

《2012美国非酒精性脂肪性肝病诊断和管理指南》解读

皇甫竞坤, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外大量饮酒、成脂药物使用或者遗传疾病等导致的肝脂肪变, 影像学检查或者肝脏病理检查证明存在肝脏脂肪变性的疾病。大部分的NAFLD患者都有代谢综合征方面的危险因素, 包括肥胖、糖代谢异常以及血脂异常。NAFLD进一步分为非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFL主要表现为肝细胞脂肪变, 但不存在肝细胞损伤的改变。NASH主要表现为肝脂肪变, 同时存在肝细胞炎症损伤伴或不伴有纤维化改变。目前NAFLD在全球的发病率为6.3%~33%, 中位数为20%。NASH的流行率为3%~5%, NASH合并肝硬化的发生情况目前尚不确定。目前研究认为, 与对照组相比, NAFLD患者的病死率明显升高, 导致NAFLD患者死亡的最主要原因是心血管疾病, 而NASH患者因肝病死亡的几率明显增加。NAFLD患者发生原发性肝癌的几率增加, 但是主要见于出现进展性肝纤维化或者肝硬化的患者。目前研究均提示NASH合并肝硬化患者发展至肝癌的几率明显低于丙型肝炎肝硬化的患者。

2012年2月美国肝病研究会 (AASLD)、美国胃肠病学院 (ACG)、美国胃肠病学会 (AGA) 共同编写了《美国非酒精性脂肪性肝病诊断和管理指南》, 并于4月6日发表于Hepatology。本指南共45条推荐意见, 推荐强度及证据等级参照改良的GRADE分级系统, 分为strength (1强烈推荐、2一般推荐), quality (A高、B中、C低), Evidence (A高、B中)。

1 饮酒和NAFLD的定义

临床工作中, 对怀疑非酒精性脂肪性肝病的患者进行是否存在酒精使用的评估标准为: 长期或者近期酒精使用男性大于平均每周210 g, 女性大于平均每周140 g。(Strength-2, Quality-C)

2 影像学检查发现脂肪肝的评估

2.1 对于有肝病症状或肝功能异常的患者, 影像学检查发现存在脂肪肝表现, 应该对其是否存在NAFLD进行规范化评

估。(Strength-1, Evidence-A)

2.2 对于无肝病症状和肝功能异常而影像学检查提示存在脂肪肝的患者, 应对其代谢方面的危险因素 (如肥胖、糖耐量异常、血脂异常) 以及其他可能导致肝脂肪变的因素如大量饮酒和用药史进行评估。(Strength-1, Evidence-A)

2.3 对于无症状和肝功能正常的患者, 即使影像学检查提示脂肪肝, 并不推荐行肝脏穿刺检查。(Strength-1, Evidence-B)

3 基础保健、糖尿病和肥胖患者的NAFLD的临床筛查

由于目前诊断方式和治疗观念尚不确定, 同时也缺乏长期效益和成本效率的数据, 因此目前并不推荐在成人初级保健或者代谢、肥胖高危人群中进行NAFLD的筛查。

(Strength-1, Evidence-B)

4 NAFLD家庭成员的相关筛查

目前系统的对家庭成员进行NAFLD筛查并不被推荐。

(Strength-1, Evidence-B)

5 NAFLD的初步评价

5.1 当对一个疑似NAFLD的患者进行评估时, 必须除外可导致脂肪变性的其他病因和可能共同存在的其他慢性肝病的可能。(Strength-1, Evidence-A)

5.2 在C282Y/HFE纯合体或杂合体变异的情况下, 持续的高血清铁蛋白浓度和增加的铁饱和度可以通过肝脏穿刺明确。(Strength-1, Evidence-B)

5.3 血清自身抗体的高滴度水平伴有其他自身免疫肝病的特点 (很高的转氨酶和高球蛋白水平) 应该按自身免疫性肝病进行评估。(Strength-1, Evidence-B)

6 无创检查评价NAFLD患者肝脂肪变和进展性纤维化

6.1 NAFLD患者中, 代谢综合征预示了脂肪性肝炎的存在, 通过肝组织活检可以对目标人群进行证实。(Strength-1, Evidence-B)

6.2 在临床工作中, NAFLD纤维化评分可以作为NAFLD患者纤维化和 (或) 硬化的很有用的评估工具。(Strength-1, Evidence-B)

6.3 虽然血清或者血浆CK18水平是一种很有前途的明确脂肪性肝炎的生物化学指标, 但常规应用于临床尚欠成熟。

(Strength-1, Evidence-B)

7 NAFLD患者肝组织活检的适应证

7.1 NAFLD患者中,若存在增加脂肪性肝炎的风险或进展到纤维化的可能,可以考虑肝组织活检。(Strength-1, Evidence-B)

7.2 代谢综合征的存在和NAFLD纤维化评分可以用来明确患者脂肪性肝炎的风险和可能进展至肝硬化。(Strength-1, Evidence-B)

7.3 当不能除外肝脂肪变的其他病因和同时存在的慢性肝脏疾病时,对于怀疑NAFLD的患者可以考虑做肝组织活检。(Strength-1, Evidence-B)

8 NAFLD患者的管理

8.1 生活方式的干预

8.1.1 通过控制高热量饮食或者联合增加的体育运动达到减肥的目的,可以减少肝脏的脂肪变性。(Strength-1, Evidence-A)

8.1.2 体重减轻3%~5%对于改善脂肪变是必须的,但改善坏死性炎症体重减轻要达到10%以上。(Strength-1, Evidence-B)

8.1.3 单独锻炼可以减轻NAFLD成人的肝脏脂肪变,但能否改善肝脏组织其他方面的问题仍然未知。(Strength-1, Evidence-B)

8.2 药物治疗

8.2.1 二甲双胍对于肝脏组织影响无意义,亦不推荐作为成人NASH治疗的特殊用药。(Strength-1, Evidence-A)

8.2.2 雷帕霉素(西罗莫司)可以用来治疗肝组织活检确诊的NASH患者的脂肪性肝炎。但值得注意的是参加雷帕霉素治疗NASH的临床试验的主要入选病例都为非糖尿病患者,而且其治疗的长期安全性和有效性尚未被确定。(Strength-1, Evidence-B)

8.2.3 每日服用维生素E 800 IU可以改善肝组织活检证实的不合并糖尿病的NASH患者的肝脏组织学,因此对于这类患者,维生素E可以作为一线用药。(1B)

8.2.4 除非有更进一步的数据支持其有效性,维生素E并不推荐用于合并糖尿病的NASH患者、未做过肝组织活检的NAFLD患者、NASH相关性肝硬化和隐源性肝硬化患者。(1C)

8.2.5 熊去氧胆酸不推荐应用于NAFLD或者NASH的治疗。(Strength-2, Quality-B)

8.2.6 目前推荐omega-3脂肪酸应用于NAFLD或者NASH的治疗为时尚早,但对于NAFLD合并高甘油三酯血症的治疗,他可能被作为一线治疗的药物。(Strength-1, Quality-B)

8.3 减肥手术

8.3.1 肠减肥手术对于合并肥胖的NAFLD或者NASH的患者并不是禁忌,但应除外已确定的肝硬化患者。(Strength-1, Quality-A)

8.3.2 对于肥胖并合并NAFLD肝硬化的患者而言,尚不确定肠减肥手术的术式、安全性及有效性。(Strength-1, Quality-B)

8.3.3 应用肠减肥手术治疗NASH的观念尚欠成熟。(1B)

8.4 NAFLD和NASH患者饮酒的建议

8.4.1 NAFLD患者不应该大量饮酒。(Strength-1, Quality-B)

8.4.2 对于NAFLD的患者个人,被认为少量饮酒的程度无法被推荐。(Strength-1, Quality-B)

8.5 NAFLD/NASH患者他汀类药物的应用

8.5.1 考虑到缺乏他汀类药物治疗NAFLD和NASH患者可能导致严重药物性肝损伤的证据,他汀类药物可以用于治疗NAFLD和NASH患者的血脂异常。(Strength-1, Quality-B)

8.5.2 在以组织学为终点的随机对照试验证实其有效性之前,他汀类药物不应用来作为治疗NASH的特殊药物。(Strength-1, Quality-B)

8.6 NAFLD患者合并其他慢性肝病的管理

8.6.1 当证实其他慢性肝病存在脂肪变和脂肪性肝炎时,对代谢的危险因素和肝脏脂肪变的其他原因进行评估尤为重要。(Strength-1, Quality-B)

8.6.2 对于慢性肝病合并NAFLD和NASH的患者,无数据支持维生素E和雷帕霉素可以改善肝脏疾病。(Strength-1, Quality-B)

9 临床工作中的其他推荐意见

9.1 对NASH相关性肝硬化的患者应根据AASLD/ACG实践指南,进行食管胃底静脉曲张的筛查。(Strength-1, Quality-B)

9.2 对NASH相关性肝硬化患者应根据AASLD/ACG实践指南,进行原发性肝癌的筛查。(Strength-1, Quality-B)

9.3 目前的证据并不支持对NAFLD或者NASH患者重复进行常规肝组织活检。(Strength-2, Quality-C)

10 NAFLD儿童和青少年的诊疗和管理

10.1 对于较年幼及体重正常的脂肪肝患儿,除考虑成人中应注意的病因外,还应对部分慢性肝脏疾病如脂肪酸氧化作用缺陷综合征、溶酶体储积病和过氧化物酶体异常综合征等进行单基因检测。(Strength-2, Quality-C)

10.2 NAFLD患儿血清中经常存在低滴度的自身抗体,但是当出现高滴度的抗体,尤其是合并较高的转氨酶和高球蛋白水平时,应该行肝组织活检评估自身免疫性肝炎的可能。(Strength-2, Quality-B)

10.3 尽管近期有专家建议对超重和肥胖的患儿进行每年两次相关肝脏疾病的肝酶筛查,但由于证据不足,并未推荐对其进行NAFLD的筛查。(Strength-1, Quality-B)

10.4 怀疑NAFLD的患儿若存在以下情况可考虑肝组织活检:诊断不清楚、可能有多个诊断以及在应用潜在的可能具有肝毒性的药物治疗开始之前。(Strength-1, Quality-B)

10.5 开始对NASH患儿进行药物治疗之前应行肝组织活检明确NASH的诊断。(Strength-2, Quality-C)

10.6 病理学家在阅读NAFLD患儿组织标本时,应该认识到在儿童中经常会出现独特的模式,而不要误解儿童NAFLD的病理改变。(Strength-2, Quality-C)

10.7 加强生活方式的改进可以改善NAFLD患儿转氨酶水

平和肝组织学变化，因此也被作为治疗该病的一线方案。

（Strength-2, Quality-C）

10.8 二甲双胍500 mg/次，每日2次，不能使NAFLD患儿受益，因此不能作为医嘱用药。更大剂量二甲双胍的效果尚不清楚。（Strength-1, Quality-B）

10.9 每天800 IU维生素E可以使肝组织活检确诊的NASH或临界NASH的患儿获得组织学改善，但在推荐给临床应用之前仍需更确切的研究加以证实。（Strength-1, Quality-B）

参考文献

- [1] Chalasami 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 disease, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association[J]. Hepatology, 2012, 55: 2005-2023.

收稿日期：2014-03-10

· 消息 ·

本刊常用英文缩写词汇

- | | |
|--|--|
| 甲型肝炎病毒（hepatitis A virus, HAV） | 乙型肝炎病毒表面抗原/乙型肝炎S抗原（HBsAg） |
| 乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV） | 乙型肝炎病毒表面抗体/抗-HBs（HBsAb） |
| 丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV） | 乙型肝炎病毒e抗体（HBeAb） |
| 慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB） | 乙型肝炎病毒核心抗原（HBcAg） |
| 慢性丙型肝炎（chronic hepatitis C, CHC） | 乙型肝炎病毒核心抗体/抗-HBc（HBcAb） |
| 肝细胞肝癌（hepatocellular carcinoma, HCC） | 乙型肝炎病毒e抗原（HBeAg） |
| 原发性肝癌（primary hepatocellular carcinoma, PHC） | 乙型肝炎病毒标志物（HBV-M） |
| 人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV） | 丙型肝炎病毒抗体（抗-HCV） |
| 巨细胞病毒（CMV） | 前S1抗原（pre-S1Ag） |
| 获得性免疫缺陷综合征（AIDS） | 前S2抗原（pre-S2Ag） |
| 血压（BP） | 肝功能分级（Child-Pugh） |
| 红细胞（RBC） | 持续病毒学应答（SVR） |
| 白细胞（WBC） | 聚乙二醇化干扰素（Peg-IFN） |
| 血小板（PLT） | 核苷（酸）类似物（NA） |
| 白蛋白（ALB） | 拉米夫定（lamivudine, LAM） |
| 总蛋白（TP） | 替比夫定（telbivudine, LdT） |
| 血红蛋白（Hb） | 阿德福韦酯（adefovir dipivoxil, ADV） |
| 免疫球蛋白（Ig） | 替诺福韦酯（tenofovir, TDF） |
| 甲胎蛋白（AFP） | 恩替卡韦（entecavir, ETV） |
| 白细胞介素（IL） | 利巴韦林（ribavirin, RBV） |
| 干扰素（IFN） | 酶联免疫吸附试验（ELISA） |
| 总胆红素（TBil） | 聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR） |
| 直接胆红素（DBil） | 荧光定量聚合酶链反应（FQ-PCR） |
| 丙氨酸氨基转氨酶（ALT） | 重症监护病房（ICU） |
| 天门冬氨酸氨基转氨酶（AST） | 循证医学（EBM） |
| 谷氨酰转肽酶（GGT） | 凝血酶原活动度（PTA） |
| 血清铜蓝蛋白（CER） | 凝血酶原时间（PT） |