

## 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)

中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会

关键词:中西医结合;脂肪性肝病;非酒精性

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)11-0805-07

### 1 概念

非酒精性脂肪性肝病是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的,病变主体在肝小叶,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性和脂肪贮积为病理特征的临床病理综合征,包括非酒精性单纯性脂肪肝(simple non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和非酒精性脂肪性肝硬化(non-alcoholic cirrhosis)三种主要类型。

### 2 西医诊断

#### 2.1 临床表现

2.1.1 症状 NAFLD 尤其是 NAFL 患者通常无显著症状,部分 NAFL 和 NASH 患者可出现一些非特异性症状,包括全身乏力、腹部胀满、肝区隐痛、右上腹不适或胀满感、食欲减退以及其他消化道症状。部分 NASH 相关肝硬化患者发生肝衰竭、食道胃底静脉曲张破裂及肝细胞癌并出现相应的症状。

2.1.2 体征 肝肿大是 NAFLD 常见的体征,50%~75% 的 NAFLD 患者有肝肿大,15%~25% 的 NAFLD 患者出现脾肿大。少数患者可有轻度黄疸。肝硬化的体征包括肝掌、蜘蛛痣、黄疸、腹壁静脉曲张、脾肿大、腹水及下肢水肿等。

2.1.3 肝外表现 NAFLD 常有肝外的临床表现,如肥胖或体质量超重、腰围增加、2 型糖尿病以及心血管疾病等相应的症状和体征。

#### 2.2 相关检查

肝活检组织学检查(简称肝活检)是目前本病诊断及分型和分期最可靠的手段,可准确判断肝组织脂肪变、炎症和纤维化程度。

影像学检查是目前诊断本病常用的检查方法,其中腹部超声已作为拟诊脂肪肝的首选方法,腹部超声检查可大致判断肝内脂肪浸润的有无及其在肝内的分布类型,但腹部超声检查对肝内脂肪浸润程度的判断仍不够精确,并且难以识别肝内炎症和纤

维化的程度。弥漫性脂肪肝在腹部超声图像上有独特表现,常规腹部超声可检出肝脂肪含量达 30% 以上的脂肪肝;肝脂肪含量达 50% 以上的脂肪肝,超声诊断的敏感性可达 90%,对局灶性脂肪肝判断需与占位性病变鉴别。

瞬时弹性成像技术检测受控衰减参数(CAP)无创定量诊断脂肪肝,利用该原理的设备包括 Fibroscan 和 Fibrotouch 等。以 Fibroscan 设备为例,其可对肝脏脂肪含量及硬度进行测量,正常肝脏:CAP<238 db/m 对应脂肪含量等级≤10%;轻度脂肪肝:238<CAP<259 db/m 对应脂肪含量等级 11%~33%;中度脂肪肝:259<CAP<292 db/m 对应脂肪含量等级 34%~66%;重度脂肪肝:CAP>292 db/m 对应脂肪含量等级≥67%。

CT 腹部平扫虽敏感性不如 B 超,但对局灶性脂肪肝具有更高的诊断价值,根据肝脾 CT 比值可用于诊断和评估疗效,不宜频繁应用。

基于磁共振(Magnetic Resonance Imaging, MRI)的特殊技术是诊断脂肪肝最准确的影像学方法,其诊断脂肪肝准确性优于 B 超和 CT,能检测出 5% 以上的肝细胞脂肪变性。质子磁共振波谱(Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)可通过直接测定肝细胞甘油三酯中的质子信号而诊断脂肪肝。但 MRI 和 MRS 费用昂贵,不宜作为脂肪肝的常规诊断方法,主要用于科研。

另外,血液实验室检查对于判断脂肪肝的病因、可能的病理阶段及其预后有一定的参考价值。包括肝功能、血脂、空腹和餐后 2 小时血糖、糖化血红蛋白等指标。此外,体质量指数(BMI=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>,正常范围 18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup>)与本病发病密切相关。

#### 2.3 诊断

2.3.1 诊断思路 对怀疑有 NAFLD 的患者,首先明确有无脂肪肝;其次,排除酒精性脂肪肝;第三、排除引起脂肪肝的其他疾病;第四、明确 NAFLD 是否与其他肝病并存;第五、明确 NAFLD 的病因;第六、判断临床或病理类型;第七、了解 BMI、代谢状况。

第八、综合望闻问切及理化检查,进行辨证分型。

2.3.1.1 明确有无脂肪肝 对怀疑有 NAFLD 的患者临床上主要进行影像学检查明确其有无脂肪肝。影像学检测方法包括腹部 B 超、Fibroscan、Fibrotouch、CT 以及 MRI 等,其中最常用的影像学方法是腹部 B 超。

2.3.1.2 排除酒精性脂肪肝 根据我国《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》,如果患者无饮酒史或饮酒但男性每周平均饮酒折合乙醇量 $<140\text{ g}$ ,女性 $<70\text{ g}$ 则可以排除酒精性肝病。酒精量换算公式:酒精量( $\text{g}$ )=饮酒量( $\text{ml}$ ) $\times$ 酒精含量( $\%$ ) $\times 0.8$ 。

2.3.1.3 排除引起脂肪肝的其他疾病 在排除酒精性肝病的基础上需进一步排除引起脂肪肝的特定肝病,包括除外慢性病毒性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性疾病、药物、工业毒物、家族遗传性体质等引起的脂肪肝。

2.3.1.4 明确 NAFLD 的病因 通过检查人体学指标、血脂、血糖及糖化血红蛋白等明确 NAFLD 的致病因素。

2.3.1.5 判断 NAFLD 的临床病理类型 NAFL 多数预后良好,而 NASH 相对易于向肝纤维化、肝硬化发展。目前除肝活检病理学检查外,临床上没有鉴别 NAFL 和 NASH 的理想方法,血清转氨酶正常与转氨酶升高 NAFLD 患者的肝脏病理学异常无明显差异,通过转氨酶诊断 NASH 的敏感性较低,约为 40%。NASH 患者常有肝细胞凋亡增加,细胞角蛋白 18 是肝细胞凋亡的指标。最近研究结果表明,血清细胞角蛋白 18 水平诊断 NAFLD 患者 NASH 和肝纤维化的价值有限<sup>[7]</sup>。肥胖程度重、年龄大于 45 岁、血糖控制不好的 2 型糖尿病以及血清转氨酶和细胞角蛋白 18 升高等多项指标异常提示存在 NASH。NASH 相关肝硬化可通过影像学检查进行判断。

2.3.1.6 明确 NAFLD 是否与其他肝病并存 临床上部分 NAFLD 患者可能同时存在引起脂肪肝的其他原因,例如严重肥胖且长期大量饮酒的患者其脂肪肝的诊断应为 NAFLD 合并酒精性脂肪肝,严重肥胖且有基因 3 型丙型肝炎病毒感染的患者其脂肪肝应诊断为 NAFLD 合并丙型肝炎。

2.3.1.7 了解体质指数、代谢状况 BMI 是用来衡量人体胖瘦程度以及是否健康。大多数患者由于营养过剩或者不合理饮食导致血糖升高,胰岛素和游离脂肪酸集聚在血液中,可以通过检测血糖、胰岛素以及血脂和尿酸等变化,来了解代谢情况。

2.3.1.8 综合望闻问切及理化检查,进行辨证分型 通过望闻问切,结合肝功能、腹部 B 超、Fi-

broscan、Fibrotouch、CT 以及 MRI 等辅助检查,进行辨证分型。

### 2.3.2 诊断标准

2.3.2.1 临床诊断 2010 年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病组修订的我国《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》规定了 NAFLD 的临床诊断标准:明确 NAFLD 诊断需符合以下三项:①无饮酒史或饮酒折合乙醇量小于男性  $210\text{ g/周}$ (女性 $<70\text{ g/周}$ )。②除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病。③肝活检组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。鉴于肝组织学诊断难以获得,NAFLD 定义为:①肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释;②有代谢综合征相关表现的患者出现不明原因的血清 ALT 和(或)AST、GGT 持续增高半年以上。减肥和改善胰岛素抵抗(IR)后,异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确 NAFLD 的诊断。

2.3.2.2 病理诊断 NAFLD 病理特征为肝腺泡 3 区大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变,伴或不伴有肝细胞气球样变、小叶内混合性炎症细胞浸润以及窦周纤维化;儿童 NASH 汇管区病变(炎症和纤维化)通常较小叶内严重。NAFLD 活动度积分(NAS)和肝纤维化分期。肝细胞脂肪变<sup>[8]</sup>:0 分( $<5\%$ );1 分( $5\%\sim 33\%$ );2 分( $34\%\sim 66\%$ );3 分( $>66\%$ )。小叶内炎症(以 20 倍镜计坏死灶):0 分,无;1 分( $<2$  个);2 分( $2\sim 4$  个);3 分( $>4$  个)。肝细胞气球样变:0 分,无;1 分,少见;2 分,多见。NAS $<3$  分可排除 NASH,NAS $>4$  分则可诊断 NASH,介于两者之间者为 NASH 可能。规定不伴有小叶内炎症、气球样变和纤维化但肝脂肪变 $>33\%$ 者为 NAFL;肝脂肪变达不到此程度者仅称为肝细胞脂肪变。肝纤维化分期:0:无纤维化;1a:肝腺泡 3 区轻度窦周纤维化;1b:肝腺泡 3 区中度窦周纤维化;1c:仅有门脉周围纤维化;2:腺泡 3 区窦周纤维化合并门脉周围纤维化;3:桥接纤维化;4:高度可疑或确诊肝硬化,包括 NASH 合并肝硬化、脂肪性肝硬化以及隐源性肝硬化。可采用 NAFLD 肝纤维化评分公式评判肝纤维化程度<sup>[9]</sup>: $-1.675 + 0.037 \times \text{年龄}(\text{单位:岁}) + 0.094 \times \text{BMI}(\text{units:kg/m}^2) + 1.13 \times \text{空腹血糖受损水平或糖尿病}(\text{有}=1, \text{无}=0) + 0.99 \times \text{AST/ALT 比值} - 0.013 \times \text{血小板计数}(\text{单位:} \times 10^9/\text{L}) - \text{白蛋白水平}(\text{单位:g/dL})$ 。

### 3 中医辨证

#### 3.1 肝郁脾虚证

主症:①胁肋胀闷;②抑郁不舒;③倦怠乏力;④

腹痛欲泻。

次症:①腹胀不适;②食欲不振;③恶心欲吐;④大便不调;⑤时欲太息。

舌脉:舌质淡红,苔薄白或白,有齿痕,脉弦细。

证型确定:具备主症2项和次症1或2项,参考舌脉象和理化检查。

### 3.2 痰浊内阻证

主症:①体态肥胖;②右胁不适或胀闷;③周身困重;④大便黏滞不爽。

次症:①脘腹胀满;②倦怠无力;③食欲不振;④头晕恶心。

舌脉:舌质淡,舌苔白腻,脉沉滑。

证型确定:具备主症2项和次症1或2项,参考舌脉象和理化检查。

### 3.3 湿热蕴结证

主症:①右胁肋部胀痛;②周身困重;③脘腹胀满或疼痛;④大便黏腻不爽。

次症:①身目发黄;②小便色黄;③口中黏滞;④口干口苦。

舌脉:舌质红,舌苔黄腻,脉弦滑或濡数。

证型确定:具备主症2项和次症1或2项,参考舌脉象和理化检查。

### 3.4 痰瘀互结证

主症:①胁肋刺痛或钝痛;②胁下痞块;③面色晦暗;④形体肥胖。

次症:①胸脘痞满;②咯吐痰涎;③纳呆厌油;④四肢沉重。

舌脉:舌质暗红、有瘀斑,舌体胖大,边有齿痕,苔腻,脉弦滑或涩。

证型确定:具备主症2项和次症1或2项,参考舌脉象和理化检查。

## 4 治疗

### 4.1 治疗原则

NAFLD治疗的目标为减肥、减少肝脏脂肪沉积,改善胰岛素抵抗,并减轻因“附加打击”而导致炎症和肝纤维化,从而改善患者生活质量、防治或延缓代谢综合征及其相关终末期器官病变;减少或防止肝硬化、肝癌及其并发症的发生。

### 4.2 西医治疗

4.2.1 健康宣传教育,改变生活方式 通过健康教育纠正不良生活方式和行为,参照代谢综合征的治疗意见,推荐中等程度的热量限制,肥胖成人每日热量摄入需减少2092~4184KJ(500~1000千卡);改变饮食组分,建议低糖低脂的平衡膳食,减少含果糖饮料以及饱和脂肪和反式脂肪的摄入并增加膳食纤维含量;推荐食用可增加益生菌的发酵酸奶;中等量有

氧运动可增加骨骼肌胰岛素敏感性,减少内脏脂肪,建议每周4次以上,累计锻炼时间至少150分钟<sup>[25-26]</sup>;建议患者戒烟限酒,改变久坐等不良行为方式。并积极预防控制高血压、代谢综合征等并发症。

4.2.2 控制体重 合并肥胖的NAFLD患者如果改变生活方式6~12个月体重未能降低5%,在充分考虑疗效和不良反应的情况下可选二甲双胍、奥利司他等药物进行二级干预。除非存在肝功能衰竭、中重度食管-胃静脉曲张,国际上一般建议BMI>40 kg/m<sup>2</sup>或BMI在35到40 kg/m<sup>2</sup>之间并患有减轻体重就可改善病情的疾病如糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征的肥胖患者可以考虑手术治疗,对手术病人应进行专业的强化管理以及做好长期随访的准备;对于BMI超过50 kg/m<sup>2</sup>肥胖患者有建议可以把减肥手术作为一线选择。减肥手术后的体重减轻不仅对代谢综合征组分包括改善胰岛素敏感性、血脂以及降低长期死亡率有利,它也有利于肝脏组织学包括脂肪变性、脂肪性肝炎以及纤维化的改善。

4.2.3 改善胰岛素抵抗,纠正代谢紊乱 根据临床需要,可采用相关药物治疗代谢危险因素及其并发症,使用血管紧张素受体阻滞剂、噻唑烷二酮类(TZDs)、双胍类、胰高糖素样肽1(GLP-1)—利拉鲁肽及其他胰岛素增敏剂新药等,以及他汀和贝特类等药物,以降低血压和防治糖脂代谢紊乱及动脉硬化。用药期间需注意疗程和观察药物不良反应等。

4.2.4 减少附加打击以免加重肝脏损害 NAFLD特别是NASH患者应避免体重急剧下降,禁用极低热卡饮食和空回肠短路手术减肥,避免小肠细菌过度生长,避免接触肝毒物质,慎重使用可能有肝毒性的中西药物和保健品,严禁过量饮酒。

4.2.5 保肝抗炎药物防治肝炎和肝纤维化 在基础治疗的前提下,保肝抗炎药物作为辅助治疗主要用于以下情况:①伴有肝功生化异常或肝组织学有炎症损伤的NASH患者;②临床特征、实验室改变以及影像学检查等提示可能存在明显肝损伤和(或)进展性肝纤维化者,例如合并血清转氨酶增高、代谢综合征的NAFLD患者;③使用其他药物诱发肝损伤者;④合并嗜肝病毒现症感染或其他肝病者。常用的药物有:①护肝降酶类:主要作用为保护肝功能和降低肝损害,如水飞蓟宾(水林佳),其具有抗氧化自由基,稳定肝细胞膜的作用,减轻肝脂肪变,降低ALT;硫普罗宁是一种巯基类药物,能促进肝细胞的再生和修复,减少甘油三酯堆积,降低转氨酶;熊去氧胆酸能促进内源性胆汁酸分泌和排出并抑制其重吸收,拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用,保护肝细胞膜,其他有双环醇和还原型谷胱甘肽等。②抗脂

质氧化类:磷脂是肝窦内皮和肝细胞的膜稳定剂,主要作用为能抗脂质过氧化,激活脂解酶系统,如多烯磷脂酰胆碱,能激活脂解酶活性,降低 LDL-C/HDL-C 比值,改善肝脏脂质代谢功能;维生素 A、C、E 以及胡萝卜素、硒、乙酰半胱氨酸、甜菜碱等,可缓解脂质过氧化引起的肝组织损害。临床可合理选用上述 1~2 种药物,疗程通常需要 6~12 个月以上。

4.2.6 积极处理肝硬化的并发症 根据临床需要采取相关措施防治肝硬化门静脉高压和肝功能衰竭的并发症。NASH 并肝功能衰竭、失代偿期肝硬化以及 NAFLD 并发肝细胞癌患者可考虑肝移植手术治疗。肝移植术前应全面评估代谢危险因素及其合并症,术后仍需加强代谢综合征组分的治疗,以减少 NAFLD 复发和提高患者的生存率。

4.2.7 其他药物 目前研究表明,微生态制剂、细胞因子抑制剂、性激素等药物均可以不同程度减轻 NAFLD 患者肝脏炎症反应,从而保护肝功能,但是尚未形成成熟的治疗方案,其作用机制需进一步研究。

#### 4.3 中医药治疗

##### 4.3.1 中医辨证治疗

###### (1) 肝郁脾虚证

治则:疏肝健脾。

方药:逍遥散加减(《太平惠民和剂局方》)

药物:醋柴胡、炒白术、薄荷、炒白芍、当归、茯苓、山楂、生姜、生甘草等。

###### (2) 痰浊内阻证

治则:健脾益气,化痰祛湿。

方药:二陈汤加减(《太平惠民和剂局方》)

药物:法半夏、陈皮、茯苓、泽泻、莱菔子、山楂、葛根、黄精、生白术、藿香、甘草等。

###### (3) 湿热蕴结证

治则:清热利湿。

方药:茵陈蒿汤加减(《伤寒论》)

药物:茵陈、栀子、大黄、虎杖、厚朴、车前草、茯苓、生白术、猪苓、泽泻等。

###### (4) 痰瘀互结证

治则:活血化瘀,祛痰散结。

方药:膈下逐瘀汤合二陈汤加减(《医林改错》、《太平惠民和剂局方》)

药物:柴胡、当归、桃仁、五灵脂、穿山甲、丹皮、赤芍、大腹皮、茯苓、生白术、陈皮、半夏、枳实等。加减:发热、身热不扬,头痛而重、口苦者,可加茵陈、黄连;潮热烦躁者,加银柴胡、地骨皮、丹皮;肝区痛甚者,可加郁金、元胡;乏力气短者,加黄芪、太子参、炒

白术;食少纳呆者,加山楂、鸡内金、炒谷麦芽;口干,舌红少津者,加葛根、玄参、石斛等。

##### 4.3.2 中成药治疗

(1) 逍遥散类:柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、炙甘草、煨生姜、薄荷;具有疏肝解郁,健脾和营之功;用于肝郁脾虚证治疗;每次 6~9 g,每日 2~3 次。

(2) 护肝片类:柴胡、茵陈、板蓝根、五味子、猪胆粉、绿豆;具有疏肝理气,健脾消食,降低转氨酶作用,用于肝郁脾虚证治疗;每次 4 片,每日 3 次。

(3) 血脂康:主要成分红曲;具有除湿祛痰,活血化痰,健脾消食功效;用于脾虚痰瘀阻滞证;每次 2 粒,每日 2~3 次。

(4) 绞股蓝总苷片:绞股蓝总苷;能够养心健脾,益气和血,除痰化痰,降血脂;用于气虚痰阻证;每次 2~3 片,每日 3 次。

(5) 壳脂胶囊:甲壳、制何首乌、茵陈、丹参、牛膝;能够消化湿浊,活血散结,补益肝肾;用于痰湿内阻、气滞血瘀或兼有肝肾不足郁热证;每次 5 粒,每日三次。

(6) 茵栀黄系列:主要成分茵陈提取物、栀子提取物、黄芩苷、金银花提取物等;能够清热解毒,利湿退黄,用于湿热蕴结证治疗;每次 10 ml,每日 3 次。

(7) 强肝胶囊:主要成分茵陈、板蓝根、当归、白芍、丹参、郁金、黄芪、党参、泽泻、黄精等;具有清热利湿,补脾养血,益气解郁作用;用于脾虚气滞、湿热内阻证;每次 3 粒,每日 3 次。

(8) 当飞利肝宁胶囊:主要成分当药、水飞蓟;具有清利湿热,益肝退黄作用;用于湿热蕴结证治疗;每次 4 粒,每日 3 次。

(9) 护肝宁片:垂盆草、虎杖、丹参、灵芝;能够清热利湿,益肝化痰,舒肝止痛,退黄,降低谷丙转氨酶;用于湿热蕴结证治疗;每次 4~5 片,每日 3 次。

(10) 安络化纤丸:地黄、三七、水蛭、僵虫、地龙、白术、郁金、牛黄、瓦楞子、牡丹皮、大黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉等;能健脾养肝,凉血活血,软坚散结;对痰湿内蕴,气滞血瘀型的脂肪肝也有好的疗效;一次 6 克,一日两次。

(11) 利肝隆颗粒:郁金、茵陈、板蓝根、黄芪、当归、五味子、甘草、刺五加浸膏;能够疏肝解郁,清热解毒;用于湿热蕴结证治疗;每次 10 g,每日三次。

(12) 复方益肝灵:水飞蓟素、五仁醇浸膏;具有益肝滋肾,解毒祛湿之功;用于肝肾阴虚,湿毒未清证之转氨酶升高者;每次 4 片,每日三次。

(13) 六味五灵片:五味子、女贞子、连翘、莪术、莒荑菜、灵芝孢子粉;能滋肾养肝,活血解毒,用于治疗痰瘀互结证氨基转移酶升高;每次 3 片,每日三

次。

(14)大黄蛰虫丸:主要成分大黄、土鳖虫、水蛭、虻虫、桃仁、苦杏仁、黄芩、地黄等;能够活血破瘀,通经消症瘕;用于瘀瘀互结证治疗;每次 5 g,每日 3 次。

(15)扶正化瘀胶囊:主要成分丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)等;能够活血祛瘀,益精养肝;用于脂肪性肝纤维化属“瘀血阻络,肝肾不足”证者;每次 5 粒,每日 3 次。

(16)鳖甲煎丸:主要成分鳖甲胶、阿胶、蜂房(炒)、鼠妇虫、土鳖虫、蜣螂、硝石(精制)、柴胡、黄芩、半夏(制)、党参、干姜、厚朴(姜制)、桂枝、白芍(炒)、射干、桃仁、牡丹皮、大黄、凌霄花、葶苈子、石韦、瞿麦等;能够活血化瘀、软坚散结;用于瘀瘀互结证治疗。每次 3 g,每日 2~3 次。

4.3.3 中医特色治疗 包括针刺疗法;腹部推拿疗法;穴位贴敷疗法;穴位注射疗法;按压;灸法;穴位埋线等。

4.3.3.1 针刺治疗 取丰隆,足三里,三阴交,阳陵泉,内关,肝俞、足三里、丰隆,关元,合谷,肾俞,以 1.5 寸毫针刺入。穴位加减:肝郁气滞者加太冲、行间,用泻法;痰湿困脾者加公孙、商丘,用泻法;瘀血内阻者加血海、地机,用泻法;肝肾两虚者加太溪、照海、复溜,用补法。每次取 12 个穴位,留针 30 分,每周三次,治疗 3~6 个月。

4.3.3.2 穴位注射 选取足三里、三阴交、丰隆穴,注射凯西莱注射液 2 ml/次,一周 3 次,疗程 3~6 个月。

4.3.3.3 腹部推拿疗法 选取中脘,关元,水分,天枢穴,可采用点按、按揉方法轻柔、缓慢按摩,每天 1 次,每次 20~30 min,30 天为一个疗程。

4.3.3.4 穴位埋线 可选用双肝俞、阳陵泉、足三里穴、气海等以疏肝健脾,活血化瘀;左右两侧可交替使用,一周埋线一次,4 周为一个疗程,疗程 3~6 个不等。红光治疗及电子生物反馈疗法:运用生物反馈技术,通过电磁波纠正肝脏紊乱的生物信息及能量传递,增加肝脏单位血流量,红细胞变形能力及氧交换能力,有效改善肝脏微循环,恢复肝脏免疫诱导因子的产生,促进药物吸收利用,从而促进肝病患者的康复。

#### 4.4 中西医结合治疗要点

4.4.1 重视饮食、运动、行为纠正方面的治疗 饮食治疗原则:控制总能量和脂肪摄入,禁酒并少食刺激性食物,提高蛋白质的质和量,摄入适量碳水化合物,补充充足的维生素和矿物质,增加膳食纤维摄入,不能只吃素;运动治疗原则:虚证患者不建议大

运动量活动;肥胖性脂肪肝如果合并急性心肌梗塞、重度高血压、严重脑血管疾病和肾功能不全疾病应禁止运动;合并频发低血糖、肝肾功能损害、甲状腺功能亢进和心肌病应减少运动;实证患者除外运动禁忌的,运动时间最好选择在下午或者晚上,最佳时间晚饭后 45 分钟,不主张晨练,中等量有氧运动,跑步、快走、健身操、游泳等才能达到促进脂肪代谢的效果。纠正以下不良行为:饮食无规律,饮食不卫生,饮食过于油腻等;鼓励多参加户外活动,多行走,少坐车等。

4.4.2 针对代谢综合征组分进行治疗 合并肥胖的 NAFLD 患者如果通过改变生活方式 6~12 个月体重未能降低 5% 以上,可谨慎选用奥利司他等药物进行二级干预;二甲双胍可以减少 NAFLD 患者发生肝细胞癌的风险,对于 NAFLD 伴有 2 型糖尿病或胰岛素抵抗或空腹血糖受损(即空腹血糖  $\geq 5.6$  mmol/L)尤其合并肥胖或超重的患者最为适合。吡格列酮是胰岛素增敏剂,可以改善胰岛素抵抗、促进脂肪细胞分化、是过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR- $\gamma$ )激动剂,可以改善糖尿病患者肝脏、肌肉和脂肪组织的胰岛素抵抗,促进脂肪酸的氧化和改善肝脏脂质沉积;如果 NAFLD 合并高胆固醇血症,应使用他汀类药物(如辛伐他汀),目标是总胆固醇  $< 4$  mmol/L;如果饮食控制 3~6 月效果不好,omega-3 多不饱和脂肪酸,可作为 NAFLD 患者伴有高甘油三酯血症的一线治疗药物;当甘油三酯  $\geq 5.6$  mmol/L 时需服用降脂作用更强的贝特类药物,如非诺贝特。NAFLD 患者如果血压  $> 140/90$  mmHg,应选择血管紧张素酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体抑制剂(ARB)作为一线治疗。

4.4.3 选择好保肝抗炎类药物 NAFLD 患者肝细胞的损伤是由于 IR 引起肝脏大量游离脂肪酸(FFA)增加,造成 TG 在细胞内外的堆积,大量的 FFA 产生活性氧族促进氧化应激和 Kupffer 细胞浸润,损伤细胞质、线粒体和溶酶体膜等引起生物膜损伤和通透性增加,导致肝细胞脂毒性凋亡。保肝抗炎药物作为辅助治疗主要用于以下情况:肝活组织检查确诊的 NASH 患者;临床特征、实验室指标改变以及影像学检查等提示可能存在明显肝损伤和(或)进展性肝纤维化者;拟用其他药物因有可能诱发肝损伤而影响基础治疗方案实施者,或基础治疗过程中出现血清转氨酶增高者;合并有酒精性肝炎患者。选择保肝药物包括双环醇、还原型谷胱甘肽、水飞蓟类、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂等。

4.4.4 中西医结合治疗 单纯性脂肪肝的治疗:进行饮食运动和行为纠正方面的治疗,肥胖者还要适

当控制体重,减少腰围,积极控制代谢综合征各组分,治疗糖尿病、高血压等原发病,改善 IR,纠正代谢紊乱。中医辨证论治主要强调健脾疏肝,化痰祛湿,常用方剂有逍遥散和二陈汤加减,常用药物:柴胡、广郁金、枳壳、白芍、人参、生黄芪、茯苓、白术、陈皮、半夏、绞股蓝、白芥子、莱菔子、全瓜蒌、荷叶、生薏仁、浙贝母和甘草等,中成药选用逍遥散、护肝片、血脂康、绞股蓝总苷片和壳脂胶囊等。脂肪性肝炎的治疗:西医除上述治疗外,选择好保肝抗炎类药物,如双环醇、还原型谷胱甘肽、水飞蓟素类和多烯磷脂酰胆碱,中医辨证论治主要强调进一步清热利湿祛瘀法,除上述方剂和药物外,常用方剂有茵陈蒿汤、膈下逐瘀汤、小承气汤,药物有茵陈、大黄、栀子、丹参、丹皮、赤芍、决明子、莪术、水飞蓟,中成药选用茵陈黄口服液、强肝胶囊、当飞利肝宁胶囊、护肝宁片、胆宁片、利肝隆颗粒和复方益肝灵等。脂肪性肝硬化选用扶正化瘀胶囊、复方鳖甲煎丸等药物治疗。

## 5 疗效评价标准

NAFLD 疗效评价标准包括:影像学疗效评价、血清指标疗效评价、中医证候疗效评价、肝组织病理评分以及生活质量评价等方面。目前,大多临床试验采用的疗效评价标准多样,使得临床试验之间无法进行有效、合理的比较,无法体现出 NAFLD 中药治疗的疗效。因此,在临床试验中应注意统一疗效评价标准,且应细化疗效评价标准,以临床试验中药物的疗效评价为依据。建议以肝脏 CT 和肝脏脂肪含量测定评价为主,结合肝脏 B 超、血清学、中医证候、单项中医症状和生存质量等评价为辅。具体如下。

### 5.1 肝脏 CT 疗效评价标准

建议以肝/脾 CT 比值为评价指标。痊愈:肝脏形态及实质恢复正常;显效:减少二个级别,从重度恢复为轻度;有效:重度脂肪肝恢复为中度或中度脂肪肝恢复为轻度;无效:脂肪肝程度无改善。

### 5.2 肝脏脂肪含量测定疗效评价标准

痊愈:肝脏恢复正常,肝脏 CAP 值小于 238 db/m;显效:减少二个级别,从重度恢复为轻度;有效:重度脂肪肝恢复为中度或中度脂肪肝恢复为轻度;无效:肝脏 CAP 值显示较前无变化或加重。

### 5.3 血清学(肝脏酶学及血脂等)疗效评价标准

临床痊愈—肝脏酶学(ALT)及血脂各项指标恢复正常;显效:肝脏酶学(ALT)指标下降 $>50\%$ 以上,血脂改善达到以下任何一项:TC(总胆固醇)下降 $\geq 20\%$ ,TG(甘油三酯)下降 $\geq 40\%$ ,HDL-C 上升 $\geq 0.26$  mmol/L;有效:肝脏酶学(ALT)指标下降 $>30\%$ 但 $<50\%$ ,血脂改善达到以下任何一项:TC

下降 $\geq 10\%$ 但 $<20\%$ ,TG 下降 $\geq 20\%$ 但 $<40\%$ ,HDL-C 上升 $\geq 0.104$  mmol/L 但 $<0.26$  mmol/L;无效:肝脏酶学(ALT)指标下降 $<30\%$ ,血脂无明显改善。另外,空腹血糖、糖化血红蛋白等对疗效评价亦有价值,以空腹血糖控制在 4.4~7 mmol/L、糖化血红蛋白 $<7\%$ 。

### 5.4 中医证候疗效评价

疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。所有症状都为无、轻度、中度、重度四级,在主证分别记 0、2、4、6 分,在次证则分别记 0、1、2、3 分。临床痊愈:主要症状、体征消失或基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$ ;显效:主要症状、体征明显改善,70% $\leq$ 疗效指数 $<95\%$ ;有效:主要症状、体征明显好转,30% $\leq$ 疗效指数 $<70\%$ ;无效:主要症状、体征无明显改善,甚或加重,疗效指数 $<30\%$ 。

### 5.5 单项中医症状疗效评价

显效:原有症状消失,有效:原有症状改善 2 级,进步:原有症状改善 1 级,无效:原有症状无改善或原症状加重。(症状分级记录:0 级—没有症状,积 0 分;1 级—症状轻微,不影响日常生活,积 1 分;2 级—症状中等,部分影响日常生活,积 2 分;3 级:症状严重,影响到日常生活,难以坚持工作,积 3 分。

### 5.6 生存质量评价标准

临床试验中对于 NAFLD 的疗效评价大多采用生化及影像学等指标,但生化指标的变化有时又不能真正反映患者的感受与病情,而中医药治疗 NAFLD 可以明显改善患者的生活质量。因此,客观的评价指标,如 NAFLD 生活质量量表,对于 NAFLD 的疗效评价具有较大意义。虽然,目前国内常用的慢性肝病普适性量表可在很大程度上反映肝病患者的生活质量、焦虑抑郁程度等,尤其是 SF-36 量表,用它来反映肝病患者的生存质量,信度和反应度较好,但是这些量表特异性较差,无法精确反映肝病患者的特有临床症状变化。而传统中医药的诊疗过程强调病人的整体性,尤其关注疾病过程中患者的主观感受,使用既有的国际量表对慢性肝病的中医诊疗过程进行评价,难以展现中医药自身的优势和特点。中国中医科学院广安门医院刘绍能等<sup>[27]</sup>编制的慢性肝病自评量表,以 WHO 对于生命质量量表的定义为基础,参考国内外已有量表的开发经验,根据量表开发的一套程序和方法研制适合我国文化的慢性肝病患者自评量表。该量表不仅注重慢性肝病患者生活质量的测评,而且关注了对患者社会参与能力的评价。该量表在筛选过程中,既有定性访谈、讨论,也有定量的测定分析,覆盖了躯体功能、心理功能、社会功能 3 个方面,比较全面地