

# SGLT-2抑制剂对非酒精性脂肪性肝病疗效的Meta分析

李嘉豫<sup>1\*</sup>, 王海秀<sup>2#</sup>, 寸玉芳<sup>2</sup>, 杨叶子<sup>2</sup>, 苏艳梅<sup>2</sup>, 邱成省<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大理大学药学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理白族自治州人民医院药剂科, 云南 大理

收稿日期: 2024年10月25日; 录用日期: 2024年11月21日; 发布日期: 2024年11月28日

## 摘要

目的: 系统评价钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂用于非酒精性脂肪性肝病治疗的有效性。方法: 通过计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science等数据库符合标准的研究, 检索时限是建库至2024年5月, 使用Stata 17 Meta分析。结果: 纳入14项随机对照试验, 包含896名患者。1) 与对照组相比, SGLT-2抑制剂可以降低丙氨酸转氨酶(ALT) ( $MD = -3.64 [-6.68, -0.59], P = 0.019$ )、天冬氨酸转氨酶(AST) ( $MD = -2.71 [-4.78, -0.63], P = 0.011$ )、受控制衰减参数(CAP) ( $MD = -10.6 [-18.16, -3.04], P = 0.006$ )、质子密度脂肪分数(MRI-PDFF) ( $MD = -4.49 [-7.24, -1.74], P = 0.01$ )和肝脏硬度(LSM) ( $MD = -0.39 [-0.71, -0.08], P = 0.014$ ); 2) 亚组分析结果: 基于试验组不同的亚组分析结果表明, 恩格列净能显著降低MRI-PDFF和LSM, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 基于对照组不同的亚组分析结果表明SGLT-2抑制剂与吡格列酮比较对ALT、AST、CAP和LSM降低的差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 本研究结果表明SGLT-2抑制剂可以降低2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者转氨酶、肝脏脂肪含量, 改善肝脏纤维化和脂肪变性, 在不合并糖尿病的非酒精性脂肪性肝病患者中也观察到类似结果, 并且SGLT-2抑制剂与吡格列酮比较对非酒精性脂肪性肝病的治疗效果相近。

## 关键词

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂, 吡格列酮, 非酒精性脂肪性肝病, 2型糖尿病, Meta分析

## Efficacy of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李嘉豫, 王海秀, 寸玉芳, 杨叶子, 苏艳梅, 邱成省. SGLT-2 抑制剂对非酒精性脂肪性肝病疗效的 Meta 分析[J]. 分析化学进展, 2024, 14(4): 251-262. DOI: 10.12677/aac.2024.144030

Jiayu Li<sup>1\*</sup>, Haixiu Wang<sup>2#</sup>, Yufang Cun<sup>2</sup>, Yezi Yang<sup>2</sup>, Yanmei Su<sup>2</sup>, Chengxing Qiu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Dali Bai Autonomous Prefecture People's Hospital, Dali Yunnan

Received: Oct. 25<sup>th</sup>, 2024; accepted: Nov. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Nov. 28<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To systematically review the efficacy of sodium-glucose transporter 2 inhibitors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Methods:** By searching Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, and other databases to build the database to May 2024 conforming studies. Stata 17 was applied for meta-analysis. **Results:** Include 14 randomized controlled trials comprising 896 patients. 1) SGLT-2 inhibitors reduce alanine aminotransferase (ALT) ( $MD = -3.64 [-6.68, -0.59]$ ,  $P = 0.019$ ), aspartate transaminase (AST) ( $MD = -2.71 [-4.78, -0.63]$ ,  $P = 0.011$ ), controlled attenuation parameter (CAP) ( $MD = -10.6 [-18.16, -3.04]$ ,  $P = 0.006$ ), magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF) ( $MD = -4.49 [-7.24, -1.74]$ ,  $P = 0.01$ ) and liver stiffness measurement (LSM) ( $MD = -0.39 [-0.71, -0.08]$ ,  $P = 0.014$ ); 2) Subgroup analysis results: Based on the analysis results of different subgroups in the experimental group, the results showed that empagliflozin could significantly reduce MRI-PDFF and LSM, with statistical significance ( $P < 0.05$ ); based on different subgroup analysis results of the control group, there was no statistical significance in the reduction of ALT, AST, CAP and LSM between SGLT-2 inhibitor and pioglitazone ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The results of this study suggest that SGLT-2 inhibitors can reduce transaminase, liver fat content, improve liver fibrosis and steatosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Similar results were observed in patients with nonalcoholic fatty liver disease without diabetes. SGLT-2 inhibitor and pioglitazone were similar in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

## Keywords

Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Pioglitazone, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Type 2 Diabetes, Meta-Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传代谢相关的肝脏脂肪变性疾病(排除过量饮酒或其他可导致肝脏脂肪堆积的疾病) [1] [2]。NAFLD 可能会发展成非酒精性脂肪性肝炎(Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH)、肝硬化甚至是肝癌[3]。研究表明, 大约 55% 的 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者同时患有 NAFLD [4], 而 T2DM 也是 NAFLD 进展为 NASH、肝硬化和肝细胞癌的主要风险因素之一[5] [6]。T2DM 合并 NAFLD 患者心血管事件发生风险高, 并且心血管死亡 NAFLD 患者死亡的主要原因[5] [7]。

NAFLD 的治疗以减轻体重、保肝降酶、降低糖尿病患者血糖、逆转肝脏纤维化和降低肝脏脂肪含量为主, 目前吡格列酮是已经在临床试验中被证实有益的治疗方法[8], 吡格列酮常会增加体重, 而且心衰患者不宜服用[9]。新型口服降糖药钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors,

SGLT-2 抑制剂)能够有效降低血糖[10]、降低心衰住院风险和减少主要不良心血管事件[11]-[14], 其在啮齿动物模型试验中也显示出对 NAFLD 积极的作用[15]-[17]。因此, 对于 NAFLD 患者, 特别是合并 2 型糖尿病或心血管疾病患者, 使用这类药物可能存在好处。

目前 SGLT-2 用于 NAFLD 治疗的研究较少、样本量不足且研究结果存在差异, 即其疗效不明确, 因此本研究筛选 SGLT-2 抑制剂用于治疗 NAFLD 的随机对照试验, 采用 meta 分析的方法评估 SGLT-2 抑制剂对 NAFLD 患者所带来的益处, 为 NAFLD 药物治疗提供循证依据。

## 2. 方法

### 2.1. 纳入标准

① 研究对象: 年龄 > 18 岁的 NAFLD 患者, 确诊 NAFLD 患者要排除可能继发引起脂肪肝的某些疾病, 例如病毒性肝炎、肝豆状核变性和药物性肝病等, 并且患者无饮酒史或限制每周摄入乙醇量(女性 < 70 g、男性 < 140 g); ② 研究类型: 随机对照试验; ③ 干预措施: SGLT-2 抑制剂; ④ 结局指标包含本研究主要结局指标。

### 2.2. 排除标准

① 研究类型为观察性或非随机对照研究; ② 关键数据缺失; ③ 样本量 < 15 个。

### 2.3. 结局指标

主要结局指标: 丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、控制衰减参数(CAP)、质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)、肝脏硬度(LSM)。

次要结局指标: 肝脾衰减比(L/S)、体质量(BIM)、糖化血红蛋白(HbA1c)。

### 2.4. 检索策略及数据库

本研究检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science 等数据库自建库至 2024 年 5 月 1 日发表的有关 SGLT-2 抑制剂用于治疗 NAFLD 随机对照试验。检索词:“SGLT-2i”、“NAFLD”、“nonalcoholic fatty liver disease”、“dapagliflozin”、“licogliflozin”、“empagliflozin”、“ipragliflozin”、“tofogliflozin”、“canagliflozin”、“ertugliflozin”、“sotagliflozin”、“luseogliflozin”等。

### 2.5. 文献筛选

首先由研究者进行检索文献, 并将其导入 EndNote 进行查找重复并剔除, 然后通过阅读标题和摘要初步筛选符合纳排标准的文章, 最后通过阅读全文文章选择符合纳排标准的文章。

### 2.6. 数据提取与研究质量评价

本研究提取了以下数据: 第一作者及其发表年份、随访持续时间、参与者类型和人数、干预措施和结局指标。

研究者使用 Cochrane 风险偏倚工具 RoB 2.0 评估纳入研究的偏倚风险。

### 2.7. 数据分析与统计学方法

连续型变量用加权均数差(Weighted Mean Difference, WMD)及其 95%CI 表示, 运用 Stata 17 进行 Meta 分析。组间的异质性评估采用  $I^2$  检验, 若  $I^2 \leq 50\%$ ,  $P \geq 0.1$  认为各组间异质性可接受, 采用固定效应模型进行分析; 反之则认为各组间有显著异质性, 采用随机效应模型进行分析。对异质性显著的研究进行

亚组分析或敏感性分析探索异质性来源[18]。如果  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

本研究共检索 519 项试验，剔除重复和不符合纳排标准的试验，最后 14 项研究被纳入荟萃分析，详细文献筛选过程见图 1。

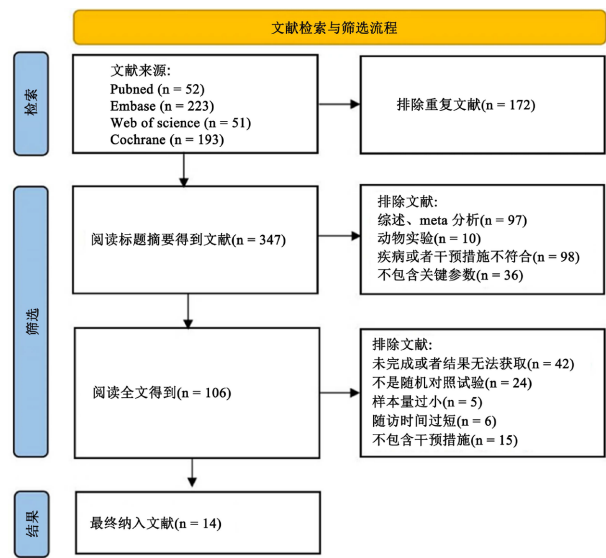


Figure 1. Literature screening flowchart  
图 1. 文献筛选流程

3.2. 文献偏倚风险评价

共纳入 14 篇文献，偏倚风险评价见图 2，12 项研究存在一些的偏倚风险，2 项研究被评估为低偏倚风险。

| Study ID              | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |             |
|-----------------------|----|----|----|----|----|---------|-------------|
| Attaran, F. 2023      | +  | !  | +  | +  | +  | !       | ● 偏倚风险较低    |
| Elhini, Sahar H. 2022 | !  | !  | !  | +  | +  | !       | ● 有一些风险     |
| Han, E. 2020          | !  | !  | +  | +  | +  | !       | ● 偏倚风险较高    |
| Ito, D. 2017          | !  | +  | !  | +  | +  | !       |             |
| Kuchay, M. S. 2018    | !  | !  | +  | +  | +  | !       | D1 随机过程     |
| Yoneda, M. 2021       | +  | !  | +  | +  | +  | !       | D2 干预措施偏离预期 |
| Chehrehgosha, H. 2021 | +  | +  | +  | +  | +  | +       | D3 缺失数据     |
| Kinoshita, T. 2020    | !  | !  | +  | +  | +  | !       | D4 结局的测量    |
| Taheri, H. 2020       | !  | +  | +  | +  | +  | !       | D5 选择性报告结果  |
| Takeshita, Y. 2022    | !  | !  | +  | +  | +  | !       |             |
| Eriksson, J. W. 2018  | +  | +  | +  | +  | +  | +       |             |
| Shimizu, M. 2018      | !  | !  | +  | +  | +  | !       |             |
| Bando, Y. 2017        | !  | !  | +  | +  | +  | !       |             |
| Harrison, S. A. 2022  | +  | !  | !  | +  | +  | !       |             |

Figure 2. Risk of bias results  
图 2. 偏倚风险评估

3.3. 纳入文献特征

共纳入 14 篇文献，SGLT-2 抑制剂组 442 例，对照组 340 例(表 1)，试验组包括：恩格列净[19]-[23]、达格列净[24]-[26]、伊格列净[27][28]、托格列净[29][30]和 Licogliflozin [31]，Elhini 等[20]试验的干预措施为恩格列净 25 mg/d，其他使用恩格列净作为试验组的研究剂量都是 10 mg/d；将对照组干预措施分为吡格列酮和其他药物(包括安慰剂、格列美脲和糖尿病标准治疗)。

Table 1. Basic characteristics of the included studies  
表 1. 文献基本特征

| 第一作者<br>发表年份          | 疗程<br>(周) | 样本量 |    | 干预措施           |         | 结局指标                             |
|-----------------------|-----------|-----|----|----------------|---------|----------------------------------|
|                       |           | T   | C  | T              | C       |                                  |
| Attaran, F. 2023      | 24        | 36  | 37 | 恩格列净           | 吡格列酮    | CAP、LSM、FIB-4 等                  |
| Ito, D. 2017          | 24        | 32  | 34 | 伊格列净           | 吡格列酮    | L/S、ALT、AST、体重、<br>血糖等           |
| Kinoshita, T. 2020    | 28        | 33  | 32 | 达格列净           | 格列美脲    | L/S、ALT、AST、<br>HbA1c 等          |
| Yoneda, M. 2021       | 24        | 21  | 19 | 托格列净           | 吡格列酮    | MRI-PDFF、LSM、ALT、<br>AST、BIM 等   |
| Kuchay, S. 2018       | 20        | 22  | 20 | 恩格列净           | 糖尿病标准治疗 | MRI-PDFF、ALT、AST、<br>HbA1c、BIM 等 |
| Taheri, H. 2020       | 24        | 43  | 47 | 恩格列净           | 安慰剂     | CAP、LSM、ALT、<br>AST、BIM 等        |
| Chehrehgosh H. 2021   | 24        | 35  | 34 | 恩格列净           | 吡格列酮    | CAP、LSM、AST、<br>ALT 等            |
| Han, E. 2020          | 24        | 29  | 15 | 伊格列净 +<br>吡格列酮 | 吡格列酮    | DXA、CAP、ALT、<br>AST 等            |
| Bando, Y. 2017        | 12        | 37  | 20 | 伊格列净           | 安慰剂     | ALT、L/S (CT)、VFA、<br>SFA 等       |
| Elhini, Sahar H. 2022 | 24        | 80  | 80 | 恩格列净           | 安慰剂     | MRI-PDFF、ALT、AST、<br>BIM 等       |
| Takeshita, Y. 2022    | 48        | 20  | 20 | 托格列净           | 格列美脲    | FIB-4、ALT、AST、<br>BIM、CAP、LSM 等  |
| Shimizu, M. 2018      | 24        | 33  | 24 | 达格列净           | 糖尿病标准治疗 | CAP、LSM、BIM、ALT、<br>AST 等        |
| Eriksson, J. W. 2018  | 12        | 19  | 19 | 达格列净           | 安慰剂     | MRI-PDFF、体重等                     |
| Harrison, S. A. 2022  | 12        | 36  | 19 | Licogliflozin  | 安慰剂     | ALT、AST、MRI-PDFF、<br>HbA1c 等     |

备注：T：试验组，C：对照组。控制衰减参数(CAP)是通过肝脏瞬态弹性成像(FibroScan)无创评估肝脏弹性。肝脏硬度测量(LSM)，指的是使用 FibroScan®的瞬态弹性成像对肝脏硬度进行无创量化。L/S 是通过计算机断层扫描(CT)量化的肝脾衰减比。质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)是使用磁共振定量估计肝脏脂肪量。

3.4. Meta 分析结果

3.4.1. ALT 结果

11 项 RCT 研究[19]-[25][27]-[29][32]共纳入 762 例患者，组间存在显著异质性( $I^2 = 63.3\%$ ,  $P = 0.002$ )，

敏感性分析时逐一剔除文献后发现, Elhini 等[20]的试验是异质性较大的主要原因, 分析可能是其试验组干预措施为较大剂量恩格列净所致(25 mg/d), 将此试验剔除后结果显示 SGLT-2 抑制剂可降低 ALT ( $MD = -3.64 [-6.68, -0.59], P = 0.019$ ), 差异有统计学意义。

基于对照组不同进行亚组分析(图 3), 对照组为其他药物时, SGLT-2 抑制剂可显著降低 ALT ( $MD = -7.76 [-12.11, -3.4], P = 0.000$ ), 差异有统计学意义; 对照组为吡格列酮时, 试验组与对照组差异无统计学意义( $P = 0.89$ )。

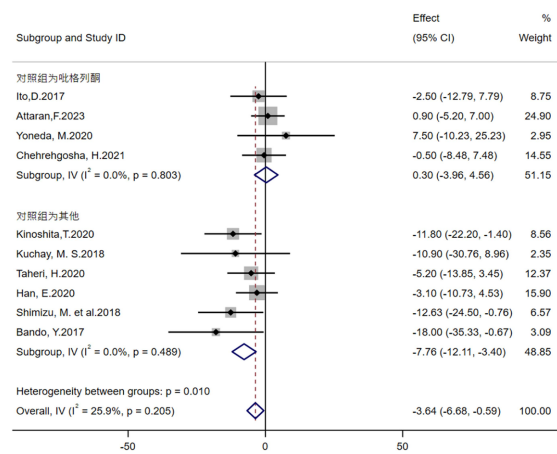


Figure 3. ALT results were analyzed based on different subgroups in the control group  
图 3. ALT 基于对照组的亚组分析结果

### 3.4.2. AST 结果

10 项 RCT 研究[19]-[25] [27]-[29]共纳入 707 例患者, 组间异质性显著( $I^2 = 80.3\%$ ,  $P < 0.000$ )。敏感性分析时逐一剔除文献后发现, Yoneda 等[29]和 Elhini 等[20]的试验是异质性较大的主要原因, 分析可能是前者试验组为托格列净、后者试验组干预措施为较大剂量恩格列净所致(25 mg/d), 将这两项试验剔除后结果表明 SGLT-2 抑制剂可以降低 AST ( $MD = -2.71 [-4.78, -0.63], P = 0.011$ ), 差异有统计学意义。

基于对照组不同进行亚组分析(图 4), 对照组为其他药物时, SGLT-2 抑制剂显著降低 AST ( $MD = -3.04 [-5.75, -0.34], P = 0.027$ ), 差异有统计学意义; 对照组为吡格列酮时, 试验组与对照组差异无统计学意义( $P = 0.177$ )。

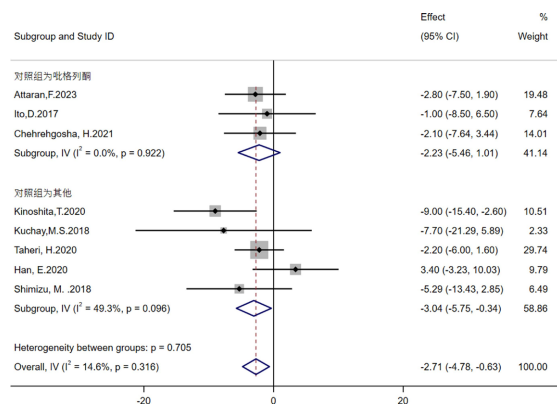


Figure 4. AST results were analyzed based on different subgroups in the control group  
图 4. AST 基于对照组的亚组分析结果

3.4.3. CAP 结果

6 项随机对照试验[21]-[23] [25] [27] [30]共纳入 373 例患者，组间未见异质性( $I^2 = 17.7\%$ ,  $P = 0.299$ )，SGLT-2 抑制剂可显著降低 CAP ( $MD = -10.6 [-18.16, -3.04]$ ,  $P = 0.006$ )，差异有统计学意义。

基于对照组不同进行亚组分析(图 5)，对照组为其他药物时，SGLT-2 抑制剂可降低 CAP ( $MD = -10.81 [-20.96, -0.67]$ ,  $P = 0.037$ )，差异有统计学意义；对照组为吡格列酮时，试验组和对照组差异无统计学意义( $P = 0.266$ )。

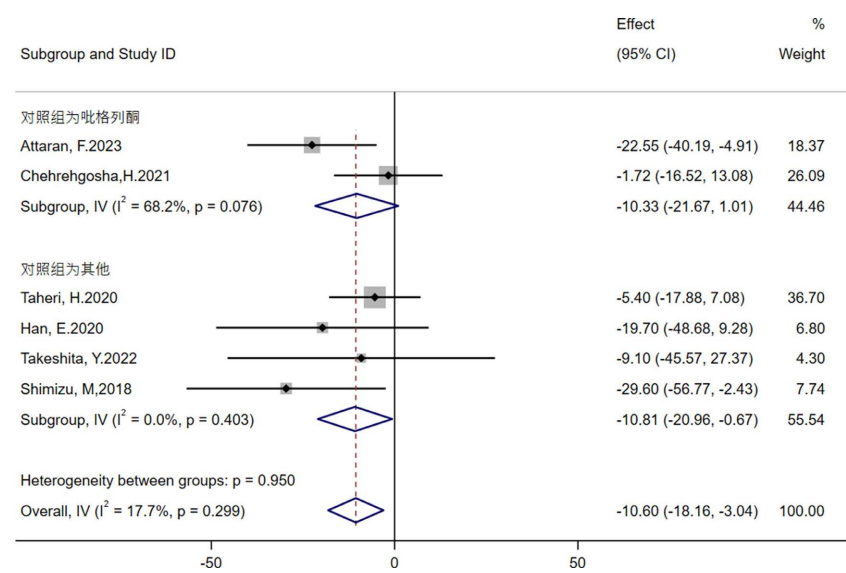


Figure 5. CAP results were analyzed based on different subgroups in the control group  
图 5. CAP 基于对照组的亚组分析结果

3.4.4. MRI-PDFF 结果

5 项 RCT 研究[19] [20] [25] [29] [31]共纳入 330 例患者，组间异质性显著( $I^2 = 84.6\%$ ,  $P < 0.000$ )，敏感性分析时逐一剔除文献后发现，Elhini 等[20]的试验是异质性较大的主要原因，分析可能是其试验组干预措施为较大剂量恩格列净所致(25 mg/d)，将此试验剔除后结果显示 SGLT-2 抑制剂可降低 MRI-PDFF ( $MD = -3.64 [-6.68, -0.59]$ ,  $P = 0.019$ )，差异有统计学意义(图 6)。

基于试验组不同进行亚组分析(图 7)，结果表明恩格列净可显著降低 MRI-PDFF ( $MD = -5.94 [-8.47, -3.42]$ ,  $P < 0.000$ )，差异有统计学意义；其他试验药可降低 MRI-PDFF ( $MD = -2.65 [-4.36, -0.94]$ ,  $P = 0.002$ )，差异有统计学意义。

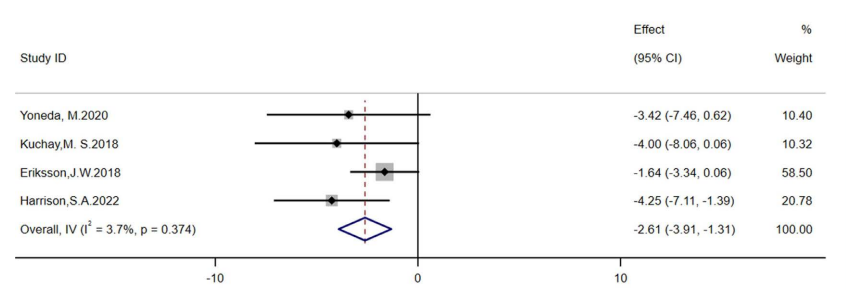
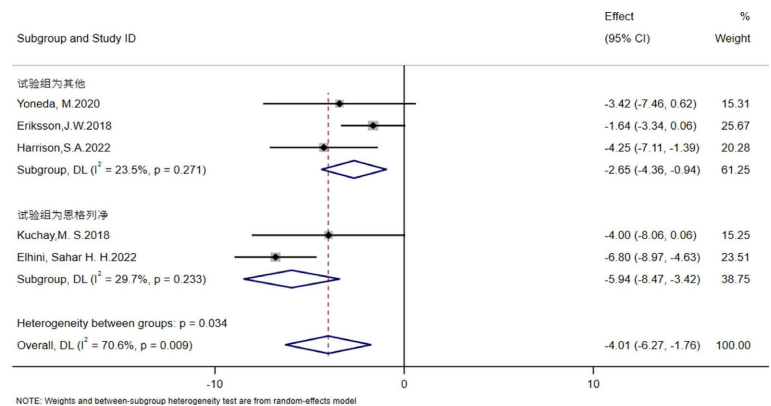


Figure 6. Effect of SGLT2-inhibitor on MRI-PDFF compared with control group  
图 6. SGLT2-抑制剂与对照组相比较对 MRI-PDFF 的影响



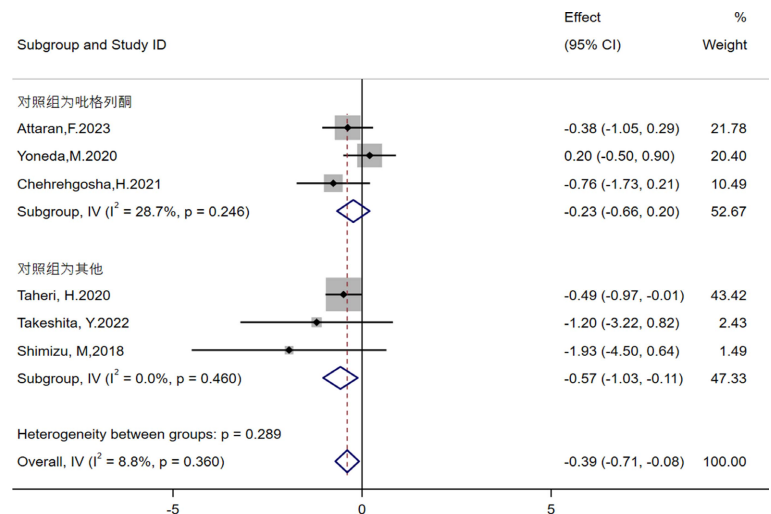
**Figure 7.** MRI-PDFF results were analyzed based on different subgroups of the experimental group  
**图 7.** MRI-PDFF 基于试验组不同的亚组分析结果

### 3.4.5. LSM 结果

6 项 RCT 研究[21]-[23] [25] [29] [30]共纳入 370 例患者，组间未见显著异质性( $I^2 = 8.8\%$ ,  $P = 0.360$ )，结果表明 SGLT-2 抑制剂可以降低 LSM ( $MD = -0.39 [-0.71, -0.08]$ ,  $P = 0.014$ )，差异有统计学意义。

基于对照组不同进行亚组分析(图 8)，对照组为其他时，SGLT-2 抑制剂可显著降低 LSM ( $MD = -0.57 [-1.03, -0.11]$ ,  $P = 0.014$ )，差异有统计学意义；对照组为吡格列酮时，试验组与对照组差异无统计学意义 ( $P = 0.296$ )。

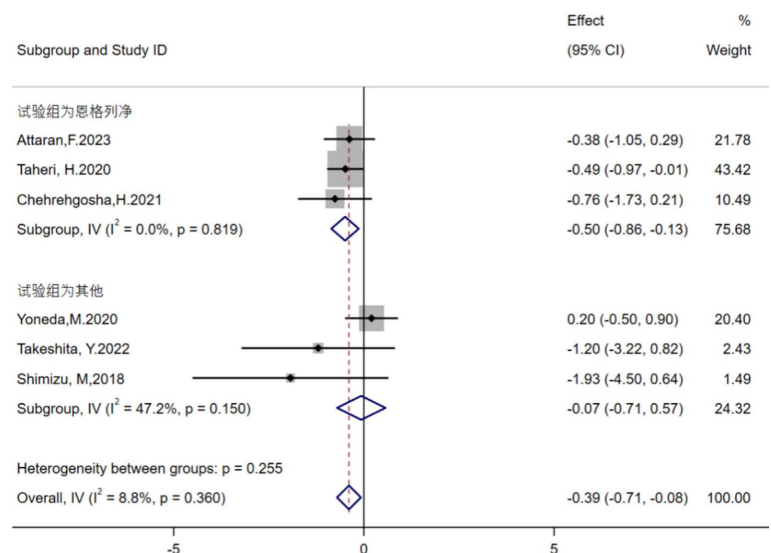
基于试验组不同进行亚组分析(图 9)，结果表明恩格列净可显著降低 LSM ( $MD = -0.5 [-0.86, -0.13]$ ,  $P = 0.007$ )，差异具有统计学意义；对照组为其他时，组间存在异质性( $I^2 = 47.2\%$ ,  $P = 0.15$ )，并且差异不具有统计学意义( $P = 0.829$ )。



**Figure 8.** LSM results were analyzed based on different subgroups of the control group  
**图 8.** LSM 基于对照组不同的亚组分析结果

### 3.4.6. L/S 结果

3 项 RCT 研究[24] [28] [32]共纳入 188 例患者，组间没有显著异质性( $I^2 = 46.9\%$ ,  $P = 0.152$ )，SGLT-2 抑制剂可以升高 L/S ( $MD = 0.09 [0.00, 0.18]$ ,  $P = 0.04$ )，差异有统计学意义。



**Figure 9.** LSM results were analyzed based on different subgroups of the experimental group

**图 9.** LSM 基于试验组不同的亚组分析结果

### 3.4.7. BIM 结果

8 项 RCT 研究[19]-[23] [25] [30]共纳入 707 例患者，组间没有显著异质性( $I^2 = 41.6\%$ ,  $P = 0.101$ )，SGLT-2 抑制剂显著降低 BIM ( $MD = -1.33 [-1.92, -0.73]$ ,  $P < 0.0001$ )，差异有统计学意义。

### 3.4.8. HbA1c 结果

10 项 RCT 研究[19]-[21] [23] [24] [27]-[29]共纳入 657 例患者，组间异质性显著( $I^2 = 80.9\%$ ,  $P < 0.000$ )。敏感性分析时逐一剔除文献后发现，Yoneda 等[29]的试验是异质性较大的主要原因，分析可能是由于其试验组为托格列净所致，将这项试验剔除后，组间没有显著异质性( $I^2 = 43\%$ ,  $P = 0.08$ )，SGLT-2 抑制剂降低 HbA1c ( $MD = -0.26 [-0.48, -0.05]$ ,  $P = 0.02$ )，差异有统计学意义。

## 4. 讨论

NAFLD 是一种代谢相关疾病，患者大多合并 T2DM、肥胖或心血管疾病[33] [34]，吡格列酮是已经在临床试验中被证实有益的治疗方法[8]，吡格列酮常会增加体重，而且心衰患者不宜服用的[9]。SGLT-2 抑制剂能够有效降低血糖[10]、降低心衰住院风险和减少主要不良心血管事件，其在啮齿动物模型试验中也显示出对 NAFLD 积极的作用[15]-[17]，可能是由于其可以导致内脏脂肪面积和体重降低，从而对 NAFLD 患者脂肪变性和纤维化的消退起到积极作用[35]，所以 SGLT-2 抑制剂与吡格列酮不良反应和禁忌症比较更有潜力被考虑用于长期治疗。

本研究共纳入 14 篇文献，系统评价 SGLT-2 抑制剂对转氨酶、肝脏脂肪变性、肝脏脂肪含量、肝纤维化、体重和糖化血红蛋白的影响，并进行亚组分析比较 SGLT-2 与吡格列酮疗效的差异，研究表明 SGLT-2 抑制剂可降低 ALT、AST、CAP、MRI-PDFF、LSM、L/S、BIM 和 HbA1c (AST 结果差异没有统计学意义)，其中 ALT、AST、MRI-PDFF 和 HbA1c 的结果观察到显著异质性，敏感性分析时逐一剔除文献后将结果异质性较大的试验剔除后，异质性降低，结果表明 SGLT2-抑制剂可显著降低 ALT、AST、MRI-PDFF 和 HbA1c。基于试验组不同的亚组分析结果表明，恩格列净能显著降低 MRI-PDFF 和 LSM，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )；基于对照组不同的亚组分析结果表明 SGLT-2 抑制剂与吡格列酮比较均能降低 ALT、AST、CAP 和 LSM，且差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

本研究还有一些局限性, 如: ① SGLT-2 抑制剂用于治疗 NAFLD 的随机对照试验还较少, 样本量较小; ② 本研究纳入的试验有一些没有采用双盲和分配隐藏方法, 可能存在偏倚; ③ 部分研究结果存在显著异质性, 其可能影响结果稳定性, 但进行亚组分析和敏感性分析后发现异质性来源; ④ Licogliflozin 结果表明其对 NAFLD 患者有益处, 但是只有一篇文献符合标准被纳入, 后面需要多个大样本随机对照试验证明。

综上所述, SGLT-2 抑制剂用于 T2DM 合并 NAFLD 患者的治疗可以降低转氨酶、肝脏脂肪含量, 改善肝脏纤维化和脂肪变性, 在不合并糖尿病的非酒精性脂肪性肝病患者中也观察到类似结果, 并且 SGLT-2 抑制剂与吡格列酮比较对 NAFLD 的治疗效果相近。

## 参考文献

- [1] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510.
- [2] Rinella, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Siddiqui, M.S., Abdelmalek, M.F., Caldwell, S., Barb, D., *et al.* (2023) AASLD Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 77, 1797-1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>
- [3] Sumida, Y., Yoneda, M., Tokushige, K., Kawanaka, M., Fujii, H., Yoneda, M., *et al.* (2020) Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, Article 1907. <https://doi.org/10.3390/ijms21061907>
- [4] Yabiku, K. (2021) Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Concurrent Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of the Evidence. *Frontiers in Endocrinology*, 12, Article 768850. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.768850>
- [5] Duell, P.B., Welty, F.K., Miller, M., Chait, A., Hammond, G., Ahmad, Z., *et al.* (2022) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42, e168-e185. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000153>
- [6] Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., *et al.* (2017) Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15, 11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- [7] Targher, G., Lonardo, A. and Byrne, C.D. (2017) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Vascular Complications of Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 99-114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.173>
- [8] 李楠, 徐静, 成淑英, 等. 吡格列酮对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠肝组织 SIRT1、UCP2 表达的影响[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(12): 1432-1437.
- [9] 李锋, 刘中国. 降糖药不良反应 425 例分析报告[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(14): 1715-1717.
- [10] 洪庆霞, 梅文柳, 刘文雅, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白功能与作用研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1757-1765.
- [11] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377, 644-657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- [12] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., Mosenzon, O., Kato, E.T., Cahn, A., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380, 347-357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- [13] Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Bocchi, E., Böhm, M., *et al.* (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 385, 1451-1461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
- [14] Cunningham, J.W., Vaduganathan, M., Claggett, B.L., Kulac, I.J., Desai, A.S., Jhund, P.S., *et al.* (2022) Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized with Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 80, 1302-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>
- [15] Jojima, T., Tomotsune, T., Iijima, T., Akimoto, K., Suzuki, K. and Aso, Y. (2016) Empagliflozin (an SGLT2 Inhibitor), Alone or in Combination with Linagliptin (a DPP-4 Inhibitor), Prevents Steatohepatitis in a Novel Mouse Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 8, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0169-x>
- [16] Komiya, C., Tsuchiya, K., Shiba, K., Miyachi, Y., Furuke, S., Shimazu, N., *et al.* (2016) Ipragliflozin Improves Hepatic

- Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLOS ONE*, **11**, e0151511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>
- [17] Tahara, A. and Takasu, T. (2019) SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Alone and Combined with Pioglitazone Prevents Progression of Nonalcoholic Steatohepatitis in a Type 2 Diabetes Rodent Model. *Physiological Reports*, **7**, e14286. <https://doi.org/10.14814/phy2.14286>
- [18] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [19] Kuchay, M.S., Krishan, S., Mishra, S.K., Farooqui, K.J., Singh, M.K., Wasir, J.S., *et al.* (2018) Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*, **41**, 1801-1808. <https://doi.org/10.2337/dc18-0165>
- [20] Elhini, S.H., Wahsh, E.A., Elberry, A.A., El Ameen, N.F., Abdelfadil Saedii, A., Refaie, S.M., *et al.* (2022) The Impact of an SGLT2 Inhibitor versus Ursodeoxycholic Acid on Liver Steatosis in Diabetic Patients. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1516. <https://doi.org/10.3390/ph15121516>
- [21] Chehrehgosha, H., Sohrabi, M.R., Ismail-Beigi, F., Malek, M., Reza Babaei, M., Zamani, F., *et al.* (2021) Empagliflozin Improves Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Therapy*, **12**, 843-861. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01011-3>
- [22] Taheri, H., Malek, M., Ismail-Beigi, F., Zamani, F., Sohrabi, M., Reza babaei, M., *et al.* (2020) Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Advances in Therapy*, **37**, 4697-4708. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01498-5>
- [23] Attaran, F., Emami, S., Sohrabi, M., Malek, M., Ajdarkosh, H., Khoonsari, M., *et al.* (2023) Effect of Empagliflozin and Pioglitazone on Left Ventricular Function in Patients with Type Two Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease without Established Cardiovascular Disease: A Randomized Single-Blind Clinical Trial. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 327. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02948-4>
- [24] Kinoshita, T., Shimoda, M., Nakashima, K., Fushimi, Y., Hirata, Y., Tanabe, A., *et al.* (2020) Comparison of the Effects of Three Kinds of Glucose-lowering Drugs on Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Three-Arm, Active Control Study. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1612-1622. <https://doi.org/10.1111/jdi.13279>
- [25] Shimizu, M., Suzuki, K., Kato, K., Jojima, T., Iijima, T., Murohisa, T., *et al.* (2018) Evaluation of the Effects of Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitor, on Hepatic Steatosis and Fibrosis Using Transient Elastography in Patients with Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **21**, 285-292. <https://doi.org/10.1111/dom.13520>
- [26] Eriksson, J.W., Lundkvist, P., Jansson, P., Johansson, L., Kvarnström, M., Moris, L., *et al.* (2018) Effects of Dapagliflozin and N-3 Carboxylic Acids on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in People with Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Study. *Diabetologia*, **61**, 1923-1934. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>
- [27] Han, E., Lee, Y., Lee, B., Kang, E.S. and Cha, B. (2020) Ipragliflozin Additively Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Controlled with Metformin and Pioglitazone: A 24-Week Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 259. <https://doi.org/10.3390/jcm9010259>
- [28] Ito, D., Shimizu, S., Inoue, K., Saito, D., Yanagisawa, M., Inukai, K., *et al.* (2017) Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care*, **40**, 1364-1372. <https://doi.org/10.2337/dc17-0518>
- [29] Yoneda, M., Honda, Y., Ogawa, Y., Kessoku, T., Kobayashi, T., Imajo, K., *et al.* (2021) Comparing the Effects of Tofogliflozin and Pioglitazone in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Topind Study): A Randomized Prospective Open-Label Controlled Trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e001990. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001990>
- [30] Takeshita, Y., Honda, M., Harada, K., Kita, Y., Takata, N., Tsujiguchi, H., *et al.* (2022) Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants with Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care*, **45**, 2064-2075. <https://doi.org/10.2337/dc21-2049>
- [31] Harrison, S.A., Taub, R., Neff, G.W., Lucas, K.J., Labriola, D., Moussa, S.E., *et al.* (2023) Resmetirom for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **29**, 2919-2928. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>
- [32] Bando, Y., Ogawa, A., Ishikura, K., Kanehara, H., Hisada, A., Notumata, K., *et al.* (2017) The Effects of Ipragliflozin on the Liver-to-Spleen Attenuation Ratio as Assessed by Computed Tomography and on Alanine Transaminase Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetology International*, **8**, 218-227. <https://doi.org/10.1007/s13340-016-0302-y>

- [33] Cao, Y., Guo, S., Dong, Y., Liu, C. and Zhu, W. (2023) Comparison of Liver Fibrosis Scores for Predicting Mortality and Morbidity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Failure*, **10**, 1771-1780.  
<https://doi.org/10.1002/ehf2.14336>
- [34] 王雨涵, 高影. 非酒精性脂肪性肝病并发 2 型糖尿病诊断和治疗的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1324-1331.
- [35] 毛英, 熊莉云, 吕敬龙, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂除降糖以外的作用及研究进展[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(7): 894-897.