

## 2012 版美国非酒精性脂肪性肝病诊断与治疗指南简介

汤勃 陈玉琪 王宇明

美国肝病学会(AASLD)、美国胃肠病学院(ACG)和美国胃肠病协会(AGA)在今年 6 月的 *Hepatology* 杂志上发布了最新一版的《非酒精性脂肪肝病诊断与治疗实践指南》(The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Practice Guideline),提出了关于非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)诊断、治疗和预防方面共 45 条推荐意见,并简要介绍了 NAFLD 人群发生率和自然史,以及儿童患者相关指导。

推荐意见的强度(strength)分为“强(1)”和“弱(2)”两级,证据质量(quality)分为“高(A)”、“中(B)”和“低(C)”三个等级。

### 一、定义

NAFLD 诊断的两个基本条件为:(1)影像学或组织学表明有肝脂肪变性的证据;(2)除外其他导致肝内继发性脂肪堆积的原因(见表 1)。NAFLD 从组织学上可分为非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)两类:NAFL 存在肝内脂肪变性,但无肝细胞损伤(气球样变);NASH 则在肝内脂肪变性的基础上发生了肝细胞炎症(气球样变),可能存在纤维化。

表 1 导致肝内继发性脂肪堆积的常见原因

大泡脂肪变性 (macrovesicular steatosis)	微泡脂肪变性 (microvesicular steatosis)
大量酒精摄入	Reye 综合征
丙型肝炎病毒(基因 3 型)	药物(如丙戊酸、抗反转录病毒药物)
Wilson 病	妊娠急性脂肪肝
脂肪代谢障碍	HELLP(溶血-肝酶升高-血小板减少)综合征
饥饿	遗传代谢异常(如卵磷脂缺乏、Wolman 病)
胃肠外营养	
乏脂蛋白血症	
药物(如胺碘酮、甲氨蝶呤、类固醇等)	

### 二、流行病学特征

鉴于各研究人群、定义差异,所报道的一般人群 NAFLD 发生率从 6.3%到 33%不等,平均值为 20%;另一方面,NASH

的发生率相对较低,约为 3%~5%。NAFLD 的危险因素参见表 2。

年龄、性别和种族也在一定程度上影响 NAFLD 的发生率,高龄、男性、拉丁裔是 NAFLD 相对高发人群。

表 2 NAFLD 危险因素一览表

已确认的危险因素	可能的危险因素
肥胖	多囊卵巢综合征
2 型糖尿病	甲状腺功能减退
血脂异常	阻塞性睡眠呼吸暂停
代谢综合征	垂体功能减退
	性腺功能减退
	胰-十二指肠切除

注:“代谢综合征”的定义满足如下 3 条及以上者:(1)男性腰围超过 102 cm 或女性腰围超过 88 cm;(2)甘油三酯水平  $\geq 150$  mg/dL;(3)高密度脂蛋白胆固醇在男性低于 40 mg/dL 或在女性低于 50 mg/dL;(4)收缩压  $\geq 130$  mmHg 或舒张压  $\geq 85$  mmHg;(5)空腹血糖  $\geq 110$  mg/dL。

### 三、自然史

单纯性的肝脂肪变性组织学极少进展,或进展非常缓慢;而 NASH 则往往可能进展至肝硬化。一般认为:(1)NAFLD 患者的病死率高于对照组;(2)NAFLD 的最常见病死原因是心血管疾病;(3)NASH 患者的肝病相关病死率上升。如果 NAFLD 进展至纤维化乃至肝硬化阶段,发生肝癌的危险性将会上升,其总体生存率类似于丙型肝炎肝硬化患者。

### 四、诊断相关的推荐意见

(一)“大量饮酒”的定义 推荐意见 1:对于怀疑为 NAFLD 的患者,“大量饮酒”的定义为:男性近期饮酒每周超过 21 次,女性近期饮酒每周超过 14 次(2,C)。

(二)偶然发现的肝脂肪变性评估 推荐意见 2:如果影像学检查发现有肝脂肪变性,且患者有症状、肝病体征或者肝生化指标异常,则应列入 NAFLD 疑似病例进行系统评估(1,A)。

推荐意见 3:如果影像学检查发现有肝脂肪变性,而患者缺乏相应症状和肝病体征,肝生化指标正常,则应查明其是否存在代谢性危险因素(肥胖、糖耐量异常、血脂异常)或继发性肝脂肪堆积原因(如大量饮酒、药物)等(1,A)。

推荐意见 4:无症状且肝生化指标正常的影像学肝脂肪变性患者,不推荐进行肝活检(1,B)。

作者单位:100039 解放军第三〇二医院感染性疾病诊疗中心(汤勃),信息中心(陈玉琪);第三军医大学西南医院全军感染病研究所(王宇明)  
通信作者:王宇明,Email: wym417@163.com

(三)相关筛查 推荐意见 5:在基层诊所治疗的成人患者,以及在糖尿病或肥胖门诊治疗的高危人群,由于诊断检测和治疗手段尚不明确,加上缺乏筛查的远期获益及成本效益评估,因此不建议进行常规 NAFLD 筛查(1,B)。

推荐意见 6:不推荐对 NAFLD 患者家族成员进行系统筛查(1,B)。

(四)诊断 NAFLD 的诊断必须同时具备如下 4 个条件:(1)影像学或组织学证实存在肝脂肪变性;(2)无大量饮酒史;(3)除外其他继发性肝脂肪变性原因(见表 1);(4)除外其他同时存在的慢性肝病(如血色病、自身免疫性肝炎、慢性病毒性肝炎等)。

推荐意见 7:评估 NAFLD 疑似病例时,须除外其他继发性肝脂肪变性原因及其他同时存在的慢性肝病(1,A)。

推荐意见 8:血清铁蛋白和铁离子持续增高,特别是存在 C282Y HFE 纯合子/杂合子变异时,应考虑进行肝活检(1,B)。

推荐意见 9:高效价自身抗体和提示自身免疫性肝病的指标(高转氨酶、高球蛋白)同时存在的话,应就自身免疫性肝病进行系统诊治(1,B)。

(五)NAFLD 相关脂肪性肝炎和重度纤维化的非侵入性检测 如前所述,NAFLD 两种类型的预后有很大不同,NAFLD 通常为良性病变,而 NASH 则可能进展为肝硬化、肝衰竭或肝癌。肝活检往往被认为是判断肝炎和肝纤维化的金标准,但其成本、取样误差和组织损伤限制了该方法的广泛使用。目前研究较广泛的非侵入性 NAFLD 纤维化评估方法主要有 NAFLD 纤维化积分(Fibrosis Score)、增强肝纤维化(Enhanced Liver Fibrosis)和瞬时弹性检查(transient elastography)。其中 NAFLD Fibrosis Score 主要基于 6 个变量计算得分:年龄、BMI、高血糖、血小板计数、白蛋白、AST/ALT 比值(参见 <http://naflscore.com>),其阳性诊断的敏感性 67%,特异性可达 97%。

推荐意见 10:伴代谢综合征的 NAFLD 患者往往有脂肪性肝炎,因此有必要进行肝活检(1,B)。

推荐意见 11:NAFLD Fibrosis Score 有助于临床医师判断 NAFLD 患者是否为桥接纤维化和/或肝硬化高风险人群(1,B)。

推荐意见 12:虽然血清/血浆细胞角蛋白 18(cytokeratin-18,CK18)是很有希望的脂肪性肝炎标志物,但目前尚未成熟到常规临床检测的程度(1,B)。

(六)NAFLD 患者肝活检时机 推荐意见 13: NAFLD 患者有脂肪性肝炎或重度纤维化风险时,应考虑行肝活检(1,B)。

推荐意见 14:是否伴代谢综合征以及 NAFLD Fibrosis Score 有助于鉴别脂肪性肝炎或重度纤维化高风险人群(1,B)。

推荐意见 15:存在继发性肝脂肪变性病因且慢性肝病难以用常规手段除外时,应考虑肝活检(1,B)。

#### 五、治疗和管理相关推荐意见

NAFLD 患者治疗时应同时考虑肝病以及相关的代谢紊乱如肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病等,治疗的主要对

象应是 NASH。

(一)生活方式干预 推荐意见 16:减轻体质量通常可以减少肝脂肪变性,增加运动和/或减少热量摄入均可(1,A)。

推荐意见 17:改善肝脂肪变性至少需要减轻体质量 3%~5%,而改善肝细胞坏死性炎症则需要减轻更多体质量(不超过 10%)(1,B)。

推荐意见 18:单纯进行运动可能减轻 NAFLD 患者的肝脂肪变性,但对于其他方面的肝组织学改善尚不清楚(1,B)。

#### (二)胰岛素增敏剂

1.二甲双胍(metformin) 推荐意见 19:使用二甲双胍对于肝组织学无显著益处,因此不推荐作为成人 NASH 患者的特异性治疗措施(1,A)。

2.噻唑烷二酮类(thiazolidinediones) 推荐意见 20:吡格列酮可用于治疗肝活检证实的 NASH 患者。但需要注意的是,参加该药临床试验的大部分患者并非糖尿病患者。NASH 患者应用吡格列酮的长期安全性和有效性尚未明确(1,B)。

#### (三)维生素 E(vitamin E)

推荐意见 21:肝活检证实的非糖尿病成人 NASH 患者每日服用 800 IU 维生素 E 能够改善肝组织学,可作为此类患者的一线治疗用药(1,B)。

推荐意见 22:除非有进一步的证据,维生素 E 不推荐用于合并糖尿病的 NASH 患者、未行肝活检的 NAFLD 患者、已进展至肝硬化的 NASH 患者和病因不明的肝硬化患者(1,C)。

(四)熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid), $\omega$ -3 脂肪酸(Omega-3 fatty acids)等

推荐意见 23:熊去氧胆酸不推荐用于治疗 NAFLD 或 NASH 患者(1,B)。

推荐意见 24:尚无足够理由推荐  $\omega$ -3 脂肪酸用于 NAFLD 或 NASH 患者特异性治疗,但对于伴有高甘油三酯血症的 NAFLD 患者,可以考虑作为一线用药(1,B)。

#### (五)减肥手术

推荐意见 25:具备适应证的 NAFLD 或 NASH 肥胖患者,前肠减肥手术(Foregut bariatric surgery)并非禁忌(明确肝硬化的患者除外)(1,A)。

推荐意见 26:对 NAFLD 导致肝硬化的肥胖患者,手术类型、安全性和有效性尚不明确(1,B)。

推荐意见 27:前肠减肥手术作为 NASH 患者特异性治疗选项,尚不成熟(1,B)。

#### (六)饮酒相关问题

美国国立酗酒和酒精依赖研究所(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)定义的“大量饮酒”为:男性 1 d 内饮酒 4 次以上或每周饮酒 14 次以上;女性 1 d 内饮酒 3 次以上或每周饮酒 7 次以上。

推荐意见 28:NAFLD 患者不应大量饮酒(1,B)。

推荐意见 29:NAFLD 患者少量饮酒的效应尚不明确(1,B)。

#### (七)他汀类药物

推荐意见 30: 尚无足够证据表明他汀类药物会增加 NAFLD/NASH 患者药物性肝损伤风险, 因此可用于治疗 NAFLD/NASH 患者的血脂异常(1, B)。

推荐意见 31: 除非有随机临床试验以组织学终点证明他汀类的有效性, 否则不应用于 NASH 的一线治疗(1, B)。

#### (八) 伴有其他慢性肝病的 NAFLD 患者

推荐意见 32: 如果慢性肝病患者存在明显脂肪变性和脂肪性肝炎, 应追溯其代谢风险因素和继发性肝脂肪变性的病因(1, B)。

推荐意见 33: 患有其他类型慢性肝病的 NAFLD/NASH 患者, 尚无证据表明维生素 E 或吡格列酮能够改善其肝病(1, B)。

#### (九) 其他相关的推荐意见

推荐意见 34: 据 AASLD/ACG 实践指南, NASH 肝硬化患者应进行食管胃底静脉曲张筛查(1, B)。

推荐意见 35: 据 AASLD/ACG 实践指南, NASH 肝硬化患者应进行肝癌筛查(1, B)。

推荐意见 36: 目前证据不支持对 NAFLD/NASH 患者进行反复肝活检(2, C)。

#### 六、儿童与青少年 NAFLD 相关建议

儿童期已发生 NAFLD 的成人患者较易早期出现严重并发症, NAFLD 的发生可早至 2 岁, 而 NASH 相关肝硬化可早至 8 岁。因此, 不应忽视儿童/青少年肝脂肪变性问题。一项以肝活检为检测手段的研究表明, 2~19 岁人群中 NAFLD 的发生率高达 9.6%。

##### (一) 儿童期诊断

推荐意见 37: 幼年或者体质量不超标的脂肪肝儿童, 除了成人肝脂肪变性相关病因外, 应接受单基因遗传慢性肝病筛查, 例如脂肪酸氧化缺陷、溶酶体储积病和过氧化酶异常等(2, C)。

推荐意见 38: NAFLD 儿童常有低水平的血清自身抗体,

但如效价较高, 特别是伴随血清转氨酶和球蛋白异常增高, 应当考虑肝活检以除外自身免疫性肝炎(2, B)。

推荐意见 39: 由于目前缺乏足够证据, 尚不能正式推荐在超重或者肥胖儿童中开展 NAFLD 筛查; 有专家委员会建议每年 2 次在上述人群中检测肝酶以监测肝病发生(1, B)。

##### (二) 疑似 NAFLD 儿童患者的肝活检时机

推荐意见 40: 在诊断不清、多病因可能和肝毒性药物治疗前, 应对疑似 NAFLD 儿童患者进行肝活检(1, B)。

推荐意见 41: 儿童期 NASH 治疗开始前, 应当有确凿的肝活检证据(2, C)。

##### (三) 儿童 NAFLD 组织学

儿童 NAFLD 肝组织除具有成人肝细胞损伤的病理学特征外, 还有相对独特的微泡样肝细胞脂肪变性、汇管区炎症和纤维化, 而往往缺乏肝细胞气球样变。

推荐意见 42: 病理医师在阅读儿童 NAFLD 肝病理标本时, 应注意到其独特的病理学特征(1, B)。

##### (四) 儿童患者治疗

儿童患者治疗目的在于改善生活质量、降低长期心血管和肝脏相关的发病率、病死率。

推荐意见 43: 彻底改变生活方式、降低体质量, 能有效改善儿童患者的肝酶指标和肝组织学, 应作为一线治疗措施(2, B)。

推荐意见 44: 每日 2 次 500 mg 的二甲双胍无益于儿童患者, 不应使用; 而更高剂量的二甲双胍能否获益尚不得而知(1, B)。

推荐意见 45: 肝活检证实的儿童 NASH 患者每日 800 IU 维生素 E 能够改善组织学, 但在临床推广之前还需进一步研究(1, B)。

(主要信息来源: *Hepatology* 2012 年第 55 卷第 6 期)

(收稿日期: 2012-07-02)

(本文编辑: 石永党)

## 肝细胞癌的分子诊断和治疗

邱双健

虽然肝细胞癌(HCC)的诊断和治疗均取得巨大进步, 但其准确的肿瘤生物学仍然知之甚少, 从而整体上限制了患者的预后。对分子机制的详细分析和特征鉴定以及因此对应的预后特征而进行的个体化预测既会彻底改变 HCC 的诊断和治疗, 也是现代个体化用药的重要目标。近年来, 肿瘤全基因组和转录组以及表观基因的系统分析方法在转化研究中已成为

能够承受的研究手段。这包括运用芯片技术的同时分析成千上万的分子靶点以及新一代的测序技术。虽然目前对肝细胞癌的诊断和分类还是依赖于肿瘤切片的组织学检查, 但这些技术对于推动当前肝癌形成的认知, 补充一整套以芯片为辅的病理学中的诊断分类, 以及合理化个体用药选择, 均显示出巨大前景。本篇综述旨在总结用于肝癌形成的系统生物学方法的

作者单位: 200032 复旦大学附属中山医院