

# 脂肪性肝病诊疗规范化专家建议

中国医师协会脂肪性肝病专家委员会

**关键词:**肝病,脂肪性;诊断;治疗;建议

**Keywords:** fatty liver disease; diagnosis; treatment; recommendation

文章编号:1005-2194(2013)07-0525-05 中图分类号:R575.5 文献标志码:A

肝病至今仍是人类沉重的健康负担和五大死亡原因之一,肝病的发病率及其相关死亡亦无减轻迹象。究其原因主要为肥胖、糖尿病和酒精滥用相关脂肪性肝病的患病率增长迅猛,而其危害除影响肝脏外,还涉及糖尿病、动脉粥样硬化和恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。作为重要的慢性非传染性疾病,脂肪性肝病现已取代病毒性肝炎成为全球第一大肝病,对人类健康和社会发展构成严重危害。脂肪性肝病的防治涉及预防医学和临床医学中的消化、内分泌、心血管、营养、影像、运动康复等多个领域,脂肪性肝病的病情和风险评估、治疗方案的制定需要多学科的协作<sup>[2]</sup>。

2010 年中华医学会肝病学分会脂肪肝酒精性肝病学组对 2006 年版《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》和《酒精性肝病诊疗指南》进行了相应的修订(以下简称 2010 版指南)<sup>[3-4]</sup>。其后在中国医师协会脂肪性肝病专家委员会指导下,全国 30 个城市相继成立了 67 个脂肪性肝病诊治中心。为了规范和优化脂肪性肝病诊疗工作流程,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会组织有关专家依据国内外最新脂肪性肝病及其相关疾病诊疗指南,经充分讨论起草了《脂肪性肝病诊疗规范化专家建议》(以下简称建议),旨在规范我国脂肪性肝病诊治中心和(或)专病门诊的建设及其诊疗行为。

## 1 诊治中心和(或)专病门诊的组织架构及功能

“诊治中心”的最佳方案是组建一个多学科人

员共同工作的实体单元,也可以是多学科在一个特定的区域内进行功能上的优势整合。

**建议 1:**组织架构至少应包括消化内科和(或)肝病科和(或)感染科、内分泌科、心血管内科、临床营养科以及检验科和影像诊断科。有条件的单位还可以包括儿内科、健康管理科、运动康复科、中医内科等学科。

**建议 2:**诊治中心应包括学科带头人 1 名,相应学科中级职称以上医务人员 2~4 名;专病门诊需固定至少 2 名中级职称以上医师。相关医务人员应接受中国医师协会脂肪性肝病专家委员会所组织的规范化培训。

**建议 3:**诊治中心和(或)专病门诊应有固定门诊时间和场所。诊治中心可设置在体检中心或专科门诊区域,应包括导医台、诊室以及一定数量的病床和健康宣教场所,面积不应少于 200 m<sup>2</sup>,专病门诊应有独立诊室,面积不应小于 12 m<sup>2</sup><sup>[5]</sup>。

**建议 4:**诊治中心和(或)专病门诊应配备听诊器、皮尺、血压计、身高体重测量仪和独立的档案管理设备(电脑、打印机、就诊及随访记录系统、档案柜)。建议诊治中心配备血糖仪、体脂成分分析仪、肝纤维化扫描仪(FibroScan)等特殊设备。

**建议 5:**诊治中心和(或)专病门诊主要职责包括:(1)制定脂肪性肝病诊断和评估流程;(2)系统评估脂肪性肝病及其相关疾病的严重程度;(3)制定个体化诊疗方案;(4)有计划地进行专业培训和健康教育;(5)开展临床科学研究。

**建议 6:**诊治中心和(或)专病门诊的教育功能包括:(1)定期对相关医务人员进行脂肪性肝病相关知识培训;(2)利用各种传媒对社区居民和高危人群进行脂肪性肝病相关知识健康教育。目的是提高患者对脂肪性肝病的知晓率、就诊率和依从性,并

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(973 计划, 2012CB517500)

通讯作者:施军平,电子邮箱:13957121199@126.com;范建高,电子邮箱:fanjiangao@gmail.com

规范医护人员的诊治流程。

**建议 7:** 诊治中心和(或)专病门诊建立前需做好充分准备,完成人员筛选、设备配置以及培训和诊治流程制定等准备工作。具体流程:了解“诊治中心”的理念和模式→成立工作小组→完善诊治流程→确定工作流程→医务专业知识培训→正式成立“诊治中心”。

## 2 脂肪性肝病筛查和评估

**建议 8:** 建议以下患者进入诊治中心和(或)专病门诊进一步评估:(1)超声发现有脂肪性肝病或肝脏脂质沉积;(2)有不明原因的肝功能异常;(3)肥胖、高脂血症、2 型糖尿病以及长期过量饮酒等高危人群<sup>[2]</sup>。

**建议 9:** 初步评估内容包括:(1)详细询问病史,包括体质质量变化、烟酒嗜好、病毒性肝炎、高脂血症、高血压病、痛风、糖尿病、心脏病等疾病及其家族史和相关药物治疗史;(2)记录患者的饮食(总量和膳食结构)和运动情况;(3)当怀疑过量饮酒或酒精滥用时,应使用酒瘾问题自填式筛查问卷(CAGE, cut-down, annoyed, guilty, eye-opener)等结构式问卷,并计算日均饮酒量和饮酒持续时间;(4)测量身高、体重、腰围、臀围和血压,计算体质质量指数[BMI = 体质质量(kg)/身高(m<sup>2</sup>)]和腰臀比,建立个人档案<sup>[2-3]</sup>。

**建议 10:** 除外药物(他莫昔芬、乙胺碘呋酮、丙戊酸钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素等)、全胃肠外营养、甲状腺功能减退症、炎症性肠病、库欣综合征等可导致肝脂肪变的特殊疾病;排除丙型肝炎病毒(HCV)感染、自身免疫性肝病、原发性血色病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症和肝豆状核变性等引起的肝脂肪变<sup>[2-3]</sup>。

**建议 11:** 常规检测项目包括<sup>[3]</sup>:(1)全血细胞计数;(2)肝功能生化指标;(3)血脂全套;(4)空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白, FPG  $\geq 5.6$  mmol/L 且无糖尿病史者应做口服 75g 葡萄糖耐量试验(OGTT);(5)血尿酸。

**建议 12:** 超声(或定量超声)评估肝脏脂肪变累及范围和程度,有条件者可采用 FibroScan CAP 和磁共振波谱分析定量检测肝脏脂肪变<sup>[2]</sup>。

**建议 13:** FibroScan 肝脏硬度测定可用于肝纤维化程度的评估。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)纤维化评分,有助于判断 NAFLD 患者进展性肝纤维化的有无。采用分界值下限(-1.455),可以增加进展期肝纤维化阴性诊断的准确性(评估组合验证组阳性预测率分别为 93% 和 88%)。采用分界值上限

(0.676),可以增加进展期肝纤维化阳性诊断的准确性(评估组和验证组阳性预测值率分别为 90% 和 82%)。NAFLD 纤维化评分计算公式:  $[1.675 + 0.037 \times \text{年龄(岁)} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{糖调节受损/糖尿病(是=1,否=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT 比值} + 0.013 \times \text{血小板}(\times 10^9/\text{L}) + 0.66 \times \text{白蛋白(g/dL)}]^{[6-7]}$ 。

**建议 14:** 对于临床诊断为重度酒精性肝炎考虑类固醇激素治疗的患者,常规检查和诊断性治疗仍未明确脂肪性肝炎的诊断者,入选药物临床试验以及强烈要求了解肝病性质的患者,可以考虑肝活体组织学检查。年龄  $\geq 50$  岁、合并代谢综合征、合并其他慢性肝病、FibroScan 测定肝脏硬度  $\geq 9.6$  kPa 的 NAFLD 患者,是脂肪性肝炎和进展性肝纤维化的高危人群,建议肝活体组织检查<sup>[2-4,8-9]</sup>。

**建议 15:** 对于脂肪性肝病者,可供选择的参考检测指标包括:(1)空腹胰岛素(FINS),通过稳态模型评估胰岛素抵抗(IR)指数(HOMA-IR, FPG  $\times$  FINS/22.5)判断胰岛素敏感性及糖尿病风险;(2)全血黏度、尿微量白蛋白、血同型半胱氨酸等检测代谢综合征有关组分;(3)超声检查颈动脉内中膜厚度(IMT)和斑块;常规或动态心电图,必要时行运动平板试验、冠脉 CT 或造影等评估心血管疾病风险;(4)血清铁蛋白、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白介素(IL)-6、脂联素、瘦素和细胞角蛋白(CK)-18 等,评估肝脏炎症程度<sup>[2-3]</sup>。

## 3 脂肪性肝病的处理

**建议 16:** 对脂肪性肝病者,应进行肥胖和过量饮酒危害健康方面的宣传教育,以纠正不良生活方式和行为;超重和(或)肥胖者需减轻体重特别是减少腰围并防止体重反弹,过量饮酒者需戒酒或显著减少饮酒量并防治戒断综合征。多饮茶水和咖啡可能有助于代谢紊乱、脂肪性肝病的防治<sup>[2-4,10]</sup>。

**建议 17:** 合并超重和(或)肥胖的脂肪性肝病者应控制膳食热卡总量,建议每日减少 2090 ~ 4180 kJ (500 ~ 1000 kcal) 热量饮食,旨在半年内体质质量下降 5% ~ 10%。建议 NAFLD 患者低糖低脂的平衡膳食,减少含糖饮料以及饱和脂肪(动物脂肪和棕榈油等)和反式脂肪(油炸食品)的摄入,增加膳食纤维(豆类、谷物类、蔬菜和水果等)含量。极低热卡饮食治疗肥胖症需在临床营养师指导下进行。合并营养不良的脂肪性肝病者,需在营养师指导下保证热量氮质正平衡,并补充维生素和微量

元素<sup>[10-12]</sup>。

**建议 18:**中等量有氧运动(如骑自行车、快速步行、游泳、跳舞等),每周 4 次以上,累计时间 150 ~ 250 min,运动后靶心率 > 170 - 年龄。每周最好进行 2 次轻或中度阻力性肌肉运动(举哑铃、俯卧撑等),以获得更大程度的代谢改善。应强调饮食和运动治疗相结合。空腹血糖(FBG) > 14 mmol/L、血糖波动较大、有糖尿病急性代谢并发症以及心肾等器官严重并发症者不宜过度运动<sup>[10,13]</sup>。

**建议 19:**合并肥胖的脂肪性肝病患者,如果改变生活方式 6 ~ 12 个月体质量未能降低 5% 以上,建议谨慎选用二甲双胍等药物辅助减肥和防治糖尿病<sup>[2]</sup>。重度肥胖症患者在药物减肥治疗无效时可考虑上消化道减肥手术,但不建议其作为针对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者肝病治疗的标准方法<sup>[6]</sup>。禁用空-回肠短路手术减肥<sup>[2]</sup>。

**建议 20:**合并空腹血糖受损和(或)糖耐量异常或 2 型糖尿病的脂肪性肝病患者,建议使用二甲双胍和匹格列酮等胰岛素增敏剂防治糖尿病,血糖控制未达标者建议内分泌科会诊或转诊。肾功能不全、肝功能不全、合并严重感染以及需使用碘化造影剂和过量饮酒时,应谨慎使用或暂停二甲双胍治疗;有心力衰竭、血清丙氨酸转氨酶(ALT) > 2.5 倍正常值上限(ULN)或出现黄疸,以及严重骨质疏松和骨折病史的患者,禁用匹格列酮<sup>[2,13]</sup>。暂不推荐胰岛素增敏剂用于 NASH 患者肝损伤和肝纤维化的治疗<sup>[6]</sup>。

**建议 21:**改变生活方式 3 ~ 6 个月以上,血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)仍 > 4.14 mmol/L 时,建议使用他汀类药物以减少心血管事件的发生。他汀类治疗应使 LDL-C 至少降低 30%。没有证据显示 NAFLD 和(或)NASH 患者使用他汀类药物易发生严重的药物性肝损伤。他汀类药物治疗过程中 ALT ≥ 3 倍 ULN 或出现胆红素升高或凝血酶原时间(PT)延长应及时停药,密切观察并给予保肝药物治疗。治疗期间出现肌肉不适或无力以及排褐色尿时,应及时检测肌酸激酶(CK)。血清 CK ≥ 5 ULN 或疑似横纹肌溶解症时,应立即停止他汀类药物治疗<sup>[2-3,14]</sup>。ω-3 脂肪酸和贝特类药物主要用于中重度高三酰甘油(TG)血症或以 TG 升高为主的混合型高脂血症的治疗,血清 TG > 5.6 mmol/L 时推荐用贝特类药物降脂治疗<sup>[6,15]</sup>。至今尚无证据显示调脂药物对 NAFLD 和 NASH 患者的肝病有防治作用<sup>[6]</sup>。

**建议 22:**合并高血压病患者,收缩压(SBP) 140 ~ 159 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压(SDP) 90 ~ 99 mmHg 的 1 级高血压,在生活方式干预数周后血压仍 ≥ 140/90 mmHg 时才考虑降压药物治疗;而 2 级[SBP 160 ~ 179 mmHg 和(或)SDP 100 ~ 109 mmHg]和 3 级高血压[SBP ≥ 180 mmHg 和(或)SDP ≥ 110 mmHg]则应尽早使用降压药物治疗。降压药物首选血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)或 ARB + 钙离子拮抗剂;合并脂肪性肝硬化的高血压病患者,建议应用非选择性 β 受体阻滞剂兼顾降低动脉血压和门脉压力。一般高血压病患者,应将血压降至 140/90 mmHg 以下;65 岁及以上老年人的收缩压应控制在 150 mmHg 以下;伴有肾脏疾病、糖尿病或病情稳定的冠心病的高血压患者治疗,可将血压降至 130/80 mmHg 以下;脑卒中后的高血压患者血压目标为 < 140/90 mmHg<sup>[16]</sup>。

**建议 23:**保肝抗炎药物作为辅助治疗主要用于以下情况:(1)肝活体组织检查确诊的 NASH 患者;(2)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,例如血清转氨酶持续增高以及合并代谢综合征和 2 型糖尿病的 NAFLD 患者;(3)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;(4)中-重度酒精性肝炎患者。建议根据疾病活动度和病期以及药物效能和价格,合理选用多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素(宾)、双环醇、维生素 E、熊去氧胆酸、甘草酸制剂等中西药物,疗程常需 6 ~ 12 个月以上<sup>[3]</sup>。对于没有类固醇治疗禁忌证的重症酒精性肝炎患者,应考虑给予为期 1 ~ 4 周的泼尼松龙治疗,注意防消化道出血和感染等并发症<sup>[4,8-9]</sup>。

**建议 24:**合并肠道菌群紊乱的脂肪性肝病患者,建议使用益生元和(或)益生菌制剂调节肠道菌群和改善胃肠道症状<sup>[3,6]</sup>。

**建议 25:**慢性 HBV 和(或)HCV 感染合并脂肪性肝病时,应明确肝脏损伤的主要原因,积极处理并存的肥胖、胰岛素抵抗(IR)和酒精滥用,并对有抗病毒治疗指征者实施抗病毒治疗。对于不能明确肝炎活动的病因者,需先进行戒酒和减肥等治疗,3 个月后如果肝酶持续增高再考虑是否抗病毒药物治疗<sup>[6]</sup>。

**建议 26:**有进展性肝纤维化或肝硬化患者,可考虑使用抗纤维化药物治疗,疗程在 12 个月以上。肝功能衰竭、失代偿肝硬化以及肝细胞癌患者可

考虑肝移植治疗<sup>[17]</sup>。

#### 4 特殊人群脂肪性肝病的处理

**建议 27:**年龄非常小或无超重的儿童发现脂肪性肝病,应排除脂肪酸氧化缺陷、溶酶体贮积病、过氧化物酶体疾病等遗传性肝病。阅读儿童肝组织标本时,应熟悉儿童肝病的特殊病理改变。推荐改变生活方式作为儿童 NAFLD 一线治疗措施,不常规推荐应用二甲双胍和维生素 E 等药物治疗<sup>[6]</sup>。

**建议 28:**脂肪性肝病患者可以正常怀孕和哺乳,但需戒酒并避免体重急剧增加。妊娠期间发现脂肪性肝病,在排除了特殊类型的妊娠急性脂肪肝后,建议其节制饮食和适当运动,避免妊娠糖尿病和胆胰疾病的发生。对于妊娠急性脂肪肝患者,应立即收治产科病房并积极处理<sup>[2]</sup>。

#### 5 脂肪性肝病的监测与随访

**建议 29:**通过健康宣教加强自我监督,应设置能让患者针对自己的饮食、运动、体质量、腰围以及与生活质量相关观察指标进行自我记录的图表,以供医患之间交流以及完善个体化的饮食和锻炼计划<sup>[2-3]</sup>。

**建议 30:**脂肪性肝病的疗效判断需综合评估代谢综合征各组分、血清酶谱和肝脏影像学的变化并监测不良反应,以便及时调整药物治疗方案;动态肝组织学检查仅用于临床试验和有某些特殊目的患者<sup>[2-3]</sup>。

**建议 31:**推荐 NAFLD 患者每 3~6 个月测量体质量、腰围、血压,以及肝功能、血脂和血糖等生化指标,每年进行包括肝脏、胆囊和脾脏在内的上腹部超声检查。根据患者实际情况并参照有关诊疗指南,筛查恶性肿瘤以及代谢综合征相关终末期器官病变及其并发症<sup>[2-3]</sup>。

**建议 32:**对于酒精性肝病患者,应常规筛查酒精相关的其他终末期器官损伤的证据。对于临床高度怀疑酒精性肝炎的患者,应使用马德里判别函数以及其他可用的临床资料对其不良预后风险进行分层。也可使用终末期肝病模型评分动态观察患者的病情变化<sup>[4,8-9]</sup>。

(宓余强,施军平,范建高 执笔)

#### 专家组成员:

杜 勤 浙江大学附属第二医院

范建高 上海交通大学医学院附属新华医院

高 鑫 复旦大学附属中山医院

何方平 新疆医科大学附属第一医院

黄利华 无锡市第五人民医院

厉有名 浙江大学附属第一医院

娄国强 杭州师范大学附属医院

陆伦根 上海交通大学附属第一人民医院

吕芳芳 浙江大学附属邵逸夫医院

茅益民 上海交通大学医学院附属仁济医院

宓余强 天津市第二人民医院

鲁晓岚 西安交通大学医学院附属第二医院

刘寿荣 杭州市西溪医院

南月敏 河北医科大学附属第三医院

施军平 杭州师范大学附属医院

王炳元 中国医科大学附属第一医院

吴宽裕 福建省第二人民医院

徐 亮 天津市第二人民医院

徐有青 首都医科大学附属天坛医院

徐正婕 上海交通大学医学院附属新华医院

谢 雯 首都医科大学附属地坛医院

袁平戈 中华肝病杂志编辑部

钟碧慧 中山大学附属第一医院

郑瑞丹 厦门大学附属东南医院

#### 参考文献

- [1] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease in China [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 ( Suppl 1 ): 32 - 38.
- [2] 范建高,曾民德. 脂肪性肝病[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2013
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163 - 166.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 167 - 170.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 综合医院建设标准(建标 110 - 2008), 2008. 10.
- [6] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. Hepatology, 2012, 55(6): 2005 - 2023.
- [7] Moyer VA, U. S. Preventive Services Task Force. Screening for and management of obesity in adults; U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. Ann Intern Med., 2012, 157(5): 373 - 378.
- [8] Robert S. O'Shea, Srinivasan Dasarathy, Arthur J. McCullough, et al. Alcoholic Liver Disease [J]. Hepatology, 2010, 51(1): 307 - 322.
- [9] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines; management of alcoholic liver disease [J]. J Hepatol,