

# 关注“富贵病”：非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病增加心血管病等多种疾病风险,改变生活方式是关键

▲ 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 段晓燕 范建高



范建高 教授

肝病是全球疾病死亡重要原因之一,在我国尤为严重。尽管病毒性肝炎已得到有效的控制,脂肪性肝病却正以惊人的速度增长。脂肪性肝病包括酒精性肝病(ALD)

和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和肝硬化(图1)。香港一项前瞻性队列研究显示,在3~5年内,13.5%成人发生NAFLD。

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)在美国仅次于丙肝病毒(HCV)感染,成为肝细胞肝癌相关肝移植的第二大病因。据美国成人肝移植数据库资料,自2004年起,成人NASH患者等待肝移植数量成倍增加。但与HCV感染、ALD或两者并存者相比,NASH患者不太可能在移植等待期生存超过90d。



图1 中华医学会肝病学分会2010年NAFLD诊疗指南关于NAFLD的自然转归

## 临床诊断

### 不行肝活检难以确定NAFLD分级

肝活检是诊断脂肪性肝病的金标准。磁共振、瞬时弹性成像等技术在疾病诊断中的应用仍处于摸索阶段。一些血清生物标志物可能有助于判断肝病严重程度,但仍需大量研究证实。

不行肝活检难以确定NAFLD分级。爱丁堡一项研究纳入831例60~74岁接受过肝脏超声检查的2

型糖尿病患者,计算天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶比值、丙氨酸转氨酶/血小板指数、肝纤维化、Fibrosis-4积分和肝脏硬度测量值,结果显示,这5种无创指标的相关性很差,每种指标对进展性肝病者一致性较差。磷磁共振波谱在NAFLD不同阶段显示出不同的生物化学变化,能准确诊断NASH。磁共

振弹性成像预测进展期肝纤维化准确性高。

脂肪组织胰岛素抵抗及肝脏甘油三酯含量是NAFLD或NASH患者血浆转氨酶升高的主要原因。无论丙氨酸转氨酶是否升高,NASH的严重程度相似,提示血浆转氨酶水平在临床诊疗中易产生误导。促炎细胞因子CXCL10过度表达与

肥胖和2型糖尿病呈正相关,Zhang等研究证实,CXCL10在实验性脂肪性肝炎发病中起关键作用。NAFLD患者血清IgA水平常升高,是进展性肝纤维化的独立预测指标。血浆细胞角蛋白-18在诊断NAFLD和肝纤维化时具有高度的特异性,但其灵敏度有限,尚不足以作为NASH诊断的筛选指标。

## 与肝外疾病

### NAFLD增加心血管病风险

越来越多的证据表明,NAFLD特别是NASH,是心血管病、2型糖尿病、慢性肾脏病和结肠腺瘤等疾病发生的独立危险因素。

NAFLD可增加心血管病风险。有研究显示,无过量饮酒者肝酶升高可能与亚临床心肌损伤有关。在NAFLD患者中,较高的心外膜脂肪厚度与肝纤维化严重程度密切相关,肝纤维化程度越

重,心脏形态和功能改变越显著。

近50%高血压患者合并NAFLD。Sung等进行了一项回顾性队列研究,纳入11448例基线无高血压的患者,随访5年。结果证明,脂肪肝与高血压发病风险增加有关。

此外,无症状的NAFLD肥胖儿童,早期左室舒张和收缩功能存在障碍,而这些异常在NASH患者中更显著。

### 少肌症患者NAFLD风险增加

韩国一项研究纳入452例健康成人,将腹部CT测量的肝衰减指数作为NAFLD诊断参数,采用双能X线骨密度仪测得骨骼肌质量指数(SMI)和肝衰减指数均与稳态模型评估的胰岛素抵

抗、超敏C反应蛋白、臂踝脉搏波速度、甘油三酯、丙氨酸转氨酶及总体脂量呈负相关;而与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关。与在SMI最高四分位数人群相比,最低四分位数人群患NAFLD风险高5倍多。

## 防治策略

### 适度饮酒可降低发病风险

饮酒对于NAFLD的影响一直存在争议。几项横断面研究显示,适量饮酒对预防脂肪肝有

益。Moriya等的研究纳入5297例日本人,在2003~2006年随访中,男性饮酒0.1~69.9g/周、

饮酒70.0~139.9g/周、饮酒140.0~279.9g/周和饮酒>280.0g/周与脂肪肝呈负相关;对于女性而

言,饮酒0.1~69.9g/周和70.0~139.9g/周与脂肪肝呈负相关。提示适量饮酒可降低脂肪肝的发病率。

### 改变生活方式仍为一线治疗

改变生活方式至今仍是NAFLD的一线治疗方案。一项回顾性研究显示,每周≥250min的适度至剧烈运动可通过降低炎症反应、氧化应激以及改善脂肪酸代谢,进而改善肥胖男性的脂肪肝。但

对于重度肥胖患者,生活方式干预效果并不理想。2014年美国肝病年会上,法国一项前瞻性研究提出,对于肝活检证实为NASH的肥胖患者,生活方式干预治疗失败后,减肥手术可作为一线替代

治疗方案。世界胃肠病学组织NAFLD/NASH全球指南推荐,以减重5%~10%作为目标,并将日常饮食热量减少25%。含不同宏量营养素组分、适度限制热量的饮食较极低热卡饮食可发挥更好的治疗效果。此外,咖啡摄入量较高的人群,其肝酶水平较低。

n-3多不饱和脂肪酸可改善胰岛素抵抗并减少肝脏脂肪生成和炎症反应。一项IIb期临床试验显示,乙基-二十碳五烯酸对NASH患者肝活检组织学无改善,但可降低受试者血液甘油三酯水平,且未增加任何不良反应。

另有研究显示,二十二碳六烯酸联合二十碳五烯酸可降低NAFLD患者肝脂肪含量。维生素D可作为抗肝纤维化治疗的一种选择,用于具有特定维生素D受体多态性的患者。

糖尿病常与NAFLD相伴发生。研究显示,诊断肝硬化后持续应用二甲双胍可使患者死亡风险降低57%。为此,如无特殊禁忌,二甲双胍可持续用于伴有肝硬化的糖尿病患者。最近美国一项研究显示,接受奥贝胆酸治疗72周的患者比安慰剂组更能有效改善NASH患者的肝组织学损伤,但瘙痒发生率较对照组高。

## 病毒性肝炎和肝病新进展研讨会

由中国医师协会培训部和北京大学第一医院共同主办的国家级继续教育项目：“病毒性肝炎和肝病新进展研讨会”，计划于2015年举办四期，全面系统介绍病毒性肝炎和肝病最新进展，现面向全国招生。预计规模200~300人/期，授予国家一类继续教育学分6分。

### 2015年会议安排

4月10-13日  
7月3-6日  
8月28-31日  
10月30-11月2日

桂林  
锦州  
银川  
昆明

### 联系人:

侯凤琴教授: 13901298600  
王贵强教授: 13911405123  
王华: 15301080372 15110267239

邮箱: houfqys@139.com  
邮箱: john131212@hotmail.com  
邮箱: 1791848205@qq.com