

2015 JSGE 非酒精性脂肪性肝病 / 非酒精性脂肪性肝炎循证临床实践指南解读

董志霞, 陆伦根 (上海交通大学附属第一人民医院 消化科, 上海 201620)

在西方和许多亚洲国家, 饮食和生活方式的改变导致肥胖和代谢综合征发生率显著增加, 也导致了非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发病率显著增加。NAFLD 包括非酒精性脂肪肝 (NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 两种临床形式。NAFLD 是目前最常见的慢性肝病, 已成为重要的公共健康问题。因此需要 NAFLD/NASH 的循证临床实践指南, 然而目前尚无足够的证据可以用于制定指南。此外, 关于以酒精摄入的阈值来定义“非酒精性肝病”, 并从 NAFLD 到组织学上定义的 NASH 中排除其他肝病亦无明确的共识, 因此, 2015 年 2 月, 日本胃肠病学会 (JSGE) 发布了《非酒精性脂肪性肝病 / 非酒精性脂肪性肝炎循证临床实践指南》^[1] (以下简称指南)。指南总结了 1983 年至 2012 年 1 月底的研究数据。本文在已发表的 NAFLD 相关文献的基础上, 结合临床实践中的常见问题进行简单解读。

1 NAFLD 的定义

NAFLD 的特点是影像学和 (或) 组织学上存在肝脏脂肪变的证据并且排除其他肝脏疾病, 如酒精性肝病在内的其他慢性肝病。酒精摄入量: 女性 $< 20 \text{ g/d}$, 男性 $< 30 \text{ g/d}$ 是诊断 NAFLD 的必要条件。NAFLD 与肥胖、糖尿病、血脂异常、高血压相关, 是代谢综合征的肝脏表现形式。根据其组织学特点, NAFLD 可分为 NAFL 和 NASH。NAFL 存在肝细胞气球样变, 无肝细胞损伤, 大多为良性、非进展性; 而 NASH 存在肝细胞损伤 (气球样变) 和与炎症相关的肝脂肪变性, 可进展为肝

硬化甚至原发性肝癌。此外, 指南强调了 NAFLD 的病因除热量摄入外, 还包括内分泌疾病、严重营养不良和药物产生的不良反应以及终末期肝硬化时 NASH 的组织学特点消失, 即所谓的“耗竭型 NASH”。

2 流行病学

NAFLD/NASH 是一种分布于全球且越来越普遍的慢性肝病, 其在不同年龄、性别、种族、肥胖、代谢综合征及终末期肝病人群中的分布明显不同^[2]。全球 NASH 的患病率约为 3% ~ 5%, NAFLD/NASH 的诊断主要在中年男性和绝经后女性中。在西方国家, 普通成人 NAFLD 的发病率为 20% ~ 40%^[3], 亚洲国家为 12% ~ 30%。在我国上海、广州等发达地区, NAFLD 的发病率约为 15%^[4]。在高危人群中 NAFLD 的发病率随危险因素的严重程度增加而增加。NAFLD 在非肥胖人群中的发病率为 10% ~ 20%, 在体质指数 (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ 及 $25 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 的人群中约为 50%, 而在 BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ 人群中约为 80%^[5]。NAFLD 在 2 型糖尿病患者中的发病率约为 50%。在肝硬化及肝细胞癌 (HCC) 患者中, 由于 NASH 的诊断需组织学评估, 导致选择偏倚, 因此, 真正的 NASH 发病率难以评估。而且, 终末期肝硬化随着纤维化程度加重而肝脏脂肪变性和炎症减轻 (即耗竭型 NASH), 且不再具有 NASH 的特征, 使其难以诊断。据日本一项关于肝硬化病因的全国性回顾调查显示, NAFLD/NASH 相关 HCC 占所有 HCC 的 2.1%^[6]。在西方国家, NAFLD/NASH

相关 HCC 占有 HCC 的 10% ~ 24%，在日本约为 2% ~ 5%。随着肥胖和代谢综合征患病人群的增加，儿童 NAFLD 的发病率也呈上升趋势，约为 3%，并可能随年龄增加而增加^[7]。对 NAFLD 患儿需考虑基因检测。

因此对于有 NAFLD 危险因素，如高血脂、高胆固醇、2 型糖尿病、肥胖、家族史阳性的人群应提高警惕。同时随着疾病进展，由于 NASH 组织学特征消失，不要轻易将没有脂肪性肝炎组织学特征的隐源性肝硬化归因于 NAFLD，必须寻找有无可能导致肝硬化的其他原因。

3 临床特点

NAFLD 患者在病情进展至肝硬化前通常无症状。因此，NAFLD 通常是在常规健康体检或其他疾病诊疗时发现。多数 NAFLD 患者伴有肥胖症、2 型糖尿病、血脂异常和（或）高血压。NAFLD 不再被认为是一种原发性的肝脏疾病，而是代谢综合征的一部分。Tilg 等^[8]提出的“多重打击假说”：即遗传因素（家族聚集、种族、adiponutrin 酶突变）、环境因素（胰岛素抵抗、肠道菌群紊乱、脂肪细胞因子失调、氧化应激等）共同导致了 NAFLD 的发生及进展。非肥胖或代谢综合征相关的 NAFLD/NASH 可由药物、胰十二指肠切除术后、广泛小肠切除术后及内分泌疾病如甲状腺功能减退症、垂体功能减退症、性腺功能减退症和多囊卵巢综合征等导致^[9-15]。药物诱导的线粒体损伤、肥胖症、2 型糖尿病和（或）血脂异常导致 NAFLD/NASH，许多患者既无肥胖也无胰岛素抵抗，而在胰十二指肠切除术后发展为 NAFLD/NASH。尽管胰腺切除后 NAFLD/NASH 发生的主要病因目前尚不清楚，加强补充胰酶制剂可能有益于 NAFLD/NASH 的治疗。短肠综合征患者由于严重的营养不良亦会发生 NAFLD/NASH。许多内分泌疾病如甲状腺功能减退症、垂体功能减退症、性腺功能减退症、多囊卵巢综合征也是 NAFLD/NASH 的危险因素，可导致肥胖、胰岛素抵抗和（或）血脂异常，相反其也可导致 NAFLD/NASH。

因此在临床中对于无代谢综合征相关的 NAFLD/NASH 患者，应考虑上述病因。

4 诊断策略

NAFLD 的诊断是基于以下 3 个标准：①影像学或组织学检测出肝脏脂肪变性；②无饮酒史或饮酒量：女性 < 20 g/d，男性 < 30 g/d；③排除如病毒性肝炎、自身免疫性肝脏疾病以及代谢性或遗传性肝病在内的其他可导致脂肪肝的慢性肝病^[16]。NASH 的诊断是除上述标准外，肝组织活检提示存在脂肪性肝炎。

尽管 NAFLD 诊断的金标准是肝组织活检，然而由于其局限性（有创、费用昂贵以及有潜在的取样误差和病理学医师读片的差异性等）使得肝组织活检并不能作为诊断 NAFLD/NASH 的常规检测方法，而对于 NASH 进展的危险因素增加或存在其他慢性肝病需要鉴别时仍提倡肝组织活检。其他无创检查包括血清学及影像学检查等，对 NAFLD 的诊断具有重要价值。

4.1 血清学检查 用于预测 NASH 或肝纤维化的生化指标及评分系统迅速发展。血清转氨酶水平升高有助于 NAFLD 的筛查，但并不是反映 NAFLD 严重程度的指标。最近，细胞角蛋白（CK18）片段作为诊断 NASH 的一种新型生物标志物而被广泛研究^[17]。然而，临床实践中并无实用的替代标志物用于诊断 NASH。此外，NAFLD 纤维化评分^[18]及增强的肝纤维（ELF）指标组合^[19]是预测肝纤维化的评分系统，但其对于轻度肝纤维化诊断的准确性差。NAFLD 纤维化评分可预测肝纤维的严重程度，是基于 6 个易于获取的临床变量如血小板计数、白蛋白、谷草转氨酶 / 谷丙转氨酶（AST/ALT）比率，并可使用已发布的公式计算变量的评分系统。

4.2 影像学检查 可检测脂肪的变化。腹部超声是目前用于评估肝脂肪变性的最常用方法。计算机断层扫描和磁共振成像（MRI）对脂肪变性的定量似乎是更加客观和更敏感的技术，但 MRI 费用昂贵，尚不能被广泛应用。瞬时弹性超声或 Fibroscan 可无创性地检测肝脏硬度，对肝纤维化严重程度的评估已显示出良好的前景。基于影像技术的无创性诊断成为目前 NAFLD/NASH 诊断研究的热点，如磁共振波谱分析、二维磁共振成像等，但这些技术进入临床广泛应用仍有一定的距离。

4.3 病理学诊断 NAFL(或非NASH)是组织学上有脂肪肝但无肝细胞损伤(无气球样变)的证据。NASH存在肝脂肪变性、炎症以及肝细胞损伤(气球样变)。NAFLD/NASH有3个重要的病理分类,即Matteoni分类、Brunt分类及NAFLD活动性评分(NAS)。

(1) Matteoni分类^[20]将NAFLD根据组织学特点分为4组:1型:单纯性脂肪变性;2型:脂肪变性合并小叶炎症;3型:脂肪变性合并肝细胞气球样变;4型:3型基础上同时合并Mallory-Denk小体或纤维化。1、2型NAFLD是良性病程,而3或4型NAFLD是进展性病程。基于此差异Matteoni分类将1、2型NAFLD的组织学形式定义为非NASH,3、4型为NASH。然而,此分类方法并不包括NASH严重程度或模式的评估。

(2) Brunt分类^[21]是1999年由Brunt等提出的一种NASH半定量分级和分期系统。该分类仅适用于NASH。

(3) NAS评分^[22]是2005年临床研究网络病理学委员会基于Brunt's分类制定并验证的组织学评分系统,是一种半定量检测方法,可判断治疗应答或疾病进展。NAS系统涵盖了NAFLD疾病谱,并且同时适用于成人和儿童。NAS积分是由肝细胞脂肪变(0~3分)、小叶内炎症(0~3分)和肝细胞气球样变(0~2分)的加权总和计算得出。NAS≥5分可诊断为NASH, NAS<3分排除NASH, NAS 3~4分为NASH可能。

肝纤维化分期(0~4):1期为静脉周区窦周纤维化(1a:轻度,1b:中度),仅有门脉周围纤维化为1c;2期为窦周纤维化合并门脉周围纤维化;3期为桥接纤维化;4期为肝硬化。NASH的确诊并不总与NAS评分有关。因此,临床病理学医师应鼓励不使用NAS评分作为NASH的诊断分类方法。

5 治疗

NAFLD通常与代谢紊乱如内脏肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病和血脂异常有关。因此,对于NAFLD的治疗不仅限于肝脏疾病本身还要治疗相关的代谢并发症及预防致病因素。目前用于治疗NAFLD/NASH的方案包括生活方式干预,手术治

疗和药物治疗^[1,16]。其中,改变生活方式、增加体育运动及与之相关的体重减轻仍是NAFLD/NASH的首选治疗方法。而对于上述治疗无效者,建议使用药物治疗如吡咯列酮、维生素E、抗氧化剂、血管紧张素II受体拮抗剂、他汀类、贝特类、依泽替米贝和保肝剂,然而对于其长期疗效和安全性仍有待进一步评估。

5.1 生活方式干预和减重手术

(1) 推荐通过为期3~12个月的饮食控制和运动减肥,从而改善NAFLD/NASH患者的肝功能和组织结构(证据水平A,强度1)。

(2) 应用低热量饮食减肥可改善NAFLD患者的肝功能和脂肪变性。为了改善NAFLD/NASH,推荐优化能量摄入,限制营养素摄入中脂肪的比例(证据水平C,强度2)。

(3) 尽管尚未明确运动对肝组织学的影响,但运动治疗仍被推荐,因为单纯运动治疗即可改善NAFLD患者的肝功能和脂肪变性(证据水平B,强度2)。

(4) 对于严重肥胖的NAFLD/NASH患者,减肥手术对改善其肝脂肪变性和NASH相关性肝炎有效(证据水平B,强度N/A)。

5.2 药物治疗

(1) 推荐胰岛素抵抗的NASH患者应用吡格列酮(证据水平A,强度2)。

(2) 推荐NASH患者应用维生素E,可提高肝脏的生物学和组织学参数(证据水平A,强度2)。

(3) 二甲双胍对肝脏的组织学无明显效果,不推荐其作为NASH患者的特异性治疗(证据水平B,强度2)。

(4) 不推荐应用常规剂量的熊去氧胆酸治疗NAFLD或NASH(证据水平B,强度2)。

(5) 推荐高胆固醇血症的NAFLD/NASH患者应用HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物)(证据水平B,强度2)及依折麦布(证据水平C,强度2)。

(6) 推荐伴高血压的NASH患者应用血管紧张素II受体拮抗剂(证据水平C,强度2)。

(7) 推荐NASH患者应用己酮可可碱(证据

水平 A, 强度 N/A)。

(8) 甜菜碱对肝功能无明显疗效, 不推荐将其作为 NASH 患者的一种特异性治疗(证据水平 B, 强度 1)。

5.3 其他治疗方法

(1) 推荐肝衰竭的晚期 NASH 患者进行肝移植, 因为肝移植后患者的总生存期与其他肝病所致的肝衰竭患者肝移植后的总生存期大致相似(证据水平 B, 强度 2)。

(2) 不推荐应用降铁疗法治疗 NAFLD/NASH(证据水平 C, 强度 2)。

6 小结

随着人类生活方式、饮食结构的改变及儿童肥胖比例的增加, NAFLD/NASH 在世界各地的发病率急剧上升, 且呈低龄化趋势。由于 NAFLD 发病隐匿且目前尚无有效的治疗方法, 成为隐匿性肝硬化的主要病因, 严重威胁人类健康。因此, NAFLD/NASH 循证临床实践指南为临床医师提供诊治规范是非常必要的。

参考文献

- [1] Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(4):363-377.
- [2] Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(1):13-24.
- [3] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6):1387-1395.
- [4] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1):204-210.
- [5] Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(5):586-595.
- [6] Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(10):1230-1237.
- [7] Mencin AA, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(2):151-157.
- [8] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1836-1846.
- [9] Farrell GC. Drugs and steatohepatitis[J]. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(2):185-194.
- [10] Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, et al. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(6):758-768.
- [11] Loria P, Carulli L, Bertolotti M, et al. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(4):236-247.
- [12] Targher G, Montagnana M, Salvagno G, et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(3):481-484.
- [13] Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction[J]. *Hepatology*, 2004, 39(4):909-914.
- [14] Baranova A, Tran TP, Birendinc A, et al. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(7):801-814.
- [15] Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3):938-943.
- [16] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7):1592-1609.
- [17] Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1):27-33.
- [18] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD[J]. *Hepatology*, 2007, 45(4):846-854.
- [19] Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2):455-460.
- [20] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity[J]. *Gastroenterology*, 2009, 116(6):1413-1419.
- [21] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 94(9):2467-2474.
- [22] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 41(6):1313-1321.

收稿日期: 2015-04-04