

• 综 述 •

特殊医学用途食品在非酒精性脂肪性肝病干预中的应用前景*

周 敏 综述,徐 蕾,周 旻,付朝旭,王童舒,朴红心[△]审校

(延边大学附属医院感染科,吉林 延吉 133000)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已成为全球最常见的肝病,截至目前,美国食品和药物管理局没有批准任何针对 NAFLD 的疗法。最新诊疗指南认为,NAFLD 患者治疗的首要目标是减轻体重,饮食干预是其治疗的主要手段。患者自主调整日常饮食往往不能兼顾营养与治疗,不科学的节食和减脂可加重脂肪肝进展。特殊医学用途食品(FSMP)的出现及在糖尿病、胃肠道疾病等慢性病中的成功应用均表明其对疾病的治疗具有辅助作用,研发一款 NAFLD 相关的 FSMP 产品将会给患者带来更多的福音。该文综述了 FSMP 的发展现状,总结了 NAFLD 相关的 FSMP 的研究现状,探讨了 FSMP 与常规饮食干预相比的优点,以期对未来 NAFLD 相关的 FSMP 研制及应用提供理论基础。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 饮食干预; 特殊医学用途食品; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.15.017

中图法分类号:R575;R459.3

文章编号:1009-5519(2023)15-2609-06

文献标识码:A

Application prospect of special medical food in non-alcoholic fatty liver disease*

ZHOU Min, XU Lei, ZHOU Yang, FU Chaoxu, WANG Tongshu, PIAO Hongxin[△]

(Department of Infection, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease worldwide. To date, the US Food and Drug Administration has not approved any treatment for NAFLD. According to the latest diagnosis and treatment guidelines, the primary goal of treatment for NAFLD patients is to lose weight, and dietary intervention is the main means of treatment. The patients can not take into account the nutrition and treatment of daily diet adjustment, unscientific diet and fat reduction can aggravate the progress of fatty liver. The emergence of food for special medical purpose (FSMP) and its successful application in diabetes and other chronic diseases show that it plays an auxiliary role in the treatment of diseases. The development of a FSMP for NAFLD will bring more benefits to the patients. This paper reviewed the development status of FSMP and analyzed the research status of FSMP related to NAFLD, explored the advantages of FSMP compared to conventional dietary interventions, in order to provide theoretical reference for the development and application of NAFLD FSMP in the future.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; Dietary intervention; Special medical food; Review

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是脂肪肝的一种表现形式,随着人们的生活水平不断提高、饮食结构和生活方式发生改变,NAFLD 发病率逐年上升^[1]。据统计,中国普通成人 NAFLD 患病率为 25%~30%^[2]。通过对 NAFLD 发病机制的研究,国内外专家一致认可代谢紊乱是其最主要的原因^[3],并指出治疗的首要目标是减轻体重^[4]。目前,美国食品和药物管理局没有批准任何针对 NAFLD 的疗法^[5],饮食干预是其治疗的主要手段^[6]。大量临床研究表明,合理控制饮食可显著改善 NAFLD 患者的肝功指标及病

理学改变^[7-9]。

患者自主调整日常饮食往往不能兼顾营养与治疗,有研究表明,不科学的节食和减脂可加重脂肪肝进展^[10-11]。同时,患病人群缺乏自控力,无法进行严格的自我管理,导致通过饮食干预控制 NAFLD 的治疗措施未在临床实践中取得显著成就。特殊医学用途食品(FSMP)作为针对特定患病人群的辅助治疗产品,恰好可弥补常规饮食干预的不足,在糖尿病、慢性肾脏病、胃肠道等疾病的治疗中均发挥了必不可少的作用^[12]。NAFLD 作为与饮食关系密切的疾病之一,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81360075);吉林省卫生健康科技能力提升项目(2021LC077)。

[△] 通信作者, E-mail:15526770394@163.com。

相关 FSMP 产品的研发会为患者带来更多的福音。本文综述了 FSMP 的发展现状,总结了 NAFLD 相关的 FSMP 研究现状,探讨了 FSMP 与常规饮食干预相比的优点,以期为未来 NAFLD 相关的 FSMP 研制及应用提供理论基础。

1 FSMP 概念及分类

FSMP 是为满足特定疾病状态人群的需要经特殊加工而制成的一种配方食品,可通过营养支持起到辅助治疗的作用^[13]。研究和临床实践表明,FSMP 在增强临床疗效、促进康复、缩短住院时间、改善患者生活质量方面具有重要的临床意义^[14]。

该产品根据组分功效不同分为 3 类,即全营养配方、特定全营养配方、非全营养配方^[15]。患者可根据自己特定的需求,在医生指导下进行合理的选择,如恶性肿瘤(恶病质状态)患者可应用全营养配方食品;苯丙酮尿症患者可根据需求选择性使用非全营养配方食品,即限制苯丙氨酸的配方食品^[16]。

2 国内外 FSMP 研发现况

国外尤其是美国、日本等发达国家对 FSMP 的研究较为深入,法律监管更为完善^[17];主要生产研发公司包括纽迪希亚、华瑞制药、雅培制药、雀巢公司等,产品类别涉及婴幼儿 FSMP、电解质组合粉、碳水化合物组合粉、特殊氨基酸配方粉等。

相比之下,中国 FSMP 相关研发起步较晚,目前,仍处在发展的初级阶段^[18]。国内企业由于进入产业时间晚,大多数以仿制国外产品为主。截至 2021 年 12 月,中国通过注册审批的 FSMP 产品共 81 个,其中适用于 1 岁以上人群的产品 40 个,包括全营养配方 18 个,非全营养配方 22 个,尚无特定全营养配方

的产品。

虽然 FSMP 的研发在国内外均取得了突破性的进展,但仍存在一定的缺陷^[13,17]。如产品类别单一,以非全营养配方产品为主;涉及疾病种类单一,用于糖尿病、恶病质患者的 FSMP 占比较大^[12]。饮食干预作为 NAFLD 治疗的主要手段,但目前仍无相应的 FSMP 产品进行辅助治疗。

3 影响 NAFLD 的食品有效成分

截至 2022 年 3 月 20 日,在 clinical trials. gov 中注册的 NAFLD 相关的 FSMP 临床试验共 157 例,主要集中在北美,以及欧洲、中东等高患病率地区,研究中的 NAFLD 相关的食品有效成分主要包括益生菌、Omega-3 不饱和脂肪酸、氨基酸、天然植物等。这些研究及临床试验均为 NAFLD 相关的 FSMP 研发提供了理论基础。

3.1 益生菌 OKUBO 等^[19]研究表明,肠-肝轴在 NAFLD 的发病机制中具有重要作用,其中涉及肠道微生物群的作用,益生菌可通过维持肠道菌群稳态对 NAFLD 起到辅助治疗作用。HOUGHTON 等^[20]认为,通过饮食调节微生物可防止 NAFLD 的发展。一项小型临床试验表明,每天 2 份含益生元食品补充剂的燕麦麸的摄入与 NAFLD 患者血清转氨酶活性显著降低有关^[21]。几项国内的 meta 分析结果显示,益生菌制剂可改善 NAFLD 患者肝功能及影像学表现,降低血脂水平^[22-23]。总之,通过益生菌调节肠道菌群可有效改善 NAFLD 患者的肝功能,且益生菌类制剂具有安全、可耐受等特点,由其为主要成分制备而成的 FSMP 作为治疗 NAFLD 的辅助用药具有一定的临床推广应用价值。益生菌相关 FSMP 临床试验见表 1。

表 1 益生菌相关 FSMP 临床试验

研究项目名称或目的	膳食补充剂名称	受试人群特征	研究现状
肠道微生物群的饮食调节作为肝脏健康的触发因素:胆汁酸的作用——“肝脏健康饮食”	益生菌	84 例,75 岁以下,性别不限	2022 年 4 月 1 日完成
通过瞬时弹性成像测量益生菌对非酒精性脂肪肝和脂肪性肝炎的影响(PRONO 研究)。	益生菌	80 例,18 岁及以上,性别不限	预计 2023 年 5 月 30 日完成;申办方:美国,威廉博蒙特医院

3.2 Omega-3 不饱和脂肪酸 多项研究表明, Omega-3 不饱和脂肪酸可通过降低肝脏脂肪含量改善人类和动物模型的肝脏脂肪变性^[24-26]。WANG 等^[27]研究表明, Omega-3 不饱和脂肪酸可改变肠道微生物的平衡,继而影响脂肪酸的代谢。KOBLYIAK 等^[28]进行了一项双盲单中心随机安慰剂对照试验,以评估在患有 NAFLD 的患者中联合使用益生菌与 Omega-3 不饱和脂肪酸的疗效,结果显

示, Omega-3 不饱和脂肪酸联合使用益生菌混合物可减少肝脏脂肪,改善血脂、代谢状况,并减轻慢性全身炎症状态。Omega-3 不饱和脂肪酸不能由人体合成,必须通过饮食直接提供^[28]。患者通过常规饮食模式可微量摄取不饱和脂肪酸,并不能达到辅助治疗 NAFLD 的作用。通过研究 Omega-3 不饱和脂肪酸的最佳用量及联合成分,制作 FSMP 产品供患者长期使用可提高 NAFLD 的治愈率。不饱和脂肪酸相关

FSMP 临床试验见表 2。

3.3 氨基酸 以左旋肉碱为代表的氨基酸,近年来一直是 FSMP 中的研究热点。左旋肉碱可将长链脂肪酸转运至线粒体中进行 β 氧化,并将过量乙酰辅酶 A 从线粒体基质中输出^[29],最终加速体内脂肪的代谢

与利用。BAE 等^[30]进行的临床试验研究表明,补充左旋肉碱后肝脏脂肪变性和肝硬化得到改善,其可能是肝脏脂肪堆积的潜在治疗方法。氨基酸相关 FSMP 临床试验见表 3。

表 2 不饱和脂肪酸相关 FSMP 临床试验

研究项目名称或目的	膳食补充剂名称	受试人群特征	研究现状
Omega-3 脂肪酸治疗 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪性肝炎的随机对照试验	Omega-3 脂肪酸	36 例,18 岁及以上,性别不限	II 期临床试验,已完成;申办方:美国,国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所
非酒精性脂肪性肝炎患者的 Omega-3 鱼油补充剂与安慰剂对比	Omega-3 鱼油补充剂	41 例,21 岁及以上,性别不限	III 期临床试验,2010 年完成;申办方:美国,弗吉尼亚大学医学院

表 3 氨基酸相关 FSMP 临床试验

研究项目名称或目的	膳食补充剂名称	受试人群特征	研究现状
一项 3 期、随机、双盲、安慰剂对照试验研究,氨基酸左旋肉碱和镁联合治疗对脂肪肝的影响	左旋肉碱氨基酸	22 例,18~75 岁,性别不限	III 期临床试验,已完成;申办方:以色列,海梅克医疗中心

3.4 天然植物 以植物为基础、高纤维和低脂肪的饮食模式已被公认为是一种健康的生活方式,并长期被推荐用于管理脂肪性肝病^[31]。将植物性食品及其生物活性化合物进一步研发制成 FSMP 用于治疗 NAFLD 已成为市场的强烈需求之一。白藜芦醇是一种天然的非黄酮类多酚化合物,近年来,有研究表明,白藜芦醇可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶通路、去乙酰化酶 1 通路^[32],抑制脂肪变性,减慢脂肪性肝炎的发展,在治疗 NAFLD 的发生和发展中发挥着重要作用。香料中的生物活性化合物可对抗 NAFLD^[33],其中对姜黄素的研究最为深入。一项临床试验结果显示,每天服用 1 500 mg 姜黄素-磷脂复合物可改善 NAFLD 严重程度,且未发生任何严重不良事件^[34]。LI 等^[35]研究初步证明药用植物人参、水飞蓟素均可用于 NAFLD 的治疗。如人参中提取的人参皂苷可调节脂质和葡萄糖代谢,缓解炎症和肠道菌群失调,减少肝脏中脂质沉积。水飞蓟素是奶蓟植物中的有效成分,是一种很好的抗氧化剂^[36]。目前,对水飞蓟素的研究多集中在药理学方面,由其制作而成的水飞蓟宾已被注册用于肝损伤的治疗。虽然研究表明天然植物及其生物活性物质与 NAFLD 病情进展相关,但将其加工成为 FSMP 仍面临巨大的挑战,剂量与安全性问题是难点,解决这一难点需更多的临床试验,更大的样本量进一步探讨。天然植物相关 FSMP 临床试验见表 4。

4 为什么 NAFLD 患者要选择 FSMP

4.1 NAFLD 与饮食干预 饮食干预是临床营养学治疗疾病的主要手段,在内科系统疾病干预中临床营养学的作用与地位日益增加。大量研究表明,饮食是与 NAFLD 关系最为密切的因素之一,既可导致疾病的发生,同时,也可扼制疾病进展^[1-2,7-9]。目前,与 NAFLD 相关的饮食干预模式主要有地中海饮食(MD)、生酮饮食(KD)等。MD 是一种主要消耗植物性食物和鱼类、减少肉类和乳制品消耗的饮食模式。BARATTA 等^[37]研究表明,MD 可显著降低 NAFLD 患者胰岛素抵抗,继而加速脂肪分解;此外多元分析表明,坚持 MD 模式是非酒精性肝炎和肝纤维化的独立保护因素。KD 本质是酮症的营养诱导,其特点是食物中碳水化合物含量非常低,主要目的是将脂肪产生的酮用于能量代谢,继而加速体内脂肪的利用,防止肝脏脂肪累积。TENDLER 等^[38]研究表明,不限制卡路里的脂肪 KD 除可有效减重外,还可使 NAFLD 患者脂肪变性、坏死性炎症分级和纤维化程度有所改善。根据卡路里、碳水化合物、每天脂肪摄入量 and 诱发的酮症对饮食的分类见表 5。

4.2 常规饮食干预存在的问题 饮食干预是把“双刃剑”,合理、有效地饮食干预模式可显著改善脂肪肝,而不恰当的饮食模式则会加重脂肪肝的进展。部分临床研究表明,长期缺乏碳水化合物会导致肠道菌群紊乱,缺少蛋白质则会导致脂肪转运障碍^[39-40],这

些均是常规饮食模式存在的缺点与不足,制作一种既能满足患者生酮需求又可补充氨基酸、碳水化合物及其他微量元素 NAFLD 相关的 FSMP 的需求更为紧迫。

4.3 FSMP 的优点 FSMP 本质上是一种特殊的饮食干预手段,以临床营养学为理论基础,根据人体处于疾病状态下的营养需求与供给特点制作而成^[14,17],可最大限度地发挥食物的营养功效,达到促使疾病好

转或痊愈的目的。FSMP 具有食品的优点,同时合理的搭配及定量的成分可使某一种或几种营养元素发挥其最大的功效,供患者服用^[12]。与药品相比,FSMP 无不良反应,安全性更高,更有利于患者的长期使用。FSMP 与食品、功能食品、药品的区别见表 6。

表 4 天然植物相关 FSMP 临床试验

研究项目名称或目的	膳食补充剂名称	受试人群特征	研究现状
姜黄素补充剂对非酒精性脂肪肝患者代谢因素和肝纤维化的影响	姜黄素补充剂	50 例,30~65 岁,性别不限	Ⅲ期临床试验,2017 年完成;申办方:伊朗,国家营养与食品技术研究所
一项为期 12 周、随机、双盲、安慰剂对照的人体试验以评估发酵人参粉对肝功能的疗效和安全性	发酵人参粉	90 例,19~70 岁,性别不限	2017 年完成;申办方:韩国,全北国立大学医院
白藜芦醇补充剂对非酒精性脂肪性肝炎患者血脂、转氨酶、炎症因子和肝纤维化的影响	Resveratrol、白藜芦醇	50 例,18~80 岁,性别不限	Ⅲ期临床试验;申办方:美国,国家营养和食品技术研究所

表 5 根据卡路里、碳水化合物、每天脂肪摄入量和诱发的酮症对饮食的分类

项目	卡路里(cal/d)	碳水化合物(g/d)	每天脂肪摄入量	诱发的酮症
高脂肪 KD	通常不受限制	<20~50	不受限制	是
极低热量 KD	<800	<20~50	低	是
极低热量饮食	<800	>20~50	低	通常不会
低碳水化合物饮食	多变的	<130	低	不会

表 6 FSMP 与食品、功能食品、药品的区别

名称	特点	监管要求
食品	1. 提供基础的营养元素,满足人体正常生长发育所需 2. 无不良反应	1. 备案 2. 食品经销场所售卖
功能食品	1. 提供特殊的营养元素 2. 满足特定人群的需求 3. 调节机体功能,无治疗作用 4. 无不良反应	1. 注册或备案 2. 具有售卖资格的超市、专营店、药店均可售卖 3. 严格按照产品使用说明食用
FSMP	1. 满足目标患者需求 2. 产品各成分含量较功能食品更为严格 3. 辅助治疗作用 4. 无不良反应	1. 注册 2. 售卖以医院为主,药店为辅;非全营养配方产品可通过食品经营场所、网络进行销售 3. 遵医嘱服用
药品	1. 满足特定患者需求 2. 治疗作用 3. 有一定不良反应	1. 注册 2. 必须在医院或药店售卖 3. 严格遵医嘱服用

5 小结与展望

随着老龄化现象的不断加重,NAFLD 最终会给患病人群乃至社会带来巨大的经济压力,因此,预防和治愈 NAFLD 已成为世界各国的共同目标。药物

治疗的不良反应及常规饮食干预的局限性均不利于 NAFLD 的长期治疗,制备相关的 FSMP 任务更为紧迫。

目前,国内外 FSMP 的研究主要集中在糖尿病、

胃肠道疾病、恶病质患者,已拿到特医食品注册证号的产品中还没有一款专门用于 NAFLD 患者的产品。因此,加大对 NAFLD 相关的 FSMP 的研究与开发具有重要意义。

迄今为止,脂肪肝相关的 FSMP 临床试验数量有限,但饮食干预对 NAFLD 病理组织学的改善已被证实。NAFLD 是一种与线粒体关系密切的代谢性疾病,其发病机制涉及炎症反应、胰岛素抵抗、肠道菌群失衡等各个方面。从机制入手,研究制作 NAFLD 相关的 FSMP 将成为治疗 NAFLD 的“基石”。

NAFLD 作为危害公共卫生健康的疾病之一,应加强此类疾病 FSMP 的研发,扩大研究量本,开展更多的临床试验,以期发现适合于 NAFLD 患者的 FSMP,从饮食入手,提高整体国民身体素质。

参考文献

- [1] 陈巧,李玲,李素云. 脂肪肝营养治疗的研究进展[J]. 中国医药导报,2021,18(12):49-52.
- [2] 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]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.
- [3] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement [J]. J Hepatol, 2020,73(1):202-209.
- [4] ESLAM M, SARIN S K, WONG V W S, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6):889-919.
- [5] SHEKA A C, ADEYI O, THOMPSON J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A review[J]. JAMA, 2020,323(12):1175-1183.
- [6] 傅智丽. 益生菌联合膳食纤维治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 实用临床医药杂志,2020,24(14):34-36.
- [7] 范建高,庄辉,黄慧. 全球首部“科普版”《脂肪肝防治指南》10 大关键词(一)[J]. 肝博士,2015(2):13-19.
- [8] 孙平. 代谢相关脂肪性肝病膳食干预的前瞻性研究[D]. 成都:电子科技大学,2021.
- [9] 陈红霞,高志强,孟忠吉,等. 营养干预在代谢相关性脂肪性肝病进展中的作用机制研究进展[J]. 公共卫生与预防医学,2022,33(2):122-127.
- [10] DEVRIM-LANPIR A, HILL L, KNECHTLE B. Efficacy of popular diets applied by endurance athletes on sports performance: Beneficial or detrimental? A narrative review[J]. Nutrients, 2021,13(2):491.
- [11] YUE H, ZHOU P, XU Z, et al. Effect of low-protein diet on kidney function and nutrition in nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Nutr, 2020,39(9):2675-2685.
- [12] 任羽红. 特殊医学配方食品的种类与原理[J]. 食品安全导刊,2015(25):54-55.
- [13] 杨溢,朱晓光. 特殊医学用途配方食品现状综述[D]. 天津:康奥科技集团有限公司,2018.
- [14] 阎玉姣,焦鸿飞. 特殊医学用途配方食品发展、应用与展望[C/OL]//中国中西医结合学会. 第十届全国中西医结合营养学术会议论文资料汇编,成都,(2019-10-18)[2023-01-21]. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C467SBiOvrai6TdxYiSzcN0EqtMlMQZJXLeUh6QFM0rx2awZfM3GGKRkscRfTPxIYGz48BnqDOcE7j9ZHIuQX4i4XYNclH9Qk3c%3d&uniplatform=NZKPT>.
- [15] 韩军花,杨玮. 特殊医学用途配方食品良好生产规范[J]. 中国标准导报,2015(9):20-22.
- [16] 牛瑞青,冯文化. 苯丙酮尿症及相关治疗方法研究进展[J]. 中国新药杂志,2018,27(2):154-158.
- [17] 李湖中,孙大发,屈鹏峰,等. 国内外特殊医学用途配方食品法规标准与安全管理对比分析[J]. 中国食物与营养,2020,26(5):29-34.
- [18] 索思卓,胡豪,王一涛. 特殊医学用途配方食品在中国的发展概况[J]. 中国食品卫生杂志,2016,28(2):182-186.
- [19] OKUBO H, KUSHIYAMA A, NAKATSU Y, et al. Roles of gut-derived secretory factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and their possible clinical applications [J]. Int J Mol Sci, 2018,19(10):3064.
- [20] HOUGHTON D, STEWART C J, DAY C P, et al. Gut microbiota and lifestyle interventions in NAFLD[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(4):447.
- [21] KUNDI Z M, LEE J C, PIHLAJAMÄKI J, et al. Dietary fiber from oat and rye brans amelio-

- rate western diet-induced body weight gain and hepatic inflammation by the modulation of short-chain fatty acids, bile acids, and tryptophan metabolism [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(1):e1900580.
- [22] 谢松. 益生菌治疗非酒精性脂肪肝疗效的 Meta 分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2021.
- [23] 许玉双. 益生菌对非酒精性脂肪肝治疗疗效的 Meta 分析[D]. 青岛:青岛大学, 2019.
- [24] SCORLETTI E, BYRNE C D. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 64:135-146.
- [25] MITROVIC M, SISTILLI G, HORAKOVA O, et al. Omega-3 phospholipids and obesity-associated NAFLD: Potential mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(3):e13650.
- [26] LIU J, LI X, HOU J, et al. Dietary intake of N-3 and N-6 polyunsaturated fatty acids and risk of cancer: Meta-analysis of data from 32 studies [J]. *Nutr Cancer*, 2020, 73(8):901-903.
- [27] WANG G, HUANG S, WANG Y, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(20):3917-3937.
- [28] KOBYLIAK N, ABENAVOLI L, FALALY-EYEVA T, et al. Beneficial effects of probiotic combination with omega-3 fatty acids in NAFLD: A randomized clinical study [J]. *Minerva Med*, 2018, 109(6):418-428.
- [29] SAVIC D, HODSON L, NEUBAUER S, et al. The importance of the fatty acid transporter L-carnitine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2178.
- [30] BAE J C, LEE W Y, YOON K H, et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with carnitine-orotate complex in type 2 diabetes (CORONA): A randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1245-1252.
- [31] KIM S A, SHIN S. Fruit and vegetable consumption and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults: A prospective cohort study [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2020, 74(12):1035-1042.
- [32] VIOLLET B, ATHEA Y, MOUNIER R, et al. AMPK: Lessons from transgenic and knockout animals [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14:19-44.
- [33] XU X Y, MENG X, LI S, et al. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1553.
- [34] SAADATI S, SADEGHI A, MANSOUR A, et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo controlled clinical trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1):133.
- [35] LI H Y, GAN R Y, SHANG A, et al. Plant-based foods and their bioactive compounds on fatty liver disease: Effects, mechanisms, and clinical application [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6621644.
- [36] GILLESSEN A, SCHMIDT H H. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4):1279-1301.
- [37] BARATTA F, PASTORI D, POLIMENI L, et al. Adherence to mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: Effect on insulin resistance [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(12):1832-1839.
- [38] TENDLER D, LIN S, YANCY W S, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A pilot study [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(2):589-593.
- [39] PAOLI A, BIANCO A, GRIMALDI K A, et al. Long term successful weight loss with a combination biphasic ketogenic Mediterranean diet and Mediterranean diet maintenance protocol [J]. *Nutrients*, 2013, 5(12):5205-5217.
- [40] MARDINOGLU A, WU H, BJORNSON E, et al. An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3):559-571.

(收稿日期:2023-02-09 修回日期:2023-04-22)