

GLP-1RA治疗代谢相关脂肪性肝病疗效的Meta分析

徐 玲, 吴京华, 李志勇*

重庆医科大学附属永川医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2025年7月5日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月7日

摘 要

目的: 系统评价胰高血糖素肽-1受体激动剂治疗(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)代谢相关脂肪性肝病的疗效。方法: 在中国知网(CNKI)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网、Cochrane Library、PubMed及Embase数据库中(截止2022年8月)进行全面系统检索, 筛选符合纳入标准的随机对照试验(randomized control trial, RCT), 然后对纳入的文献进行资料提取及质量评价, 最后运用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果: 本研究共纳入13篇RCT, 包含1208例患者。Meta分析结果显示: GLP-1RA相较于对照组可改善代谢相关脂肪性肝病患者的BMI (MD = 2.88, 95%CI: 1.16~4.60, $P = 0.001$)、体重(MD = 6.63, 95%CI: 3.51~9.75, $P < 0.001$)、胰岛素抵抗评价(MD = 0.22, 95%CI: 0.11~0.34, $P = 0.0002$)、甘油三酯(MD = 0.49, 95%CI: 0.17~0.82, $P = 0.003$)、低密度脂蛋白胆固醇(MD = 0.38, 95%CI: 0.17~0.59, $P = 0.0005$)、高密度脂蛋白胆固醇(MD = -0.15, 95%CI: -0.27~-0.03, $P = 0.01$)、谷丙转氨酶(MD = 13, 95%CI: 9.62~16.39, $P < 0.00001$)、谷草转氨酶(MD = 7.95, 95%CI: 5.44~10.45, $P < 0.00001$)、脂联素(MD = -2.73, 95%CI: -4.21~-1.26, $P = 0.0003$)、肝脂肪含量(MD = 4.72, 95%CI: 1.82~7.62, $P = 0.001$), 而对空腹血糖(MD = 1.24, 95%CI: 0.16~2.32, $P = 0.02$)、餐后2小时血糖(MD = 1.91, 95%CI: -0.36~4.18, $P = 0.10$)、糖化血红蛋白(MD = 0.72, 95%CI: 0.03~1.41, $P = 0.04$)、总胆固醇(MD = 0.62, 95%CI: -0.14~1.38, $P = 0.11$)、高敏C反应蛋白(MD = 1.24, 95%CI: -0.18~2.66, $P = 0.09$)没有明显改善作用。结论: 胰高血糖素肽-1受体激动剂可改善代谢相关脂肪性肝病患者的体重、胰岛素抵抗、血脂、肝酶及脂联素水平, 但增加胃肠道不良反应。鉴于本次Meta分析纳入文献的样本量较小且文献质量一般, 所以需要专门的大样本、多中心临床试验进行验证。

关键词

胰高血糖素样肽-1受体激动剂, 利拉鲁肽, 艾塞那肽, 代谢相关脂肪性肝病, Meta分析

Meta-Analysis of the Efficacy of GLP-1RA in the Treatment of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease

*通讯作者。

文章引用: 徐玲, 吴京华, 李志勇. GLP-1RA 治疗代谢相关脂肪性肝病疗效的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 458-471. DOI: 10.12677/acm.2025.1582255

Ling Xu, Jinghua Wu, Zhiyong Li*

Department of Endocrinology, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 5th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 7th, 2025

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy of human glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) in the treatment of metabolic-associated fatty liver disease. **Methods:** Comprehensive and systematic retrieval was conducted in CNKI, VIP, Wanfang Medical Network, Cochrane Library, PubMed and Embase databases (from inception to August 2022), and randomized controlled trials (RCTs) that met the inclusion criteria were selected. Then, data extraction and quality evaluation were performed for the included literature, and finally, a Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 13 RCTs were included in this study, including 1208 patients. The results of Meta-analysis showed: compared with the control group, GLP-1RA improved metabolic-associated fatty liver disease patients' BMI (MD = 2.88, 95%CI: 1.16~4.60, $P = 0.001$), body weight (MD = 6.63, 95%CI: 3.51~9.75, $P < 0.001$), insulin resistance assessment (MD = 0.22, 95%CI: 0.11~0.34, $P = 0.0002$), triglyceride (MD = 0.49, 95%CI: 0.17~0.82, $P = 0.003$), low density lipoprotein cholesterol (MD = 0.38, 95%CI: 0.17~0.59, $P = 0.0005$), high density lipoprotein cholesterol (MD = -0.15, 95%CI: -0.27~-0.03, $P = 0.01$), alanine transaminase (MD = 13, 95%CI: 9.62~16.39, $P < 0.00001$), aspartate transaminase (MD = 7.95, 95%CI: 5.44~10.45, $P < 0.00001$), adiponectin (MD = -2.73, 95%CI: -4.21~-1.26, $P = 0.0003$), liver fat content (MD = 4.72, 95%CI: 1.82~7.62, $P = 0.001$), but fasting plasma glucose (MD = 1.24, 95%CI: 0.16~2.32, $P = 0.02$), 2-hour plasma glucose (MD = 1.91, 95%CI: -0.36~4.18, $P = 0.10$), glycosylated hemoglobin (MD = 0.72, 95%CI: 0.03~1.41, $P = 0.04$), total cholesterol (MD = 0.62, 95%CI: -0.14~1.38, $P = 0.11$) and highly sensitive C-reactive protein (MD = 1.24, 95%CI: -0.18~2.66, $P = 0.09$) had no significant improvement. **Conclusion:** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists can improve body weight, insulin resistance, lipid, liver enzymes and adiponectin levels in patients with metabolic-associated fatty liver disease, but they may increase the risk of gastrointestinal adverse reactions. In view of the small sample size and general quality of the literature included in this Meta-analysis, specialized large-sample, multi-center clinical trials are needed for verification.

Keywords

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Liraglutide, Exenatide, Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, Meta-Analysis

Copyright © 2025 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

脂肪肝是一种肝脏病理性改变, 主要分为非酒精性脂肪肝和酒精性脂肪肝, 同时根据肝脏累及范围或脂肪变性程度, 又分为轻度、中度及重度脂肪肝, 随着脂肪肝病情的进展, 会导致肝硬化, 甚至引发肝癌, 对患者健康生命造成一定的威胁[1]。代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD), 过去被称为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 近年来国际专家组建议, 以“代谢相关脂肪性肝病”取代现有命名“非酒精性脂肪性肝病”。MAFLD 包括从早期的单纯性

脂肪肝进展为代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)等多个阶段。MASH 也被称为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。MAFLD 在我国患病率约 25%~30%，往往没有什么明显不适感，其在全世界的患病率据估计在成人中已达到 25%或更多[2]。随着物质生活水平的提高，在未成年人群中的发病率也逐渐上升，并可能伴有与 MAFLD 相关的肝脏、心血管和肿瘤疾病。健康饮食、良好作息以及运动有益于 MAFLD 患者的病情，但难以忽视的是即使在专业人士的指导下，也只是一小部分患者能够通过生活方式的改变来达到目标。既往的研究显示，与 MAFLD 密切相关的 3 个因素为 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)、肥胖、高脂血症，“胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)”为三者之间的共同土壤。减肥和使用胰岛素增敏剂是改善 IR 的治疗方法，相比于胰岛素增敏剂，减肥(包括减肥药物)是最好的方法，但对于绝大多数人来说能够长期坚持下来的可能性很小。目前，无论是美国食品药品监督管理局，还是中国，都尚未批准任何治疗 MAFLD 的药物上市，临床上迄今为止也没有疗效确切的治疗药物供我们选择。目前在临床上，我们发现 GLP-1RA 对肥胖合并 T2DM 患者除了有发挥降糖的作用外，对体重的减轻以及 IR 的改善还具有非常明显的作用。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种天然存在的激素，由胃肠道的肠内分泌细胞分泌，对膳食摄入做出反应，通过调节胰岛素分泌、胃肠道运动和食物摄入来调节葡萄糖代谢和能量平衡[3]。GLP-1 受体的激活导致胃排空延迟和小肠运动抑制，从而导致食欲降低和食物吸收延迟，导致食物摄入减少和体重下降[3]。GLP-1RA 是 GLP-1 的同源(97%)类似物，具有作用效果较 GLP-1 更明显且二肽酰基酶-4 无法将其迅速降解的优势，通过与 GLP-1 受体结合，达到增加体内额外的 GLP-1 水平的目的，从而取代 GLP-1 产生生理所需要的药物浓度[4]。最新研究表明，GLP-1 通过与人类肝细胞上的特异性受体结合发挥其作用[5]，GLP-1RA 可以改善胰岛素敏感性，减少肝脏脂肪变性，抑制内质网应激反应并保护肝细胞[6]。近几年，全世界相继开展了许多关于胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗 MAFLD 的临床试验，但当下循证医学证据仍不足。故而，本文就使用 GLP-1 受体激动剂治疗 MAFLD 的效果进行系统评价和 Meta 分析，为 GLP-1 受体激动剂未来广泛应用于 MAFLD 的治疗提供参考和依据，从而降低因 MAFLD 所导致的肝硬化及肝癌的发生率。

2. 资料与方法

2.1. 资料

检索 Cochrane Library、PubMed、Embase 三个外文数据库及中国知网(CNKI)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网三个中文数据库，检索时限为建库开始截至 2022 年 8 月。中英文数据库均利用主题词及自由词的检索方式进行检索。中文检索词：胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、艾塞那肽、利拉鲁肽、非酒精性脂肪性肝病、代谢相关脂肪性肝病、随机对照试验；英文检索词：glucagon-like peptide-1 receptor agonist、GLP-1、liraglutide、exenatide、non-alcoholic fatty liver disease、NAFLD、randomized control trial。

2.2. 方法

2.2.1. 纳入标准

1) 研究类型：GLP-1 受体激动剂治疗 NAFLD 的随机对照试验(randomized control trial, RCT)；2) 研究对象：非酒精性脂肪性肝病患者，伴或不伴 T2DM 作为研究对象；3) 干预措施：试验组患者使用 GLP-1RA，对照组患者使用常规治疗药物或安慰剂；4) 终点指标：① 体型指标：体质指数(body mass index, BMI)、体重；② 糖代谢指标：糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 小时血糖(2 hour plasma glucose, 2hPG)、胰岛素抵抗评价(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)；③ 血脂指标：总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density

lipoprotein cholesterol, HDL-C); ④ 肝酶指标: 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST); ⑤ 脂联素(adiponectin, APN)、肝脏脂肪含量及高敏 C 反应蛋白(highly sensitive C-reactive protein, hsC-RP)。

2.2.2. 排除标准

1) 非随机对照试验; 2) 重复文献、动物实验、综述、系统评价、Meta 分析; 3) 文献语言为非中英文; 4) 无法提取完整的数据。

2.3. 文献质量评价和资料提取

两位研究人员通过已经制定好的检索策略进行文献检索, 然后将检索到的文献导入 NoteExpress, 在排除重复文献、动物实验的情况下, 再阅读文章的标题和摘要进行筛选, 最后阅读全文进行再次筛选。然后从原始文献中摘录所需要的信息, 包括第一作者、年份、样本数量、研究类型、受试者特征、给药方案、随访时间、终点指标及不良反应等。我们选择用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入研究的文献进行方法学质量评价[7]。Cochrane 评价条目包括随机序列生成(选择偏倚)、分配隐藏(选择偏倚)、受试者和人员盲法(表现偏倚)、结局评估盲法(检测偏倚)、结局数据不完整(流失偏倚)、选择性结局报告(报告偏倚)和其他偏倚。Cochrane 标准指南的应用在于判断是否存在方法学偏差。任何差异均由第三位研究人员裁决。

2.4. 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。各研究结果之间的差异采用 χ^2 检验和 I^2 检验进行异质性分析。当 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$, 表示研究之间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析; 当 $P < 0.1$ 、 $I^2 \geq 50\%$, 表示研究之间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行分析。连续变量结果采用均数差(MD)作为效应量。使用 95%CI 表示所有效应, 必要时进行亚组及敏感性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

3.1.1. 文献检索与筛选情况

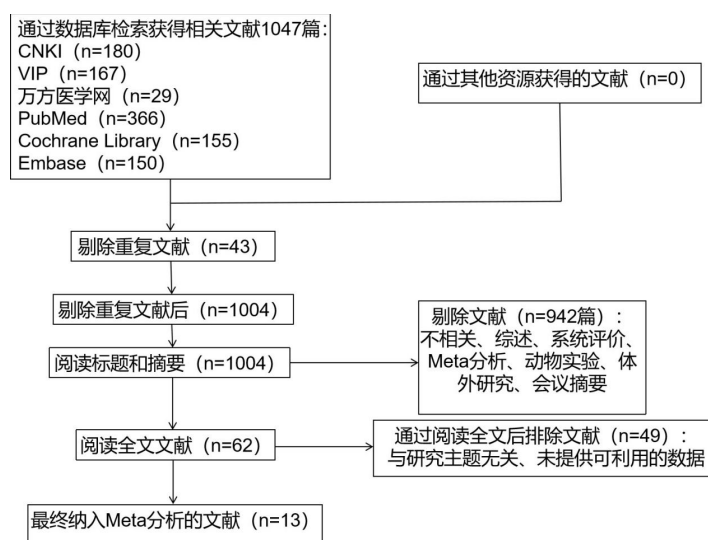


Figure 1. Literature screening process
图 1. 文献筛选流程

文献检索流程见图 1。总共检索到 1047 篇文献, 其中中国知网 180 篇, 维普 167 篇, 万方医学网 29 篇, PubMed 366 篇, Cochrane Library 155 篇, Embase 150 篇。通过 NoteExpress 筛选掉 43 篇重复文献后, 再通过阅读标题和摘要的方式剔除文献 942 篇, 最后通过仔细阅读文章全文, 最终纳入 13 篇文献进行分析。

3.1.2. 纳入研究的基本特征及质量评价

总共纳入 13 篇 RCT (其中 2 篇为三臂试验), 包含 1208 例 MAFLD 患者, 绝大多数为 T2DM 合并 MAFLD 患者, 其中 2 篇研究为单纯性 MAFLD 患者。各研究的基本特征见表 1, 纳入文献的质量评价见图 2。

Table 1. Basic characteristics of included studies

表 1. 纳入研究的基本特征

文献	年份 (年)	研究 类型	干预措施	患者数 (实验组/对照组)	给药方案		周期
Shao 等[8]	2014	RCT	艾塞那肽 vs. 甘精胰岛素	30/30	前 4 周 5 μg 艾塞那肽 bid, 之后 10 μg bid + 生活方式干预	甘精胰岛素 tid + 生活方式干预	12 周
Tian 等 [9]	2018	RCT	利拉鲁肽 vs. 二甲双胍	52/75	利拉鲁肽 0.6 mg~1.2 mg qd + 生活方式干预	二甲双胍 1000 mg~1500 mg qd + 生活方式干预	12 周
范慧等 [10]	2014	RCT	艾塞那肽 vs. 二甲双胍	49/68	艾塞那肽第 1~4 周 5 ug, bid, 第 5~12 周 10 ug, bid	二甲双胍 0.5 g~1.0 g, bid	12 周
李小景等[11]	2016	RCT	利拉鲁肽 vs. 安慰剂	24/12	利拉鲁肽皮下注射治疗	安慰剂	3 个月
杜玉茗等[12]	2017	RCT	利拉鲁肽 vs. 二甲双胍 + 吡格列酮	33/33	皮下注射利拉鲁肽, 第 1 周予以 0.6 mg qd, 第 2~5 周最高 1.2 mg qd, 第 6~12 周最高 1.8 mg qd	二甲双胍联合吡格列酮组: 二甲双胍 500 mg, tid, 餐前 30 min 口服; 吡格列酮第 1 周 15 mg, qd, 早餐前半小时口服, 第 2~12 周根据患者血糖情况增加至 30 mg	12 周
张妍等 [13]	2018	RCT	利拉鲁肽 vs. 胰岛素	47/47	利拉鲁肽每天皮下注射一次, 初始剂量 0.6 mg, 为了达到临床疗效 7 d 后可加大剂量, 每天每次用药 1.2 mg, 持续用药直至血糖水平恢复到正常值范围(剂量 ≤ 1.8 mg/天)	胰岛素治疗, 具体剂量根据患病情况调整	6 个月
葛莹 [14]	2019	RCT	利拉鲁肽 vs. 胰岛素	41/41	利拉鲁肽皮下注射 1.2 mg~1.8 mg 一天一次	胰岛素皮下注射 2 U~4 U 一天三次	3 个月
林珏等 [15]	2019	RCT	利拉鲁肽 vs. 生活方式干预	30/30	生活方式干预治疗 + 利拉鲁肽治疗: 1 次/天, 第一周 0.6 mg/次, 第 2~7 周 1.2 mg 次, 第 8~16 周 1.8 mg/次	生活方式干预治疗(指导健康饮食 + 良好作息 + 有氧运动等)	16 周
高兰等 [16]	2020	RCT	利拉鲁肽 vs. 二甲双胍	72/72	利拉鲁肽 0.6 mg/天, 连用一周, 以后 1.2 mg/d	二甲双胍 0.5 mg/次, 2 次/天, 随餐服用	12 周
王中雄等[17]	2021	RCT	利拉鲁肽 vs. 多烯磷脂酰胆碱胶囊	46/46	利拉鲁肽皮下注射 1.2 mg 一天一次	多烯磷脂酰胆碱胶囊, 265 mg 一次, 一天三次	6 个月
曾炼坤等[18]	2022	RCT	利拉鲁肽 vs. 二甲双胍	45/45	利拉鲁肽皮下注射 1 次/天(起始剂量 0.6 mg/天, 至少 1 周后可调整剂量至 1.2 mg/天, 每日剂量不可超过 1.8 mg)	二甲双胍初始 250 mg/次, 2~3 次/天, 每日总剂量可调整至 1000 mg~1500 mg, 最多不超过 2000 mg	90 天

续表

庞晓宁等[19]	2017	RCT	利拉鲁肽 vs. 西他列汀 vs. 吡格列酮	50/50/50	利拉鲁肽 0.3 mg 皮下注射, 1 次/天, 连续 1 周, 0.6 mg 皮下注射, 1 次/天, 连续 1 周, 0.9 mg 皮下注射	西他列汀 50 mg~100 mg/天 吡格列酮 15 mg/天	3 个月
周笑漪等[20]	2019	RCT	利拉鲁肽 vs. 利格列汀 vs. 二甲双胍	30/30/30	利拉鲁肽第 1 周 0.6 mg 每日 1 次皮下注射, 第 2 周起 1.2 mg 每日 1 次皮下注射	利格列汀 5 mg, 口服, qd 二甲双胍 0.5 g, 口服, tid	12 周

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
2014shao	+	?	?	?	+	+	?
2014范	+	?	?	?	+	+	?
2016李	-	?	?	?	+	+	?
2017庞 (BG)	+	?	?	?	+	+	?
2017庞 (XT)	+	?	?	?	+	+	?
2017杜	+	?	?	?	+	+	?
2018tian	+	?	?	?	+	+	?
2018张	+	?	?	?	+	+	?
2019周 (EJ)	+	?	?	?	+	+	?
2019周 (LG)	+	?	?	?	+	+	?
2019林	+	?	?	?	+	+	?
2019葛	-	?	-	?	+	+	?
2020高	+	?	?	?	+	+	?
2021王	+	?	?	?	+	+	?
2022曾	-	?	?	?	+	+	?

注：低偏倚风险：绿色“+”；不确定风险：黄色“？”；高偏倚风险：红色“-”。

Figure 2. Quality evaluation of included literature
图 2. 纳入文献质量评价

3.2. Meta 分析结果

纳入本次 Meta 分析的各项研究都满足 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ ，故 Meta 分析均采用随机效应模型进行。因为分析结果如下。

3.2.1. 体型指标

BMI: GLP-1RA 相较于对照组药物可降低 MAFLD 患者的 BMI (MD = 2.88, 95%CI: 1.16~4.60, $P = 0.001$, 图 3)。体重: GLP-1RA 相较于对照组可减轻 MAFLD 患者的体重(MD = 6.63, 95%CI: 3.51~9.75, $P < 0.001$, 图 4)。

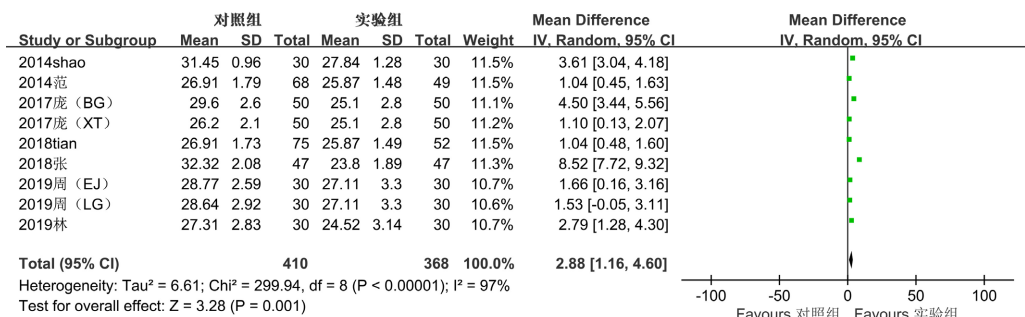


Figure 3. Meta-analysis of BMI in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 3. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 BMI 的 Meta 分析

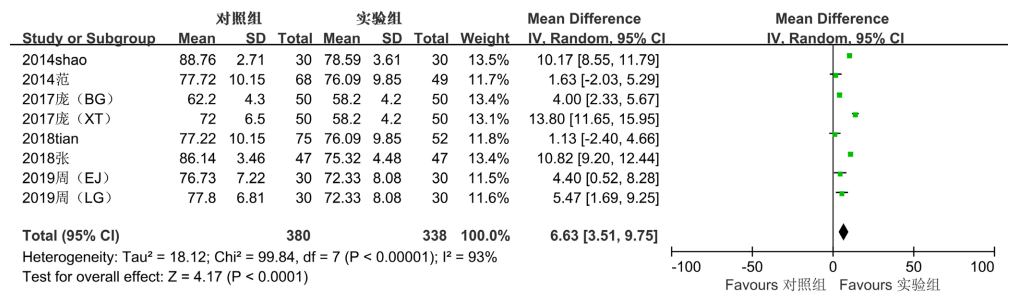


Figure 4. Meta-analysis of body weight in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 4. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者体重的 Meta 分析

3.2.2. 糖代谢指标

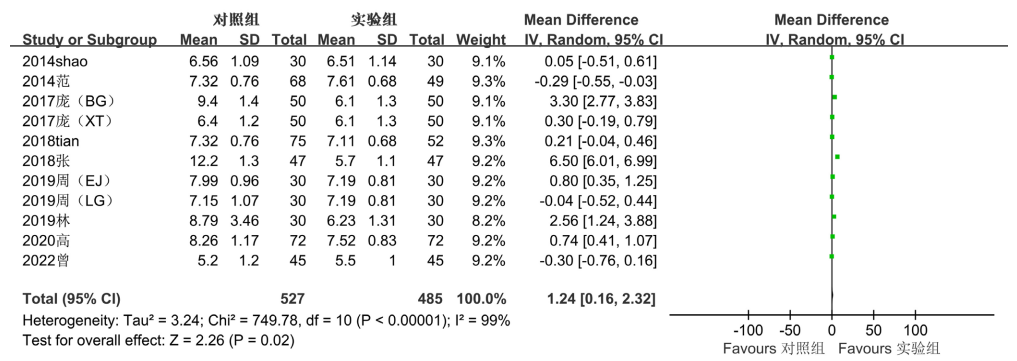


Figure 5. Meta-analysis of FPG in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 5. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 FPG 的 Meta 分析

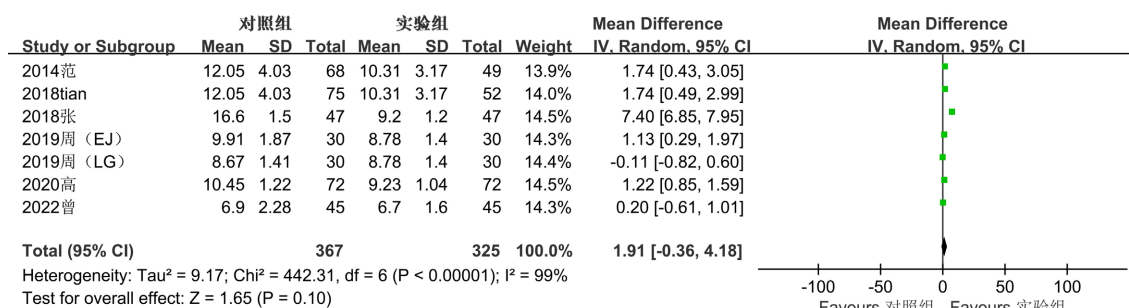


Figure 6. Meta-analysis of 2hPG in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 6. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 2hPG 的 Meta 分析

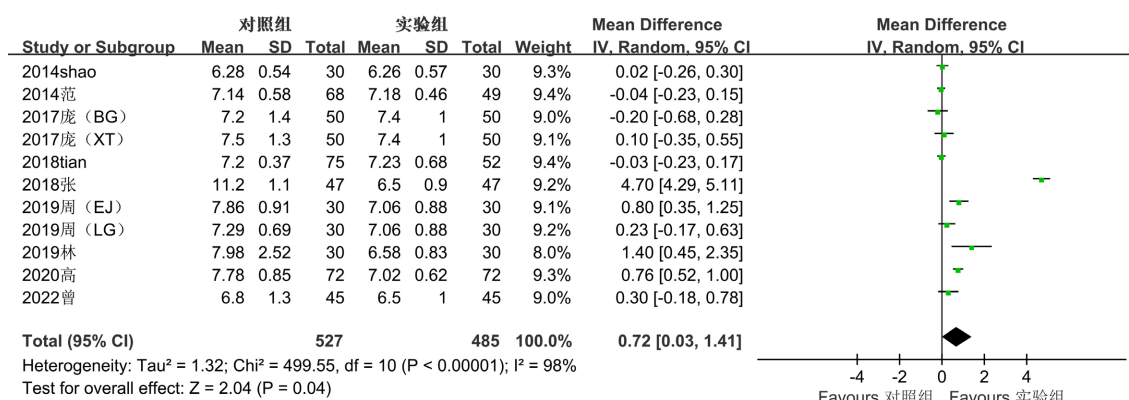


Figure 7. Meta-analysis of HbA1c in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 7. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 HbA1c 的 Meta 分析

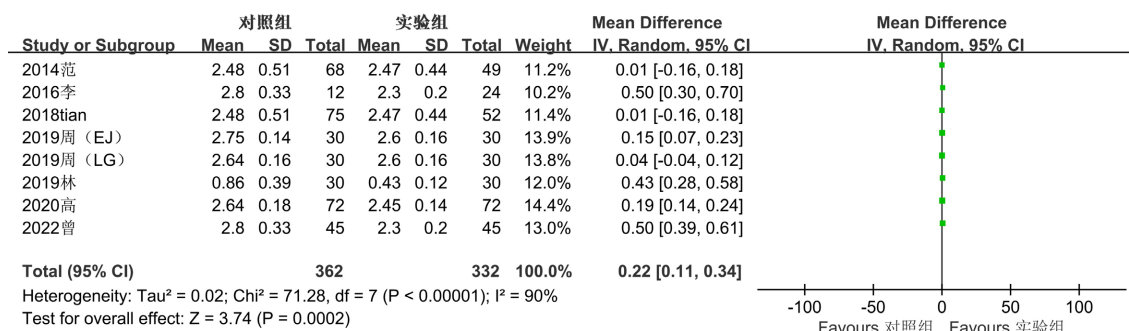


Figure 8. Meta-analysis of HOMA-IR in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 8. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 HOMA-IR 的 Meta 分析

FPG: GLP-1RA 相较于对照组对 MAFLD 患者空腹血糖没有改善作用($MD = 1.24$, $95\%CI$: $0.16 \sim 2.32$, $P = 0.02$, 图 5)。2hPG: GLP-1RA 相较于对照组不能改善 MAFLD 患者餐后 2 小时血糖($MD = 1.91$, $95\%CI$: $-0.36 \sim 4.18$, $P = 0.10$, 图 6)。HbA1c: GLP-1RA 相较于对照组不能改善 MAFLD 患者糖化血红蛋白($MD = 0.72$, $95\%CI$: $0.03 \sim 1.41$, $P = 0.04$, 图 7)。胰岛素抵抗评价(HOMA-IR): GLP-1RA 相较于对照组能够改善 MAFLD 患者胰岛素抵抗($MD = 0.22$, $95\%CI$: $0.11 \sim 0.34$, $P = 0.0002$, 图 8)。

3.2.3. 血脂指标

GLP-1RA 相较于对照组对 MAFLD 患者 TC 改善不明显($MD = 0.62$, $95\%CI$: $-0.14 \sim 1.38$, $P = 0.11$, 图

9), 而对 TG (MD = 0.49, 95%CI: 0.17~0.82, $P = 0.003$, 图 10)、LDL-C (MD = 0.38, 95%CI: 0.17~0.59, $P = 0.0005$, 图 11)、HDL-C (MD = -0.15, 95%CI: -0.27~-0.03, $P = 0.01$, 图 12)有改善作用。

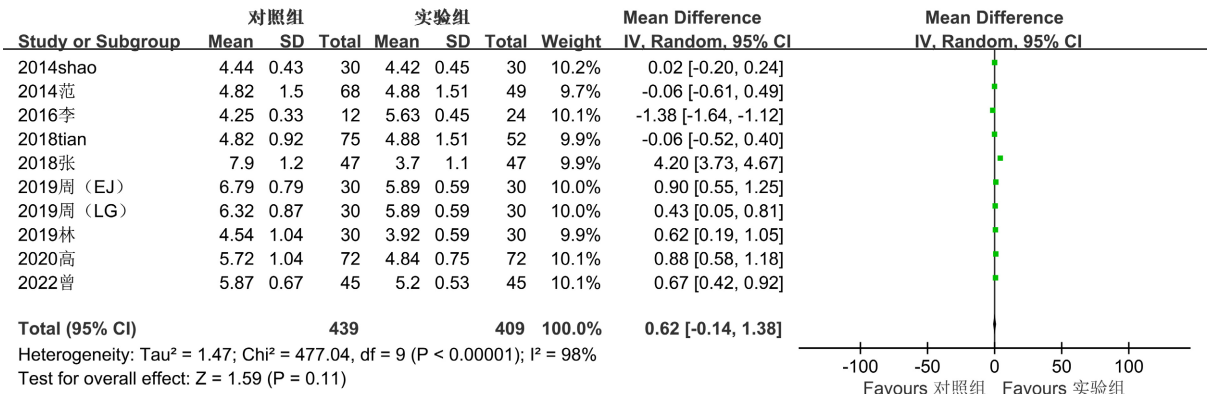


Figure 9. Meta-analysis of TC in patients with MAFLD treated with GLP-1RA
图 9. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 TC 的 Meta 分析

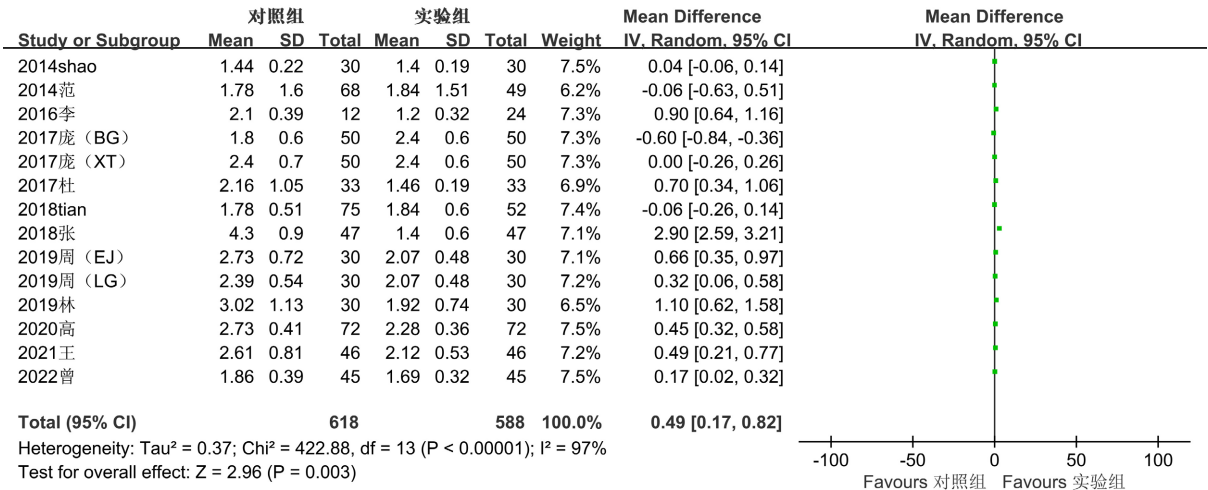


Figure 10. Meta-analysis of TG in patients with MAFLD treated with GLP-1RA
图 10. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 TG 的 Meta 分析

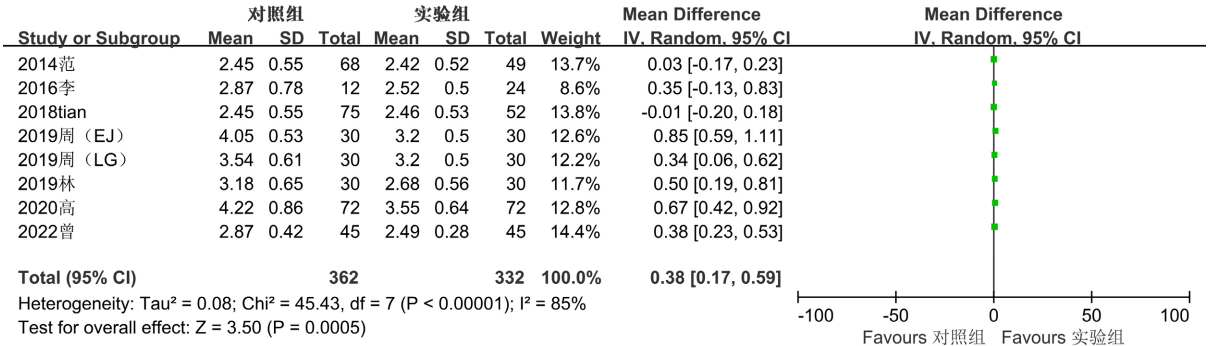


Figure 11. Meta-analysis of LDL-C in patients with MAFLD treated with GLP-1RA
图 11. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 LDL-C 的 Meta 分析

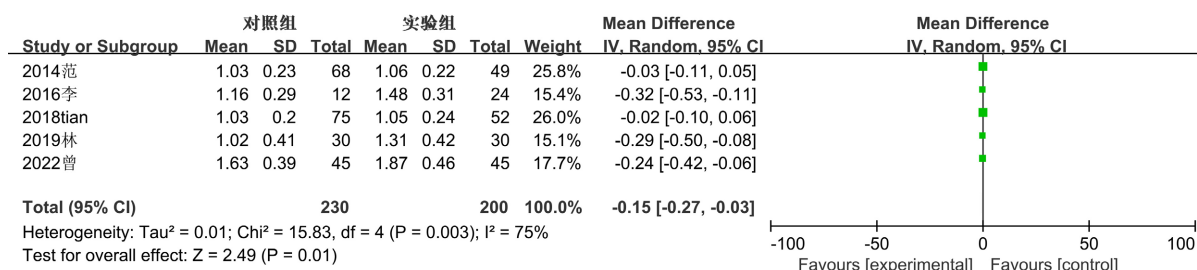


Figure 12. Meta-analysis of HDL-C in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 12. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 HDL-C 的 Meta 分析

3.2.4. 肝酶指标

谷丙转氨酶(ALT): GLP-1RA 相较于对照组能降低 MAFLD 患者 ALT (MD = 13, 95%CI: 9.62~16.39, $P < 0.00001$, 图 13)。谷草转氨酶(AST): GLP-1RA 相较于对照组能降低 MAFLD 患者 AST (MD = 7.95, 95%CI: 5.44~10.45, $P < 0.00001$, 图 14)。

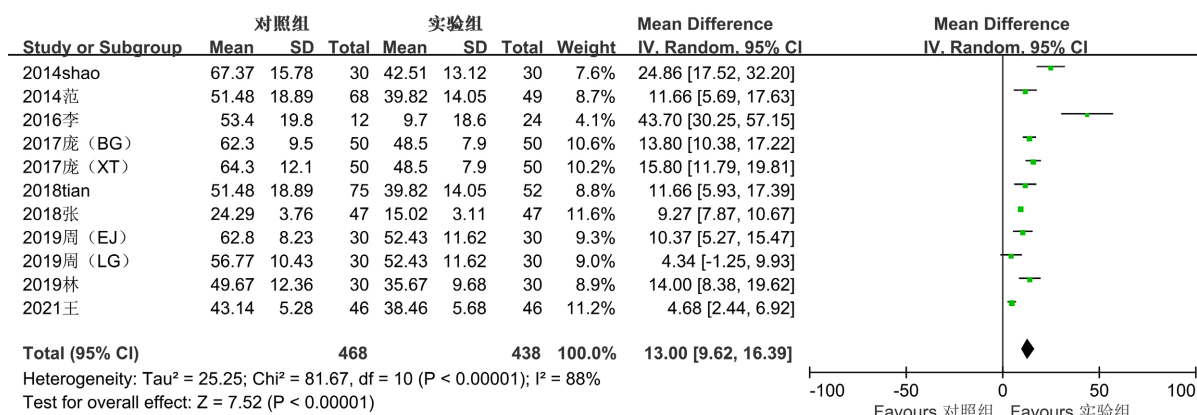


Figure 13. Meta-analysis of ALT in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 13. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 ALT 的 Meta 分析

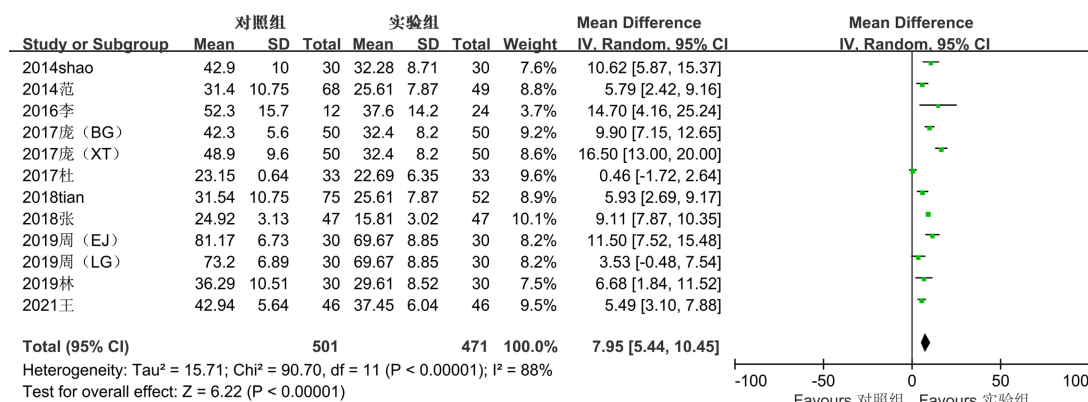


Figure 14. Meta-analysis of AST in patients with MAFLD treated with GLP-1RA

图 14. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 AST 的 Meta 分析

3.2.5. 脂联素、肝脂肪含量与高敏 C 反应蛋白

脂联素(APN): GLP-1RA 相较于对照组能升高 MAFLD 患者脂联素水平(MD = -2.73, 95%CI:

-4.21~-1.26, $P = 0.0003$, 图 15)。肝脂肪含量: GLP-1RA 相较于对照组能降低 MAFLD 患者肝脂肪含量 (MD = 4.72, 95%CI: 1.82~7.62, $P = 0.001$, 图 16)。高敏 C 反应蛋白(hsC-RP): GLP-1RA 相较于对照组不能改善 MAFLD 患者 hsC-RP (MD = 1.24, 95%CI: -0.18~2.66, $P = 0.09$, 图 17)。

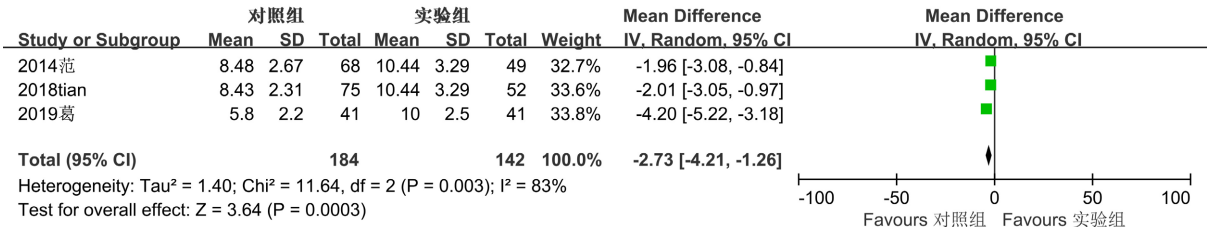


Figure 15. Meta-analysis of adiponectin in patients with MAFLD treated with GLP-1RA
图 15. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者脂联素的 Meta 分析

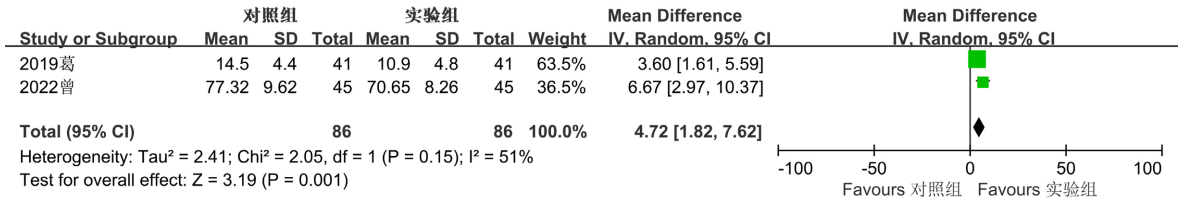


Figure 16. Meta-analysis of liver fat content in patients with MAFLD treated with GLP-1RA
图 16. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者肝脂肪含量的 Meta 分析

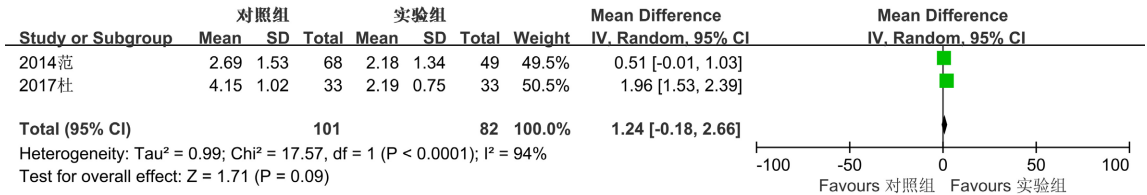


Figure 17. Meta-analysis of hsC-RP in patients with MAFLD treated with GLP-1RA
图 17. GLP-1RA 治疗 MAFLD 患者 hsC-RP 的 Meta 分析

4. 讨论

代谢相关脂肪性肝病的病因极为复杂, 目前发病机制仍不明确, 多数学者比较认可的是“多重打击”学说, 认为是在肥胖、高脂饮食、胰岛素抵抗的第一重打击下, 慢性炎症、氧化应激反应、肠道菌群改变及遗传易感因素等共同作用下, 导致了 MAFLD 的发生发展[21]。最新的共识认为: 肝活检组织学、影像学、血液生物标志物检查提示脂肪肝, 同时合并超重/肥胖、T2DM、代谢功能障碍三者之一, 就可以被诊断为 MAFLD [22]。

由此可见, 超重/肥胖是 MAFLD 的主要特点之一, 同时也参与 MAFLD 的疾病过程。体重的降低可减少肝脏脂肪堆积并改善肝脏胰岛素抵抗, 从而延缓肝病进程, 体重减轻也能降低发生糖尿病、心血管等方面疾病的风险[23], 对人体大有裨益。Younossi 等[24]的研究发现, 减重超过 5%总体重可以降低 MASH 病人的肝脂肪变性程度, 减重超过 7%总体重可使 MASH 消退, 减重超过 10%总体重则可使肝脏纤维化稳定甚至消退。本研究结果表明: GLP-1RA 相较于其他常规治疗药物, 能够改善 MAFLD 病人的 BMI 及体重, 对体质量的减轻具有一定的优势。

在机体生理状态下, 胰岛 β 细胞分泌的胰岛素会先经过肝脏并有 80%被肝脏所清除。MAFLD 的发

生使肝脏胰岛素清除下降,致使胰岛 β 细胞分泌胰岛素代偿性增加,相当于整个循环中的胰岛素较生理情况下增加,使得机体产生系统性胰岛素抵抗;而高胰岛素血症又会反过来作用于肝脏,引起肝脏胰岛素受体下调、胰岛素清除减少,使得机体整个系统性胰岛素抵抗进一步加重,最终导致恶性循环的产生。与此同时,脂肪组织也产生胰岛素抵抗,无法储存更多脂肪,循环中增加的游离脂肪酸加重肝脏异位脂肪沉积和胰岛素抵抗;肝脏胰岛素清除下降会使循环中的胰岛素半衰期延长,加重外周胰岛素抵抗,从而进展为2型糖尿病。胰岛素抵抗是MAFLD发病的主要因素,胰岛素抵抗使得全身各组织细胞对葡萄糖的摄取利用率降低[25],机体大量消耗外周脂肪以维持能量需求。大量游离脂肪酸被转运到肝脏,不仅可使肝脏脂肪生成增加,同时这些脂肪酸可引起肝脏氧化应激和炎症反应,引发NASH[26][27]。肝脏在系统性胰岛素抵抗中处于核心地位。胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)存在于人肝细胞上,通过调节胰岛素信号通路的元件,在体外降低肝脂肪变性中发挥直接作用[28]。GLP-1与肝细胞上的GLP-1R受体结合,激活与脂肪酸 β 氧化和胰岛素敏感性相关的基因发挥作用。故GLP-1类似物或许是改善MAFLD患者肝脏胰岛素抵抗的一种有希望的治疗方法[29]。因此,通过使用GLP-1RA,改善组织细胞胰岛素抵抗,使得组织细胞对葡萄糖的摄取利用效率增加,减少机体大量消耗外周脂肪的能量需求,从而使得被转运到肝脏的脂肪减少,以减轻肝脏脂肪。由于MAFLD的肝脏处于胰岛素抵抗状态,因此多数MAFLD的治疗方法使用胰岛素增敏剂。但胰岛素增敏治疗可能是把双刃剑。一方面,正常肝脏的胰岛素受体有95%分布于肝细胞,肝损伤时肝细胞死亡,胰岛素抵抗增加,使用胰岛素增敏治疗可挽救肝细胞功能;另一方面,胰岛素激活肝纤维化期的肝星状细胞,可能使肝纤维化进展。对于MAFLD的治疗,关键在于改善与IR有关的代谢紊乱。本研究结果显示:GLP-1RA相较于常规治疗药物对MAFLD患者空腹血糖、餐后2小时血糖、糖化血红蛋白没有改善作用,但可以改善MAFLD患者胰岛素抵抗。长期高胰岛素水平可刺激肝脏脂肪合成并抑制脂肪酸的 β 氧化。GLP-1RA相较于对照组药物能降低MAFLD患者肝脂肪含量。

此前的临床研究发现,在使用利拉鲁肽治疗T2DM合并MAFLD患者的过程中,病人日常饱腹感显著,继而他们的体重、体质量随之下降,这主要是由于应用利拉鲁肽后导致胃排空延迟及小肠运动抑制,导致患者的食欲降低、食量减少,引起体重、体质量相应降低,从而发挥其有效控制血糖、血脂的作用[30]。IR导致机体高胰岛素血症、体内游离脂肪酸合成及释放水平增高的同时,也伴有TG、LDL-C升高,HDL-C降低的情况。本研究对临床常用的血脂指标(TC、TG、LDL-C、HDL-C)进行统计分析,结果表明:GLP-1RA相较于对照组对MAFLD患者TC改善不明显,而对TG、LDL-C、HDL-C有改善作用。因此,GLP-1受体激动剂除降糖作用外,还有降低血脂改善MAFLD的作用,其机制可能是通过其受体,抑制肝细胞内脂肪合成基因的表达,从而在临床上起到有效改善T2DM伴MAFLD患者的糖脂水平及降低肝脏脂肪含量的作用,有较好的临床应用价值[18]。

之前的研究也认为,利拉鲁肽不仅对改善IR、体重有作用,对肝酶也有明确的疗效[11]。本研究结果与既往研究结果一致,GLP-1RA相较于对照组其他药物能降低MAFLD患者ALT、AST。

除胰岛素抵抗外,脂肪因子在MAFLD疾病进展过程中的作用不容忽视[10]。Arvaniti等[31]的研究证实,血液循环中脂联素水平低可导致肝脏脂肪沉积和脂肪性肝炎的进展,脂联素是MAFLD发生发展中最重要脂肪因子。脂联素是一种由脂肪细胞特异性分泌的脂肪细胞因子,通过与脂联素受体结合发挥生理作用,可抑制脂肪酸合成酶,减少脂质转运、产生、聚集,抑制糖异生,降低胰岛素抵抗,还与纤维化炎症反应及氧化应激紧密关联。循环脂联素水平与胰岛素抵抗、血压、甘油三酯、肥胖呈负相关,与HDL-C呈正相关。IR、hsC-RP等炎症因子升高以及APN水平降低共同促进了T2DM和MAFLD的发生发展[10]。本研究结果显示:GLP-1RA相较于对照组药物能升高MAFLD患者脂联素水平,不能降低MAFLD患者hsC-RP水平。4篇研究[16]-[18][20]显示,GLP-1RA治疗MAFLD的综合疗效高于对照组。

胃肠道副反应是 GLP-1RA 的主要不良反应, 纳入本次研究的 13 篇 RCT, 共包含 1208 例患者中, 有 27 例实验组患者出现胃肠道反应, 表现为恶心、呕吐、腹泻。此外, 本研究有一定的局限性: ① 纳入本研究的各随机对照试验的受试者人数较小; ② 对照组干预措施差异较大, 随访时间不一, 导致纳入的研究异质性较大; ③ 纳入的 RCT 均为国内研究。

综上所述, 我们的研究结果表明, GLP-1 受体激动剂这一类药物相较于其他常规治疗药物或安慰剂可改善 MAFLD 患者的体重、BMI、胰岛素抵抗、肝脂肪含量、血脂、肝酶、脂联素水平, 而对空腹血糖、餐后 2 小时血糖、糖化血红蛋白、hsC-RP 没有明显改善作用。GLP-1RA 可通过减重、改善组织细胞胰岛素抵抗, 降低脂质沉积于患者肝细胞来发挥作用, 且不良反应发生率低, 故 GLP-1 受体激动剂在 MAFLD 治疗中具有较高的应用价值, 可以作为 MAFLD 的一线治疗药物。但由于本次纳入研究的疗程较短, 所以无法对其长期用药安全性进行判断。同时, 鉴于本次 Meta 分析纳入文献的样本量较小且文献质量一般, 所以需要专门的大样本、多中心临床试验进行验证。

参考文献

- [1] 穆凌. 超声检查对诊断脂肪肝的临床意义[J]. 中国医疗器械信息, 2024, 30(4): 108-110.
- [2] Gastaldelli, A. and Cusi, K. (2019) From NASH to Diabetes and from Diabetes to NASH: Mechanisms and Treatment Options. *JHEP Reports*, **1**, 312-328. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.07.002>
- [3] Teshome, G., Ambachew, S., Fasil, A., *et al.* (2020) Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Analogs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, **12**, 139-151. <https://doi.org/10.2147/hmer.s265631>
- [4] Nauck, M. (2016) Incretin Therapies: Highlighting Common Features and Differences in the Modes of Action of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **18**, 203-216. <https://doi.org/10.1111/dom.12591>
- [5] Krausea, G.C., Kelly, G.L., Vitor, L., *et al.* (2019) Exenatide Induces Autophagy and Prevents the Cell Regrowth in Hepg2 Cells. *EXCLI Journal*, **18**, 540-548.
- [6] 曾胜澜, 王娜, 张荣臻, 等. 代谢相关脂肪性肝病的治疗研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3): 285-288.
- [7] Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Chandler, J., Welch, V.A., Higgins, J.P., *et al.* (2019) Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: A New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, ED142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ed000142>
- [8] Shao, N., Kuang, H.Y., Hao, M., Gao, X.Y., Lin, W.J. and Zou, W. (2014) Benefits of Exenatide on Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **30**, 521-529. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2561>
- [9] Tian, F., Zheng, Z., Zhang, D., He, S. and Shen, J. (2018) Efficacy of Liraglutide in Treating Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20181304. <https://doi.org/10.1042/bsr20181304>
- [10] 范慧, 潘清蓉, 刘佳, 等. 艾塞那肽改善肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(9): 820-823.
- [11] 李小景, 张莉. 利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(14): 191-192.
- [12] 杜玉茗, 张雷, 郭宇, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的防治作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5282-5284.
- [13] 张妍, 古东海, 王新文, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效[J]. 中国医药科学, 2018, 8(14): 30-32.
- [14] 葛莹. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病非酒精性脂肪性肝病患者肝脂肪含量及血浆脂联素、FGF-21 的影响[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(1): 81-82.
- [15] 林珏, 柴振华, 曾莉, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝应用利拉鲁肽的疗效观察[J]. 药品评价, 2019, 16(21): 26-27.
- [16] 高兰, 刘海蔚, 林璐, 等. 利拉鲁肽注射液对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者内质网应激的影响及其疗效分析[J]. 肝脏, 2020, 25(9): 972-974+993.

- [17] 王中雄, 曾炼坤, 沈永棋, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗代谢相关脂肪性肝病的效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(11): 177-178.
- [18] 曾炼坤, 陈丹丹, 熊静妮, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对改善 2 型糖尿病伴代谢相关脂肪性肝病患者糖脂水平及肝脏脂肪含量的影响[J]. 中国医药科学, 2022, 12(3): 165-168+192.
- [19] 庞晓宁, 刘彦君. 利拉鲁肽、西他列汀和吡格列酮治疗 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者疗效初步比较研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(5): 604-605.
- [20] 周笑漪. 利拉鲁肽、利格列汀和二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝临床疗效的比较[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(3): 203-207.
- [21] 杨小雄, 杨帆, 魏小果. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(12): 1911-1915.
- [22] 田长林, 李玉琴, 刘洪涛. 非酒精性脂肪性肝病新药的临床研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 858-863.
- [23] 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>
- [24] Younossi, Z.M., Corey, K.E. and Lim, J.K. (2021) AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*, **160**, 912-918.
- [25] 田长林, 李玉琴, 刘洪涛. 新型降糖药治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(4): 352-358.
- [26] Fujii, H. and Kawada, N. (2020) The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3863. <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>
- [27] Muzurović, E., Mikhailidis, D.P. and Mantzoros, C. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Their Association with Vascular Risk. *Metabolism*, **119**, Article 154770.
- [28] Gupta, N.A., Mells, J., Dunham, R.M., Grakoui, A., Handy, J., Saxena, N.K., *et al.* (2010) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Is Present on Human Hepatocytes and Has a Direct Role in Decreasing Hepatic Steatosis *in Vitro* by Modulating Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Hepatology*, **51**, 1584-1592. <https://doi.org/10.1002/hep.23569>
- [29] Svegliati-Baroni, G., Saccomanno, S., Rychlicki, C., Agostinelli, L., De Minicis, S., Candelaesi, C., *et al.* (2011) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Activation Stimulates Hepatic Lipid Oxidation and Restores Hepatic Signalling Alteration Induced by a High-Fat Diet in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Liver International*, **31**, 1285-1297. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02462.x>
- [30] 蒋晓岚, 杨帆. 利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病患者转化生长因子- $\beta 1$ 的影响[J]. 医药前沿, 2017, 7(8): 190-191.
- [31] Arvaniti, V.A., Thomopoulos, K.C., Tsamandas, A., *et al.* (2008) Serum Adiponectin Levels in Different Types of Non-Alcoholic Liver Disease. Correlation with Steatosis, Necroinflammation and Fibrosis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, **4**, 355-360.