

非酒精性脂肪性肝病诊治进展

范竹萍



作者简介: 范竹萍, 1989年毕业于上海第二医科大学, 现任上海交通大学医学院附属仁济医院健康保健中心主任, 消化内科主任医师, 教授、硕士生导师。兼任世界胃肠病学会会员, 中国药理学会会员, 北京市自然科学基金评审专家; 上海市临床流行病学专科委员会秘书兼委员, 上海市中西医结合学会肝病专业委员会委员, 上海市健康管理学会委员, 上海市脂肪性肝病诊治中心副主任, 上海交通大学医学院附属仁济医院临床医学院循证医学教研室主任。并担任《中华健康管理学杂志》、《胃肠病学》、《国际消化病杂志》、《肝脏》、《J Digestive Disease》、《世界临床药物》等杂志编委。一直致力于消化系统特别是肝胆疾病的临床及科研, 主要包括慢性病毒性肝炎的抗病毒治疗、脂肪性肝病和肝纤维化的诊治及肝硬化并发症和肝癌的介入治疗等, 在脂肪性肝病以及代谢相关肝病的诊治方面有较深研究。承担并完成上海市卫生局和浦东科委资助课题数项, 培养硕、博士研究生 18 名, 发表论文 100 余篇, 参编著作 10 余部。2009 年起担任中华医学会继续教育项目“非病毒性肝病诊治关键技术”负责人并成功主办“2012 仁济肝病高峰论坛”。

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2012.05.001

随着全球经济的发展和人民生活水平的提高, 由不良生活方式导致的慢性非传染性疾病已取代传染性疾病, 成为危害人们健康的重大公共卫生问题。肥胖相关的代谢综合征显著增加了心血管事件的发生率和死亡率。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是代谢综合征在肝脏的表现, 可以表现为单纯的脂肪肝 (NAFL), 也可表现为进展性的脂肪性肝炎 (NASH), 甚至为 NASH 相关肝硬化。虽然 NAFLD 病因和发病机制比较复杂, 尚未完全明了, 但全球有关 NAFLD 的研究不断深入, 加深了对 NAFLD 的认识。近年来世界各国出台和更新了不少 NAFLD 的诊治指南, 使 NAFLD 的研究和诊治日趋规范。美国、英国、意大利和中国关于 NAFLD 都有相应的指南推荐, 特别是 2010 年中国的 NAFLD 诊治指南和最新的由美国肝病学会 (AASLD)、美国胃肠病学院 (ACG) 和美国胃肠病学会 (AGA) 共同起草的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(全文在线发表于 2012 年 4 月 6 日 *Hepatology* 杂志), 旨在协助内科医师和预防保健人员诊断及防治 NAFLD。

笔者认为, 虽然有许多机制参与了 NAFLD 的发病, 但是, 对于临床医生来说, 最重要的莫过于正确识别出进展性 NAFLD, 并及时进行干预, 改善最

终结局, 即减少心血管事件和终末期肝病的发生。对于 NAFLD 来说, NASH 是其进展性肝病。鉴于代谢综合征可预测 NAFLD 患者存在 NASH, 美国指南推荐合并代谢综合征的 NAFLD 患者要进行肝活检组织学检查。NAFLD 纤维化积分可用于判断 NAFLD 患者是否可能存在桥接纤维化和/或肝硬化。尽管血清 (浆) 细胞角蛋白-18 (CK-18) 有望成为诊断 NASH 的生物标志物, 但现尚不适宜将其推荐用于临床常规检测。合并代谢综合征以及 NAFLD 纤维化评分可用于明确 NASH 和进展期肝纤维化的高危人群。对于可能存在 NASH 和进展期肝纤维化的 NAFLD 患者, 以及无创措施难以排除肝脂肪变的其他病因或判断是否并存其他慢性肝病时, 推荐肝活检组织学检查。

关于 NAFLD 的治疗, 与许多指南相同, 美国指南首先推荐生活方式的改变。伴或不伴体育锻炼的低热量饮食减轻体重, 通常可以减少肝脏脂肪沉积。体重下降 3%~5% 以上就可减轻肝脂肪变, 但只有高达 10% 的体重下降才能改善肝脏炎性坏死程度。单纯通过体育锻炼只能减轻 NAFLD 成人的肝脂肪变, 对其他肝组织学指标的改善作用尚待明确。药物治疗方面, 明确不推荐二甲双胍和熊去氧胆酸用于 NASH 患者肝病的治疗。匹格列酮可推荐用于肝活检证实的 NASH 患者肝病的治疗, 目前主要用于无糖尿病的 NASH 患者, 且其长期疗效及安全性还需明确。维生素 E (α -生育酚, 800 IU/d)

能改善无糖尿病的成年 NASH 患者的肝组织学损伤,推荐维生素 E 为成年无糖尿病的 NASH 患者的首选用药。暂不推荐维生素 E 治疗合并糖尿病的 NASH、没有肝活检资料的 NAFLD、NASH 肝硬化或隐性肝硬化。目前尚无足够依据推荐 omega-3 脂肪酸和他汀治疗 NAFLD 或 NASH,但其可作为治疗 NAFLD 患者高三酰甘油血症和高胆固醇血症的首选药物。减肥手术也是肥胖伴 NAFLD 或 NASH 的适应证,但目前尚不推荐其作为 NASH 患者治疗的标准方法。对于各方面条件都符合减肥手术的 NAFLD 肝硬化患者,其减肥手术的类型、安全性和疗效尚待明确。

需要明确的是,NAFLD 治疗的首要目标为控制代谢紊乱,防治糖尿病和心脑血管疾病;次要目标为减少肝脏脂质沉积,避免症状性胆石症的发生;保肝药物辅助阻止肝病进展。所以不主张刻意的降酶治疗,而且转氨酶下降至正常并不意味着 NAFLD 治疗的结束。

有关 NAFLD 的研究进展,热点主要体现在以下几方面。

(1)大量流行病学资料证实,NAFLD,特别是 NASH,增加了颈动脉内、中膜厚度,增加心血管事件的发生概率。甚至有学者认为,NASH 具有预测心血管事件的作用。故 NAFLD 的治疗效果应该综合评估,除了观察肝功能生化指标、肝脏影像学甚至肝活检改变外,还需关注 BMI、腰围、血压、血糖、血脂等指标。远期可能还需比较治疗后肝硬化/肝癌以及糖尿病、心脑血管事件和代谢综合征相关肿瘤是否减少。包括生活方式调整在内的综合治疗是 NAFLD 治疗的基础,人们需要具有循证医学证据的治疗方法,即使是饮食控制和运动,也必须有依据。本期杂志中一篇综述总结了运动类型对代谢综合征相关的 NAFLD 的治疗作用,为 NAFLD

的运动疗法提供了新的方向。

(2)由于 NASH 是 NAFLD 的进展形式,故许多研究集中在寻找炎症反应“扳机点”的工作中。由本研究小组撰写的关于“去泛素化酶 A20 调控 NF- κ B 信号通路的研究进展”一文,阐述了锌指蛋白 A20 作为炎症反应的内源性调控蛋白和组织细胞保护性蛋白,它通过可逆的去泛素化下调活化的 NF- κ B 通路,从而维持免疫稳态,控制炎症反应。A20 去泛素化酶是 NF- κ B 信号通路的关键负性调节因子,在维持免疫稳态和下调炎症反应时至关重要,可能为今后 NAFLD 治疗提供新的靶点(该文也将在本刊发表)。

(3)NASH 的炎症反应来源于多重打击,如肠道来源的内毒素可促进肝内炎症反应,Toll 样受体和肠上皮细胞的完整性影响肝内炎症反应;脂肪组织作为内分泌组织,可分泌细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等和脂肪因子如瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)和抵抗素等,可加重肝内炎症反应;内质网应激(ERS)是真核生物细胞应激的重要机制,持续或严重的内质网应激与多种代谢性疾病的发生相关。内质网应激经 PERK、IRE-1 α 及 ATF-6 α 等多种信号通路介导发生的炎症反应,参与 NAFLD 胰岛素抵抗形成及进展至 NASH、纤维化等过程。通过调控内质网应激相关炎症反应可能为防治 NAFLD 提供了一条新的途径。

(4)基因多态性参与了 NAFLD 的发病。

综上所述,NAFLD 发病机制复杂,远非一种理论可以解释,还有很长的路要走。NAFLD 的治疗目前还没有理想的方法,还需要大量的临床研究来确定有效的方法。

(收稿日期:2012-09-09)

(本文编辑:王立明)

《国际消化病杂志》(双月刊)征订启事

《国际消化病杂志》是由上海市卫生局主管,上海市医学科学技术情报研究所主办的国家级学术期刊。自 1963 年创刊以来,相继入选中国学术期刊统计源期刊、中国期刊全文数据库收录期刊、美国化学文摘(CA)、波兰哥白尼索引(IC)、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)等国内外知名数据库。

本刊为消化系疾病专业性刊物,及时介绍国内外有关消化系专业的最新进展、新动态、新技术和新成就,基础研究和临床并重,学术内容涵盖消化系疾病各领域。本刊栏目丰富,包括论著、综述、述评、临床研究、病例报告、文摘等。

本刊单价为 9 元,全年定价 ¥54 元(邮发代号:4-299)。热忱欢迎本学科及相关学科的临床、教学及科研工作者投稿和订阅本刊。

本刊联系地址:200031 上海市建国西路 602 号《国际消化病杂志》编辑部

Tel:021-33262058

Email:xiaohuafence@sina.com.cn