維化的進行也可能因而停止或緩解⁶。

咖啡的飲用在 NAFLD 病人並無限制⁶。Caffeine 於 NAFLD 患者被指出具抗纖維化作用，包括刺激肝臟星狀細胞 (stellate cell) 凋亡、誘導細胞內 F-actin 及 cAMP 的表現、抑制局部粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 與肌動蛋白 (actin) 合成等作用。在統合分析文獻中計收納 4 個橫斷面與 2 個病例對照研究，研究發現咖啡因的總攝取量與降低慢性肝疾病肝纖維化的相關性並未具顯著統計學意義，但常規攝取未含糖咖啡 (因) 可能對降低 NAFLD 患者肝纖維化有顯著相關性⁷。

二、胰島素致敏劑 (Insulin sensitizers)

臨床最常被研究用於治療 NAFLD 病人的 insulin sensitizers，主要有 metformin、pioglitazone。Metformin 透過抑制肝臟的糖質新生 (gluconeogenesis) 及糖原分解 (glycogenolysis) 作用，以降低肝臟內葡萄糖生成。促進組織對胰島素作用的敏感性，改善週邊組織葡萄糖攝取與利用，並延緩腸道內葡萄糖吸收。Metformin 亦有抑制腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表現，減少肝臟脂肪蓄積及 ATP 的消耗；同時亦可降低游離脂肪酸、三酸甘油酯及膽固醇濃度。在一項以 metformin 治療 NAFLD 的前導研究中，結果顯示服用 metformin 500 mg 每天三次，為期4個月，證明有脂肪肝逆轉作用，服用 metformin 的血清 ALT 平均濃度顯著降低50%，對胰島素的敏感性亦顯著提高。在一項開放標籤試驗 (open label study) 研究中，收納對象為血清 ALT 值升高但無糖尿病病史及 BMI < 35 診斷為 NAFLD 的患者，研究隨機分派成2組，一組服用 metformin 加上 vit E (800 IU/天)；另一組服用 metformin 加上生活型態調整，追蹤12個月，結果顯示2組 ALT 值皆有降低，肝組織切片病理學檢查亦發現肝脂肪含量、壞死與炎症及纖維化狀況皆有改善^{4,8}。但在大型統合分析研究顯示 metformin 用以治療 NASH 在組織學上並無顯著改善效果⁹，因此現在並不建議以 metformin 來治療 NASH 病人。但因 NAFLD 於糖尿病病人有很高的盛行率，若治療首要目標在於改善胰島素阻抗性，metformin 仍應是適合的選擇用藥⁵。

Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis, PIVENS 試驗是第一個在非糖尿病之 NASH 病人身上使用 pioglitazone 或 vitamin E 與 placebo 做比較，於可信之組織學證據中證實其益處的臨

床試驗。試驗收納247位經組織切片證實為 NASH 病人，隨機分派成服用 pioglitazone 30 mg/天組，服用 vitamin E 800 IU/天組，placebo 組，追蹤96星期。研究發現經驗性使用 pioglitazone 來治療 NASH 病人，相較於 placebo 組，在組織學並未有顯著的改善率，但在降低血清 ALT 及 AST 值 ($P < 0.001$) 則有統計學上之顯著差異，且使用 pioglitazone 與降低肝性脂肪變性 ($P < 0.001$) 與降低肝小葉發炎 ($P = 0.004$) 有相關，肝纖維化的評估分級則未有改善 ($P = 0.12$)。雖然大型試驗證實 pioglitazone 具改善脂肪變性及發炎功效，但長期使用的安全性仍需考量¹⁰。

三、Vit E

氧化壓力被認為對造成肝細胞損傷或導致 NASH 進展扮演著重要機轉，PIVENS 試驗中在非糖尿病之 NASH 病人身上，使用 vitamin E 與 placebo 比較研究，發現對 NASH 有顯著較高的改善率 (43%比19%, $P = 0.001$)、且降低血清 ALT 及 AST 值 ($P < 0.001$)，同時使用 vitamin E 與降低肝性脂肪變性 ($P = 0.005$) 與降低肝小葉發炎 ($P = 0.02$) 有相關，但對肝纖維化的評估分級並未有改善 ($P = 0.24$)¹⁰。目前治療準則建議在經組織切片確認為 NASH 之非糖尿病病人者可考慮 vit E 800 IU/天為第一線治療用藥⁵。

四、Pentoxifylline

Pentoxifylline 為 phosphodiesterase 抑制劑。在2007年 Satapathy 等人的研究中，評估在 NASH 患者中使用超過12個月 pentoxifylline 1,200 mg/天，試驗最終發現血清 transaminases 及肝組織 (肝損傷、發炎、纖維化) 都有顯著改善。在兩個小型隨機對照試驗中 ($n = 85$) 建議服用 pentoxifylline 有降低組織學肝纖維化的好處；但此發現仍需更大型的試驗來證實，目前無足夠證據力證實其成效⁴。

五、降血脂劑 (lipid-lowering agent)

NAFLD 病人會增加罹患心血管疾病的風險，許多研究也證明心血管疾病是最常引起病人死亡的原因，因此為減低 NAFLD 病人心血管風險，應考慮治療其高脂血症。Statins 是治療血脂異常藥物中最重要的一類，在 The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation, GREACE 試驗研究中觀察到 statins 顯著改善肝臟生化作用及心血管的預後。臨床研究證實 statins 改善 NAFLD 病人血清轉氨酶，亦無證據顯示 NAFLD 病人使用 statins 會增加藥物導致肝傷害之風險，故可安心使用以治療 NAFLD 病人之高脂血症⁵。

六、其它藥物

在一項第二期臨床隨機對照試驗 (Phase IIb)(n = 283) 研究中顯示 obeticholic acid (膽管炎新藥)，用於 NASH 相較於對照組對肝組織學上有改善肝纖維化的好處。此發現雖讓人振奮，但臨床上仍需考量可能的副作用如搔癢、血脂異常⁴。

減肥藥 orlistat 是胃腸道 lipase 的抑制劑，藉以干擾 lipase 分解脂肪，減少脂肪利用以達到控制體重及改善胰島素的敏感性。在一雙盲隨機對照試驗中 (n = 52)，共計44個 NAFLD 病人完成試驗，隨機分成 orlistat 120 mg/一天三次與 placebo 組 (n = 23) 追蹤6個月，研究發現兩組在 BMI 與肝臟酵素值與基

準相比都有顯著降低，在 orlistat 組肝臟酵素值幾乎下降達2倍，相較於 placebo 組為48%比26%，超音波發現只有 orlistat 組 NAFLD 有顯著好轉 (P < 0.05)¹¹。

Ursodeoxycholic Acid 為膽石溶解藥物，在小型研究結果顯示可改善 NASH 患者肝功能、肝脂肪化，但大型試驗發現並無明顯效果，因此目前並不建議使用^{5,6}。

Omega-3 fatty acids 目前相關研究尚未發展成熟，但對於合併有高三酸甘油酯血症的 NAFLD 患者可考慮用為治療選擇⁵。

七、手術

對於過度肥胖 (BMI > 40 kg/m²) 且減重效果不佳之患者可考慮減重手術介入治療。而肝臟移植則為肝衰竭患者的最終治療方法⁵。

陸、結論

隨著肥胖、糖尿病以及高脂血症盛行率的增加，NAFLD 已成為最常見的慢性肝病之一，肝臟是人體脂肪代謝的重要器官，其在脂肪類食物上的消化、吸收、分解、合成以及運輸過程中扮演著極為重要的角色，俗話說肝不好人生是黑白的，足見其實質的重要性，一旦演變至肝硬化甚至可能併發肝癌。尤其在高危險群病人身上，定期檢測肝功能是必需的，早期發現早期治療，隨時修正治療的方向，配合飲食規範及持之以恆的運動，以控制疾病進展並改善患者的生活品質。

Introduction of the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Ying-Tao Wu¹, Ju-Chun Shiao¹, Chien-Ying Lee²

Department of Pharmacy, Chung Shan Medical University Hospital¹,

Department of Pharmacology, Chung Shan Medical University²

Abstract

People who drink a little or without alcohol use habits in clinical, but whose pathological characteristics appear similar to alcoholic fatty liver, were called non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients. Over the past 30 years increasing emphasis has been placed on the exploring the NAFLD. It has become one etiology that must be taken into differential diagnosis of liver dysfunction disorders at present time. NAFLD is also probable the risk factor that causes unidentified liver cirrhosis. The liver is the principal organ of the human in fat metabolism and it is the major place where involve lipid digestion, absorption, decomposition, formation and transportation. As the saying goes in Chinese that if liver is not good the life is black-and-white. Therefore, at high risk of liver disease patients, it is essential to monitor liver function regularly for early detection and treatment. And we should adjust the therapeutic plan according the patients' condition. It's also important to keep patient regular lifestyle, adequate energy restriction and perseverant exercise, so we can diminish the progression of disease and improve life quality for the patient.

參考資料：

1. Sunil GS, Sanjiv C: Natural history and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. Retrieved from UpToDate clinical knowledge base, institutional edition. This literature review current through 2017 Jul.
2. 張天鈞主編：內科學，第四版。台北，橘井文化，2004；476-84。
3. Musso G, Gambino R, Cassader M: Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *obesity reviews* 2010;11: 430-45.
4. Rinella ME: Nonalcoholic Fatty Liver Disease :A Systematic Review. *JAMA* 2015;313(22): 2263-73.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: 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.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) : EASL-EASD- EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-402.
7. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, et al: Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9(1):113-20.
8. Malhotra N, Beaton MD: Management of non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 2015; 7(30): 2962-67.
9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ;34(3):274-85.
10. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al: Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
11. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al: A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ;4(5):639-44.