

澳大利亚全科医生脂肪性肝病实践指南简介

丁雯瑾 范建高

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)为澳洲最常见的肝病,包括单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。患者通常伴有代谢综合征且主要死于心血管疾病。因此有必要为日常诊疗 NAFLD 提供诊断依据,对单纯性脂肪肝和 NASH 作出鉴别,提供治疗对策。NASH 好发于肥胖、糖尿病、老年以及系统性低度炎症反应的患者,并且容易进展为肝硬化。NASH 肝硬化可并发肝细胞癌或肝功能衰竭,但肝细胞癌亦可见于不伴有肝硬化的 NASH 患者。综合评估并积极治疗代谢综合征的组分可降低心血管疾病的死亡率。在 NAFLD 的众多治疗方法中,减肥至今仍是唯一有效的治疗措施。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病,实践指南,澳大利亚

doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2013.06.036

随着肥胖和代谢综合征的全球化流行,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为国内外慢性肝病愈来愈重要的病因,严重危害公众健康。为了规范肝脏病专科医师的临床实践,中国(2006和2010年)、亚太地区(2007年)、意大利(2010年)、美国(2012年)、世界胃肠病学会(2012年)和韩国(2013年)纷纷制定NAFLD诊疗指南。鉴于NAFLD的危害涉及肝脏、内分泌、心血管和肿瘤等众多领域,而其防治则包括饮食治疗、运动治疗、行为修正治疗、药物治疗和手术治疗等方面,专科医生难以全面正确应对,2013年中国医师协会亦制定了脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议。事实上,NAFLD患者主要就诊或咨询于基层医院,社区卫生服务中心和乡镇医院的内科或全科医生是防治脂肪肝的主力军,没有这些医生的参与,NAFLD的规范化诊疗将难以获得理想的效果。有鉴于此,加拿大(2007年)和澳大利亚(2013年)相继出台面向全科医生的NAFLD诊疗指南。本文主要介绍最新出台的全科医生NAFLD指南(Iser D and Ryan M. Fatty liver disease. A practical guide for GPs. Australian Family Physi-

cian, 2013, 42:444-447)^[1],并适当补充了国内外其他指南的内容,旨在供广大临床医生参考学习。

1980年,有学者首次报道NAFLD。目前该病已成为发达国家肝病最常见的原因。NAFLD的疾病谱包括单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。前者通常不会引起肝脏功能衰竭和死亡,而后者则可导致肝硬化和肝细胞癌(HCC)等并发症(图1)。为此,必须重视NAFLD的疾病分型。当前临床诊断的困境在于难以准确区分肝功能试验异常是源于单纯性脂肪肝还是伴肝纤维化的NASH、伴纤维化或肝硬化的NASH,或同时合并其它原因的肝炎。

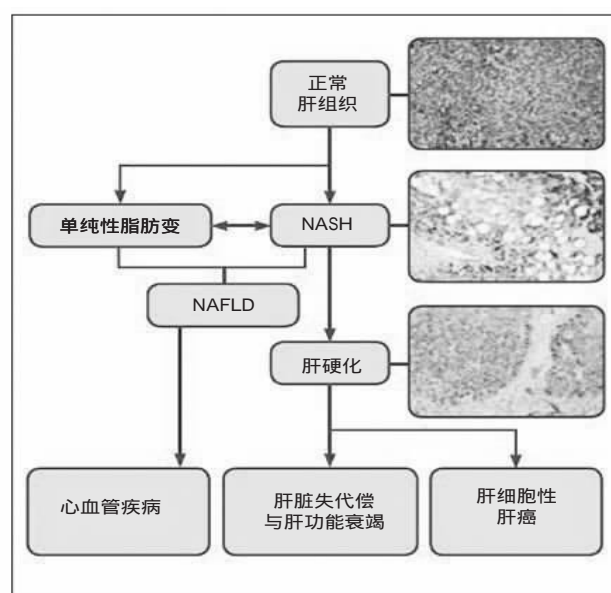


图1 非酒精性脂肪性肝病自然史

一、自然史

作者单位 200092 上海市 上海交通大学医学院附属新华医院 消化内科

第一作者:丁雯瑾 女,33岁,医学博士,主治医师。主要从事脂肪肝纤维化的基础和临床研究。E-mail: 13774285774@163.com

通讯作者 范建高 E-mail: fanjiangao@gmail.com

尽管单纯性脂肪肝可缓慢进展至 NASH, 但仍属于相对良性肝病。NAFLD 本身可使患者死亡率轻度增加, 合并代谢综合征组分时死亡率增加 2 倍, 主要死因为心血管疾病。代谢综合征是与胰岛素抵抗相关的心血管疾病的危险因素。代谢综合征的诊断包括血清甘油三酯升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降、葡萄糖耐量异常以及腹型肥胖和高血压等 5 大组分, 满足 3 项或 3 项以上组分时诊断为代谢综合征。虽然代谢综合征的诊断依据未包括 NAFLD, 但是 NAFLD 患者通常合并代谢综合征的相关特征。NAFLD 是代谢综合征累及肝脏的表现, 其与代谢综合征互为因果并已成为代谢综合征的重要组成部分。

此外, NAFLD 除与 2 型糖尿病和动脉硬化性心血管并发症密切相关外, 还能导致肝功能受损和死亡。与单纯性脂肪肝比, NASH 患者进展为肝硬化的危险性增高。NASH 常见于以下患者: 2 型糖尿病、肥胖症(BMI>30kg/m²)、年龄大于 50 岁, 以及血清转氨酶大于两倍以上正常值上限。

NASH 可能是临床上过去诊断的“隐源性肝硬化”的主要原因。有研究显示, 70% 隐源性肝硬化患者存在 NAFLD 的危险因素。在美国, 因 NASH 导致肝移植的病例越来越多。NASH 肝硬化患者 HCC 患病率在起初的 7 年为 2.4%, 近三年癌变率已高达 12.8%; 同期 10 年间丙型肝炎肝硬化患者 HCC 发病率为 21%。此外, NASH 特别是合并代谢综合征的患者可不经肝硬化阶段而直接并发 HCC。

二、NAFLD 和 NASH 的筛查

NAFLD 患者最常见的表现为无症状性肝功能试验酶学异常, 但肝酶异常的比例通常不超过 10%。典型的改变为血清转氨酶和 γ -谷氨酰转肽酶持续升高半年以上, ALT/AST 比值大于 1.5, 偶伴碱性磷酸酶升高。合并代谢综合征的 NAFLD 特别是 NASH 患者肝酶异常比较多见。

一旦发现蜘蛛痣、血小板计数减少或进行性下降、低白蛋白血症、ALT/AST 比值小于 1 等体征和实验室指标异常时, 需考虑可能存在肝硬化。晚期可出现门脉高压和肝功能失代偿的典型表现。在将血清 ALT 增高归因于 NAFLD 之前, 需要排除过量饮酒、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、血色病、甲状腺疾病和乳糜泻等疾病, 具体的鉴别诊断请参见表 1。

表 1 肝酶异常的鉴别诊断

鉴别诊断	辅助检查
过量饮酒	有确凿大量饮酒史
慢性乙型肝炎	HBsAg 抗-HBs 抗-HBc
慢性丙型肝炎	抗 HCV
自身免疫性肝病	抗核抗体, 抗平滑肌抗体, 抗线粒体抗体
原发性血色病	铁元素相关检查
甲状腺疾病	甲状腺功能检测
乳糜泻	抗麦胶蛋白抗体, 组织型谷氨酰胺转移酶抗体, 免疫球蛋白 A
药物因素	胺碘酮、抗惊厥药、甲氨蝶呤、他莫昔芬、合成的雌二醇、皮质激素、抗艾滋病药物、哌克西林

三、NAFLD 的诊断对策

NAFLD 的明确诊断依据以下三大方面: (1) 超声、磁共振等影像学或肝活检组织学检查存在肝脏脂肪浸润; (2) 排除过量饮酒史; (3) 排除药物、手术以及先天性代谢紊乱等导致的肝脂肪变的其他原因。

超声是明确肝脏有无脂肪浸润的重要手段, 特异性高达 95%, 但敏感性仅为 85%。超声还有助于发现肝硬化的征象, 例如肝脏边缘不规则, 但准确性不高(敏感性 43%~74%, 特异性 54%~89%)。此外, 超声在门脉高压征(脾肿大、门静脉内径增宽、静脉曲张)以及 HCC、门脉血栓和腹水等并发症的诊断方面亦起重要作用。

NAFLD 患者并发肝纤维化和进展性肝病的风险随着胰岛素抵抗程度的加剧而显著增高。鉴于临床上缺乏简易检测胰岛素抵抗的方法, 目前主要通过代谢综合征组分的数量来反映胰岛素抵抗程度。三个或三个以上的代谢综合征组分, 尤其是存在腹型肥胖和 2 型糖尿病时, 更有可能是 NASH 而非单纯性脂肪肝。此外, 家族史也很重要, 父母有糖尿病患者其糖尿病发病率可高达 90%, 发生 NASH 的可能亦相应增高。腹型肥胖可通过测量患者站立时腰围(即呼气末期第 12 前肋下缘与髂嵴之间绕体最窄处的长度)来评估。

肝纤维化分级和早期诊断肝硬化是评估脂肪

性肝病最为重要并且也是最为困难和容易出错的环节。至今评估肝病的金标准仍是肝活检组织学检查。鉴于肝活检的花费、安全性、便捷性、样本误差,以及观察者个体差异和患者接受度等问题,目前仅在疑似肝硬化或考虑存在其他原因肝病时才考虑进行肝活检检查。建议由消化内科特别是肝病科医生决定患者是否需要行肝活检检查。

评估肝纤维化程度的无创方法包括肝脏瞬时弹性测试(FibroScan)、声辐射力脉冲成像(ARFI)等影像学检查,以及NAFLD肝纤维化积分、FibroTest和Hepascore等包括诸多临床和实验室指标的诊断模型。然而,临床应用这些方法的准确性尚待进一步的验证。

四、NAFLD 的治疗

(一)改变生活方式 防治心血管疾病的发病因素 NAFLD 最根本的治疗方式是减肥和减少“吸烟、糖尿病、高血压和血脂紊乱”等诸多心血管疾病危险因素。须建议患者去营养科、内分泌或心内科医生处就诊,如有必要则须及时应用他汀类或氯贝特类药物伴随的血脂紊乱。在应用他汀过程中出现无症状性孤立性转氨酶中度升高时无须停药(加强临床观察和肝功能监测以及加用保肝药物有助于减少医患纠纷——作者注)。当转氨酶显著升高且超过10倍正常值上限(通常是超过5倍正常值上限或3倍正常值上限伴有总胆红素增高——作者注)时,应立即停药并推荐其到消化或肝病科诊治。

调整膳食结构,例如推荐地中海饮食,有助于NAFLD的防治。对于重度或顽固性肥胖且有并发症者,如果节制饮食和运动减肥无效则可考虑减肥手术治疗。

(二)针对NASH的治疗方法 除上述治疗措施外,胰岛素增敏剂、己酮可可碱、Omega-3-脂肪酸等药物亦可用于NASH的治疗。然而,减肥至今仍是合并肥胖症的NAFLD患者最为有效和安全的治疗方法。

(三)随访项目 筛查和处理NAFLD的实用流

程请参见图2。尽管肝酶增高患者体重下降5%~10%后肝功能恢复正常可确诊为NAFLD,但是起初还是应通过超声波甚至肝活检组织学检查准确评估肝病程度。肝功能试验正常以及超声波检查无肝硬化改变并不能排除患者可能存在肝硬化。建议NAFLD患者每年检查两次动脉血压,血常规、血脂、血糖以及肝功能试验和凝血酶原时间。

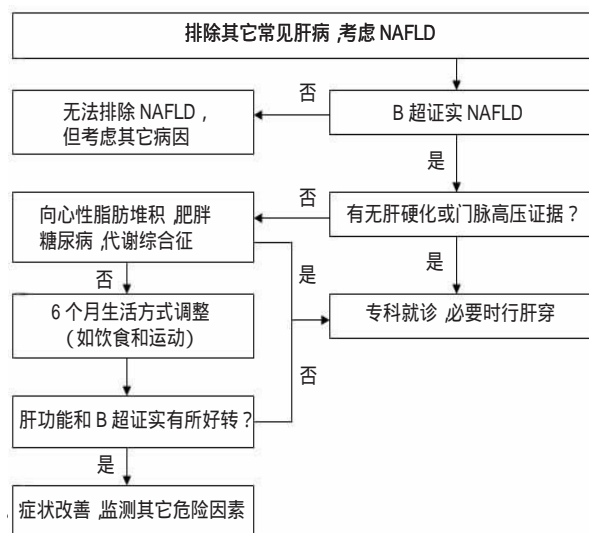


图2 疑似NAFLD病例诊断流程

(四)消化专科就诊建议 无论是初诊还是在随访过程中,一旦怀疑患者存在进展性肝纤维化或肝硬化,就应建议其去消化内科诊治。

总之,NAFLD患者日益增多,并将影响澳洲人群残疾和死亡率。对于肝酶异常患者需首先考虑NAFLD,特别是合并代谢综合征相关组分者。通过节制饮食和增加锻炼来减轻体重是治疗NAFLD的重要方法,至今尚无特异性药物可推荐用于NASH患者。全科医生在NAFLD高危人群的筛查以及改变其生活方式的实施的至关重要。

参考文献

- [1] Iser D, Ryan M. Fatty liver disease. A practical guide for GPs. Australian Family Physician 2013; 42:444-447.

(收稿 2013-10-07)

(校对 陈从新)