

基于 EASL 2009 特别会议的 NAFLD/NASH 立场声明<sup>a</sup>Vlad Ratziu<sup>a</sup>, Stefano Bellentani<sup>b,\*</sup>, Helena Cortez-Pinto<sup>c</sup>, Chris Day<sup>d</sup>, Giulio Marchesini<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Université Pierre et Marie Curie Paris VI, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, INSERM UMRS 893, France; <sup>b</sup> Centro di Fegato, Gastroenterologia, Distretto di Carpi, Azienda USL di Modena, Italy; <sup>c</sup> Departamento de Gastroenterologia, Unidade de Nutrição e Metabolismo, Hospital Universitário de Santa Maria, Instituto de Medicina Molecular, Lisbon, Portugal; <sup>d</sup> Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, 英国; <sup>e</sup> Alma Mater Studiorum, Unit of Metabolic Diseases and Clinical Dietetics, University of Bologna, Italy

参见 EASL 新闻, 第221页

由于非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 与糖尿病和肥胖的全球流行密切相关, 因此它们越来越成为相关的公共卫生问题。NAFLD/NASH 是最常见的慢性肝病之一, 可使5年直接和间接医疗费用增加26%[1]。尽管迫切需要这种情况的基于证据的临床实践指南, 但目前没有足够的证据以无偏倚、负责任和明确的方式制定指南。本立场声明总结了2009年 EASL NAFLD/NASH 特别会议的会议记录, 并针对这些患者临床护理的不同方面提出了专家意见。

## NAFLD/NASH 的定义和分类

NAFLD 是指一种以脂肪蓄积过多 (脂肪变性) 为特征的疾病。NASH 是 NAFLD 的一个亚组, 其中脂肪变性、肝细胞损伤和炎症 (脂肪性肝炎) 同时存在。

原发性 NAFLD/NASH 与胰岛素抵抗 (IR) 及其表型表现有关。继发性 NAFLD/NASH 在成人中罕见, 与胰岛素抵抗或代谢综合征无关, 是由于许多内科或外科疾病或药物摄入所致。既往流行病学研究显示, 酒精诱导的脂肪变性可发生在上述阈值以上, 故原发性 NAFLD/NASH 需要排除肝病的原因 (病毒、自身免疫、遗传等) 并每日饮酒620 g (女性) 和30 g (男性) [2]。由于其患病率的增加和与代谢综合征的强相关性 [3], 目前公认 NAFLD/

NASH 可与其他慢性肝病同时发生, 在某些情况下 (慢性丙型肝炎 [4]、血色病 [5]、酒精性肝病 [6]) 可加重肝损伤 [7]。这有力地支持了命名法的变更 (如代谢性脂肪肝病和代谢性脂肪性肝炎), 其将放弃对“非酒精性”的“负面”定义, 并将认识到 IR 在 NAFLD/NASH 中可能的因果作用。

## NAFLD 的流行病学

在欧洲 [8,9] 和中东 [10], 通过超声检查评估的一般人群中 NAFLD 的患病率为20-30%, 在远东为15%[11,12], 在一些无代谢风险因素的正常体重受试者研究中为16%[2]。较早的尸检研究记录了相似的发生率 (15-25%)[13,14]。在表面健康的活体肝脏供体中, 组织学 NAFLD 的患病率高得惊人: 欧洲为12-18%[15,16], 美国为27-38%[15,17,18]。通过 MR 波谱等敏感技术, 34%的美国成人患有 NAFLD [19]。有趣的是, 在一项美国调查中, 新发现的39%的慢性肝病病例患有 NAFLD [20] 使 NAFLD/NASH 成为西方国家肝病的主要原因之一。

最近在三级医疗中心使用当前组织学定义进行的研究显示, NAFLD病例中 NASH 的患病率高得惊人: 氨基转移酶升高的患者中为43-55%[21,22], 病态肥胖患者中高达49%[23,24], 发生慢性肝病的患者亚组中为67%[20]。在表面健康的活体肝脏供体中, NASH 的患病率范围为欧洲的 3%-16%[15,16] 和美国的 6%-15%[15,17,18]。

## 发病率

意大利原发性 NAFLD 的发病率估计为2/100/年 [25]; 一项在选定人群中进行的日本研究报告

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; Steatosis; Fibrosis; 胰岛素抵抗; Mortality; Guidelines; Diagnosis; Treatment.

收稿日期: 2010年03月11日; 录用日期: 2010年04月02日

<sup>a</sup>该立场声明已获得欧洲肝脏研究协会的许可, 是2009年9月24-26日在博洛尼亚举行的“NAFLD/NASH及相关代谢性疾病”EASL特别会议的总结。

\*通讯作者。电话: +39 0593711102; 传真: +39 059851762。

电子邮件地址: [liversb@unimore.it](mailto:liversb@unimore.it) (S. Bellentani)。

临床结局

**肝硬化并发症。**肝衰竭通常 (30–51%) 是肝硬化 NASH 患者的首次表现 [60,61]，在38-45%的肝硬化病例中发生在7-10年后 [61,62]，但现有数据 (所有回顾性数据) 存在提前期偏倚。死亡原因为肝衰竭、脓毒症和静脉曲张出血或肝细胞癌 (HCC)[60,61]。后者通常在晚期确诊 [51,59,61,63]，偶尔可能发生在非肝硬化 NASH 中 [64]。肥胖或糖尿病患者的 HCC 风险增加 [65,66]，即使与其他慢性肝病相关 [67,68]。

**效力延续。**孤立性脂肪变性不会增加总体或肝脏相关死亡率 [51,69]。长期随访研究表明，与年龄和性别匹配的一般人群相比，NASH使总死亡率增加35–85%[51,70,71]。肝脏相关死亡率增加9-10倍 [51,71]，肝硬化是独立死因，在一般人群中排名第3，第13位 [22,70,71]。这已在儿科系列中得到证实。NASH患者的心血管死亡率增加2倍 [51]。

**肝移植。**最近，在接受肝移植的患者中，NASH患者的比例稳步增加：根据 UNOS 数据库，从1995年至2000年的0.1%增加至2005年的3.5%。应将一些隐源性肝硬化患者添加到这些患者中：在一个系列中，三分之一的患者在移植物的详细组织学检查中有 NASH 的组织学特征 [56]。如果一半的隐源性肝硬化患者患有烧坏的NASH (基于组织学和代谢风险因素暴露)，则在美国约7%的肝移植用于治疗NASH [72]。重要的是，这低估了 NASH 进展为终末期肝病的比例，因为许多患者因年龄较大和相关合并症 (主要是肥胖、糖尿病并发症或恶性肿瘤) 而不再接受肝移植 (见表2-5)。

NAFLD/NASH 的肝外并发症

除肝损伤外，脂肪变性还可加重和/或诱发IR，加重2型糖尿病患者的血糖控制，并预测随后发生的代谢综合征；还与心血管风险和事件增加以及原发性动脉高血压相关。在其他内分泌疾病 (多囊卵巢综合征、甲状腺功能减退症和垂体功能减退症) 中，肝脏脂肪仅与潜在 IR 相关 [72-76]，而不会使 IR 恶化。

肝脏脂肪和IR

肝脏脂肪量与胰岛素作用受损之间存在强相关性，与整体或局部肥胖无关 [77-79]。肝脏脂肪过多与肝脏 IR 相关，但也与肌肉和脂肪组织 IR 相关 [77,78]，并且与代谢综合征的所有组分相关 [80,81]。即使在正常体重的健康个体中，肝脏脂肪也与 IR 的多个特征相关，而与 BMI 和腹内肥胖无关 [80]。因此，肝脏脂肪含量可以识别标准临床评价可能无法检测到的 IR 患者 [77]。

10/100/年 [26]。因使用他莫昔芬引起的继发性 NASH 的估计发生率为0.0女性/年 [27]。

风险因素

NAFLD 的患病率随年龄增长而增加，在40-65岁男性中最高 [28-31]，西班牙裔患病率更高，非裔美国人患病率更低 [19,20]。NAFLD 受试者的家庭成员风险也增加，与年龄和 BMI 无关 [32,33]。NAFLD/NASH的最常见原因是原发性NAFLD，与 IR 及其表型表现相关，主要是超重/肥胖、内脏型肥胖、2型糖尿病、高甘油三酯血症和动脉高血压 [3,34,35]。纵向研究表明，代谢综合征的进展与 NAFLD 的发生之间存在时间顺序关系，提示存在因果关系 [36,37]。

NAFLD/NASH 的肝脏并发症

纤维化和肝硬化进展

在三级转诊中心的回顾性系列研究中，诊断时25–33%的 NASH 患者可见桥接纤维化，包括10–15%的肝硬化 [38]。到目前为止，NASH是不明原因 ALT 升高患者中纤维化和肝硬化的最常见原因 [21]。显微形态测量学研究表明，校正混杂因素后，NASH的纤维化可能性与慢性丙型肝炎相似 [39]。纤维化的独立预测因素主要是年龄 > 45-50岁和糖尿病，但也包括BMI > 28-30 kg/m<sup>2</sup>、高血压和 IR 程度 [40-42]。晚期纤维化可与正常氨基转移酶同时存在 [43,44]。

在回顾性系列研究中证实了纤维化的进展，提出了重要的方法学问题 [45]，特别是观察到的变化是否在单纯采样变异性的预期范围内 [46]。汇总数据 [47-51] 显示，仅21%的患者出现改善，其中38%的患者出现进展 (部分患者进展至2期或以上，或进展至肝硬化)。纤维化进展的最强预测因素是初始活检时的坏死炎症 [52]。在罕见情况下，仅脂肪变性可能发生纤维化进展 [51,53]，推测是由于并发非特异性炎症 (脂肪性肝炎诊断不足) [38] 或由于采样变异性导致脂肪性肝炎病灶缺失所致。

终末期 NASH 是隐源性肝硬化的一种尚不明确的原因 [54]，主要是因为脂肪变性和肝细胞损伤可在此阶段消失 [39,55]。既往暴露于代谢风险因素 (表1) 是诊断的关键：至少一个主要风险因素超重或患有糖尿病，应与高血压、血脂异常或动脉粥样硬化一起存在。使用这些标准，30-75%的隐源性肝硬化可归因于耗尽的NASH [54,56-59]。

表1.代谢风险因素。

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重指数 &gt; 25 kg/m<sup>2</sup>和/或</li> <li>• 男性腰围 &gt; 94 cm，女性腰围 &gt; 80 cm (白人)</li> <li>• 动脉高血压 &gt; 135/85 mmHg</li> </ul>
空腹血清葡萄糖 > 6.1 mmol/L
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清甘油三酯 &gt; 1.7 mmol/L</li> </ul>
HDL-胆固醇 < 1 mmol/L (男性)；< 1.3 mmol/L (女性)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清铁蛋白 &gt; 350 lg/l</li> </ul>
肥胖和/或糖尿病患者的一级亲属

## Position Paper

表2.流行病学负担和风险因素。

NAFLD/NASH 与肝脏和全身胰岛素抵抗密切相关，是胰岛素抵抗综合征的肝脏并发症之一。

- 在工业化国家的一般人群中，至少20%的个体存在NAFLD/NASH。具有代谢风险因素的患者患病率更高。NAFLD/NASH是目前偶发慢性肝病的最常见原因。它可以与其他慢性肝病共存，一些数据显示这种相关性增加了纤维化的严重程度。
- 需要进一步确定 NASH 的患病率。在选定的健康人群中，如亲属活体供者，NASH 的患病率高达3-16%。在三级医疗中心，NAFLD病例中组织学定义的 NASH 比例范围为40%-55%。

### NAFLD 作为代谢综合征(MS)的前体

尽管脂肪变性可能仅仅是 IR 的结果，但有人认为其在 IR 的发生或恶化中起因果作用。肝脏脂肪降低胰岛素清除率，导致高胰岛素血症，这是一种前驱糖尿病的特征 [82]。超声诊断的 NAFLD 独立增加偶发糖尿病的风险2.5倍。对 NAFLD 患者的随访显示，脂肪变性早于 IR 的全面并发症，如糖尿病、动脉高血压或血脂异常 [70]，但这可能与 IR 水平或内脏肥胖无关 [83]。在一般人群中，高转氨酶（NAFLD的替代标志物）增加了偶发糖尿病、MS和心血管事件的长期风险 [84]。最后，在高脂饮食中，脂肪变性和肝脏 IR 的发生时间早于外周 IR 试验，即肝脏 IR 是发生肥胖相关 IR 的主要缺陷 [85,86]。因此，应在未来的研究中评价监测 NAFLD 患者的代谢并发症和旨在减少肝脏脂肪的治疗干预。

### 肝脏脂肪和糖尿病控制

即使在全面糖尿病阶段，肝脏脂肪量也会影响 IR 的严重程度。2型糖尿病和脂肪变性患者的 IR 显著高于无脂肪变性患者 [87]；它们还具有更多的血脂异常和循环炎症标志物 [87]。脂肪变性在很大程度上可预测血糖控制所需的胰岛素量 [88]。未来的研究需要特别关注减少肝脏脂肪是否能改善2型糖尿病患者的血糖控制。

### NAFLD 和心血管疾病(CVD)

脂肪变性与心血管疾病（非致死性 CVD 事件 [91] 和 CVD 死亡 [92]）的患病率 [89,90] 和发生率增加相关。这种相关性通常独立于典型的心血管风险因素，在少数情况下也独立于代谢综合征 [93,94]。在活检证实的 NAFLD 中，脂肪变性与颈动脉内中膜厚度增加相关。

有颈动脉斑块 [93]；此外，NAFLD受试者发生显著颈动脉粥样硬化的时间比无 NAFLD 受试者早5-10年 [95]。NAFLD的生化替代指标（GGT和ALT）可预测偶发冠状动脉疾病、卒中和心血管疾病 [94,96]。在糖尿病患者中，NAFLD进一步增加 CVD 和糖尿病并发症的发生风险 [97,98]。有趣的是，内皮功能障碍（一种早期促动脉粥样硬化病变）也与 NAFLD 相关，并且在 NASH 中比在平淡脂肪变性中更晚期 [99]。

### 诊断程序和策略

#### 肝损伤的无创诊断

应开发 NAFLD 中肝损伤的非侵入性标志物，以便于筛查高危患者和随访治疗或未治疗患者。未来的试验应该优化非侵入性诊断策略，以便即使在肝活检不是常规可用的情况下，选择药物治疗的患者也成为可能。

#### 肝损伤血清标志物

**纤维化。**在更大队列中验证的专有检测（FibroTest [100]、ELF组合 [101] 和 FibroMeter 脂肪肝 [102]）以及更简单的临床评分可用 [40,103,104]。大多数可用于区分晚期和极轻度/无纤维化，少数可提供相同的纤维化分期 [100,102]。诊断性能似乎与丙型肝炎相似。需要独立验证的其他完整报告。

**脂肪肝炎。**脂肪性肝炎的诊断对预后和管理有用：可识别出有支气管疾病进展风险的患者，因此需要对饮食和生活方式进行更深入的咨询，并允许选择患者进行药理学治疗 [105]。两种血清标志物 NASHTest [106] 和 CK-18 [107] 在更大型或多中心研究中得到验证，一种在更小系列 NASH 诊断中得到验证 [108]。CK-18是一种很有前景的标志物，但其单独的诊断性能可能

表3.肝脏和肝外并发症。

- 在孤立性脂肪变性中不存在纤维化进展或纤维化进展极小，但在超过三分之一的 NASH 患者的回顾性系列中记录了纤维化进展。
- 终末期 NASH 是隐源性肝硬化的常见原因，当缺乏组织学特征时，应根据既往或当前暴露于代谢风险因素进行诊断。
- NASH 显著增加总体和肝脏相关死亡率；肝硬化、肿瘤形成和心血管疾病是 NASH 患者的主要死亡原因。
- 肝硬化 NASH 可发生肝细胞癌，因此需要制定监测策略。需要进一步记录肝硬化阶段前 HCC 的观察结果，因为这可能影响患者监测。
- 脂肪变性可能是胰岛素抵抗的促发因素。脂肪变性可预测代谢综合征和未来心血管疾病个体特征的发展。应筛查所有 NAFLD 患者的心血管风险，并根据风险因素的聚集性定期重复评估（1-2年）。

表4.诊断策略和筛查。

<ul style="list-style-type: none"> <li>不建议在一般人群中筛查NAFLD/NASH；建议在有代谢风险因素和/或胰岛素抵抗特征明确的患者中进行。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>NASH在组织学上通过脂肪变性、肝细胞损伤和炎症的相关性一致定义。已提出纵向变化的分级系统用于随访，需要在未治疗和治疗人群中进行验证。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>为了便于筛选大量存在风险的患者，对非侵入性定量疾病存在显著需求。建议将血清标志物与成像方法（弹性测定法）相关联，以将活检限制为不确定或不一致结果或预测患有晚期纤维化的结果。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>有必要对脂肪性肝炎进行非侵入性诊断，以识别有进展风险的患者。应进一步研究脂肪变性的非侵入性量化与患者管理的相关性。</li> </ul>

为次优 [108]，受到纤维化量的混淆 [107]。

**脂肪变性。**如果预测脂肪变性的灵敏度高于常规成像，则该检查有用。定量脂肪变性的检测可能在临床上有有助于监测治疗引起的早期变化，尽管尚未得到证实，但可用于预测脂肪变性的偶发代谢并发症或糖尿病控制。现有检查无法比较其诊断性能，因为已根据不同标准对其进行了验证：超声检查 [109]、肝活检 [110] 或MRI [82]。FLI检测可预测脂肪变性，可用于大规模筛查，而不是超声检查。脂肪检查 [110] 和 NAFLD 评分 [82] 的灵敏度高于超声检查，还可以定量脂肪变性。仅脂肪试验和脂肪肝脏指数已独立验证 [109–112]。

### 成像

超声检查、计算机断层扫描 (CT) 和 MRI 可识别高于20-30%的组织学脂肪变性 [113]，但不能识别脂肪性肝炎或纤维化程度 [114]。尽管灵敏度和特异性低于CT，但超声检查是临床实践中可接受的一线NAFLD筛查程序。通过超声检查进行的脂肪变性定量 [115] 不可靠，因为其具有操作者依赖性且重现性较低。MRI和MR波谱能可靠地定量脂肪变性并测量局部脂肪沉积。然而，它们具有序列依赖性，因此中心之间的序列特征标准化是必要的，成本和可用性受到限制 [116,117]。其他技术，尤其是定量支气管扩张的技术，如弥散加权成像或MR弹性成像很有前景，但仍处于试验阶段。

在选定的NAFLD患者中，通过瞬时弹性成像测量肝脏硬度对纤维化的诊断性能接近丙型肝炎 [118,119]，但对纤维化分期的临界值定义不充分。脂肪变性使硬度略微增加 (1 kPa)[120]，炎症活动也是如此 [121]。尽管由于其简单、即时结果和减少抽样误差而具有吸引力，但仍存在显著的局限性。BMI是失败率的主要预测因素（30 kg/m<sup>2</sup>以上25%，35 kg/m<sup>2</sup>以上41%）[122]，非肥胖患者的常见值

无代谢综合征的健康个体可高达8 kPa [122]，在不同条件下观察到肝脏硬度增加而无纤维化 [123–125]。目前正在测试针对肥胖个体设计的新探针。

### IR测定

胰岛素敏感性定量测量的金标准“正常血糖葡萄糖钳夹技术”[126] 昂贵且耗时，因此替代标志物有用。腰围与IR密切相关 [127]。通过稳态模型评估 (HOMA)[128] 或定量胰岛素敏感性检查指数 (QUICKI)[129] 计算的葡萄糖和胰岛素乘积是一种简单的方法，但胰岛素的测定变异性要求为每个实验室定义“正常”值。其他方法是基于空腹值（主要提示肝脏敏感性）或口服葡萄糖耐量试验后葡萄糖和胰岛素的动力学（提示肝脏和外周胰岛素敏感性）[130,131]。最后，可以在空腹状态下通过甘油三酯与HDL-胆固醇水平的比值评估胰岛素对脂质代谢的敏感性 [132]。

### 肝活检

成人NASH的组织学定义是基于特征性区域分布（主要是小叶中心，腺泡的3区）内三种病变（脂肪变性、肝细胞损伤和炎症）的组合。脂肪变性是诊断NAFLD的先决条件，但肝硬化疾病除外，其可能不存在。最低阈值为含脂肪滴的肝细胞的5%。肝细胞损伤的特征包括细胞质克拉维酸化和肝细胞气球样变（一种心脏必需特征），伴或不伴嗜酸小体或斑点状坏死 [133]。小叶或门脉炎症由混合炎症细胞组成，且强度为轻度。两者均为NASH谱的一部分，重度/晚期NASH病例中存在门脉区炎症，小叶炎症几乎普遍存在 [134]。在NASH中可见的多形核浸润和Mallory–Denk小体不是诊断所必需的。孤立性脂肪变性或脂肪变性伴小叶炎症

表5.NAFLD/NASH的管理。

<ul style="list-style-type: none"> <li>减肥饮食和运动是所有超重NAFLD和胰岛素抵抗患者的一线治疗措施。他汀类药物和其他治疗胰岛素抵抗相关合并症的药物并非NAFLD/NASH患者的禁忌症，因为脂肪变性患者的肝毒性风险似乎未增加。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>除饮食和生活方式措施外，NASH患者还可能从药物治疗中获益，具体取决于纤维化分期，从而逆转或减缓肝病进展。迄今为止，有一些证据表明格列酮类药物和维生素E对生化和组织学参数具有有益作用，但尚未证实其对纤维化的有益作用。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>NASH的治疗是一个未满足的医疗需求；出于注册目的，建议进行具有组织学终点的安慰剂对照试验。由于许多NASH患者中的相关合并症，批准后长期安全性评估至关重要。</li> </ul>



## Position Paper

无肝细胞损伤体征是更广泛的 NAFLD 谱的一部分，但不符合 NASH 标准，主要是因为其结局不同 [53]。

与所有慢性肝病一样，纤维化可能存在，也可能不存在，因此不是 NASH 定义的一部分。窦周纤维化是 NASH 的特征之一，目前的分期系统包括窦周和门脉纤维化 [135]。目前尚无广泛接受的 NASH 分级分类。NAS 评分是脂肪变性、气球样变和小叶炎症的未加权总和 [135]，主要用于采集给药诱导的组织学变化。可用于分级目的，但不应用于 NASH 的诊断 [135]。所有这些分级和分期系统尚未得到充分验证，以供普通病理学家使用。

在两个特定患者人群中描述了独特的组织学模式。在儿童中，NASH 的特征为门脉炎症和纤维化、氮质性脂肪变性和罕见的气球样变或窦周纤维化 [136]。在减肥手术患者中，NASH 表现为孤立性门静脉纤维化和氮质性脂肪变性 [42,133,137]。

与其他慢性肝病一样，采样变异性是 NAFLD 肝活检的局限性 [138]。炎症性病变和脂肪变性以及纤维化和脂肪变性极易发生采样错误，可导致误诊或诊断不足 [138,139]。没有消除采样变异性的安全阈值 [140]；通过与其他慢性肝病类，需要至少 15 mm（最好是 25 mm）的核心片段 [139]。

### NASH 的诊断策略

许多有 NAFLD/NASH 风险的个体在肝病门诊以外就医，因此确定是否在何种情况下进行筛查或确定病例非常重要 [141]。NASH 被认为是必要的（见“病例说明”）。相反，当对疑似 NAFLD/NASH 患者进行肝脏检查时，需要根据个体化定义待进行的程序（见“临床实践中的个体诊断策略”），尤其是肝活检的适应症。

### 病例发现

NASH 的筛选或病例确定 [141] 旨在诊断晚期肝病，定义为 NASH 伴桥接纤维化或肝硬化。除了预后信息，它提供的信息还可能改变患者管理，包括特定的监测策略、更严格的饮食和生活方式测量或使用肝脏靶向药物治疗。

厂房：

- (1) 在一般人群中，目前关于 NASH 患病率、NASH 相关死亡率以及诊断 NASH 是否可能改变结局并具有成本效益的数据不足。
- (2) NASH 与 IR 密切相关，应视为 IR 和代谢综合征表型并发症的一部分。这意味着因 IR 而就医的患者（即肥胖、2 型糖尿病、血脂异常、多囊卵巢综合征、脂肪代谢障碍或黑棘皮病）有患 NASH 的风险。

- (3) 转氨酶不是 NAFLD 的敏感检测方法。然而，在 IR 和 ALT 升高患者中 [142]，NASH 和晚期纤维化 [21] 的患病率可能高于总体肥胖或糖尿病人群。
- (4) 由于其高患病率，NAFLD 可发生于其他慢性肝病。在慢性丙型肝炎以及可能的酒精性肝病和血色病中，NAFLD（或至少其风险因素）可加重纤维化。

基于当前文献和本次会议期间讨论的内容，我们建议如下：

1. 一般人群。根据前提#1，不建议进行晚期肝病筛查。还需要更多的研究来描述 NAFLD 风险因素，其作为心血管死亡率和 NASH 相关死亡率独立预测因素的潜力。
2. 在因 IR 而就医的患者中（在 2-3 号场所定义），可根据 NASH 的高患病率、不良临床结局和患者管理的潜在变化确定晚期肝病的病例。可进行肝功能检查和肝脏超声检查。在 ALT 升高或超声检查显示脂肪变性的患者中，我们建议将评价纤维化的非侵入性方法作为一线程序。最多可以使用血清和成像程序。肝活检可能仅限于两种非侵入性方法均提示晚期纤维化的病例，以及结果不确定或不一致的病例，因此认为不足以排除晚期纤维化。在超声检查显示 ALT 升高和脂肪变性的患者中（晚期肝病风险较高，前提 3），肝活检可能是一线治疗程序，直至有广泛的非侵入性方法独立验证可用。
3. NAFLD 以外的慢性肝病患者可在超声下筛查代谢风险因素、IR 和脂肪变性。如果所有这些都存在，我们建议进行肝活检以评估并发 NAFLD，因为缺乏并发肝病非侵入性方法的数据。
4. 在择期手术期间，如抗肥胖手术（NASH 和非疑似肝硬化的高风险）和胆囊切除术（NAFLD 和胆石症之间的共同风险因素），我们建议进行肝活检。

### 临床实践中的个体诊断策略

在因可能的 NAFLD 转诊至肝病专家的患者中，应根据个体化决策而非严格指南进行肝活检。肝活检提供了纤维化和潜在进展的诊断和预后信息。近期有体重变化的患者不应进行肝活检。在体重和生活方式稳定的患者中，观察期（4-6 个月）是有用的，旨在加强饮食和生活方式措施，除非既往结构化尝试不成功。如果这些指标导致体重减轻伴 ALT 正常化和 IR 降低，则可在术后进行肝活检，同时监测 ALT 和非侵入性纤维化标志物。否则，应在平衡晚期纤维化风险（年龄、糖尿病、IR 程度）后考虑肝活检，患者

动机和竞争性合并症。无创性穿刺检查，理想情况下结合血清和影像学方法，可在两者均提示无明显穿刺时避免活检。应开发新的标志物，用于早期识别有进展风险的患者。

## 发病机制

### 脂肪变性仍然是第一大打击吗？

NASH 发病机制的“两次打击”模型表明，第一次“打击”是脂肪变性的发展，使肝脏对第二次“打击”（氧化应激和细胞因子）敏感，导致发生坏死性炎症，最终导致纤维化和肝硬化 [143]。最近的数据表明，可驱动疾病进展的机制也可诱导脂肪变性，这一假设受到了挑战。氧化应激 [144] 和肠道菌群/细胞因子 [145] 可诱导脂肪变性以及坏死性炎症和纤维化。游离脂肪酸 (FFA) 除了被破坏为三环甘油外，还可启动肝细胞凋亡 [146]。内质网应激还可导致脂肪变性、氧化应激和细胞凋亡 [147]。由于所有这些机制在肥胖和 IR 中都很重要，它们似乎是真正的“第一次打击”，导致肝脏 FFA 以及氧化、ER 和细胞因子介导的应激增加，从而导致易感个体出现脂肪变性和进行性肝损伤。因此，脂肪变性应被视为肝脏对应激的早期“适应性”反应的一部分，而不是疾病进展的首次打击。因此，虽然在某些情况下，其严重程度可作为导致疾病进展的持续性损伤和纤维化机制的生物标志物，但不应将其视为治疗靶点。相反，应将注意力集中在细胞损伤和纤维化的机制上——“第二次打击”。

### 纤维化机制

许多肝脏和肝外介质可能在 NAFLD 纤维化的发病机制中发挥作用。肝脏介质包括：

(i) 由脂肪变性、肝细胞损伤和细胞凋亡（包括 IR、活性氧簇和细胞因子）直接导致的肝细胞因子；(ii) 枯否细胞 (KC)、T 细胞、肝星状细胞 (HSC) 和其他炎性细胞衍生因子（对肝细胞损伤和肠源性细菌产物作用于 toll 样模式识别受体反应而释放）[148]。IR 和高血糖症可能直接或通过上调结缔组织生长因子或生成晚期糖基化终末产物诱导纤维化 [149,150]。HSC 和 KCs 均吞噬凋亡细胞以产生促染色性信号 [151]，具有抗凋亡药物的治疗前景 [152]。CD4 Th2 细胞产生的 IL-13 可能有助于溴化 [153]。肝祖细胞可发生上皮间质转化，部分由 Shh（刺猬配体）触发 [154]。这产生了由 hedgehog 通路控制的促溴化肌样细胞群 [155]，并可进行药理学调节 [156]。关于参与 brogenesis 的信号通路，KCs 中的 JNK1 信号传导 [157]、肝细胞、KCs 和 HSC 细胞中的 NF- $\kappa$ B 信号传导 [158] 和 HSC 中的 AMP 激酶介导的信号传导 [159] 都是潜在的治疗靶点。

NAFLD 中纤维化的肝外介质包括肠道（作为促炎和促纤维化细菌产物 [包括脂多糖] 的来源）和内脏脂肪组织（作为脂肪细胞因子的来源）- 其中许多对 HSC 具有直接促纤维化作用，包括瘦素、肾素-血管紧张素原和去甲肾上腺素 [160]。同样重要的可能是肥胖患者的脂联素分泌减少，这是一种抗脂肪变性、抗炎和抗纤维化脂肪细胞因子 [161]。至少脂联素的一些抗 NASH 作用可能通过活化腺苷酸激酶发挥，该激酶也是二甲双胍和格列酮类药物的靶点 [162]。

## NAFLD/NASH 的治疗管理

### 治疗选择依据

NASH 的治疗应预防或逆转脂毒性引起的肝损伤。一种策略是纠正 IR 和高胰岛素血症，并减少脂肪量，尤其是内脏肥胖。减肥和体育锻炼、饮食和生活方式的改变、胰岛素增敏剂和抗肥胖手术都是针对这一目标的。第二种策略是预防/逆转脂毒性诱导的肝细胞损伤。这可以通过抑制脂质过氧化和氧化应激或使用抗炎、抗凋亡或其他肝保护剂来实现。这两种策略充其量可能是组合的，未来 NASH 的治疗研究应侧重于为个体患者量身定制这种双重方法。代谢和心血管合并症的治疗和监测应与肝脏管理一起实施。

### 非药理学措施

对于所有 NAFLD/NASH 患者，无论其肝病的严重程度如何，均应将体重减轻、体育锻炼、减少久坐不动的生活方式和饮食改变 [163] 作为一线治疗，最好是长期治疗。采用多学科但个性化的方法可获得最佳结果 [164]。应在 6 个月后评估这些措施的疗效；如果无效，可考虑其他治疗选择，如药物治疗。当早期的结构化尝试失败时，可以更早地考虑其他治疗选择。在仅患有脂肪变性的患者或患有 NASH 且无纤维化或仅有轻微纤维化的年轻患者中，如果有效且明确伴随转氨酶正常化，则这些指标是充分的。

### 减肥和饮食措施

尚未确定改善 NASH 的最小体重减轻量。适度的体重减轻可导致肝脏脂肪显著减少，但体脂极少减少 [165,166]。体重下降 5-10% 足以使转氨酶恢复正常 [167,168]。来自一个小系列的数据已经确定，9% 的体重减轻可显著改善脂肪变性，炎症略有改善，但无纤维化 [169]。目前，国际学会根据大量文献提出的体重减轻 7% 的目标似乎是超重和轻度肥胖患者的合理折衷。

## Position Paper

尚不清楚用于改善 NASH 的最佳减肥饮食类型，因为缺乏比较不同饮食与组织学终点的大型对照试验。4种减肥饮食的比较显示，无论主要营养素组成如何，体重减轻均相似 [170]，因此，最终，只要患者坚持，任何类型的饮食都可能有益。然而，长期数据表明，只有15%的受试者体重减轻超过10%，在最初几个月后依从性下降，大多数受试者体重增加 [170]。行为治疗 [164] 可提供大量所需资源，并应随时实施。无论体重减轻如何，食用某些膳食成分似乎会增加 NASH/NAFLD 的风险，应避免。高果糖玉米糖浆可引起 IR 和 NAFLD [171]，因此应尽量减少软饮料的消耗，工业反式脂肪（存在于许多加工食品中）的消耗也与 NAFLD 和肝脏炎症的发生相关 [172–174]。最后，NASH 患者膳食中 $\omega$ -3/ $\omega$ -6多不饱和脂肪酸比值降低 [175–177]，实验和有限的临床数据表明，通过 $\omega$ -3膳食补充剂增加该比值可能会导致代谢和组织学改善 [178–181]。

没有证据表明戒酒有益于

NAFLD/NASH 患者。事实上，研究表明，适度饮酒（每天少于一杯）与生化 [182,183]、超声 [184] 或组织学 [42] NAFLD/NASH 证据呈负相关，对糖尿病、IR 和代谢综合征特征具有保护作用 [185–187]。

### 体育锻炼和久坐时间

NAFLD 患者的劳累量不到年龄和性别匹配的对照组的一半 [112]，其中仅20-33%符合当前体力活动建议 [188]。不运动的原因包括疲乏 [189]、心肺功能减弱 [188,190]、体重相关关节病、心血管疾病和心理因素 [191]。体力活动与肝内脂肪呈负相关 [192]，增加胰岛素敏感性 [193]，减少腹部脂肪 [194]。在肥胖个体中，短期（4周）有氧运动可减少肝脏脂肪和内脏肥胖，即使体重或饮食摄入量没有变化 [195]。长期运动（3个月）可改善心肺功能、IR 和肝酶，与体重减轻无关 [196]。来源于糖尿病预防试验并得到国际协会支持的体力活动目标可应用于 NAFLD/NASH 成人患者：每周至少 150 min 的中等强度体力活动（快走）和每周至少 75 min 的高强度体力活动（慢跑），此外每周2次肌肉强化活动。然而，个体化咨询是更好的，即使是有限的体力活动也比没有更好，因此任何相对于基线的增加都是更好的。避免在体育锻炼期间以外的久坐时间同样重要 [197]。

### 减肥手术

在一些减肥手术系列中，体重大幅减轻对脂肪性肝炎 [198] 和纤维化 [198-200] 有益，总体改善取决于以下指标的纠正

IR [201]，但关于长期组织学获益存在一些争议 [202]。然而，只有高度选择的病态肥胖患者才有资格接受抗肥胖手术。如有其他指征，应从肝病的角度鼓励进行抗肥胖手术，尤其是晚期非酒精性脂肪性肝炎患者。我们建议在手术期间进行系统性肝活检，因为肝损伤即使在晚期纤维化或肝硬化下也无症状，脂肪性肝炎也很常见 [23]，并且肝脏病变逆转的可能性很高。

### 药物治疗

**适应症。**应根据需要给予旨在纠正并发代谢紊乱的药物治疗（他汀类药物、降压药、降糖药等），因为 NAFLD 不会增加这些药物的肝毒性或其他副作用。根据疾病进展的潜力、纤维化的严重程度以及逆转或阻止肝损害进展的药物效力，可采用专门用于改善肝脏状况的药物治疗。

**脂肪变性。**平淡的脂肪变性不需要药物治疗。应努力预防脂肪变性的肝外并发症。需要每年进行一次肝脏监测。事实上，由于采样错误，初始肝活检可能遗漏了脂肪性肝炎病变。或者，随访期间可能发生或恶化其他代谢风险因素（体重增加、发生糖尿病或血脂异常），这可能增加个体发生脂肪性肝炎的风险。最佳监测包括非侵入性随访纤维化（理想情况下是血清标志物联合弹性测量）、氨基转移酶和 IR 标志物（空腹胰岛素和 HOMA 评分），可在初级治疗环境中进行。如果重复无创评估显示纤维化进展、代谢风险因素恶化和/或血清氨基转移酶其他非预期升高，则可能需要在基线活检后至少5年重复进行肝活检。

**脂肪性肝炎 (NASH)。**治疗的目的是预防肝硬化进展和/或肝硬化失代偿。鉴于目前对自然史的理解，无或轻微纤维化（0期或1期）的 NASH 不需要肝脏靶向药物治疗。肝靶向治疗适用于中度纤维化（Kleiner 2期）、高组织学活性和伴有晚期纤维化风险因素（年龄 > 50岁、糖尿病、动脉高血压或重度IR）的NASH。NASH伴桥接纤维化（3期），可能需要肝脏治疗肝硬化。无论患者是否接受肝脏治疗，均需要每年对所有疾病分期的纤维化进行无创监测。在非侵入性标志物得到充分验证之前，应考虑对2期或3期疾病患者进行间隔重复活检，以确定进展为肝硬化的患者，这些患者需要监测静脉曲张和 HCC 的发展。

### 特异性肝脏靶向治疗

目前尚无获批用于 NASH 的药物，因此下文讨论的药物仍应视为试验药物。

应要求将计划的上市后研究作为所有获批药物开发项目的一部分。

## 结论

NASH 是一种患病率越来越高的肝病，可增加总死亡率和肝脏相关死亡率。脂肪变性可加重胰岛素抵抗并预测代谢或心血管并发症的发生。应制定非侵入性诊断策略，特别是用于筛查大量具有代谢风险因素的个体。应鼓励肝病专家与内分泌、营养和心脏病学领域的专家合作，以优化临床管理。应通过多国欧洲合作研究计划加强研究工作。

## 致谢

我们感谢 Drs. Pierre Bedossa、Elisabetta Bugianesi、Alastair Burt、Steve Caldwell、Antoine Hadengue、Arun Sanyal、Lawrence Serfaty、Brent Tetri、Hannele Yki-Jarvinen、Shira Zelber-Sagi 对手稿部分进行了批判性审查。

我们感谢 Drs. Pierre Bedossa、Alastair Burt、Elisabetta Bugianesi、Steven Caldwell、Naga Chalasani、Kenneth Cusi、Has-hem El-Serag、Jian Gao Fan、Amalia Gastaldelli、Jacensen George、Giovanni Guaraldi、Antoine Hadengue、Paola Loria、Anna-Mae Diehl、Jean-François Dufour、Isabelle Lercq、Nicola Magrini、Fabio Marra、Philippe Mathurin、Nahum Mendez-Sanchez、Gianluca Perseghin、Massimo Pinzani、Stefano Del Prato、Helen Reeves、Arun Sanyal、Lawrence Serfaty、Thorkild Sorna、Simvinon Taylor-Robinson、Brent Tetri、Hannele Yki-Jarvinen、Shob Zelber-Sagi 在2009年09月25日和2009年08月26日举行的 EASL 特别会议上介绍了 NAFLD 和 NASH 报告。

我们感谢 EASL 秘书长 Jean-Michel Pawlotski 教授和 Heiner Wedemeyer 教授对本项目的支持。

## 利益冲突

参与本研究的作者声明，他们没有任何可披露的关于本手稿的资金或利益冲突。

## 参考文献

- [1] Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, John U, Schmidt CO, Flessa S 等人 脂肪肝对普通人群医疗保健利用和费用的影响：一项5年观察。Gastroenterology 2008;134:85–94.
- [2] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F 等人 意大利北部肝脏脂肪变性的患病率和危险因素 Ann Intern Med 2000;132:112–117.
- [3] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M 等人 非酒精性脂肪性肝病：代谢综合征的特征。Diabetes 2001;50:1844–1850.
- [4] Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP 等人 慢性丙型肝炎的胰岛素抵抗：与基因型1和4、血清 HCV RNA 水平和肝纤维化的相关性。Gastroenterology 2008;134:416–423.
- [5] Powell EE, Ali A, Clouston AD, Dixon JL, Lincoln DJ, Purdie DM 等人 脂肪变性是血色病肝损伤的辅助因子。Gastroenterology 2005;129:1937–1943.

格列酮类药物是唯一在 NASH 患者中一致显示一定获益的化合物。有5项随机对照试验可用 [203-207]，这些试验的药物和剂量、治疗持续时间、纳入的患者类别和组织学结局各不相同 [208]。几乎所有研究均显示转氨酶水平和脂肪变性降低，肝细胞损伤和炎症大部分改善。他们都没有表现出对小册子的令人信服的好处。延长治疗时间（最长3年）不会产生额外的组织学获益，因为大多数改善发生在第一年 [209]。在一项更大型、多中心美国试验中 [207]，吡格列酮比安慰剂更常显著改善肝损伤的所有组织学方面（包括脂肪性肝炎消退），但不会改善纤维化。但是，吡格列酮未能达到预定的主要复合终点。在一些 [210,211] 但并非所有 [212] 研究中，二甲双胍对 ALT 具有有益作用。组织学结果证实了 [211,213]，对照研究显示无获益 [214,215]，可能是因为有限的抗脂肪生成作用和脂联素小幅增加或无增加，至少在短期内是如此 [216]。其他胰岛素增敏剂，如减肥药物奥利司他 [169,217] 似乎无效。在 13-15 mg/kg 剂量下，熊去氧胆酸单独给药未显示出一致的生化和组织学获益 [218,219]；较高剂量 (30 mg/kg) 诱导转氨酶值显著降低，但尚不确定这是否转化为组织学改善 [220]。有几项关于维生素 E 的小型阴性试验 [211,221,222]；然而，在一项更大型的随机试验中，800 IU/天的剂量改善了除纤维化外的所有组织学病变 [207]。在一项小型随机试验中，维生素 E 和熊去氧胆酸 (13-15 mg/kg) 联合用药可诱导生化和组织学改善 [223]。其他肝脏保护剂，如甜菜碱 [224]、戊氧基茶碱 [225] 或普罗布考在随机试验中没有令人信服的效果。对于  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸和沙坦，仅获得了初期非对照试验结果。鉴于目前的数据和本次会议期间讨论的内容，NASH 药物治疗的建议可以是使用格列酮类或维生素 E 治疗 1-2 年，最好联合高剂量熊去氧胆酸。

## 未来治疗试验的指导原则

由于没有获批用于 NASH 开发项目的药物，应设计为满足相关但也可实现的终点。对于药物批准，组织学终点（如 NAS 评分改善和/或脂肪性肝炎消失）具有相关性，因为脂肪性肝炎和坏死性炎性病变更明显与疾病进展相关 [52]。这些终点最有可能在样本量相当大的1年或2年试验中实现。有必要进行更大规模和更长时间的试验，以记录对纤维化的影响或肝硬化或其他硬终点事件的减少；因此，不应要求这些终点用于注册，而应要求用于结局试验，这是注册过程中的重要但并非初始步骤。注册试验中纳入的患者类型为 NASH 患者，不考虑纤维化分期，因为脂肪性肝炎是一种潜在的进行性肝病。一个关键方面是对安全性的全面评估，因为这些药物将给予伴有多种合并症和伴随治疗的患者。因此，药企长期承诺对