

# 非肥胖型非酒精性脂肪性肝病的特点及其研究进展

胡平方 谢渭芬

**【摘要】** 随着人们生活方式的改变及肥胖的流行,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率呈持续升高趋势。根据体质指数(BMI),NAFLD 可分为肥胖型 NAFLD 和非肥胖型 NAFLD。与肥胖型 NAFLD 患者相比,非肥胖型 NAFLD 患者虽缺乏肥胖表型,但同样存在代谢紊乱,其发生代谢性疾病和心血管疾病的风险甚至更大。该文就非肥胖型 NAFLD 的特点及其研究进展作一综述。

**【关键词】** 非酒精性脂肪性肝病;非肥胖型;瘦型;代谢综合征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.002

随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率日益升高,欧美国家的患病率为 20%~30%<sup>[1-2]</sup>,中国的 NAFLD 患病率在 10 年间从 15%上升至 25%<sup>[3-4]</sup>。随着肥胖的流行,NAFLD 的患病率还将进一步升高<sup>[5]</sup>。以往总是将 NAFLD 与肥胖紧密联系在一起,但有研究发现并非所有肥胖者都会发生 NAFLD,反之,也并非所有 NAFLD 患者都有肥胖。近年来研究还指出,非肥胖型 NAFLD 患者比肥胖人群患代谢性疾病、心血管疾病的风险更大<sup>[6-7]</sup>。非肥胖型 NAFLD 引起了国内外学者的广泛关注,本文就其研究进展作一综述。

## 1 非肥胖型 NAFLD 的定义及其流行病学

非肥胖型 NAFLD 患者缺乏肥胖表型,根据体质量为超重或是在正常范围内,非肥胖型 NAFLD 可分为超重型 NAFLD 和瘦型 NAFLD。目前国际上仍以体质指数(BMI)作为衡量成人肥胖的重要标准。由于东西方人种的差异,诊断肥胖的阈值有所不同<sup>[8]</sup>。西方国家定义 BMI $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖,25 kg/m<sup>2</sup> $\leq$ BMI $< 30$  kg/m<sup>2</sup> 为超重,18.5 kg/m<sup>2</sup> $\leq$ BMI $< 25$  kg/m<sup>2</sup> 为正常体质量;而亚太地区则定义 BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖,23 kg/m<sup>2</sup> $\leq$ BMI $< 25$  kg/m<sup>2</sup> 为超重,18.5 kg/m<sup>2</sup> $\leq$ BMI $< 23$  kg/m<sup>2</sup> 为正常体质量。《中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)》中定义 BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖,

24 kg/m<sup>2</sup> $\leq$ BMI $< 28$  kg/m<sup>2</sup> 为超重,18.5 kg/m<sup>2</sup> $\leq$ BMI $< 24$  kg/m<sup>2</sup> 为正常体质量<sup>[9]</sup>。

不同国家报道的非肥胖型 NAFLD 的患病率差异较大<sup>[7]</sup>。2002 年日本研究报道瘦型 NAFLD 的患病率为 4.1%<sup>[10]</sup>。韩国研究报道瘦型 NAFLD 的患病率为 16.0%,超重型 NAFLD 的患病率为 45.0%,肥胖型 NAFLD 的患病率为 50.1%<sup>[11-12]</sup>。一项中国哈尔滨的研究报道瘦型 NAFLD 患病率为 18.33%,而超重/肥胖型 NAFLD 患病率则高达 72.9%<sup>[13]</sup>。在中国香港非肥胖型 NAFLD 患病率为 19.3%<sup>[14]</sup>。印度孟加拉农村的 NAFLD 患病率仅为 8.7%,而 75%患者的 BMI 在正常范围内<sup>[15]</sup>。伊朗首都德黑兰的非肥胖型 NAFLD 患病率为 17.52%<sup>[16]</sup>。相比之下,西方国家瘦型 NAFLD 患病率相对较低,一项针对奥地利萨尔茨堡高加索白人的研究报道瘦型 NAFLD 的患病率仅为 2.2%<sup>[17]</sup>。

目前有关非肥胖型 NAFLD 发病率的研究较少。一项中国浙江随访 5 年的研究结果显示,基线状态非肥胖型 NAFLD 的患病率为 7.27%,5 年随访期内 NAFLD 的新发病率为 8.88%;基线状态 BMI 越高,随访发生 NAFLD 的概率越高;NAFLD 的发生与年龄、性别、BMI、腰围、三酰甘油、高密度脂蛋白、尿酸、血红蛋白、血小板计数相关<sup>[18]</sup>。

## 2 非肥胖型 NAFLD 的临床特点

非肥胖型 NAFLD 和肥胖型 NAFLD 均存在代谢紊乱<sup>[19]</sup>。虽然非肥胖型 NAFLD 患者的 BMI 未达到肥胖标准,但其腰围、BMI、体脂含量等指标均

较正常体质量的健康人高,肝功能指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(AKP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)及三酰甘油、高密度脂蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等的水平介于正常体质量的健康人与肥胖患者之间<sup>[12,17]</sup>。有研究甚至发现瘦型 NAFLD 患者的糖耐量结果与肥胖型 NAFLD 患者相近<sup>[17]</sup>。此外,非肥胖型 NAFLD 是慢性隐源性肝病的主要原因,占慢性隐源性肝病病因的 38%<sup>[20]</sup>。

在肝脏组织病理学方面,瘦型 NAFLD 患者的肝细胞脂肪变性、肝脏炎性反应活动度及纤维化程度均明显轻于超重/肥胖型 NAFLD 患者<sup>[21]</sup>。20% 的瘦型 NAFLD 患者存在非酒精性脂肪性肝炎、评分 2 分及以上的肝纤维化<sup>[22]</sup>。Akyuz 等<sup>[23]</sup>的研究显示,与超重/肥胖型 NAFLD 患者相比,瘦型 NAFLD 患者的血红蛋白水平更高,且血红蛋白水平与肝脏纤维化程度独立相关。

### 3 非肥胖型 NAFLD 与代谢性疾病的关系

目前认为 NAFLD 与代谢综合征(MetS)之间互为因果,相互促进<sup>[24]</sup>。NAFLD 是代谢性疾病在肝脏的临床表现,被认为是 MetS 的先兆因子<sup>[25]</sup>。此外,NAFLD 的存在可预测包括 2 型糖尿病(DM)、心血管疾病及 MetS 的发生。对于非肥胖型 NAFLD,韩国学者 Sinn 等<sup>[11]</sup>的研究显示,在校正 MetS 的混杂因素后,非肥胖非糖尿病中年成人 NAFLD 的存在是胰岛素抵抗(IR)的独立危险因素。日本的一项纳入 14 093 人的大样本回顾性队列研究,平均随访 5.3 年,发现在体质量、代谢正常者中,伴有 NAFLD 者发生代谢异常的风险比没有 NAFLD 者高 1.49 倍<sup>[26]</sup>。此外,一项随访长达 10 年的回顾性队列研究结果显示,瘦型 NAFLD 患者发生 DM 的风险是正常体质量没有 NAFLD 者的 3.59 倍<sup>[27]</sup>。因此,目前研究结果表明非肥胖型患者 NAFLD 的存在是 DM、IR 及 MetS 的独立危险因素。

### 4 非肥胖型 NAFLD 的治疗

改变不良生活方式是目前 NAFLD 较有效的治疗方法<sup>[28-30]</sup>。减少体质量和腰围是治疗的关键,可以减少肝脏脂肪含量,这对所有 NAFLD 患者均有效<sup>[31]</sup>。研究发现,体质量减少 10% 及以上可使所有患者的脂肪肝活动度评分下降,90% 的患者脂肪性肝炎程度减轻,45% 的患者肝纤维化得到逆转<sup>[32]</sup>。由于瘦型 NAFLD 患者的 BMI 已在正常范围内,减少体质量对于这类患者是否有效曾存在争议。中

国香港一项纳入 154 例 NAFLD 患者的单盲随机对照研究结果表明,通过 12 个月的生活方式干预,肥胖型 NAFLD 患者与非肥胖型 NAFLD 患者的脂肪肝程度均明显减轻。对于非肥胖型 NAFLD 患者,50% 的患者通过减少 3%~5% 的体质量就能使脂肪肝程度明显减轻,而肥胖型 NAFLD 患者则需减少 7%~10% 的体质量才能达到相同效果<sup>[33]</sup>。因此,研究认为通过生活方式干预来减少体质量的治疗方法同样适用于非肥胖型 NAFLD 患者。

### 5 非肥胖型 NAFLD 的预后

非肥胖型 NAFLD 患者预后方面的相关研究较少。Leung 等<sup>[34]</sup>的一项前瞻性队列研究共纳入 307 例经肝穿刺活组织病理检查确诊的 NAFLD 患者,其中 72 例(23.5%)为非肥胖型 NAFLD。研究结果显示非肥胖型 NAFLD 患者的肝细胞脂肪变性程度、NAFLD 活动度评分及肝纤维化分级均较肥胖型 NAFLD 患者轻。随访 49 个月期间,6 例死亡,2 例发生原发性肝癌,1 例发生肝功能衰竭,均为肥胖型 NAFLD 患者。研究认为与肥胖型 NAFLD 患者相比,非肥胖型 NAFLD 患者的肝脏病理程度更轻,预后更好。然而,另一项平均随访时间长达 19.9 年的研究共纳入 646 例经肝穿刺活组织病理检查确诊的 NAFLD 患者,其中 19% 患者为正常体质量,52% 患者为超重,29% 患者为肥胖,结果显示与超重型 NAFLD 患者相比,瘦型 NAFLD 患者的病死率虽未升高,但发生严重肝病的风险增加了 2.69 倍<sup>[35]</sup>。因此,由于 NAFLD 患者起病隐匿且肝病进展缓慢,非肥胖型 NAFLD 患者与肥胖型 NAFLD 患者的远期预后比较尚需进一步研究证实。

### 6 总结与展望

在中国,非肥胖型 NAFLD 患者在 NAFLD 患者中占据相当比例,由于其缺乏肥胖表型故未引起重视。因此,明确非肥胖型 NAFLD 的高危人群至关重要。由于非肥胖型 NAFLD 患者和肥胖型 NAFLD 患者均存在糖脂代谢紊乱,因此当非肥胖者确诊 NAFLD 后,应常规筛查有无其他代谢性疾病。此外,NAFLD 起病隐匿且进展相对缓慢,下一步研究利用有创或无创的方法对非肥胖型 NAFLD 患者的远期预后进行危险分层显得尤为重要。目前改变生活方式、饮食结构及运动来减少体质量仍是非肥胖型 NAFLD 的有效治疗手段。

### 参 考 文 献

- 1 Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and

- management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- 2 Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2672-2682.
- 3 Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(3): 508-514.
- 4 Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 862-873.
- 5 Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11-20.
- 6 Kumar R, Mohan S. Non-alcoholic fatty liver disease in lean subjects: characteristics and implications [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(3): 216-223.
- 7 Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(4): 474-485.
- 8 WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. *Lancet*, 2004, 363(9403): 157-163.
- 9 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 525-540.
- 10 Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(10): 1098-1105.
- 11 Sinn DH, Gwak GY, Park HN, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(4): 561-567.
- 12 Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(12): 1852-1858.
- 13 Feng RN, Du SS, Wang C, et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 17932-17940.
- 14 Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(9): 1306-1314.
- 15 Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1593-1602.
- 16 Naderian M, Kolahdoozan S, Sharifi AS, et al. Assessment of lean patients with non-alcoholic fatty liver disease in a middle income country; prevalence and its association with metabolic disorders: a cross-sectional study[J]. *Arch Iran Med*, 2017, 20(4): 211-217.
- 17 Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1): 102-110.
- 18 Xu C, Yu C, Ma H, et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(8): 1299-1304.
- 19 Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(2): 85-95.
- 20 Vos B, Moreno C, Nagy N, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011, 74(3): 389-394.
- 21 Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: the significance of histological disease severity in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(1): 16-25.
- 22 Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, et al. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(10): 1604-1611. e1.
- 23 Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(3): 341-346.
- 24 Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(11): 901-910.
- 25 Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 181-190.
- 26 Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, et al. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals [J]. *Endocrine*, 2017, 57(1): 89-97.
- 27 Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals [J]. *Liver Int*, 2016, 36(2): 275-283.
- 28 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922.
- 29 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.
- 30 王玉娇, 卢畅, 姚定康. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(4): 233-236.

- [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(9): 1717-1726.
- 19 Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, et al. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(12): 2776-2781.
  - 20 Ashktorab H, Paydar M, Yazdi S, et al. BMI and the risk of colorectal adenoma in African-Americans[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(5): 1387-1391.
  - 21 Comstock SS, Hortos K, Kovan B, et al. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males; a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85939.
  - 22 Kim BC, Shin A, Hong CW, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome[J]. *Cancer Causes Control*, 2012; 23(5): 727-735.
  - 23 Oh JS, Kim HH, Hwang HS, et al. Comparison of blood leptin concentration and colonic mucosa leptin expression in colon adenoma patients and healthy control [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2014, 63(6): 354-360.
  - 24 Liu CS, Hsu HS, Li CI, et al. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 51.
  - 25 Yang W, Chang Y, Huang H, et al. Association between obesity, serum lipids, and colorectal polyps in old Chinese people[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 931084.
  - 26 Huang HE, Yang YC, Wu JS, et al. The relationship between different glycemic statuses and colon polyps in a Taiwanese population[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(7): 1145-1151.
  - 27 de Kort S, Bouwens MW, Weijenberg MP, et al. Significantly higher rates of multiple and proximally located adenomas among patients with diabetes mellitus: A cross-sectional population-based study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(3): 415-423.
  - 28 Lin CC, Huang KW, Luo JC, et al. Hypertension is an important predictor of recurrent colorectal adenoma after screening colonoscopy with adenoma polypectomy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(10): 508-512.
  - 29 Watanabe Y, Yamaji Y, Kobayashi Y, et al. Association between colorectal polyps and hypertension treatment[J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(11): 649-655.
  - 30 刘中辉, 吴晓滨, 陈泓磊, 等. 结肠黑变病对结肠息肉的影响[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2016, 5(3): 249-253.
  - 31 Blackett JW, Rosenberg R, Mahadev S, et al. Adenoma detection is increased in the setting of melanosis Coli[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(4): 313-318.

(收稿日期:2018-08-20)

(本文编辑:林磊)

(上接第 384 页)

- 31 Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 86-98.
- 32 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 367-378. e5; quiz e14-e15.
- 33 Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1349-1356.
- 34 Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 54-64.
- 35 Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study [J]. *Hepatol Commun*, 2017, 2(1): 48-57.

(收稿日期:2018-11-30)

(本文编辑:林磊)