

doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2024.03.018

AGA 临床实践指南更新: 瘦型 NAFLD 的诊断和管理 (专家评议)

苏殷实 编译, 陈源文 审校

复旦大学附属华东医院消化内科, 上海 200040

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 被公认为是引发慢性肝病的一大主要病因, 其影响了超过 25% 的美国以及全世界人口。每 4 例 NAFLD 患者中就有 1 例患有非酒精性脂肪性肝炎, 其可以导致肝硬化、肝功能失代偿和肝细胞癌等并发症的发生, 从而与患病和死亡显著相关。尽管 NAFLD 主要存在于肥胖和 (或) 2 型糖尿病患者中, 但据估计有 7%~20% 的 NAFLD 患者为瘦人体质。在临床评估患有遗传性疾病、脂肪代谢障碍、药物源性脂肪肝和炎症性疾病等的瘦型 NAFLD 患者时, 临床医师所能参考的指导性意见十分有限。越来越多的研究数据为瘦型 NAFLD 患者的流行病学、疾病自然史、预后和死亡的特征提供了更为有力的证据。多项研究发现, 瘦型 NAFLD 患者的心血管疾病与肝脏疾病死亡率以及全因死亡率相较于无 NAFLD 的瘦人群体均有升高。本文作为美国胃肠病学会临床实践更新, 将提供“最佳实践建议”以通过循证医学途径来帮助临床医师对瘦型 NAFLD 进行诊断、分期和处理。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 指南; 诊断; 治疗; 适应证

中图分类号: R575

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2024)03-0324-08

收稿日期: 2023-01-31

AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review

SU Yinshi, CHEN Yuanwen

Department of Gastroenterology, East China Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is well recognized as a leading etiology for chronic liver disease, affecting >25% of the US and global populations. Up to 1 in 4 individuals with NAFLD have nonalcoholic steatohepatitis, which is associated with significant morbidity and mortality due to complications of liver cirrhosis, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma. Although NAFLD is observed predominantly in persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus, an estimated 7%–20% of individuals with NAFLD have lean body habitus. Limited guidance is available to clinicians on appropriate clinical evaluation in lean individuals with NAFLD, such as for inherited/genetic disorders, lipodystrophy, drug-induced NAFLD, and inflammatory disorders. Emerging data now provide more robust evidence to define the epidemiology, natural history, prognosis, and mortality of lean individuals with NAFLD. Multiple studies have found that NAFLD among lean individuals is associated with increased cardiovascular, liver, and all-cause mortality relative to those without NAFLD. This American Gastroenterological Association Clinical Practice Update provides Best Practice Advice to assist clinicians in evidence-based approaches to the diagnosis, staging, and management of NAFLD in lean individuals.

【Key words】 Nonalcoholic fatty liver disease; Guidelines; Diagnosis; Treatment; Indication

该专家评议受托于美国胃肠病学会 (American Gastroenterological Association, AGA) 临床实践更新委员会和 AGA 理事会并获其批准, 旨在对 AGA 成员所关心的重要临床问题提供具有时效性的指导, 并通过了临床实践更新委员会所进行的内部同行评议, 以及

按照《Gastroenterology》期刊标准流程所进行的外部同行评议。

最佳实践建议声明

最佳实践建议 1: NAFLD 患者且 BMI < 25 kg/m² (非亚裔人群) 或 BMI < 23 kg/m² (亚裔人群) 应诊断为瘦型 NAFLD。最佳实践建议 2: 瘦型 NAFLD 患者应常规评估是否患有 2 型糖尿病、血脂异常和高血压等合并症。最佳实践建议 3: 应对瘦型 NAFLD 患者进行肝纤维化风险分层, 以识别出进展期肝纤维化或肝硬化的患者。最佳实践建议 4: 不推荐对普通人群中的瘦

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81970511, 82270620)

第一作者简介: 苏殷实, 在读硕士, 研究方向: 脂肪性肝病。E-mail: ysu21@m.fudan.edu.cn

通讯作者: 陈源文, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 脂肪性肝病。E-mail: chenwhdgi@fudan.edu.cn

人进行 NAFLD 的常规筛查,但对于年龄在 40 岁以上且合并 2 型糖尿病的个体,应当考虑对其进行 NAFLD 的有关筛查。最佳实践建议 5:对于患有代谢相关疾病(例如 2 型糖尿病、血脂异常和高血压)、肝脏生化检测指标升高、偶然发现存在肝脂肪变性的瘦人群体,应当考虑是否患有 NAFLD。最佳实践建议 6:对于所有瘦型 NAFLD 患者,临床医师应当常规询问患者饮酒史。最佳实践建议 7:对于瘦型 NAFLD 患者,应当排除其他可能导致肝脏疾病的病因,包括可能导致脂肪肝的其他病因:HIV、脂肪代谢障碍、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、家族性低 β 脂蛋白血症以及药物(甲氨蝶呤、胺碘酮、他莫昔芬和类固醇)所引起的肝脏脂肪变性。最佳实践建议 8:对于瘦型 NAFLD 患者,现有证据不足以支持将基因突变检测作为常规检查。最佳实践建议 9:当瘦型 NAFLD 患者的肝损伤成因和/或肝纤维化分期不确定时,应考虑进行肝活检以作为参考标准。最佳实践建议 10:血清学指标(NAFLD 肝纤维化评分和 FIB-4 评分)和影像学技术[瞬时弹性成像(transient elastography, TE)和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)]有可能作为肝活检的替代方法,用于肝纤维化的分期和患者的随访。这些检查可以在诊断时使用,且可用于之后的每 6 个月至 2 年的复查,复查的间隔时间取决于患者的肝纤维化分期以及患者对治疗干预的反应。最佳实践建议 11:如果无创检查(例如 FIB-4 评分和 NAFLD 肝纤维化评分)的结果并不能明确 NAFLD 的分期和预后,应进行其他无创检查(如 TE 或 MRE)以进一步确认。最佳实践建议 12:对于瘦型 NAFLD 患者,建议通过采取包括增强体育锻炼、改善饮食习惯以及避免含糖饮料摄入等的生活方式干预,以达到减少 3%~5%体质量的适量减重目标。最佳实践建议 13:对于经肝活检确诊为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、但无 2 型糖尿病或肝硬化的瘦型 NAFLD 患者,可考虑使用维生素 E。对于经肝活检证实的 NASH 且未合并肝硬化的瘦型 NAFLD 患者,可考虑每日口服吡格列酮 30 mg。最佳实践建议 14:胰高血糖素样肽-1 激动剂和钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂在瘦型 NAFLD 患者的管理中所起到的治疗作用尚未完全明确,仍需要进一步研究。最佳实践建议 15:瘦型 NAFLD 患者临床指标符合肝硬化特点时,建议每年接受两次腹部超声以监测肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生,可同时联合或不联合甲胎蛋白检测。

NAFLD 被公认为造成慢性肝病的一大主要病因,其影响了超过 25% 的美国以及全球人口,并对全世界公共卫生造成广泛影响。每 4 例 NAFLD 患者中至少

就有 1 例可能患有 NASH,而 NASH 引发的肝硬化、肝硬化失代偿和 HCC 等并发症造成了相当比例的疾病负担和死亡。在 NAFLD 与肥胖和代谢综合征等疾病出现发病率与患病率同步升高的背景下,NAFLD 相关肝硬化和 HCC 目前在美国是肝移植的一大主要适应证。

虽然 NAFLD 主要发生在肥胖和/或 2 型糖尿病患者中,但据估计有 7%~20% 的 NAFLD 患者为瘦人体质。虽然瘦型 NAFLD 患者中可能存在与非瘦型 NAFLD 相类似的 NASH 发病机制,但瘦型 NAFLD 和非瘦型 NAFLD 患者在出现疾病进展上的概率、相关疾病状况以及诊断和处理方法上均有所不同。目前在临床医师评估与管理瘦型 NAFLD 患者时所需的指导下,仍有未被满足的较大需求。

本文旨在为瘦型 NAFLD 患者的诊断、风险分层和治疗等相关的数个关键临床问题提供临床实践上的最佳建议。我们提出了以下 15 条“最佳实践建议”,以期解决具有高度临床相关性的关键问题。

最佳实践建议 1:NAFLD 患者且 BMI<25 kg/m² (非亚裔人群)或 BMI<23 kg/m² (亚裔人群)应诊断为瘦型 NAFLD

瘦型 NAFLD 通常被定义为 BMI 未达到超重或肥胖标准的个体中所出现的 NAFLD。对于成年人来说,美国疾病预防控制中心和世界卫生组织定义的 BMI 的正常值范围为 18.5~24.9 kg/m²; BMI 为 25~29.9 kg/m² 会被定义为超重的, BMI 为 30~34.9 kg/m² 则被定义为 1 级肥胖。考虑到不同种族的人群在较低的 BMI 下仍可能存在一定的代谢疾病风险,因此,对于具有亚洲祖先血统的人群,世界卫生组织建议将其超重和肥胖的 BMI 界值下调(超重对应的 BMI 为 23~27.5 kg/m²,肥胖对应的 BMI 为 >27.5 kg/m²)。我们建议在讨论 BMI 处于正常范围内的 NAFLD 患者时使用瘦型 NAFLD(lean NAFLD)这一术语,并同时考虑到不同人种在 BMI 界值上的差异。虽然非肥胖 NAFLD(nonobese NAFLD)和瘦型 NAFLD(lean NAFLD)这两个术语有时可以互为替换,但本文将主要关注 BMI 在正常范围内的瘦人患者。根据“全球 NAFLD/NASH 注册登记”(Global NAFLD/NASH Registry)所得出的近期发现显示,在确诊为 NASH 的患者中约 6.8% 属于瘦人体质,而且相对于超重/肥胖患者,这些 NASH 患者具有年龄较大、亚裔比例较高、所具有的代谢综合征组分较少等特点,但两者发生进展期肝纤维化的风险相当。而“国家健康与营养流行病学调查 III”(National Health and Nutrition Epidemiology Survey III)的数据显示 10.8% 的瘦人群体患有 NAFLD,并具有年龄较大以及男性比例较高等特征。

最佳实践建议 2: 瘦型 NAFLD 患者应常规评估是否患有 2 型糖尿病、血脂异常和高血压等合并症

目前已发现瘦型 NAFLD 患者中存在胆盐代谢的改变,而这可能导致了胆固醇代谢以及肝内脂肪所出现的病理性改变。多项研究也曾报道一些遗传变异上的不同(例如 TM6SF2 rs58542926 T 等位基因)可以保护瘦型 NAFLD 患者免于非瘦型 NAFLD 患者所具有的饮食相关性肥胖。

个体罹患心血管代谢疾病的风险在瘦型 NAFLD 与非瘦型 NAFLD 患者人群之间可能不同。数项观察性研究显示,与非瘦型 NAFLD 患者相比,具有高血压、2 型糖尿病和代谢综合征等心血管代谢疾病危险因素的瘦型 NAFLD 患者比例较低,并且瘦型 NAFLD 患者的动脉粥样硬化发生率也较低。另有研究表明,与无 NAFLD 的瘦人相比,瘦型 NAFLD 患者的多种心血管代谢疾病的危险因素、风险评分和心血管事件的发生率与超重和肥胖的 NAFLD 患者相似或更高。我们建议在瘦型 NAFLD 患者中对糖尿病、血脂异常和高血压等可改善的心血管疾病危险因素进行评估与治疗。

最佳实践建议 3: 应对瘦型 NAFLD 患者进行肝纤维化风险分层,以识别出进展期肝纤维化或肝硬化的患者

数项横断面研究观察到,与超重或肥胖的 NAFLD 患者相比,瘦型 NAFLD 患者的晚期肝纤维化和肝硬化的患病率较低。而在一项小型纵向研究中,经肝活检证实的瘦型 NAFLD 患者经过中位随访时间为 8.4 年的随访后,发现其发生肝脏相关死亡的风险相较于超重或者肥胖的 NAFLD 患者更高,虽然该研究中,瘦型 NAFLD 患者的进展期肝纤维化流行率的基线水平偏高。一项更大规模的纵向研究基于来自欧洲和澳大利亚的 1 300 多例经肝活检证实的 NAFLD 患者,该研究发现瘦型 NAFLD 患者的组织病理改变相较于非瘦型 NAFLD 患者更轻。尽管两个人群之间存在这一差异,但在约 7.5 年的随访中,近 5% 的瘦型 NAFLD 患者出现了肝脏相关事件,即使他们中大多数人的 BMI 维持在瘦人水平。与之类似的是,一项基于瑞典人群的、随访时间长达近 20 年的注册登记研究中,瘦型 NAFLD 患者基线纤维化分期虽然相较于非瘦型 NAFLD 患者较低,但发生严重肝病的风险更高。这些研究强调,瘦型 NAFLD 患者存在出现进展性肝病的风险,且该风险与体质量增加无关,因此,不应将其归为一种良性的 NAFLD 表型。所有瘦型 NAFLD 患者均应通过无创检查(non-invasive testing methods, NITs)进行风险分层,以便对于疾病进展风险最高的患者进行鉴别(参见最佳实践建议 10)。

最佳实践建议 4: 不推荐对普通人群中的瘦人进行 NAFLD 的常规筛查,但对于年龄在 40 岁以上且合并 2 型糖尿病的个体,应当考虑对其进行 NAFLD 的有关筛查

如果 NAFLD 患者中有 10%~20% 是瘦人,那么在美国就会有 800~1 000 万的瘦型 NAFLD 患者。无论 BMI 水平如何,对于哪些人应接受 NAFLD 筛查这一问题上目前还缺乏共识。欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of Liver, EASL)、欧洲糖尿病和肥胖学会均建议对所有肥胖或代谢综合征患者进行 NAFLD 的筛查。美国糖尿病学会建议应该对肝脏生化检查结果升高或经超声检查发现脂肪肝的 2 型糖尿病患者进行 NASH 和肝纤维化的评估。然而美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)并不支持在 2 型糖尿病患者中对 NAFLD 进行筛查,因为有研究发现在该群体中筛查 NAFLD 的成本效益有限。但近期数据表明,在 2 型糖尿病患者中进行 NAFLD 的筛查和风险分层具有较高的性价比。这也使得 AGA 在近期采纳了对高危人群所开展的相关筛查。由于瘦人群体的 NAFLD 患病率相对较低,因此不建议对全体瘦人群体开展 NAFLD 筛查。但患有 2 型糖尿病的瘦人应当接受 NAFLD 筛查,以及在进展期肝纤维化上的进一步风险分层。

最佳实践建议 5: 对于患有代谢相关疾病(例如 2 型糖尿病、血脂异常和高血压)、肝脏生化检测指标升高、偶然发现存在肝脂肪变性的瘦人群体,应当考虑是否患有 NAFLD

对于存在多重心血管代谢疾病危险因素、肝脏生化指标异常升高或偶然发现存在肝脂肪变性的个体,无论其 BMI 水平如何,在对其进行鉴别诊断时均应考虑 NAFLD。我们建议对疑似患有 NAFLD 的瘦人与非瘦人患者,在进行初次诊断时应采用相同的诊断方法。对于出现肝脏生化指标升高的患者,应进行包括药物性肝损伤和慢性肝病在内的标准化评估。

最佳实践建议 6: 对于所有瘦型 NAFLD 患者,临床医师应当常规询问患者饮酒史

在鉴别 NAFLD 和酒精性肝病时,通常认为女性每周平均饮酒量超过 14 个标准杯或男性每周平均饮酒量超过 21 个标准杯时,应考虑其为酒精性肝病而非 NAFLD。不过,低于该标准的酒精摄入可能会导致肝脏脂肪的积累。在近期一项参与者酒精摄入量均在 NAFLD 定义范围内的队列研究中,研究发现经 CT 确诊的 NAFLD 的患病率与每周平均酒精摄入量呈正相关。此外,酒精摄入方式,包括每周饮酒天数、24 h 内最大饮酒量、酗酒行为等,均会增加 NAFLD 的发生概率。我们建议医疗卫生从业人员在评估可能由酒精引

起的肝脂肪变时,询问患者的酒精摄入量和摄入方式。此外,在瘦型 NAFLD 的诊断中,被低估的酒精摄入量可能会导致瘦人个体中出现错误的 NAFLD 诊断。能够敏感反映酒精摄入量的生物标志物,包括尿葡萄糖醛酸乙酯(3~5 d 内检测)和血磷脂酰乙醇(1~2 周内检测),可以用于排除酒精过度摄入。

最佳实践建议 7:对于瘦型 NAFLD 患者,应当排除其他可能导致肝脏疾病的病因,包括可能导致脂肪肝的其他病因: HIV、脂肪代谢障碍、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、家族性低 β 脂蛋白血症以及药物(甲氨蝶呤、胺碘酮、他莫昔芬和类固醇)所引起的肝脏脂肪变性

应考虑瘦人个体中原发或者继发性肝脂肪变的病因。瘦型 NAFLD 的病因包括饮食相关病因(例如高果糖或高脂肪摄入)、体脂分布变化(例如内脏肥胖)、体成分的变化(例如 HIV 感染者和非 HIV 感染者的脂肪代谢障碍)、药物(甲氨蝶呤、胺碘酮、他莫昔芬和皮质醇激素)以及溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、家族性低 β 脂蛋白血症、无 β 脂蛋白血症等罕见的先天性疾病。其他应该考虑的因素还包括病毒(例如丙型肝炎基因 3 型)、营养和胃肠道相关因素(例如全肠外营养)、内分泌紊乱(例如甲状腺功能减退)和毒素暴露(例如氯乙烷)(见表 1)。

对于疑诊为 NAFLD 的瘦人患者,特别是那些无心血管代谢危险因素的患者,我们建议按表 2 所示的流程逐步排除相关鉴别诊断,且应该在临床背景的指导下进行。

最佳实践建议 8:对于瘦型 NAFLD 患者,现有证据不足以支持将基因突变检测作为常规检查

NAFLD 的发病机制复杂,并且可能是多因素之间相互作用的结果,包括遗传变异和环境因素之间的相互作用。肝内脂肪积累程度上的不同,在近 75% 的病例中被发现与遗传因素有关。PNPLA3 I148M、TM6SF2 E167K、MBOAT7、GCKR、HSD17B13 等遗传变异是与 NAFLD 发生及其严重程度相关的最常见遗传变异。这些变异,尤其是 PNPLA3 和 TM6SF2 的变异,与肝脂肪变、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化以及 HCC 发生和死亡风险具有相关性。但 HSD17B13 在肝脏炎症、肝硬化、HCC 甚至是死亡风险上显示出强大的保护作用。多基因风险评分已成为一种平衡各遗传变异影响的潜在方法,并在关联疾病发生及其严重程度方面上获得了更高的准确性。风险评分是对个体携带的疾病风险相关等位基因的加权总和。多基因或遗传风险评分尚处于早期研究阶段,尚不建议用于临床。此外,由于缺乏瘦型 NAFLD 相关的遗传变异数据,因此不建议常规对瘦型 NAFLD 患者进行基因分型。我们

仍需要更多的研究来为基因检测的患者选择、检测方法的合理选择、检测结果解读以及相关临床管理等方面提供循证医学上的支持。

最佳实践建议 9:当瘦型 NAFLD 患者的肝损伤成因和/或肝纤维化分期不确定时,应考虑进行肝活检以作为参考标准

肝活检被认为是 NASH 识别和肝纤维化分期的参考标准。然而,肝活检属于有创操作,并且受到采样误差以及观察者内与观察者间变异性等的影响。尽管肝活检存在上述缺陷,但它是诊断 NAFLD 和 NASH(特别是在瘦型 NAFLD 患者中)以及排除其他病因的决定性方法(见表 1)。因此,当其他病因不能通过常规检查被排除时,瘦型 NAFLD 患者应考虑接受肝活检。此外,结合其他特定检查(见表 2),肝活检可能有助于发现瘦型 NAFLD 中较为罕见的病因。作为一项操作标准,我们倾向于采集长度 >2 cm 组织样本以便于病理判读。Brunt 标准和 Kleiner 评分可在评估 NASH 患者时提供疾病活动度和纤维化上的分类性评估。

最佳实践建议 10:血清学指标(NAFLD 肝纤维化评分和 FIB-4 评分)和影像学技术(TE 和 MRE)有可能作为肝活检的替代方法,用于肝纤维化的分期和患者的随访。这些检查可以在诊断时使用,且可用于之后的每 6 个月至 2 年的复查,复查的间隔时间取决于患者的肝纤维化分期以及患者对治疗干预的反应

鉴于肝活检的局限性,研究人员现已开发出多项 NITs,而且这些 NITs 在评估瘦人个体中的 NAFLD 相关肝纤维化中已经显示出其准确性(见表 1)。NITs 可被归为以下类型:利用常规实验室和临床检测所计算出的风险评分,例如 FIB-4 和 NAFLD 肝纤维化评分;可以量化肝脏硬度的影像学工具,其中最常用的影像学方法是 TE,但二维剪切波弹性成像和 MRE 也有所使用;以及血液中的肝纤维化相关生物标志物,例如增强型肝纤维化(enhanced liver fibrosis, ELF)评分。由于肝纤维化是与不良预后的关系最为密切的组织学特征,因此,许多 NITs 主要关注对 NAFLD 和/或 NASH 相关纤维化的识别。而几乎无研究专门对在瘦型 NAFLD 中使用 NITs 的效果进行评估。在一项纳入 709 例 NAFLD 患者(其中 11% 的患者为瘦人体质)的多中心研究中,相比于肥胖参与者,各项 NITs 识别进展期纤维化的 AUROC 更大。一项在瘦型 NAFLD 患者中开展的研究显示,FIB-4 和 NFS 在瘦型患者和肥胖患者中的效果相仿,而这一点非常重要,因为 BMI 是 NAFLD 肝纤维化评分计算过程的一部分。值得注意的是,NITs 具有高水平的阴性预测值,说明其在排除进展期纤维化上的有效性。最后,本研究发现振动控制 TE(或 TE)在瘦人患者和肥胖患者中表现相似。

MRE(这里指二维MRE)在评估NAFLD患者的纤维化程度上结果准确。虽然MRE用于瘦型NAFLD的研究尚未得到开展,但目前认为MRE受到的来自BMI或体质的影响较小。只要具备开展MRE的条件,MRE应被视作肝纤维化评估的确认试验(见图1)。ELF评分包括对Ⅲ型前胶原N端肽、透明质酸和金属蛋白酶组织抑制因子1的测定。ELF评分除了被应用于肝脏疾病结局预测之外,还被用于评估肝纤维化。一项系统综述和荟萃分析发现,ELF评分以低截断值7.7应用于肝纤维化的排除时,其敏感度为0.93(95%CI:0.82~0.98),且以高截断值9.80应用于肝纤维化的诊断时,其特异度为0.86(95%CI:0.77~0.92)。ELF的应用效果目前尚未在瘦型NAFLD患者中得到检验,仍需要后续研究。我们认为,在获得进一步的数据之前,ELF测试也许可作为评估瘦型NAFLD患者预后的确认性试验。

我们提出了一套对瘦型NAFLD患者进行评估和分期的方案(见图1)。基于NIT的纤维化纵向评估,在纤维化分期 $\geq F_2$ 的患者中应考虑每6个月至1年进行1次,在纤维化分期为 F_0 或 F_1 的患者则应考虑每1~2年进行1次。

最佳实践建议 11:如果无创检查(例如FIB-4评分和NAFLD肝纤维化评分)的结果并不能明确NAFLD的分期和预后,应进行其他无创检查(如TE或MRE)以进一步确认

通过结合两种血清学检测或结合一种血清学检测与一种影像学检测以进行的序贯检测,可能降低诊断不明病例的出现频率、提高诊断的准确性。一项来自英国初级保健诊所的研究评估了在2型糖尿病患者中开展FIB-4与后续TE相结合的序贯检测的效果。该检测方法使得无创检测在识别进展期肝纤维化上的诊断效率提高了近7倍,且这方面数据也得到了一项荟萃分析的支持。该荟萃分析在5700余例患者中评估了利用FIB-4和TE所进行的序贯检测的有效性,并发现这种序贯检测提高了无创检测在排除进展期肝纤维化上的敏感度和特异度。来自英国的数据表明,采用“FIB-4联合ELF”的诊疗路径可减少被转诊至上级医院的轻症患者数量。目前无创序贯检测在瘦型NAFLD患者中的研究数据有限。然而,血清学检测与弹性成像两者的序贯检测可能会提高NITs在判定瘦型NAFLD肝纤维化分期上的准确性(见图1)。

鉴于肝纤维化分期达到 F_2 级及以上的NASH患者是临床治疗试验和未来NASH相关药物治疗所针对的目标人群,近期已有研究聚焦于通过多项生物标志物的结合来对具有 F_2 级及以上肝纤维化的NASH患者或“高风险性NASH”实现更为准确的识别。MRE

FIB-4评分结合了MRE和FIB-4,在诊断 F_2 及以上的肝纤维化上有着较高的准确性与较好的阳性预测值。FibroScan-AST评分结合了通过TE测定的受控衰减参数(反映脂肪变水平)和肝脏硬度值以及血清AST来诊断高风险性NASH,其AUROC为0.8~0.85。磁共振成像-天冬氨酸氨基转移酶评分结合了通过磁共振成像测定的质子密度脂肪分数(反映脂肪变)、通过MRE测定的肝脏硬度值以及AST来诊断高风险性NASH,其在建模队列和验证队列中的AUROC分别为0.93和0.86。最后,NIS-4是由miR-34a-5p、 α -2巨球蛋白、YKL-40和糖化血红蛋白组成的血液生物标志物组合。利用NIS-4在建模队列中进行高风险性NASH的诊断,其AUROC为0.80(95%CI:0.73~0.85)。目前尚未在瘦型NAFLD患者中对上述检查手段的使用效果进行评估,但这些检查可用于识别那些具有高风险性NASH的患者(见图1)。这些检查的优点是它们可以在检测脂肪性肝炎时结合对纤维化的评估,从而可以对该病的完整疾病谱进行检测。

最佳实践建议 12:对于瘦型NAFLD患者,建议通过采取包括增强体育锻炼、改善饮食习惯以及避免含糖饮料摄入等的生活方式干预,以达到减少3%~5%体质量的适量减重目标

通过低热量饮食和运动所实现的生活方式调整与医学减重,是目前推荐的NAFLD一线治疗干预。然而在给出就可操作性而言最佳的相应建议时,针对肥胖患者和瘦人患者各自的特定指导仍为有限,且未考虑由个体与肝脏疾病因素所导致的临床表型上的变异。2017年AASLD指南在论及生活方式调整的作用时做出如下表述:“减轻体质量一般可以减轻肝脏脂肪变性,而实现减重的方式包括单独的低热量饮食,或低热量饮食与增强体力活动相结合。”一项纳入2000余例瘦型NAFLD成年患者、中位随访时间近3年的大型纵向研究发现,体质量减轻与NAFLD病情缓解相关且呈减轻数量依赖性。一项亚洲地区的随机对照试验研究了为期12个月的生活方式干预对非肥胖患者和肥胖患者的体质量减轻以及磁共振波谱成像肝脏脂肪分数的影响。正如预期,干预组中在磁共振测得的肝脂肪含量上有所改善的患者较多,且与患者的肥胖状态无关。有趣的是,近半数的非肥胖个体在体质量减轻3%~5%时获得了NAFLD疾病缓解;而肥胖个体在体质量减轻7%~10%时也可获得NAFLD疾病缓解。在长达6年的随访后,生活方式干预组的非肥胖患者比对照组患者更有可能维持减重状态和正常水平的丙氨酸氨基转移酶。

表 1 瘦人个体中引发脂肪肝的潜在继发病因

Tab 1 Potential secondary causes of fatty liver in lean individuals

肝脏相关疾病	系统性疾病
特定肝脏疾病	内分泌
慢性丙型肝炎(特别是基因3型)	甲状腺功能减退
肝豆核变性	垂体功能减退
α1-抗胰蛋白酶缺乏症	多囊卵巢综合征
妊娠期肝病	生长激素缺乏症
妊娠期急性脂肪肝	其他遗传疾病
HELLP综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)	溶酶体酸性脂肪酶缺乏症
药物性肝损伤	家族性低β脂蛋白血症
甲氨蝶呤、胺碘酮、糖皮质激素、丙戊酸、四环素和安非他命	无β脂蛋白血症
HIV 抗病毒药物(cART;去羟肌苷、司他夫定和齐多夫定)	尿素循环障碍
	遗传性果糖不耐症
	糖原贮积病
	脂肪酸氧化代谢障碍
	常染色体隐性氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症
	环境毒物
	金属:砷、镉、汞、铅
	氯烯烃:(氯乙烯、三氯乙烯、全氯乙烯)
	除草剂、杀虫剂
	营养因素
	全肠外营养
	营养不良/恶性营养不良病(Kwashiorkor disease)
	体质量骤降(如:减重手术、长期禁食)
	短肠综合征
	乳糜泻

补充表 1 无创检测在评估瘦型 NAFLD 患者中进展期纤维化的表现

Suppl Tab 1 Performance of select noninvasive tests in the assessment of advanced fibrosis in lean NAFLD

检查	截断值	敏感度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	进展期肝纤维化的 AUROC 值(95% CI)
FIB-4	<1.3	75	77	43	93	0.86(0.75~0.98)
	≥2.67	42	98	83	88	
NFS	<-1.455	67	85	50	92	0.85(0.73~0.96)
	>0.676	8	98	50	82	
VCTE	<7.9 kPa	88	90	52	96	0.93(0.87~0.98)
	>9.6 kPa	69	92	69	92	

注:VCTE,vibration-controlled transient elastography,振动控制瞬时弹性成像。

另有研究表明,体力活动以及有氧和无氧运动均对肝脏脂肪减少以及其他代谢获益相关,且独立于体质量减轻。众所周知,高果糖摄入是 NAFLD 和 NASH 的一大危险因素,特别是在儿童和青少年人群中。一项在无代谢相关危险因素的肥胖年轻个体中开展的研究显示,过量的果汁和软饮料的摄入是 NAFLD 发生的独立危险因素,使得 NAFLD 疾病风险相较于摄入较少含糖饮料的人群增加 4 倍。因此,应建议患者(特

别是比较年轻的瘦型 NAFLD 患者)限制果糖的摄入量。

基于以上证据,我们建议瘦型 NAFLD 患者完成 3%~5%体质量的适量减重,因为这一做法已被发现是有益的。尽管瘦型 NAFLD 患者所应采用的饮食模式仍需进一步研究,但瘦型 NAFLD 患者有可能从限制果糖和含糖饮料的摄入中获益。运动、增强体力活动以及减少内脏脂肪对瘦型 NAFLD 患者而言也是有益的。

表 2 排除瘦型 NAFLD 其他病因的逐步式路径

Tab 2 Stepwise approach for ruling out alternative causes of lean NAFLD

诊断	诊断工具	临床管理	
对大多数疑似 NAFLD 的瘦人患者应考虑更常见的替代性诊断			
隐性饮酒	酒精使用障碍筛查量表 (AUDIT) 糖缺失性转铁蛋白 磷脂酰乙醇	戒酒咨询	
丙型肝炎	丙型肝炎抗体/RNA	直接进行抗病毒治疗	
乳糜泻	组织谷氨酰胺转移酶/IgA 水平	无麸质饮食	
甲状腺功能减退	促甲状腺激素水平	左旋甲状腺素	
药物性肝损伤	回顾用药史: 甲氨蝶呤、胺碘酮、糖皮质激素、丙戊酸、四环素和安非他命 HIV 抗病毒药物 (cART: 去羟肌苷、司他夫定和齐多夫定)	在条件允许的情况下可以考虑使用替代性药物	
临床情景	诊断	诊断工具	临床管理
基于临床怀疑而需考虑的其他替代性诊断			
肌肉无力和/或神经症状 碱性磷酸酶水平低	肝豆核变性	血浆铜蓝蛋白 (低) 24 h 尿铜水平	铜螯合疗法
慢性阻塞性肺病家族史	α 1-抗胰蛋白酶缺乏症	基因检测	α 1 抗胰蛋白酶蛋白输注肺、肝移植
怀孕	妊娠期急性脂肪肝 HELLP 综合征 (溶血、肝酶升高、血小板减少)	肝脏生化检查 肝脏超声 血小板计数	分娩
月经不调	多囊卵巢综合征	睾酮 黄体生成素 卵泡刺激素	激素避孕药
多毛症 痤疮 男性型脱发 (秃顶) 不孕症			
肌肉力量下降 身材矮小 血脂异常	垂体功能低下/生长激素缺乏	生长激素水平低下	转诊至内分泌科医师
血脂异常 血脂异常 肝肿大	低 β 脂蛋白血症 ABHD5 缺乏 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	低甘油三酯、载脂蛋白 B、LDL 水平 基因检测 甘油三酯和 LDL 水平升高 高 LDL 低高密度脂蛋白 溶酶体酸性脂肪酶活性	补充维生素 E 家庭咨询 Sebelipase alfa 治疗
肝小泡性脂肪变 脾肿大 营养吸收障碍 脂肪泻 血脂异常 脂肪萎缩	家族性部分性脂肪营养不良综合征 HIV 继发性脂肪营养不良	瘦素水平低	瘦素替代疗法
肌肉无力和疲劳 精神状态变化	线粒体遗传病 尿素循环代谢障碍 (如鸟氨酸氨甲酰基转移酶或氨基甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症)	乳酸升高 血氨高	饮食限制/补充 防止过量氨的形成

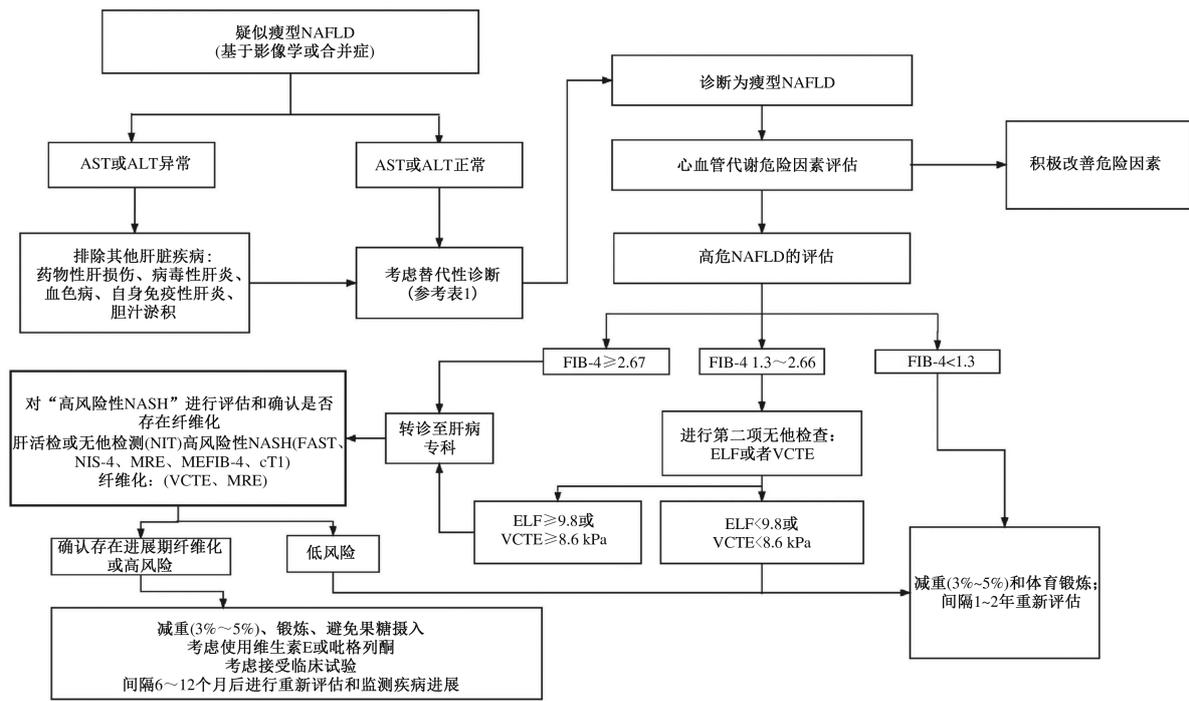


图 1 疑似瘦型 NAFLD 患者诊疗流程图

Fig 1 Management and treatment algorithm in patients with suspected lean NAFLD

最佳实践建议 13:对于经肝活检确诊为 NASH、但无 2 型糖尿病或肝硬化的瘦型 NAFLD 患者,可考虑使用维生素 E。对于经肝活检证实的 NASH 且未合并肝硬化的瘦型 NAFLD 患者,可考虑每日口服吡格列酮 30 mg

当前药物研发的重点主要集中于超重和肥胖的 NASH 患者;实际上许多药物临床试验均排除了瘦型 NASH 患者。因此,目前在瘦型 NASH 患者的有效药物治疗上仍缺乏足够证据。瘦型 NASH 患者的药物治疗选择包括维生素 E (仅限于无 2 型糖尿病的患者)或吡格列酮,这两种选择均被 AASLD 和 EASL 认可为一线治疗选择。比较了吡格列酮、维生素 E 和安慰剂在无 2 型糖尿病的 NASH 患者上疗效的 PIVENS 试验显示,维生素 E 治疗组和吡格列酮治疗组的患者在肝脏血生化指标、炎症和纤维化方面均得到改善。后续研究也证实了吡格列酮在改善 NASH 组织学上的作用,无论是否合并 2 型糖尿病。以每日 800 IU 的推荐剂量使用维生素 E,已在 NASH 患者中展现出强大的抗氧化作用、并可改善组织病理。然而,有人担忧其可能降低全因死亡率以及失血性休克和前列腺癌的发生。吡格列酮与包括体质量增加、外周水肿、心力衰竭和骨折在内的不良反应相关;因此,使用过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 激动剂时需要 NASH 患者进行个体化的评估。无论是维生素 E 或是吡格列酮,应仅限于肝活检证实的 NASH 患者。

最佳实践建议 14:胰高血糖素样肽-1 激动剂和钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂在瘦型 NAFLD 患者的管理中所起到的治疗作用尚未完全明确,仍需要进一步研究

GLP-1 受体激动剂和钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂均有望应用于 NASH 的治疗。仍在进行中的使用 GLP-1 受体激动剂治疗 NASH 的临床试验,其受试者大多是超重和肥胖患者。直到进一步证据出现之前,将 GLP-1 受体激动剂或钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂应用于瘦型 NASH 的治疗仍为时过早。但对于合并代谢相关疾病如 2 型糖尿病的瘦型 NASH 患者,也许可以考虑使用。

最佳实践建议 15:瘦型 NAFLD 患者临床指标符合肝硬化特点时,建议每年接受两次腹部超声以监测 HCC 的发生,可同时联合或不联合甲胎蛋白检测

肝硬化无论是继发于 NAFLD 还是其他病因,均是公认 HCC 发生的一大危险因素。AASLD 指南与大多数专家均推荐对所有的肝硬化患者进行肝癌筛查。医疗卫生从业人员应从患者的下列方面进行考量:年龄、整体健康状况和共患病、机体功能状态、接受筛查的个人意愿,以及筛查中诊断出 HCC 时接受治疗的个人意愿。对于所有肝硬化患者,均应进行腹部超声检查,可同时联合或不联合甲胎蛋白检测,而对于瘦型 NAFLD 相关肝硬化患者亦是如此。

原文链接: Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals; expert review [J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 764-774. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.023.