

非酒精性脂肪性肝病的规范化管理*

顾 荣, 芮法娟, 倪文婧, 陈倩倩, 吴超, 施军平, 李 婕

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 多学科诊疗; 慢病管理

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.04.001

Chronic disease management in patients with nonalcoholic fatty liver diseases Gu Qi, Rui Fajuan, Ni Qianqian, et al. Department of Infectious Diseases, Gulou Hospital, Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

【Key words】 Nonalcoholic fatty liver diseases; Multi-disciplinary team; Chronic disease management

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球慢性肝病的主要病因之一。目前, 全球 NAFLD 患病率约为 29.8%, 其中亚洲地区为 29.6%^[1,2]。NAFLD 疾病谱包括单纯性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH 相关肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。NAFLD 与肥胖、糖尿病、心血管疾病和代谢综合征等疾病密切相关。NAFLD 与这些代谢性疾病共病时, 往往会增加肝硬化、HCC, 甚至死亡的风险。目前, NAFLD 的治疗尚无正式批准的特效药, 而且由于 NAFLD 患者数量庞大, 合并共病等情况较复杂, 各个学科对于如何治疗和管理 NAFLD 的认知不一致, 因此在临床诊疗过程中存在指南依从性差, 诊疗不规范的情况。如何根据患者的不同情况, 实现对 NAFLD 的规范化、个体化诊疗和管理是临床上需要考虑的重要问题。因此, 对 NAFLD 患者进行分层、分级、多学科规范化的管理是预防 NAFLD 进展, 避免肝硬化和肝癌发生的重要措施。

1 NAFLD 的分层管理

肝纤维化是 NAFLD 患者疾病进展的主要表现

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 819705457/82170609); 山东省自然科学基金重点项目 (编号: ZR2020KH006); 济南市科技发展计划项目 (编号: 202019079)

作者单位: 210008 南京市 南京大学医学院附属鼓楼医院感染性疾病科 (顾荣, 芮法娟, 倪文婧, 陈倩倩, 吴超, 李婕); 杭州师范大学附属医院肝病科 (施军平)

第一作者: 顾荣, 男, 24 岁, 博士研究生。E-mail: 602022350060@smail.nju.edu.cn

通讯作者: 李婕, E-mail: lijier@sina.com

之一, 也是影响患者病情进展的重要因素。F4 期和 F3 期的 NAFLD 患者全因死亡风险比分别是 F0/F2 期患者的 3.9 和 1.9 倍^[3]。此外, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是 NAFLD 患者死亡最主要的原因^[4], 且与肥胖、2 型糖尿病、血脂异常等重要危险因素共同影响 NAFLD 的发生和进展。同时, NAFLD 也通过干扰葡萄糖和脂质代谢促进 2 型糖尿病和心血管疾病的发生和发展。研究证实, 合并高血压的 NAFLD 患者进展为肝硬化或 HCC 的风险增加 1.8 倍, 而合并高血压和糖尿病的 NAFLD 患者该风险则增加 2.6 倍^[5]。患有 NAFLD 和糖尿病的患者心血管疾病的风险是单纯糖尿病患者的 2.2 倍^[6]。因此, 根据患者不同的危险因素, 对其进行纤维化和心血管风险分层管理是 NAFLD 规范化管理的必要措施, 有利于对患者肝硬化、HCC 和心血管疾病发病风险的控制。

肝活检是判断 NAFLD 患者肝组织炎症及纤维化严重程度分期的金标准, 但由于肝活检属于有创操作, 限制其在临床上的广泛使用。因此, 临床上亟待开发无创的影像学和血清学标志物用于筛查管理, 主要包括无创肝纤维化检测 (non-invasive tests, NITs)、肝硬度测量 (liver stiffness measurement, LSM) 等^[7]。无创纤维化检测包括纤维化-4 指数 (fibrosis 4, FIB-4)、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数 (aspartate transaminase to platelet ratio index, APRI) 和 NAFLD 纤维化评分 (NAFLD fibrosis score, NFS) 等。FIB-4 评分是目前常用的无创纤维化检测方法, 是基于年龄、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、血小板计数 (platelet, PLT) 和丙

氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)水平得出的评分。FIB-4 评分对于晚期肝纤维化的诊断最为准确,并能对心血管疾病死亡率和全因死亡率进行预测。FIB-4>2.67 的 NAFLD 患者心血管相关死亡风险比可达 1.32,全因死亡风险比可达 1.38,肝病相关死亡率风险比则高达 42.45^[8]。瞬时弹性成像(vibration-controlled transient elastography, VCTE)是检测 LSM 的主要手段,对于排除中高风险肝纤维化较为灵敏。分别以 LSM=6.5 kPa 和 12.1 kPa 作为 F0/2 期与 F3 期及 F0/3 期与 F4 期截断点时,其诊断的灵敏度可达 90%^[9]。目前,已有研究提出 NAFLD 患者的肝纤维化风险的分层方法是:低风险(FIB-4<1.3 或 LSM<8 kPa 或肝活检纤维化分期为 F0/F2);中风险(FIB-4 为 1.3~2.67 和/或 LSM 为 8~12 kPa 且无法或不愿进行肝活检);高风险(FIB-4>2.67 或 LSM>12 kPa 或肝活检提示肝纤维化分期为 F2~F4)^[7]。医生可根据患者的不同风险分层对其进行对应的干预。对于低风险患者,主要采取生活方式干预,对于中高危患者则需在生活方式干预的同时进行药物治疗,并适当考虑手术治疗。

CVD 是 NAFLD 患者的常见并发症,常常引起患者的不良结局,是 NAFLD 患者重要的死亡原因。对于 NAFLD 患者,应当关注其 CVD 风险,控制血脂水平。2022 年,美国临床内分泌学协会和肝病研究协会发表的 NAFLD 临床实践指南提出,根据年龄>40 岁、糖尿病、高血压、家族性早发 CVD、低高密度脂蛋白胆固醇、高低密度脂蛋白、吸烟、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3 期或 4 期等主要危险因素,将 NAFLD 患者的 CVD 风险分为 3 层:高危:存在 2 种以上危险因素者 10 年内发生 CVD 风险为 10%~20%,糖尿病或慢性肾脏病 3 期及以上且无其他危险因素;极高危:已存在 CVD 或 10 年内 CVD 风险>20%,糖尿病且有 1 种以上危险因素,CKD3 期及以上,杂合子家族性高胆固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH);极端高危:进展期 CVD, CVD 合并糖尿病或 CKD3 期以上或家族性高胆固醇血症,家族性早发性 CVD(男性<55 岁,女性<65 岁)。并根据不同的风险分层,设立了相应的血脂管理目标^[10]。

2 NAFLD 的分级管理

由于 NAFLD 患者疾病进程的不同,所需要的疾病护理服务也不相同。大部分 NAFLD 患者可以在初级保健机构接受管理和治疗,并不需要专家主导

的干预措施管理。处于进展期肝纤维化的患者占患者总体约 5%,这部分患者需要肝病专家进行指导和管理。目前,我国大多数 NAFLD 患者仍处于 NAFL 阶段,但这些患者往往倾向于在当地医院专科进行就诊,造成了医疗资源的不合理分配,中高危患者得到的医疗服务不足。因此,根据患者不同的风险分层,对其进行分级管理,明确各级医疗机构应提供的医疗服务类型并指导患者接受相应的管理和治疗,是 NAFLD 疾病管理的重点任务。

目前,NAFLD 患者分级转诊还没有统一的标准和路径,但已有一些医疗中心提出了较为成熟的分级转诊路径。英国的诺丁汉(Nottingham)肝病分层路径是将就诊的 NAFLD 患者进行风险分层。当患者存在过量饮酒、转氨酶升高且 AST/ALT 比率>0.8、存在 NAFLD 风险[脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)] ≥ 60 且存在肥胖、2 型糖尿病或代谢综合征,或存在 NAFLD 的影像学证据)时,将推荐患者转诊至瞬时弹性成像(transient elastography, TE)诊所进行 TE 检查。对 LSM<8 kPa 的患者被认为低于转诊阈值,若仍有指征,建议在 5 年内再次进行 TE 检查。对于 LSM 在 8~14.9 kPa 之间的患者应考虑转诊至肝病科。对于 LSM ≥ 15 kPa 的患者,建议转诊至当地肝病医院。通过诺丁汉肝病分层途径,可以有效地增加严重肝病的检出。报道说该检测方法检测转诊患者的总数相对增加了 38.7%,而绝对数增加了 7.4%^[11]。对于没有条件开展 TE 检查的医疗中心,可以考虑根据无创纤维化检测指标进行分层管理。英国的 Camden 和 Islington NAFLD 管理途径以 FIB-4 评分和纤维化特异生物标志物(enhanced liver fibrosis panel, ELF)评分为基础,对于 FIB-4>3.25 或 FIB-4 不确定(1.30 \leq FIB-4<3.25)且 ELF 评分 ≥ 9.5 的患者转诊至二级保健中心,其余患者继续接受初级保健,包括心血管疾病和糖尿病的治疗,每年进行肝功能检查和 3~5 年后对晚期肝纤维化风险再评估。29.6% 通过该途径转诊至专科医院的 NAFLD 患者患有晚期肝纤维化,14.5% 患有肝硬化,而在引入该途径之前分别为 4.8% 和 3.6%,检出率增加了约 5 倍^[12]。

3 NAFLD 的多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)

通常,NAFLD 患者伴随有肥胖症、高甘油三酯血症、2 型糖尿病、高血压病等。与无 NAFLD 者相比,NAFLD 患者发生糖尿病的风险增加 2.2 倍^[13],

高血压的发病率增加 2 ~ 3 倍^[14,15]。因此,NAFLD 的管理需要肝病科、内分泌科、营养科、心脑血管科和减重外科等学科的共同参与。NAFLD 患者均可从 MDT 中获益,尤其是存在进展期肝纤维化的患者^[16]。因此,一旦确诊 NAFLD,均应进行多学科管理,控制 NAFLD 疾病的进展,防治 NAFLD 相关并发症的发生。对于 NAFLD 患者进行 MDT 管理时,首先应由肝病专家、内分泌专家和初级保健医生进行 NAFLD 的筛查和诊断并进行统一评估。然后,由肝病学家、病理学家、放射科医生和专业人员对其他疾病进行鉴别诊断。最后,由肝病专家、内分泌专家、心血管病专家、专业营养师和运动理疗师构成治疗 NAFLD 及其并发症的多学科工作小组,对 NAFLD 患者的生活饮食习惯、NAFLD 及其合并症的药物治疗进行综合管理^[16]。

不健康的饮食(高钠、高糖和高脂肪的摄入)和久坐与 NAFLD 的发展紧密相关。营养学家对 NAFLD 患者进行营养指导有利于其病情管理。研究发现,在 MDT 组,营养学家对 NAFLD 患者进行生活方式控制,以地中海饮食为基础,根据营养需求、饮食限制和患者饮食习惯制定个性化饮食计划,鼓励渐进式锻炼后,患者体质量和血清转氨酶下降。虽然发生下降的患者比例与仅接受肝病治疗的常规治疗组持平,但各指标下降的幅度显著大于常规治疗组。糖尿病的控制是 NAFLD 慢病管理中的重点。内分泌专家对 NAFLD 患者进行管理,包括引入新的降糖药物,调整降糖药物的剂量和/或添加降脂药物,可以有效地阻止 NAFLD 疾病进展。英国一项研究表明,通过对当地糖尿病门诊中 NAFLD 患者进行 MDT 管理,患者的体质量和体质指数(BMI)显著下降,其中糖尿病合并 NAFLD 患者下降最为明显。此外,NAFLD 患者血清 ALT、AST 和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase,GGT)水平有显著改善,41.2% NAFLD 患者在 MDT 管理后 ALT 恢复正常,66.7% 糖尿病合并 NAFLD 患者 ALT 恢复正常。NAFLD 患者往往也存在较高的心脑血管疾病发生风险。通常,NAFLD 患者存在脂质异常代谢,脂质异位堆积和脂质异常代谢后的有害代谢物以及相关炎症通路的激活最终将导致 NAFLD 和心脑血管疾病的发生和发展。英国牛津大学医院采取 MDT 门诊,联合心脑血管专家指导 NAFLD 患者使用抗高血压药和他汀类药物,帮助降低心血管病发生风险,有效对患者病情进行管理。对该 MDT 门诊 NAFLD 患者进行随访,血清中位 ALT 水平显著降低了 11 IU/

L,中位 AST 显著降低了 7 IU/L。中位 LSM 也显著降低了 1.3 kPa。

近年来,NAFLD 发病率逐年升高。作为目前尚无特效药物治疗的慢性病,临床上在予以药物对症治疗之外,更应重视对疾病的规范化管理。由于我国 NAFLD 患者数量较大,同时存在合并共病等复杂情况,各个学科对于如何治疗和管理 NAFLD 的认知不一致。因此,在治疗的过程中存在指南依从性差,诊疗不规范的问题。识别患者的风险分层,建立良好的转诊体系,进而选择对患者最适宜的治疗方法,同时整合和协调相关医疗服务工作,联合其他相关科室对患者进行综合服务,实现以患者为中心的诊疗体系,是 NAFLD 临床管理中值得重视的内容。

【参考文献】

- [1] Le M H, Yeo Y H, Li X, et al. 2019 global NAFLD prevalence: A systematic review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(12): 2809-17, e28.
- [2] Li J, Zou B, Yeo Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and Meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389-398.
- [3] Sanyal A J, van Natta M L, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med, 2021, 385(17): 1559-1569.
- [4] Adams L A, Aantee Q M, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. Gut, 2017, 66(6): 1138-1153.
- [5] Kanwal F, Kramer J R, Li L, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 2020, 71(3): 808-819.
- [6] Zhou Y Y, Zhou X D, Wu S J, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(6): 631-636.
- [7] Kanwal F, Shubrook J H, Adams L A, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1657-1669.
- [8] Unalp-Arida A, Ruhl C E. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. Hepatology, 2017, 66(1): 84-95.
- [9] Siddiqui M S, Vuppalaanchi R, van Natta M L, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(1): 156-163, e2.
- [10] Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocr Pract, 2022, 28(5): 528-562.

我国 NAFLD 慢病管理实践现状和建议

何方平

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病;慢病管理;肝脏脂肪变;IR

DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2023.04.002

Practice of chronic disease management: What we should do in patients with non-alcoholic fatty liver diseases *He Fangping. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Eighth Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China*

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver diseases; Chronic disease management; Hepatic steatosis; Insulin resistance

1 什么是管理非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的良好指标?

非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 发病机制的基本要素包括向肝脏输送营养与其利用和处置之间的不平衡以及脂肪组织代谢功能障碍。遗传、饮食、行为和环境因素的个体差异影响疾病进程,其中遗传因素作为内在原因的重要性不可忽视,而肠道菌群失调作为外在因素在 NAFLD 发生和治疗靶点方面值得临床医生高度重视。全身性代谢性炎症,尤其是由功能失调的脂肪组织引起的炎症,会导致疾病进展。在这里,功能失调的脂肪组织可以理解为内脏脂肪,肝细胞内甘油三酯的沉积也应该被包括在“功能受损的脂肪组织”范畴之内。肝内脂肪沉积与内脏脂肪沉积造成的代谢紊乱和诊疗策略是否存在差异,有价值的研究文献还有限。胰岛素抵抗 (IR) 在 NAFLD 发生发展过程中发挥作用,这是已经广为接

受的理念。改善 IR 在 NAFLD 慢病管理方面系居第一位的治疗目标。经典的 NAFLD 慢病管理往往借用了内分泌专业对 IR 的评估指标^[1,2],包括糖耐量、空腹血糖、糖化血红蛋白。在改善 IR 治疗方法上,强调了生活饮食干预和胰岛素增敏剂的应用。

不得不面对的现实问题在于,我国肝病医师多来自感染病专业,而我国非酒精性脂肪肝诊疗指南一直将改善 IR、减少心脑血管疾病和动脉硬化相关疾病作为 NAFLD 治疗的第一目标,将预防和减少肝脏炎症和阻断肝纤维化作为第二目标。我认为,这种调整既适应了 NAFLD 慢病管理的需要,同时也适应我国医疗体系中社区全科专业缺乏的现状,有利于促进我国肝病医师在 NAFLD 慢病管理过程中的作用。还需要更多关注 NAFLD 的肝外损害,包括众多的肝外恶性肿瘤和基于动脉粥样硬化的心脑血管疾病的转归,而非仅仅关注 NASH 及其肝纤维化。

作者单位:518033 广东省深圳市中山大学附属第八医院肝胆胰外科

第一作者:何方平,医学博士,主任医师。专业方向:消化肝病和脂肪肝防治。E-mail:hefp@sina.com

[11] Chalmers J, Wilkes E, Harris R, et al. The development and implementation of a commissioned pathway for the identification and stratification of liver disease in the community. *Frontline Gastroenterol*, 2020, 11(2): 86-92.

[12] Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2019, 71(2): 371-378.

[13] Mantovani A, Byrne C D, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*, 2018, 41(2): 372-382.

[14] Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, et al. Gamma-gluc-

tamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens*, 2017, 35(3): 493-500.

[15] Lau K, Lorbeer R, Haring R, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens*, 2010, 28(9): 1829-1835.

[16] Lazarus J V, Mark H E, Aantee Q M, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 60-78.

(收稿:2023-05-07)

(本文编辑:陈从新)