

维生素C联合维生素E治疗非酒精性脂肪肝的系统综述

韩荣双, 单梦琛, 刘 婷, 田字彬, 荆 雪*

青岛大学附属医院消化科, 山东 青岛

Email: jingxue@qdu.edu.cn

收稿日期: 2021年9月22日; 录用日期: 2021年10月15日; 发布日期: 2021年10月25日

摘 要

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝脏疾病的常见病因, 是全球最常见的慢性肝病, 其特点是肝脏脂肪变性, 可进展为终末期肝病。维生素E的应用对于NAFLD的病人有一定的治疗作用, 长期以来广泛应用于临床。近年来, 维生素C联合维生素E在NAFLD的病人中应用较多, 但对于其确切疗效尚未完全达成一致意见。本文就维生素C联合维生素E治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)的研究进展做一系统综述。

关键词

非酒精性脂肪肝, 非酒精性脂肪性肝炎, 代谢相关脂肪性肝病, 维生素C, 维生素E, 治疗

Systematic Review of Vitamin C Combined with Vitamin E in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver

Rongshuang Han, Mengchen Shan, Ting Liu, Zibing Tian, Xue Jing*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: jingxue@qdu.edu.cn

Received: Sep. 22nd, 2021; accepted: Oct. 15th, 2021; published: Oct. 25th, 2021

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common cause of liver disease and the most common

*通讯作者。

文章引用: 韩荣双, 单梦琛, 刘婷, 田字彬, 荆雪. 维生素C联合维生素E治疗非酒精性脂肪肝的系统综述[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4727-4731. DOI: [10.12677/acm.2021.1110694](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1110694)

chronic liver disease in the world. It is characterized by hepatic steatosis and can progress to end-stage liver disease. The application of vitamin E has a certain therapeutic effect on patients with NAFLD, and has been widely used in clinic for a long time. In recent years, vitamin C combined with vitamin E has been widely used in patients with NAFLD, but the exact efficacy has not been fully agreed. This paper reviews the research progress of vitamin C combined with vitamin E in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver, Nonalcoholic Fatty Liver Hepatitis, Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, Vitamin C, Vitamin E, Treatment

Copyright © 2021 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. 前言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是全球最常见的慢性肝病之一, 在普通人群中的发病率约为 25% [1], 是一种无过量饮酒史, 由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积, 以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征。其病理变化随病程的进展而表现有单纯性脂肪肝、高脂血症、高血压, 并被认为是代谢综合征在肝脏的一种病理表现。疾病谱包括单纯性脂肪肝(NAFL)、脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌[2] [3] [4]。流行病学调查显示, 西方发达国家成人的患病率约 17%~33%, 在我国, NAFLD 是仅次于病毒性肝炎的慢性肝疾病[5]。NAFLD 的发病机制较为复杂, 免疫失调、脂质代谢失调、氧化应激等都被普遍认为参与了 NAFLD 的发病过程, 且与遗传因素和环境作用有关[6]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)参与到目前最广泛接受的“多重打击”学说发病机制中, 被认为可引起肝脏脂肪代谢紊乱、炎症及细胞凋亡, 是一种导致 NAFLD 发生发展的应激反应, 尤其是在脂肪性肝炎(NASH)的发生发展过程中, 氧化应激增强, 脂质过氧化增加, DNA 氧化损伤、抗氧化能力降低及炎症活动明显增加, 因此抗氧化剂对于 NAFLD 的治疗有效[7]。

维生素 E 在抗炎活性、基因表达、细胞信号传导和细胞增殖中起着重要作用, 其环状结构上的羟基团等均能轻易去除自由基, 使他们失活, 是一种高效抗氧化剂, 在众多研究中, 维生素 E 治疗 NAFLD 的积极作用都被证实[7] [8] [9]。同样, 维生素 C 也是一种强大的抗氧化剂, 可清除自由基, 作为还原剂参与多种酶反应[6] [10]。此外, 维生素 C 可能参与调节循环和肝脂平衡, 然而, 从目前的证据来看, 维生素 C 摄入与 NAFLD 之间的联系仍存在争议[11]。由于药物治疗 NAFLD 成本较高且有副作用, 营养干预是目前 NAFLD 治疗的首选方案[5]。文章对近年来国内外维生素 E 联合维生素 C 治疗 NAFLD 的研究进展做一综述。

2. 对脂肪水平的影响

在 NAFLD 疾病的起始阶段, 单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)形成, 此期引起肝中脂质堆积的原因众多, 包括极低密度脂蛋白分泌减少, 游离脂肪酸氧化减少, 乳糜微粒积累, 脂肪组织分解减少或生成增加等途径[12] [13]。维生素 E 的补充在许多研究中已被证实可改善 NASH 的脂肪变性程度[14], 维生素 C 联合维生素 E 两种抗氧化剂对于 NAFLD 脂肪水平的影响在近年国内外研究中也备受关注。Dana 等

[7]在一项总样本量为 789 人的横断面研究中, 利用 SteatoTest 评估补充维生素 C 及维生素 E 前后对于 NAFLD 的脂肪水平有无影响。结果显示, 维生素 E 摄入 ≥ 5.45 mg/1000Kcal 及维生素 C 摄入 ≥ 91.40 mg/Kcal 的样本量为 263, 较两种维生素摄入少相比, 脂肪变性与维生素补充上限呈明显的反比关系。Temitope 等在一项样本量为 455 人前瞻性研究中, 随机将样本分为实验组和对照组, 实验组给予阿托伐他汀 20 mg、维生素 C 10 g、维生素 E 1000 IU, 对照组给予安慰剂, 平均随访 3.6 年发现中重度脂肪肝风险降低了 71%, 且通过对总胆固醇值 < 200 或者 TG < 150 的 NAFLD 患者进行了亚组分析, 结果显示阿托伐他汀联合维生素 E 及维生素 C 较安慰剂组相比脂肪水平有明显改善。

3. 对肝脏纤维化的影响

肝脏炎症反应是由脂肪细胞、肝巨噬细胞和富含脂质的肝细胞产生的促炎细胞因子和趋化因子触发的, 这些细胞促进星状细胞的激活, 星状细胞是负责肝脏纤维化形成的关键细胞类型[15]。NASH 患者有 7%~17% 的可能进展为肝硬化, Stephen A 等[16]在一项样本量为 49 人的前瞻性对照研究中, 将纤维化程度评分为 0~4 分, 随机化将样本分为实验组和安慰剂组, 给予病人 1000 IU 维生素 E 和 1000 IU 维生素 C 或者安慰剂治疗, 结果显示实验组纤维化明显改善, 有 2 例(8.7%)在 6 个月内改善 2 分, 9 例(39.1%)改善 1 分, 安慰剂组观察肝脏病理数据发现对于纤维化改善无统计学意义。一项样本量为 23 人的试点研究对部分 NASH 患者进行肝脏活检[17], 病理也显示纤维化较维生素与治疗前有好转。而另一项研究经统计学分析认为, 维生素 C 及维生素 E 的补充对于肝脏纤维化的改善无统计学意义[7]。因此对于肝脏纤维化的病理表现还需更多更大样本量的研究。

4. 对肝酶的影响

炎症是对组织损伤或感染的生理反应, 导致各种炎症介质的分泌, 如细胞因子、趋化因子和类二十烷酸, 协调细胞防御机制和组织修复。随着时间的推移, 炎症活动的持续性会导致慢性炎症变化, 从而加剧组织损伤, 并可能导致异常的伤口愈合反应, 在 NAFLD 的情况下, 这有助于 NASH 和肝纤维化的发展[18]。由于氧化应激、炎症活动增加等影响, NAFLD 患者相关实验室检查常可见肝酶及炎性标志物的升高[17]。硫氧还蛋白是一种应激诱导的硫醇蛋白, 已被证明是各种疾病的氧化应激指标[19], 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)是常用的监测肝酶指标。Miwa 等[17]所做的一项研究, 连续 12 个月给予 23 名 NASH 患者维生素 E 300 mg/d 及维生素 C 300 mg/d, 监测补充维生素前后 ALT 及硫氧还蛋白的变化, 结果显示两者较治疗前显著降低。联合应用维生素可能有助于 NASH 患者减少氧化应激所造成的干细胞损伤, 并减缓肝硬化的进展过程。但是, 在 Stephen A 等[16]研究中发现补充维生素前后对于 ALT 的改善无统计学意义, 但血清 C-反应蛋白较治疗前的降低有统计学意义。

5. 小结与展望

NAFLD 已经成为全世界范围内一种主要的健康负担, 对于病人生活质量及社会经济发展造成了巨大的负担。从其发病机制出发, 抗氧化剂的治疗, 如维生素 E、维生素 C 等经国内外研究证实可延缓及改善病程进展, 虽然维生素 C 联合维生素 E 的具体治疗效果在不同的研究中略有不同, 但对于降低脂肪水平、改善肝脏纤维化、降低肝酶及各种炎性标志物等总体来说都有积极作用。

近日, Mohammed 等[20]在最新的国际专家共识声明中提出, 用代谢相关脂肪性肝病(metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)代替原本的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 并且提出将本病原本的排他性诊断标准更改为: 基于组织病理学/影像学/血液生物学标志证实有肝脏脂肪变性的证据, 并有以下三项标准之一: 1) 超重或肥胖; 2) 2 型糖尿病; 3) 存在代

谢失调的证据。另外, 建议对低水平或者无法检测到脂肪变性的肝硬化患者, 若其他符合 MAFLD 的诊断标准, 应作为 MAFLD 相关肝硬化考虑。此次共识远远超出对疾病定义的单纯修改, 更促进了疾病的概念化, 以更好地促进治疗方案的进步及正确的实验导向。

参考文献

- [1] Sumida, Y. and Yoneda, M. (2018) Current and Future Pharmacological Therapies for NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 362-376. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1415-1>
- [2] Angelico, F., Del Ben, M., Conti, R., Francioso, S., Feole, K., Maccioni, D., Antonini, T.M. and Alessandri, C. (2003) Non-Alcoholic Fatty Liver Syndrome: A Hepatic Consequence of Common Metabolic Diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 588-594. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.02958.x>
- [3] Del Ben, M., Polimeni, L., Baratta, F., Pastori, D. and Angelico, F. (2017) The Role of Nutraceuticals for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **83**, 88-95. <https://doi.org/10.1111/bcp.12899>
- [4] Younossi, Z.M. (2019) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. *Journal of Hepatology*, **70**, 531-544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- [5] 王宇, 郑锦锋. 非酒精性脂肪肝营养干预的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(1): 99-101.
- [6] Wei, J., Lei, G.H., Fu, L., Zeng, C., Yang, T. and Peng, S.F. (2016) Association between Dietary Vitamin C Intake and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study among Middle-Aged and Older Adults. *PLoS ONE*, **11**, e0147985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147985>
- [7] Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss-Isakov, N., Salomone, F., Webb, M., Shibolet, O., Kariv, R. and Zelber-Sagi, S. (2019) Dietary Vitamin E and C Intake Is Inversely Associated with the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*, **51**, 1698-1705. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.06.005>
- [8] El Hadi, H., Vettor, R. and Rossato, M. (2018) Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants (Basel)*, **7**, 12. <https://doi.org/10.3390/antiox7010012>
- [9] 赖荣陶, 陈成伟. 维生素 E 与慢性肝病的治疗[J]. 肝脏, 2007, 12(6): 508-509.
- [10] Buettner, G.R. (1993) The Pecking Order of Free Radicals and Antioxidants: Lipid Peroxidation, Alpha-Tocopherol, and Ascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **300**, 535-543. <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1074>
- [11] Ipsen, D.H., Tveden-Nyborg, P. and Lykkesfeldt, J. (2014) Does Vitamin C Deficiency Promote Fatty Liver Disease Development? *Nutrients*, **6**, 5473-5499. <https://doi.org/10.3390/nu6125473>
- [12] Ashraf, N.U. and Sheikh, T.A. (2015) Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Free Radical Research*, **49**, 1405-1418. <https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1078461>
- [13] Ooi, G.J., Meikle, P.J., Huynh, K., Earnest, A., Roberts, S.K., Kemp, W., Parker, B.L., Brown, W., Burton, P. and Watt, M.J. (2021) Hepatic Lipidomic Remodeling in Severe Obesity Manifests with Steatosis and Does Not Evolve with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, **75**, 524-535. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.013>
- [14] Sanyal, A.J., Chalasani, N., Kowdley, K.V., McCullough, A., Diehl, A.M., Bass, N.M., Neuschwander-Tetri, B.A., Lavine, J.E., Tonascia, J., Unalp, A., et al. (2010) Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 1675-1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
- [15] Manne, V., Handa, P. and Kowdley, K.V. (2018) Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*, **22**, 23-37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
- [16] Harrison, S.A., Torgerson, S., Hayashi, P., Ward, J. and Schenker, S. (2003) Vitamin E and Vitamin C Treatment Improves Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **98**, 2485-2490. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x>
- [17] Kawanaka, M., Nishino, K., Nakamura, J., Suehiro, M., Goto, D., Urata, N., Oka, T., Kawamoto, H., Nakamura, H., Yodoi, J., et al. (2013) Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Vitamins E and C: A Pilot Study. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, **5**, 11-16. <https://doi.org/10.2147/HMER.S41258>
- [18] Schuster, S., Cabrera, D., Arrese, M. and Feldstein, A.E. (2018) Triggering and Resolution of Inflammation in NASH. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 349-364. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>
- [19] Qi, A.Q., Li, Y., Liu, Q., Si, J.Z., Tang, X.M., Zhang, Z.Q., Qi, Q.D. and Chen, W.B. (2015) Thioredoxin Is a Novel Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Ischemic Stroke. *Free Radical Biology & Medicine*, **80**, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.021>

-
- [20] Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., Anstee, Q.M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun, W.V., Dufour, J.F., Schattenberg, J.M., *et al.* (2020) A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, **73**, 202-209.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>