

· 专 论 ·

非酒精性脂肪性肝病

厉有名

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种病变主体在肝小叶以肝细胞脂肪变性和脂肪贮积为病理特征但无过量饮酒史的临床病理综合征。NAFLD表现不同程度的肝脏病变,从没有任何炎症的单纯脂肪肝至显著纤维化甚至肝硬化的严重炎症反应,主要包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化3种类型。

由于诊断标准以及检查对象、调查时间等因素不同,文献报道 NAFLD 的患病率及其病因构成比差异很大。各国一般人群的 NAFLD 患病率为 10%~24%,但在肥胖者中其患病率高达 57.5%~74%;一般儿童的 NAFLD 患病率为 2.6%,肥胖儿童则增至 22.5%~52.8%。近 15 年来,在美国和其他发达国家,由于各年龄组人群肥胖和糖尿病患者明显增多,非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患病率也在上升。美国和加拿大研究报告,在肝活检的病人中 NAFLD 的患病率为 7%~11%,但日本肝活检的病人中 NAFLD 患病率仅为 1.2%。国内范建高等对 265 例 B 超和(或)CT 诊断的脂肪肝患者进行临床病例分析,其中 NAFLD 占 92.8%,而酒精性的仅占 7.2%。笔者对杭州市机关事业单位人群体检发现,脂肪肝的患病率为 18.3%,其中 NAFLD 占 75.9%,提示我国不同区域、不同人群的 NAFLD 患病率存在一定的差异。

流行病学调查显示,NAFLD 最常见的危险因素是腹型肥胖、高脂血症、高血压、空腹高血糖、低高密度脂蛋白(HDL)水平等。其实,NAFLD 是代谢综合征的肝脏表现。胰岛素抵抗是与各种代谢症状相关的病理生理现象。在代谢症状的临床表现中,肥胖与 NAFLD 关系最密切。体重指数(BMI)>25kg/m²定义为肥胖。病人肥胖程度越严重,患脂肪肝的危险性越大,30%的肥胖者有脂肪肝,BMI>35 者超过 80%患有脂肪肝。若不考虑 BMI,躯干肥胖者有更高的脂肪肝发病率。其它与 NAFLD 相关的危险因素包括 2 型糖尿病、胃肠外营养、空回肠分流术后体重下降、使用某些药物(包括钙离子通道阻滞剂和胺碘酮)等。少数 NASH 患者不表现任何代谢综合征的特征,代谢综合征患者仅 25%患 NASH。因此,个体、环境和遗传因素对 NASH 的影响很重要。相关基因包括决定体型的 11-β 羟基类固醇脱氢酶 I 型基因、决定对胰岛素敏感度的基因如 PPAR-γ 基因、与肝脏储脂相关的基因(Apo-E)与脂肪酸氧化相关的基因如细胞色素 P450 系列、PPARα 基因、酰基-CoA 氧化酶等、细胞因子基因如 IL-4、TGF-β、IL-10、TNF-α 等、影响氧化应激的基因(HFE、TNF-α)编码与氧化应激反应相关蛋白的基因如 MnSOD、UCP-2 等。

NAFLD 的发病机制中目前最为成熟的是“二次打击”学说,这个模型认为肝细胞脂肪变是第一次打击,第二次打击导致肝细胞损伤和炎症反应。脂肪聚集的严重程度和肝星状细胞活化相关,因此,脂肪变本质上可能激活纤维生成。脂肪变使肝脏对二次打击更敏感。二次打击的因素包括氧化应激、几种不同的细胞因子、内毒素等。也有专家认为肥胖、胰岛素抵抗和 NASH 危险性之间的相互联系能从脂肪组织释放的游离脂肪酸增加来解释。

根据“二次打击”学说,“单纯”的脂肪变很少进展为 NASH,除非发生二次打击。然而,一旦发生 NASH,大多数病人发展成严重的纤维化和肝硬化(>25%)。而且,以前许多病因不明的肝硬化可用 NAFLD 来解释。最近国外的研究报告提示氨基转移酶水平正常的脂肪肝患者可能有炎症活动和纤维化征象,这导致对超声检查有脂肪变征象而 ALT 水平正常的脂肪变患者的预后判断造成困难。

影像学检查是诊断脂肪肝的主要方法,超声检查是诊断脂肪肝变敏感而非特异性的手段。CT 检查诊断脂肪肝特异性高,相对更敏感,同时价格也比较昂贵。但没有一种影像学手段能区别脂肪肝和脂肪性肝炎,也不能明确肝纤维化的分期。影像学检查可帮助诊断肝脂质浸润,但不能区别脂肪肝、脂肪性肝炎、伴肝纤维化的脂肪肝,因此,肝脏病理活检对 NAFLD 的诊断很有价值,在条件成熟的医院值得提倡。

中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会 2002 年提出了 NAFLD 的诊断标准,凡具备下列第 1~4 项和第 5 或第 6 项中任一项者即可诊断为非酒精性脂肪性肝病。(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量每周<40g;(2)除外病毒性肝炎、全胃肠外营养等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)除原发病临床表现外,可出现乏力、腹胀、肝区隐痛等症状,可伴肝脾肿大;(4)血清转氨酶可升高,并以 ALT 增高为主,常伴有 γ-谷氨酰转肽酶、甘油三酯等水平增高;(5)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准;(6)肝脏组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。并在此基础上制定了单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化等各类型的诊断标准。

治疗 NAFLD 的首要策略是调整饮食结构,纠正不良的生活习惯,加强运动锻炼,控制和减轻体重。虽然早期临床实验表明使用维生素 E 等抗氧化药物、胰岛素增敏剂和一些中药有一定疗效,但对大多数药物缺乏随机多中心临床验证,因此,对药物治疗的确切疗效有待进一步研究。总之,NAFLD 的治疗应针对病因,并根据病人的具体情况采取综合防治措施才能收效。