

他汀类药物用于非酒精性脂肪性肝病的疗效与安全性的 Meta 分析及 GRADE 评价^Δ

张学沛^{1*}, 唐秀能^{1#1}, 郑悟华², 冯艳玲², 李双田², 张宏亮^{3#2} (1. 广西壮族自治区妇幼保健院临床药学科, 南宁 530000; 2. 南宁市第一人民医院药学部, 南宁 530000; 3. 广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0086-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.019



摘要 目的:系统评价他汀类药物用于非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的疗效与安全性,为临床合理用药提供参考。方法:计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、MEDLINE、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网、维普数据库等,收集他汀类药物治疗 NAFLD 的随机对照试验(RCT,观察组干预措施为他汀类药物,对照组干预措施为非他汀类药物或安慰剂、生活方式干预),不限他汀类药物的品种、剂量及用药持续时间,检索时限为建库至 2022 年 7 月。2 名评价员根据纳入与排除标准筛选文献并提取数据,采用 RevMan 5.4 和 GRAED pro3.6 软件分析数据。结果:纳入 7 项 RCT(6 篇中文,1 篇英文),共 1 121 例 NAFLD 患者。Meta 分析结果显示,与对照组干预措施比较,他汀类药物可显著降低 NAFLD 患者的肝酶水平(丙氨酸转氨酶:WMD=-10.45,95%CI=-15.49~-5.41,P<0.000 1;天冬氨酸转氨酶:WMD=-9.59,95%CI=-13.03~-6.15,P<0.000 01;γ-谷氨酰转转移酶:WMD=-6.37,95%CI=-9.90~-2.84,P=0.000 4),改善血脂指标水平(总胆固醇:WMD=-0.80,95%CI=-1.07~-0.53,P<0.000 01;三酰甘油:WMD=-0.32,95%CI=-0.41~-0.24,P<0.000 01;低密度脂蛋白胆固醇:WMD=-0.59,95%CI=-1.03~-0.15,P=0.009;高密度脂蛋白胆固醇:WMD=0.54,95%CI=0.15~0.93,P=0.007),改善肝脏组织学变化(OR=2.79,95%CI=1.59~4.90,P=0.000 4),差异均有统计学意义。安全性方面,两组患者均无严重不良反应发生,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义(OR=1.00,95%CI=0.44~2.27,P>0.05)。敏感性分析中,除低密度脂蛋白胆固醇外,其余指标结果稳健。GRADE 证据评估结果显示,三酰甘油为中级证据质量,其余结局指标为低等级或极低等级证据质量。结论:基于本研究的情况,他汀类药物在 NAFLD 的治疗中可发挥积极作用,可降低肝酶水平,改善血脂指标水平和肝脏脂肪浸润程度,耐受性良好。但本研究纳入研究数量不足且对他汀类药物品种、给药剂量及多种潜在药物相互作用研究不充分,未来有待进一步研究。

关键词 他汀类药物;非酒精性脂肪性肝病;疗效;安全性;Meta 分析

Meta-Analysis and GRADE Evaluation on Efficacy and Safety of Statins in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease^Δ

ZHANG Xuepei¹, TANG Xiuneng¹, ZHENG Wuhua², FENG Yanling², LI Shuangtian², ZHANG Hongliang³ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Guangxi Zhuang Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Nanning 530000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 530000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of statins in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), so as to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** Randomized controlled trials (RCT, the observation group was treated with statins, while the control group received non-statins or placebo and lifestyle intervention) of statins in the treatment of NAFLD were collected through PubMed, Embase, the Cochrane Library, MEDLINE, CBM, Wangfang Data, CNKI, VIP and other databases. There was no limitation on the variety, dosage and treatment duration of statins, and the retrieval time was from the establishment of the database to Jul. 2022. Two evaluators screened literature according to inclusion and exclusion criteria and extracted data. RevMan 5.4 and GRAED pro3.6 software were used to analyze the data. **RESULTS:** A total of 7 RCT (6 in Chinese and 1 in English) were included, and a total of 1 121 NAFLD patients were enrolled. Results of Meta-

Δ 基金项目:广西自然科学基金资助项目(No. 2017GXNSFBA198177);广西壮族自治区药品临床综合评价中心项目(No. 22002)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:zhangxuepei90@163.com

通信作者 1:主任药师,硕士,硕士生导师。研究方向:循证药学、临床药学和药事管理。E-mail:2511487219@qq.com

通信作者 2:副主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:循证药学、临床药学、数据挖掘与处理。E-mail:277749097@qq.com

analysis showed that compared with control interventions, statins significantly reduced levels of liver enzyme in NAFLD patients (alanine transaminase: $WMD = -10.45, 95\%CI = -15.49 - -5.41, P < 0.0001$; aspartate transaminase: $WMD = -9.59, 95\%CI = -13.03 - -6.15, P < 0.0001$; γ -glutamyl transferase: $WMD = -6.37, 95\%CI = -9.90 - -2.84, P = 0.0004$), improved the levels of blood lipid indicators (total cholesterol: $WMD = -0.80, 95\%CI = -1.07 - -0.53, P < 0.0001$; triacylglycerol: $WMD = -0.32, 95\%CI = -0.41 - -0.24, P < 0.0001$; low density lipoprotein cholesterol: $WMD = -0.59, 95\%CI = -1.03 - -0.15, P = 0.009$; high density lipoprotein cholesterol: $WMD = 0.54, 95\%CI = 0.15 - 0.93, P = 0.007$), improved liver histological changes ($OR = 2.79, 95\%CI = 1.59 - 4.90, P = 0.0004$), the differences were statistically significant. In terms of safety, no severe adverse drug reactions occurred in both groups, and the difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups was not statistically significant ($OR = 1.00, 95\%CI = 0.44 - 2.27, P > 0.05$). In sensitivity analysis, the results were robust except for low density lipoprotein cholesterol. Results of GRADE evidence assessment showed that triacylglycerol was of intermediate quality of evidence, and other outcome measures were of low or very low quality of evidence. CONCLUSIONS: Based on the situation of this study, statins play a positive role in the treatment of NAFLD, and can reduce liver enzymes, improve lipid levels and liver fat infiltration degree, and are well tolerated. However, the number of included studies in this study is insufficient and the studies on statins varieties, administration doses and multiple potential drug interactions are insufficient, so further studies are needed in the future.

KEYWORDS Statins; Non-alcoholic fatty liver disease; Efficacy; Safety; Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球最常见的慢性肝病之一, 疾病谱包括单纯性脂肪肝变性和非酒精性脂肪性肝炎, 部分最终发展为肝硬化, 甚至演变为肝细胞癌^[1]。据估计, 全球约 25% 的成年人和高达 70% 的 2 型糖尿病患者患有 NAFLD, 我国 NAFLD 的患病率为 6%~27%, NAFLD 已成为我国第一大慢性肝病和健康体检肝生物化学指标异常的首要原因^[2-3]。NAFLD 相关的肝脏并发症也将成为未来 10 年内最常见的肝移植原因^[4]。然而, 迄今为止尚无特定的药物被批准用于治疗 NAFLD。

NAFLD 发病机制复杂多样, 有大量证据表明 NAFLD 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的一个未被充分认识和独立的危险因素, 而 ASCVD 是 NAFLD 患者死亡的主要原因^[5]。脂肪肝变性和非酒精性脂肪性肝炎是从孤立的肝脏脂肪堆积到严重的炎症和坏死, 因此, NAFLD 患者的血脂管理至关重要。他汀类药物为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 是血脂异常降脂药物治疗的基石, 且在 ASCVD 高危人群一级预防中可显著减少心血管事件, 目前临床上有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀和氟伐他汀等^[6]。他汀类药物的不良反应一直是临床关注的问题, 出于对其肝毒性的担忧, 慢性肝病患者尤其是氨基转移酶升高的患者常未得到他汀类药物治疗。然而, 近 10 年来不断有研究发现他汀类药物除降血脂外, 还具有抗氧化、抗炎、新生血管生成等多效性, 对 NAFLD 的治疗提供了新的可能, 表现为减少脂肪肝蓄积, 改善氧化应激, 延缓纤维化, 降低肝硬化失代偿和肝细胞癌发生率等^[7-9]。目前, 关于他汀类药物治疗 NAFLD 的研究数据仍多来源于临床前及观察性研究, 且各研究结论不一^[10-15]。基于该背景, 本研究通过检索他汀类药物用于 NAFLD 的随机对照试验 (RCT) 进行 Meta 分析, 评价其有效性和安全性, 旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究对象: 经组织病理学或影像学诊断为 NAFLD 的患者。(2) 观察组干预措施: 他汀类药物, 且不限品种、生产企业、剂型、规格; 对照组干预措施: 非他汀类药物或安慰剂、生活方式干预。(3) 研究类型: RCT, 语种不限。(4) 结局指标: 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、肝脏组织学变化 (肝脏超声或肝组织病理检查) 以及不良反应发生率。(5) 排除标准: ①纳入人群合并其他病毒性肝病的研究; ②观察组采用他汀类药物与其他调节血脂药或护肝药联合应用的研究; ③数据不足, 重复发表或无法获取全文的研究; ④非 RCT, 综述、会议摘要、病例报告、动物实验研究。

1.2 文献检索方法

计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、MEDLINE、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网、维普数据库等, 检索他汀类药物治疗 NAFLD 的 RCT 研究。检索时间均为建库至 2022 年 7 月。检索词包括“他汀”“非酒精性脂肪性肝病”“非酒精性脂肪性肝炎”“Statins”“Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”“Non-alcoholic fatty liver disease”和“Non-alcoholic steatohepatitis”。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名评价员利用 NoteExpress 文献管理器剔除重复文献, 根据纳入与排除标准筛选文献并提取数据。若有歧义, 由第 3 名评价员 (张宏亮) 讨论解决。采用 Cochrane 系统评价员手册 6.3 版推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价, 采用 GRADE pro3.6 软件对结局指标进行证据级别评价^[16]。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。计数资料采用优

势比(OR)和95%CI表示,连续性变量采用加权均数差(WMD)和95%CI表示。异质性由 χ^2 检验和 I^2 检验判断。若 $P>0.1$, $I^2<50\%$,则各研究间无异质性,采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。分析治疗前后变化值时,采用Cochrane手册的公式1和公式2计算治疗前后差值的均数及标准差^[16]。公式1: $M_{\text{差值}} = M_{\text{治疗后}} - M_{\text{治疗前}}$;公式2: $SD_{\text{差值}}^2 = SD_{\text{治疗前}}^2 + SD_{\text{治疗后}}^2 - 2 \times SD_{\text{治疗前}} \times SD_{\text{治疗后}} \times 0.5$ 。

2 结果

2.1 文献纳入情况

系统检索数据库获得605篇相关文献,包括中文文献315篇,英文文献290篇;剔除重复研究及不符合纳入标准的文献,剩余45篇;通过阅读全文,最后纳入7篇RCT文献,其中6篇为中文文献,1篇为英文文献,见图1。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价

纳入研究的基本特征和质量评价见表1—2。纳入研究的偏倚风险评估见图2。纳入的7项研究中,在盲法实施方面较

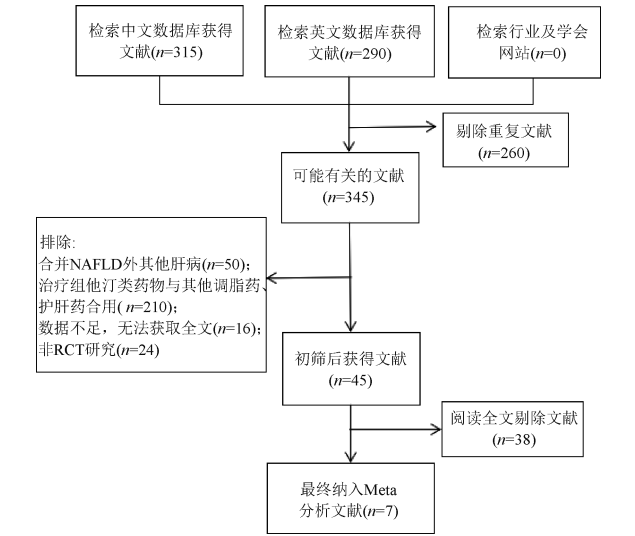


图1 文献筛选流程

差,存在中高风险;随机化、数据完整性和报告结果完整性较好;综合评估,所纳入的研究均为中等偏倚风险。

表1 纳入研究的基本特征

文献	病例数(观察组/对照组)	性别(男性/女性)/例		年龄/(\bar{x}±s,岁)		病程/(\bar{x}±s,年)		干预措施		疗程	观察指标
		观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
叶瑶等(2021年) ^[17]	70(35/35)	22/13	21/14	68.21±4.67	68.45±4.67	5.15±0.12	5.11±0.15	阿托伐他汀钙1次20mg,1日1次+二甲双胍1次500mg,1日3次	二甲双胍1次500mg,1日3次	16周	④⑤⑥⑦⑧⑨
区俏影等(2019年) ^[18]	94(47/47)	26/21	29/18	49.13±10.26	48.79±10.35	6.82±1.54	7.04±1.39	瑞舒伐他汀钙1次5mg,1日1次	生活方式干预	3个月	①②③④⑤⑥⑧
杨琼等(2020年) ^[19]	600(300/300)	170/130	167/133	57.8±7.5	58.4±7.3	5.5±1.6	5.3±1.4	瑞舒伐他汀钙1次10mg,1日1次+盐酸二甲双胍1次500mg,1日2次	盐酸二甲双胍1次500mg,1日2次	2个月	①②③
张媛君等(2021年) ^[20]	108(54/54)	31/23	30/24	56.22±4.65	57.50±4.75	5.53±1.33	5.62±1.35	瑞舒伐他汀钙1次10mg,1日1次+盐酸二甲双胍1次500mg,1日3次	盐酸二甲双胍1次500mg,1日3次	2个月	①②③④⑤⑥⑦⑨
刘怀昌等(2015年) ^[21]	125(60/65)	54/6	60/5	48.43±9.64	46.82±9.53	—	—	阿托伐他汀钙1次20mg,1日1次	安慰剂	6个月	①②④⑤⑥⑧
Nelson等(2009年) ^[22]	16(10/6)	7/3	4/2	52.6±8.6	52.5±13.0	—	—	辛伐他汀1次40mg,1日1次	安慰剂	12个月	①②④⑤
刘倩等(2022年) ^[23]	108(54/54)	34/20	32/22	58.33±5.52	57.90±5.94	4.92±2.33	4.82±2.61	匹伐他汀1次2mg,1日1次+利拉鲁肽	利拉鲁肽	3个月	①②③④⑤⑥⑨

注:①ALT;②AST;③GGT;④TC;⑤TG;⑥LDL-C;⑦HDL-C;⑧肝脏超声;⑨不良反应;“—”表示无相关数据。

表2 纳入研究的质量评价

文献	随机分配的方法	是否分配隐匿	对患者、医师是否设盲	研究结果是否对数据分析者设盲	结局数据是否完整	无选择性报告结果	无其他偏倚
叶瑶等(2021年) ^[17]	随机	不清楚	未提及	不清楚	是	是	不清楚
区俏影等(2019年) ^[18]	随机	不清楚	未提及	不清楚	是	是	不清楚
杨琼等(2020年) ^[19]	随机	不清楚	未提及	不清楚	是	是	不清楚
张媛君等(2021年) ^[20]	随机	不清楚	未提及	不清楚	是	是	不清楚
刘怀昌等(2015年) ^[21]	随机	不清楚	未提及	不清楚	是	是	不清楚
Nelson等(2009年) ^[22]	随机	不清楚	否	不清楚	是	是	不清楚
刘倩等(2022年) ^[23]	随机	不清楚	未提及	不清楚	是	是	不清楚

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ALT:6项研究^[18-23]比较了治疗前后ALT水平变化,其中3项研究^[18-20]采用瑞舒伐他汀,1项研究^[21]采用阿托伐他汀,1项研究^[22]采用辛伐他汀,1项研究^[23]采用匹伐他汀。由于他汀类药物不同品种在药物代谢途径、脂溶性及药理学特性等方面的区别,导致疗效有差别,故根据他汀类药物不同品种

进行亚组分析。各研究间存在异质性($P<0.1$, $I^2=77\%$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,观察组患者ALT水平降低幅度优于对照组,差异有统计学意义($WMD=-10.45$, $95\%CI=-15.49\sim-5.41$, $P<0.0001$),见图3。敏感性分析结果显示,逐一剔除纳入研究合并效应量,差异仍有统计学意义($P<0.05$)。

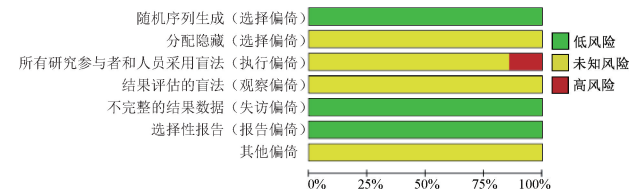


图 2 纳入研究的偏倚风险条形图

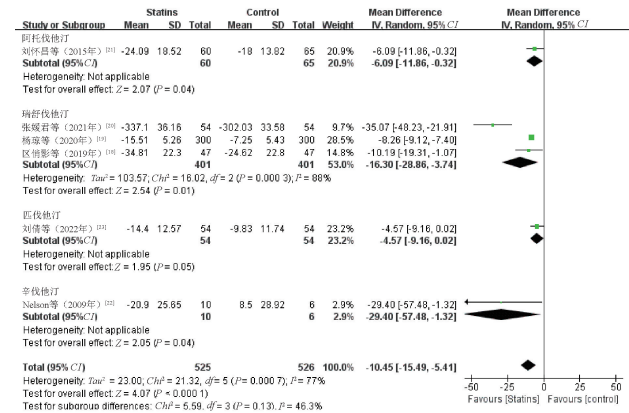


图 3 观察组与对照组患者 ALT 水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.2 AST:6 项研究^[18-23]比较了治疗前后 AST 水平变化,其中 3 项研究^[18-20]采用瑞舒伐他汀,1 项研究^[21]采用阿托伐他汀,1 项研究^[22]采用辛伐他汀,1 项研究^[23]采用匹伐他汀。各研究间存在异质性 ($P<0.1$, $I^2=86\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者 AST 水平降低幅度优于对照组,差异有统计学意义 ($WMD=-9.59$, $95\%CI=-13.03\sim-6.15$, $P<0.00001$),见图 4。敏感性分析结果显示,逐一剔除纳入研究合并效应量,差异仍有统计学意义 ($P<0.05$)。

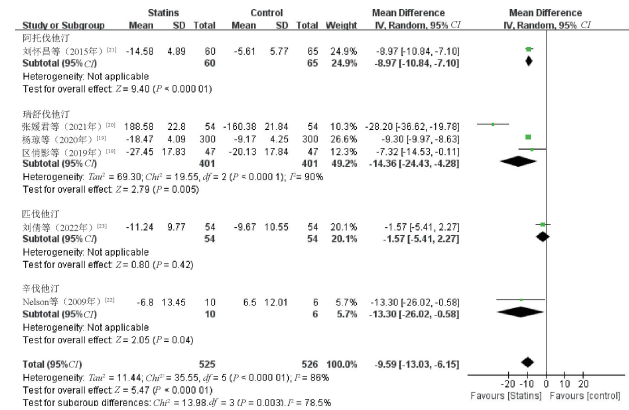


图 4 观察组与对照组患者 AST 水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.3 GGT:4 项研究^[18-20,23]比较了治疗前后 GGT 水平变化。各研究间存在异质性 ($P<0.1$, $I^2=94\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者 GGT 水平降低幅度优于对照组,差异有统计学意义 ($WMD=-6.37$, $95\%CI=-9.90\sim-2.84$, $P=0.0004$),见图 5。敏感性分析结果显示,逐一剔除纳入研究合并效应量,差异仍有统计学意义 ($P<0.05$)。

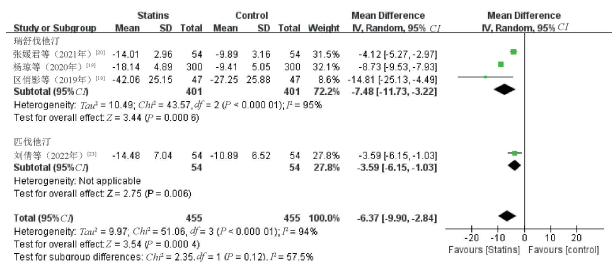


图 5 观察组与对照组患者 GGT 水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.4 TC:6 项研究^[17-18,20-23]比较了治疗前后 TC 水平变化。各研究间存在异质性 ($P<0.1$, $I^2=69\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者 TC 水平降低幅度优于对照组,差异有统计学意义 ($WMD=-0.80$, $95\%CI=-1.07\sim-0.53$, $P<0.00001$),见图 6。敏感性分析结果显示,逐一剔除纳入研究合并效应量,差异仍有统计学意义 ($P<0.05$)。

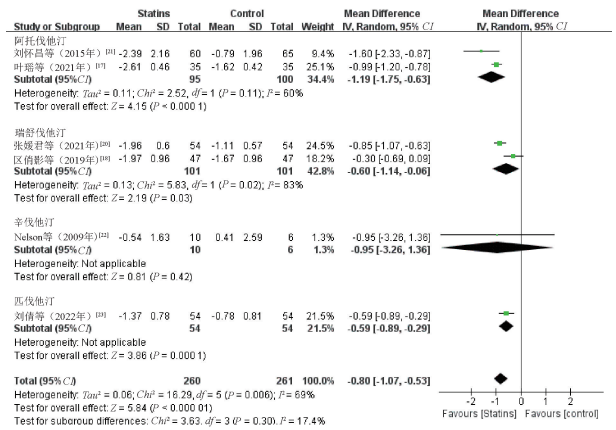


图 6 观察组与对照组患者 TC 水平比较的 Meta 分析森林图

2.3.5 TG:6 项研究^[17-18,20-23]比较了治疗前后 TG 水平变化,各研究间无统计学异质性 ($P=0.43$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者 TG 水平降低幅度优于对照组,差异有统计学意义 ($WMD=-0.32$, $95\%CI=-0.41\sim-0.24$, $P<0.00001$),见图 7。敏感性分析结果显示,逐一剔除纳入研究合并效应量,差异仍有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3.6 LDL-C:5 项研究^[17-18,20-21,23]比较了治疗前后 LDL-C 水平变化,Meta 分析结果显示,观察组患者 LDL-C 水平降低幅度优于对照组,差异有统计学意义 ($WMD=-0.59$, $95\%CI=-1.03\sim-0.15$, $P=0.009$),见图 8。敏感性分析中,逐一剔除纳入研究,发现剔除文献[17]、文献[20]、文献[23]后合并效应量, $P>0.05$,考虑存在报告偏倚。

2.3.7 HDL-C:2 项研究^[17,20]比较了治疗前后 HDL-C 水平变化。Meta 分析结果显示,观察组患者 HDL-C 水平升高幅度优于对照组,差异有统计学意义 ($WMD=0.54$, $95\%CI=0.15\sim0.93$, $P=0.007$),见图 9。因纳入研究较少,不排除存在报告偏倚。

2.3.8 肝脏超声改善情况:3 项研究^[17-18,21]评估了肝脏超声脂肪浸润改善程度。Meta 分析结果显示,观察组患者肝脏超

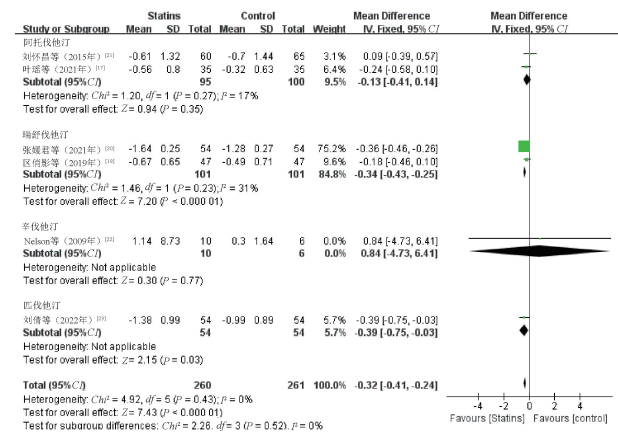


图 7 观察组与对照组患者 TG 水平比较的 Meta 分析森林图

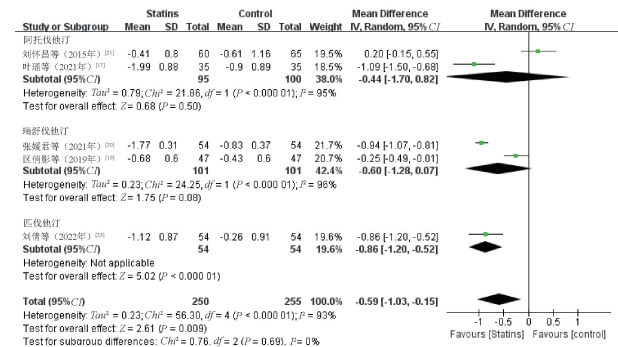


图 8 观察组与对照组患者 LDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

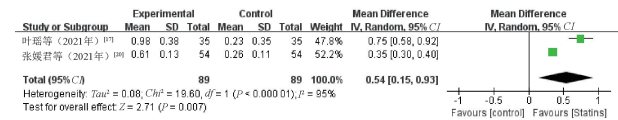


图 9 观察组与对照组患者 HDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

声改善情况较对照组更显著,差异有统计学意义 ($OR = 2.79$, $95\%CI = 1.59 \sim 4.90$, $P = 0.0004$),见图 10。敏感性分析结果显示,逐一剔除纳入研究合并效应量,差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3.9 不良反应:他汀类药物常见不良反应主要为肝酶升高,但通常与剂量相关,偶有胃肠道不良反应、瘙痒、腹泻,罕见肌痛、横纹肌溶解。有 3 项研究^[17,20,23]记录了不良反应发生情况,其中 1 项研究^[17]报告两组患者均未发生不良反应,其余 2 项研究^[20,23]比较了两组患者不良反应发生率。Meta 分析结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($OR = 1.00$, $95\%CI = 0.44 \sim 2.27$, $P = 1.00$),提示他汀类药物未增加不良反应发生风险,见图 11。因纳入研究较少,不排除存在报告偏倚。

2.4 报告偏倚评估

Meta 分析通常采用直观的漏斗图分析报告偏倚,但当研

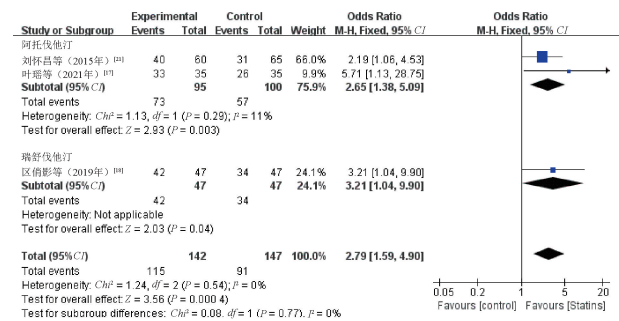


图 10 观察组与对照组患者肝脏超声改善情况比较的 Meta 分析森林图

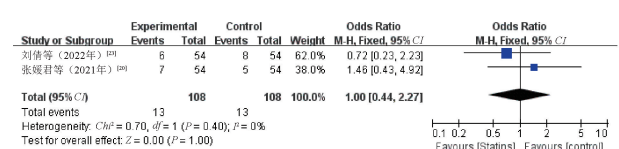


图 11 观察组与对照组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

究数 <10 篇时,漏斗图提示的偏倚意义不大。本研究纳入分析的研究仅 7 篇,因 HDL-C 及不良反应均仅纳入 2 篇文献,无法进行敏感性分析;将其余指标通过逐一剔除纳入研究后再合并 Meta 分析,结果显示,除 LDL-C 外,剩余指标的 Meta 分析结果稳健。

2.5 GRADE 系统推荐分级

对纳入 Meta 分析的 9 个结局指标进行证据等级评价,结果显示,TG 为中级质量证据,ALT、AST、GGT、TC、肝脏超声改善情况、不良反应发生率为低质量证据,LDL-C、HDL-C 为极低质量证据,见表 3。

3 讨论

NAFLD 是全球最常见的慢性肝病之一,且患病率逐年升高,据估计,到 2030 年,全球与 NAFLD 相关的终末期肝病负担将从 64% 升至 156%^[24]。至今尚未有获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 NAFLD 的药物。生活方式改变、减重仍是 NAFLD 治疗的基石,但对大部分患者和临床医师来说都是一个挑战,难以长期维持,因此药物治疗尤为重要^[25]。NAFLD 是脂质代谢严重系统性紊乱的结果,NAFLD 严重程度与 ASCVD 发生率相关,ASCVD 是 NAFLD 患者死亡的主要原因^[5]。他汀类药物作为血脂异常药物治疗基石,可显著降低血清 TC、LDL-C、TG 水平和升高 HDL-C 水平,在人类 ASCVD 防治史上具有里程碑式的意义^[6]。鉴于对他汀类药物肝毒性的担心,是否应在慢性肝病患者尤其是肝酶基线升高的患者中使用他汀类药物,医师常常面临两难境地^[26]。近年来,不断有研究发现他汀类药物可对 NAFLD 治疗发挥积极作用。Lee 等^[27]研究发现,他汀类药物的使用降低了 NAFLD 发生风险以及 NAFLD 发生后进展为肝纤维化的风险。Mitsiou 等^[28]研究发现,接受瑞舒伐他汀治疗的 NAFLD 患者肝酶降至正常水平,且高剂量瑞舒伐他汀可更多地减少脂肪变性。然而,现有他汀

表 3 结局指标的 GRADE 证据质量评价结果

结局指标	RCT/项	病例数	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	结局指标重要性	证据质量
ALT	6	1 051	降 1 级 ^①	降 1 级 ^②	不降级	不降级	不降级	关键	低等级
AST	6	1 051	降 1 级 ^①	降 1 级 ^②	不降级	不降级	不降级	关键	低等级
GGT	4	910	降 1 级 ^①	降 1 级 ^②	不降级	不降级	不降级	重要但非关键	低等级
TC	6	521	降 1 级 ^①	降 1 级 ^②	不降级	不降级	不降级	关键	低等级
TG	6	521	降 1 级 ^①	不降级	不降级	不降级	不降级	关键	中级
LDL-C	5	505	降 1 级 ^①	降 1 级 ^②	不降级	不降级	降 1 级 ^③	重要但非关键	极低级
HDL-C	2	178	降 1 级 ^①	降 1 级 ^②	不降级	降 1 级 ^④	不降级	重要但非关键	极低级
肝脏超声改善情况	3	289	降 1 级 ^①	不降级	不降级	降 1 级 ^④	不降级	关键	低等级
不良反应	2	216	降 1 级 ^①	不降级	不降级	降 1 级 ^④	不降级	关键	低等级

注:①分配隐藏和盲法不充分;②异质性检验, $I^2>50\%$;③发表偏倚风险高;④纳入研究数量及样本量少。

类药物治疗 NAFLD 的研究数据多来源于临床前及观察性研究,尚缺乏高级别循证依据。

本次 Meta 分析纳入了 7 篇 RCT 文献(1 篇外文,6 篇中文),共 1 121 例患者。偏倚风险评估提示,均为中等偏倚风险。Meta 分析结果表明,他汀类药物可显著降低 NAFLD 患者的 ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,改善肝脏组织学变化。安全性分析结果提示,NAFLD 患者接受他汀类药物治疗未增加不良反应发生风险,整体耐受性良好。虽然报告 LDL-C 指标的研究存在发表偏倚,但仍观察到观察组和对照组患者 LDL-C 水平均较基线降低。异质性来源考虑可能是他汀类药品种不同,效价存在差异,且不同他汀类药物的提取、代谢、清除途径不同,可能发生的药物相互作用不同,如辛伐他汀和阿托伐他汀由 CYP3A4 代谢,而瑞舒伐他汀、匹伐他汀主要通过非肝药酶 CYP 转化清除^[29-30]。部分 NAFLD 患者合并 2 型糖尿病、ASCVD 或真菌感染,若联合应用 CYP3A4 抑制剂(如伊曲康唑、伏立康唑等),可增加主要由 CYP3A4 代谢的他汀类药物的血药浓度。此外,剂量、疗程不同也是异质性来源。GRADE 评价结果显示,除 TG 为中级质量证据外,其余结局指标为低等级或极低等级质量证据。

本研究的创新点:(1)采用了 Meta 分析和 GRADE 软件综合评价他汀类药物用于 NAFLD 的疗效与安全性,对临床用药的指导意义更强。(2)结局指标涉及肝功能生化检查(ALT、AST、GGT)、血脂检查(TC、TG、LDL-C、HDL-C)、肝脏超声检查以及不良反应发生率等方面,评价更全面。(3)对他汀类药物不同品种进行了亚组分析,可为临床选药提供参考。

本研究的局限性:(1)现有的他汀类药物包括阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀等,不同他汀类药物的药动学特性、效价存在差异,剂量也与不良反应风险相关^[31];各研究采用药品种、给药剂量、疗程不一,影响结果的精确性。(2)部分结局指标纳入的研究较少,无法进行敏感性分析,可能存在发表偏倚。(3)对他汀类药物多种潜在药物相互作用的研究不充分,临床上联合用药可能会增加他汀类药物不良反应发生风险。(4)肝纤维化分期与 NAFLD 患者长期总体死亡率、肝移植和肝脏相关事件独立相关,肝活检可以对 NAFLD 纤维化进行分级和分期^[32]。但他汀类药物对 NAFLD 肝脏组织学影响的研究甚少且存在争议,纳入研究多为影像学检查数据,缺乏肝活检标本的组织学

分析。

事实上,接受他汀类药物发生氨基转移酶升高的患者约为 1%,但通常没有症状,具有临床意义的病例极其罕见^[33]。美国 FDA 取消了对长期服用他汀类药物患者定期评估肝功能的建议,并表示严重的他汀类药物所致肝损伤在个别患者中是罕见和不可预测的^[34]。Björnsson 等^[35]从瑞典不良反应咨询委员会收集了 1988—2010 年由他汀类药物引起的不良反应报告,其中仅 1 例服用他汀类药物的患者需要进行肝移植,2 例患者死于药物性肝损伤(DILI)。他汀类药物诱导的 DILI 大多数是特异质效应结果,且由于大多数他汀类药物经肝药酶 CYP 代谢,潜在的药物相互作用可能会升高他汀类药物的血药浓度,建议在启动他汀类药物治疗前检测肝酶基线水平,结合患者血脂指标、肾功能、联合用药等选择他汀类药品种,个体化调整剂量。基于本研究的情况,他汀类药物用于 NAFLD 患者的治疗是有益的且安全性较好,但受纳入研究样本量不足及证据质量限制,未来仍需大规模、高质量研究进一步验证。

参考文献

[1] 中国老年学和老年医学学会. 老年非酒精性脂肪性肝病慢病管理指南[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(8): 769-772.

[2] 中华医学会内分泌学会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2103-2108.

[3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.

[4] MANTOVANI A, SCORLETTI E, MOSCA A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Metabolism, 2020, 111S: 154170.

[5] DUELL P B, WELTY F K, MILLER M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(6): e168-e185.

[6] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.

[7] RATZIU V, GHABRIL M, ROMERO-GOMEZ M, et al. Recommendations for management and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Transplantation, 2019, 103(1): 28-38.

[8] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice guideline for the diagnosis

- and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings; co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(5): 528-562.
- [9] 吕璐, 平凡, 李玉秀. 他汀类药物治疗非酒精性脂肪性肝病获益及风险[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(11): 1042-1048.
- [10] LEE B W, LEE Y H, PARK C Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a position statement of the fatty liver research group of the Korean Diabetes Association[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(3): 382-401.
- [11] 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]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1121-1140.
- [12] ARAB J P, DIRCHWOLF M, ÁLVARES-DA-SILVA M R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(6): 674-690.
- [13] CAMPOS-MURGUÍA A, RUIZ-MARGÁIN A, GONZÁLEZ-REGUEIRO J A, et al. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(39): 5919-5943.
- [14] RATZIU V, GHABRIL M, ROMERO-GOMEZ M, et al. Recommendations for management and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Transplantation*, 2019, 103(1): 28-38.
- [15] 张霞霞. 《2018 年国际肝移植协会意见: 非酒精性脂肪性肝炎的管理和治疗》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 64-66.
- [16] HIGGINS J, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 [EB/OL]. [2023-07-06]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.3>.
- [17] 叶瑶, 叶晖, 陈维芊. 阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者降脂疗效和安全性研究[J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(6): 12-14.
- [18] 区俏影, 陆家昌, 麦惠玲. 瑞舒伐他汀钙片对非酒精性脂肪肝患者血脂指标及动脉弹性的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(19): 3384-3386.
- [19] 杨琼, 王炜城. 瑞舒伐他汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者肝功能和炎症因子的影响[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(1): 107-110.
- [20] 张媛君, 刘菊香, 夏广昊, 等. 瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(22): 3032-3035.
- [21] 刘怀昌, 肖磊, 徐智立, 等. 他汀类降脂药联合胰岛素增敏剂对非酒精性脂肪肝的疗效及动脉弹性的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(17): 82-85.
- [22] NELSON A, TORRES D M, MORGAN A E, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(10): 990-994.
- [23] 刘倩, 张雅静, 姜春艳, 等. 匹伐他汀联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(14): 1571-1574.
- [24] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS-LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904.
- [25] TORRES-PEÑA J D, MARTÍN-PIEDRA L, FUENTES-JIMÉNEZ F. Statins in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 777131.
- [26] SHRESTHA A, MULMI A, MUNANKARMI R. Statins and abnormal liver enzymes[J]. *S D Med*, 2019, 72(1): 12-14.
- [27] LEE J I, LEE H W, LEE K S, et al. Effects of statin use on the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a nationwide nested case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(1): 116-124.
- [28] MITSIOU E, BOUTARI C, KOTSIS V, et al. Effect of low (5 mg) vs. high (20-40 mg) rosuvastatin dose on 24h arterial stiffness, central haemodynamics, and non-alcoholic fatty liver disease in patients with optimally controlled arterial hypertension [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(4): 393-400.
- [29] WIGGINS B S, SASEEN J J, PAGE R L 2nd, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(21): e468-e495.
- [30] CHATZIZISIS Y S, KOSKINAS K C, MISIRLI G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment [J]. *Drug Saf*, 2010, 33(3): 171-187.
- [31] JONES P H, DAVIDSON M H, STEIN E A, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR * trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(2): 152-160.
- [32] ANGULO P, KLEINER D E, DAM-LARSEN S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 389-397. e10.
- [33] RAMKUMAR S, RAGHUNATH A, RAGHUNATH S. Statin therapy: review of safety and potential side effects[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32(6): 631-639.
- [34] The U. S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [EB/OL]. (2016-01-19) [2023-07-13]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>.
- [35] BJÖRNSSON E, JACOBSEN E I, KALAITZAKIS E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 374-380.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-08-18)