

重点专病专科系列丛书

# 非酒精性脂肪性肝病 的中医药治疗

FEIJIUJINGXING ZHIFANGXING GANBING  
DE ZHONGYIYAO ZHILIAO

季光 李军祥 主编



科学出版社

重点专病专科系列丛书

# 非酒精性脂肪性肝病的 中医药治疗

季 光 李军祥 主编

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书是上海中医药大学脾胃病研究所季光教授和北京中医药大学东方医院消化内科李军祥教授及其编委会精心编撰的一部介绍中医药治疗脂肪肝的专著。中国医师协会脂肪性肝病专家委员会主任委员、中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组组长、上海交通大学医学院附属新华医院消化科主任范建高教授为本书作序,著名肝病专家、中西医结合肝病杂志主编、湖北中医药大学王伯祥教授和世界中医药学会联合会消化病专业委员会会长、中国中医科学院西苑医院唐旭东教授同为本书主审。全书介绍了非酒精性脂肪性肝病流行病学、发病机制、诊断和治疗最新进展,系统阐述了中医对非酒精性脂肪性肝病的认识、辨证和治疗,摘录了邢锡波、关幼波等25位著名医家的医案并逐一分析理法方药特点,介绍了近年来中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的转化医学研究进展、行为干预和保健常识。

本书对中医、中西医结合医师,中医爱好者和广大脂肪肝患者均是一部很好的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

非酒精性脂肪性肝病的中医药治疗 / 季光, 李军祥  
主编. —北京: 科学出版社, 2016. 1  
(重点专病专科系列丛书)  
ISBN 978 - 7 - 03 - 046115 - 5

I. ①非… II. ①季… ②李… III. ①脂肪肝—中  
医疗法 IV. ①R259.755

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 253418 号

责任编辑: 潘志坚 黄金花  
责任印制: 谭宏宇 / 封面设计: 殷 靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海叶大印务发展有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2016年1月第一版 开本: 787×1092 1/16

2016年1月第一次印刷 印张: 14

字数: 309 000

定价: 80.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 《非酒精性脂肪性肝病的中医药治疗》

## 编辑委员会

主 审：王伯祥(湖北中医药大学附属医院肝病科)  
唐旭东(中国中医科学院西苑医院消化内科)

主 编：季 光 李军祥

副主编：陆伦根 赵文霞 张 莉

编 委：(以姓氏汉语拼音为序)

杜 沛(上海中医药大学公共健康学院)  
黄 诚(上海中医药大学中药学院)  
季 光(上海中医药大学脾胃病研究所)  
李后开(上海中医药大学方证与系统生物学研究中心)  
李军祥(北京中医药大学东方医院消化内科)  
李郑红(上海交通大学附属第一人民医院消化内科)  
刘君颖(河南中医学院第一附属医院消化内科)  
柳 涛(上海中医药大学附属龙华医院消化内科)  
陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化内科)  
沈红艺(上海中医药大学公共健康学院)  
舒祥兵(上海中医药大学脾胃病研究所)  
宋海燕(上海中医药大学脾胃病研究所)  
王 淼(上海中医药大学脾胃病研究所)  
王亚平(上海交通大学附属第一人民医院分院)  
王允亮(北京中医药大学东方医院消化内科)  
魏华凤(上海中医药大学附属龙华医院中医示范科)  
吴 涛(上海中医药大学方证与系统生物学研究中心)  
徐娇雅(上海中医药大学脾胃病研究所)  
杨丽丽(上海中医药大学脾胃病研究所)  
张 磊(上海中医药大学协同创新中心)  
张 莉(上海中医药大学脾胃病研究所)  
赵文霞(河南中医学院第一附属医院消化内科)

# 序 言

非酒精性脂肪性肝病是与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝癌。随着肥胖和代谢综合征的高发,非酒精性脂肪性肝病已成为包括我国在内的全球第一大肝病,并且越来越多地发生在慢性病毒性肝炎等其他类型的慢性肝病患者。非酒精性脂肪性肝病除可导致肝病残疾和死亡外,还与2型糖尿病、动脉粥样硬化性心脑血管疾病及结直肠癌等肝外恶性肿瘤的高发密切相关。因此,非酒精性脂肪性肝病是21世纪医学领域的新挑战,现代医学对其发病机制、诊断、预防和治疗的研究进展迅速。然而受限于其发病机制的复杂性及至今仍缺乏安全有效的治疗药物,越来越多的学者将更多的目光及精力投向中医药和中西医结合研究领域。

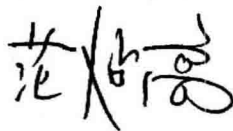
中医药防治脂肪肝的历史可溯源到两千多年前,相关的内容有各家学说、理法方药和养生保健等。中医药作为原创优势的医疗资源,正逐渐显现出其很好的疗效与普适性。有鉴于中药具有多靶点、多效应和个体化治疗的优势,许多中药方剂和中成药被安全用于非酒精性脂肪性肝病及其并发症的预防和治疗;同时,有借于新方法、新技术的应用,中医药防治脂肪肝的基础研究亦取得了巨大成就。为此,科学出版社邀请上海中医药大学脾胃病研究所季光教授和北京中医药大学东方医院消化内科李军祥教授协同各位中西医同道,出版《非酒精性脂肪性肝病的中医药治疗》,旨在使读者研习方便,能事半功倍,从而促成临床有效方案和新的方药产生,并指导中医药防治脂肪肝的临床、科研和教学。

本书全面系统地向读者展现了东西方非酒精性脂肪性肝病的研究历史,参考了国内外最新研究结果,既有非酒精性脂肪性肝病基本知识的简述,又有肠道菌群等近期研究热点问题的介绍;既有中医药对非酒精性脂肪性肝病病因病机的认识,又有中医药防治脂肪肝的临床疗效和安全性的评估。最为难能可贵的是,本书编写者多为活跃在我

国脂肪肝防治领域的知名专家学者,他们更多结合了自己多年来研究的成果和临床心得体会编纂此书。为此,这既是一本学术专著,又是一份研究报告。

对广大中西医消化内科医生和研究人员来说,这是一本较为完整的、划时代的关于非酒精性脂肪性肝病中医药治疗的重要参考书,亦是广大脂肪肝患者值得拥有的兼具学术价值和科普价值的生活指导读物。我十分感谢编者对我的信任,能先睹为快,并愿为本书作序,乐于向读者推荐。

中国医师协会脂肪性肝病专家委员会主任委员  
中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组组长  
上海交通大学医学院附属新华医院消化科主任



二〇一五年六月于上海

# 前 言

脂肪肝包括酒精性脂肪肝(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),在欧美发达国家以及我国经济较发达地区呈流行趋势,是当代肝脏病学领域的新挑战。在我国,NAFLD已经取代病毒性肝炎成为第一大肝病,其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)以及相关肝硬化和肝癌。肥胖、血脂紊乱、2型糖尿病和代谢综合征是NAFLD肯定的危险因素。有观点认为,NAFLD作为代谢综合征的肝脏表现,与代谢综合征的其他组分相互作用,在促进机体代谢紊乱的过程中发挥重要作用,是心血管疾病和2型糖尿病的重要危险因素。

生命科学和医学科学的飞速发展同样带动了中医药防治NAFLD的进展,主要表现在:临床流行病学和数据挖掘技术的应用,对NAFLD的证候病机研究取得突破,创立了证候病机新模式,部分解释了其现代生物学基础;NAFLD易感证候的基因组学和代谢组学研究取得重要进展,已在预测疾病进展领域得到应用;中医药防治NAFLD临床研究设计更加规范,评价指标趋于共识,国际、国内注册的临床研究数量大幅增加,国际学术影响力初步显现;发现了黄连素、白藜芦醇、黄连解毒汤、桃核承气汤、降脂颗粒、苓桂术甘汤等中药单体或复方可用于NAFLD的治疗,其作用机制更加明确,中医药防治NAFLD转化医学模式初步建立。

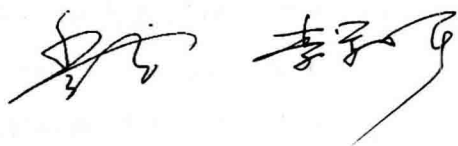
NAFLD作为代谢性疾病家族新成员,其多因素、多靶点复杂疾病的特点吸引了众多关注的目光。中医药作为最具原创潜力的科技资源,具有多靶点、整合效应和个体化治疗的特色优势,正在成为NAFLD治疗的重要手段。编辑出版一本比较全面深入介绍中医药防治NAFLD近况的专著是一项重要而有意义的工作。本书从NAFLD的概述、发病机制、诊断、治疗、中医认识及辨证分型、中医药治疗、中医药防治研究进展、预防与养生几个部分进行了较为全面的论述,力求全面系统地向读者展现近几年来较为

新颖的中医药防治 NAFLD 的发展全貌,参考国内外最新研究进展资料,不仅介绍了 NAFLD 现代医学已有发病机制、诊断、治疗,更从中医辨病、辨证角度出发论述了 NAFLD 的中医药治疗及进展。可作为中西医消化内科医生、研究生和 NAFLD 患者的共享读本。

衷心感谢科学出版社在本书编辑中给予的大力支持和鼓励。

衷心感谢各位作者于百忙中撰写、修订本书所付出的辛劳。

本书的编写过程中,由于时间和水平所限,遗漏、不足之处在所难免,敬请同行们批评指正。由于当前学术发展日新月异,新成果、新经验不断出现,希望本书在应用中不断修订并日趋完善,此亦作者之希望也。



二〇一五年六月于上海



# 目 录

序言  
前言

## 第一章 认识非酒精性脂肪性肝病

1

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病的定义与分类 / 1
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病的危险因素及自然史 / 2
- 第三节 非酒精性脂肪性肝病的临床表现与并发症 / 4

## 第二章 非酒精性脂肪性肝病的发病机制

7

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病发病机制概述 / 7
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗 / 9
- 第三节 非酒精性脂肪性肝病与瘦素抵抗 / 17
- 第四节 非酒精性脂肪性肝病与氧化应激 / 24
- 第五节 非酒精性脂肪性肝病与细胞因子 / 33
- 第六节 非酒精性脂肪性肝病与肠道菌群 / 37

## 第三章 非酒精性脂肪性肝病的诊断

47

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病的实验室诊断 / 47
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病的影像学诊断 / 52
- 第三节 非酒精性脂肪性肝病的病理学诊断 / 56

## 第四章 非酒精性脂肪性肝病的治疗

63

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病的基础治疗 / 63

- 第二节 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗 / 65
- 第三节 非酒精性脂肪性肝病的其他疗法 / 71
- 第四节 非酒精性脂肪性肝病的合理用药 / 71

## 第五章 非酒精性脂肪性肝病的中医认识及辨证分型

74

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病的中医认识 / 74
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病的辨证分型 / 79

## 第六章 非酒精性脂肪性肝病的中医治疗

85

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病的治则 / 85
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病的常用草药 / 91
- 第三节 非酒精性脂肪性肝病的常用处方 / 106
- 第四节 非酒精性脂肪性肝病治疗的名医经典案例 / 133
- 第五节 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗共识意见 / 153
- 第六节 非酒精性脂肪性肝病的非药物疗法 / 158

## 第七章 非酒精性脂肪性肝病的中医药研究进展

167

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病中医证候病机新模式 / 167
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病中医分阶段个体化治疗 / 170
- 第三节 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病临床试验的几个专业问题 / 174
- 第四节 非酒精性脂肪性肝病治疗的中药药理机制 / 178

## 第八章 非酒精性脂肪性肝病的预防与养生

187

- 第一节 非酒精性脂肪性肝病的饮食治疗 / 187
- 第二节 非酒精性脂肪性肝病的行为疗法 / 194
- 第三节 非酒精性脂肪性肝病的预防 / 203

## 附 表

209

## 第一节 非酒精性脂肪性肝病的定义与分类

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤,代表一组广谱临床病理状态,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化及肝癌。NAFLD是21世纪全球重要的公共健康问题之一,亦是我国越来越重视的慢性肝病问题。

明确NAFLD的诊断需符合以下3项条件:①无饮酒史或饮酒折合乙醇量 $<140\text{ g/w}$ (女性 $<70\text{ g/w}$ );②除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;③肝组织学检查(简称肝活检)组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。鉴于肝脏组织学诊断难以获得,NAFLD工作定义为:①肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释;和(或)②有代谢综合征(metabolic syndrome, MS)相关组分的患者出现不明原因的血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和(或)门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT/ $\gamma$ -GT)持续增高半年以上。减肥和改善IR后,异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确NAFLD的诊断。排除标准:在将影像学或病理学脂肪肝归结于NAFLD之前,需除外酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、慢性丙型肝炎(CHC)、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病;除外药物、全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)、炎症性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 $\beta$ 脂蛋白缺乏血症及一些与IR相关的综合征(脂质萎缩性糖尿病、Mauriac综合征)等可导致脂肪肝的特殊情况。在将血清转氨酶和(或)GGT增高归结于NAFLD之前,需除外病毒性肝炎、ALD、自身免疫性肝病、肝豆状核变性、 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症等其他类型的肝病;除外肝脏恶性肿瘤、感染和胆道疾病,以及正在服用或近期内曾经服用过可导致肝脏酶谱升高的中西药物者。对于无过量饮酒史的慢性乙型肝炎(HBV)及非基因3型丙型肝炎(HCV)感染患者,并存的弥漫性脂肪肝通常属于NAFLD范畴。对于血清转氨酶持续异常的HBsAg阳性患者,若其血清HBV-DNA载量 $<10^4\text{ copy/ml}$ 且存在代谢危险因素,则转氨酶异常更有可能是由NAFLD所致。每周饮用乙醇介于少量(男性 $<140\text{ g/w}$ ,女性 $<70\text{ g/w}$ )和过量(男性 $>280\text{ g/w}$ ,女性 $>140\text{ g/w}$ )之间的患者,其血清酶学异常和脂肪肝的原因通常难以确定,处理这类患者时需考虑酒精滥用

和代谢因素并存的可能。同样,对于代谢综合征合并嗜肝病毒现症感染和(或)酒精滥用者,需警惕病毒性肝炎与脂肪性肝病及 ALD 与 NAFLD 并存的可能。

根据病因,NAFLD 可分为原发性和继发性两大类,前者与 IR 和遗传易感性有关,是本书讨论的重点。后者则由某些特殊原因或疾病导致,例如,营养异常、药物、毒物、减肥手术、炎症性肠病、胰腺疾病、艾滋病、结核病及恶性肿瘤等。其中肥胖症、减肥手术、体重剧降、全胃肠外营养、糖尿病(diabetes mellitus, DM)及雌激素等药物可引起 NASH,而其他因素一般只引起 NAFL。此外,HBV、HCV 和丁型肝炎病毒(HDV)均可引起肝脂肪变,但其程度很少达到病理上和影像学诊断脂肪肝标准。有时 ALD 可与肥胖等所致的 NAFLD 并存,同样的脂肪性肝病亦可与病毒性肝炎并存。此外,约有 20% 以上的脂肪肝无任何病因可循,此即隐匿性脂肪肝。在西方国家,NAFLD 患病率已较 HBV、HCV 和 ALD 高 2~3 倍。近 20 年来,中国及亚太地区其他国家民众生活方式及膳食结构改变,能量稳态失调相关的肥胖、2 型糖尿病(T2DM)患病率显著增加,随之 NAFLD 患病率也明显增高,因此,可反映肥胖症的体重指数(BMI)和腰围,以及血脂异常和糖尿病是 NAFLD 最好的预测因子。但也有越来越多的 NAFLD 患者病因不明,16.4%~42.4% 的患者不伴有肥胖、糖尿病及高脂血症等危险因素存在。

## 第二节 非酒精性脂肪性肝病的危险因素及自然史

### 一、NAFLD 的危险因素

NAFLD 是遗传—环境—代谢应激相关性疾病,IR 的产生是代谢综合征与 NAFLD 发病的共同病理基础,绝大多数 NAFLD/NASH 为原发性,IR 及其表现型(超重、内脏性肥胖、T2DM、高三酰甘油血症和高血压)为其肯定的危险因素,合并代谢综合征的 NAFLD 通常为 NASH。

**1. 遗传环境因素** 遗传易感性和环境因素与 NAFLD 的发病密切相关。Sookoian 等研究表明 PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3) 的 I148M (rs738409 C/G) 不仅可促进肝脏脂肪沉积(GC 型高于 CC 型 73%),而且使炎症和纤维化风险增高(GG 比 CC 型炎症风险增加 3.24 倍,纤维化风险增加 3.2 倍),NASH 和肝酶增高在 GG 纯合型更常见。然而,结合 CG 杂合型疾病特征的分析表明,携带两个 G 等位基因并不进一步增加严重肝病风险,rs738409 单核苷酸多态与 BMI、抗胰岛素性稳态模式评估法(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛素、血糖都无关,提示 rs738409 可影响 NAFLD 的自然转归。除 PNPLA3 之外,编码锰—超氧化物歧化酶(Mn superoxide dismutase, MnSOD)的 SOD2 基因非同义突变(C47T, rs4880)可降低 MnSOD 的线粒体靶向及其活性,SOD2 基因型、PNPLA3 基因型、糖尿病、NASH 组织学严重程度等与 NAFLD 家系或患者纤维化相关。在针对儿童 NAFLD 患者的遗传易感性分析显示,与成人 NAFLD 密切相关的 PNPLA3 I148M 变异同样与儿童肝脂肪变、气球样变、小叶炎症程度和门脉周围纤维化相关。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A (uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A, UGT1A)1\*6 基因型似乎是台湾儿童 NAFLD 发生的保护因素(OR=0.31),但脂肪变和 NASH 即肝脏

损害的易感基因可能并不一致。

**2. 代谢综合征相关组分** 内脏性肥胖、总体肥胖、血脂异常、T2DM、动脉性高血压、IR 等代谢综合征的相关组分是中国人 NAFLD 危险因素的重要组成部分。代谢综合征是伴有 IR 的一组疾病的积聚,目前国内代谢综合征的诊断标准参照改良的 2005 年国际糖尿病联盟(IDF 2005)标准,符合以下 5 项条件中 3 项者诊断为代谢综合征:① 肥胖征。腰围 $>90$  cm(男性), $>80$  cm(女性),和(或) $BMI>25$  kg/m<sup>2</sup>。② 三酰甘油(triglyceride, TG)增高。血清 TG $\geq 1.7$  mmol/L,或已诊断为高三酰甘油血症。③ 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低。HDL-C $<1.03$  mmol/L(男性), $<1.29$  mmol/L(女性)。④ 血压增高。动脉血压 $\geq 130/85$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或已诊断为高血压。⑤ 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)增高。FPG $\geq 5.6$  mmol/L 或已诊断为 T2DM。应当强调的是,对于 NAFLD 肥胖的类型(体内脂肪的分布类型)可能比脂肪总量更为重要。对于亚洲人和欧洲人制定方案差异的发生而言,内脏脂肪质量是最重要的因素,独立于总脂肪量和 BMI。

**3. 其他因素** 此外,国内研究发现年龄增长、教育水平低、缺乏体育锻炼、白天嗜睡、高脂肪摄入量、暴饮暴食、近期体重增加、腰围增加、代谢综合征组成因素和心血管疾病家族史同样是 NAFLD 的风险因素。但国内外研究表明,吸烟与 NAFLD 的发病无明显关联。在不同年龄组中,男女患病率的特点并不相同,例如,18~40 岁年龄组中男性患病率高于女性,41~50 岁年龄组中女性患病率略高于男性,但在 50 岁以上年龄组中女性的患病率则显著高于男性。值得注意的是,NAFLD 发病趋于低龄化,来自西方国家的调查数据显示肥胖儿童可占调查地区儿童总数的 17%,其中罹患 NAFLD 的儿童为 70%~80%,NAFLD 已逐渐成为导致儿童和青少年慢性肝脏疾病的首要因素。在我国一项针对上海浦东 1 180 名 9~14 岁学生(男性 48.5%)的腹部 B 超筛查中发现,NAFLD 的总患病率为 2.1%,肥胖、超重和体质量正常的学生分别为 13.8%、2.9% 和 0.6%。浙江省针对 305 例 9~14 岁肥胖儿童(男性 75%)的 B 超检查发现,NAFLD 的患病率为 65.9%。需要注意的是,由于诊断方法和研究人群的不同可能导致结果存在差异,因此在普通儿童/青少年中 NAFLD 的患病率可能不低于 3%,部分地区甚至将超过 10%,尤其在肥胖儿童中 NAFLD 的患病率可能在 60%以上。与成人相似,可反映内脏脂肪堆积的腹部肥胖在儿童 NAFLD 中,其预测价值同样高于 BMI,并与纤维化的发生密切相关。

## 二、NAFLD 的自然病史

目前难以在全球范围内客观评估 NAFLD 的演变过程,但有越来越多的证据表明,部分 NAFLD 患者最终发展成为肝硬化或肝癌。在中国,NAFLD 作为一种缓慢的慢性疾病,NAFLD 患者通常直到晚年阶段才会出现肝硬化的并发症。McPherson 等对 108 例 NAFLD 患者的肝活检结果进行了分析,这些患者均为两次肝穿患者且两次穿刺时间间隔一年以上。随访结果显示,45 例患者有肝纤维化进展,43 例患者无肝纤维化,而 20 例患者肝纤维化消退。NAFL 组和 NASH 组中肝纤维化进展者所占比例无显著差异。10 例 NAFL 进展为肝纤维化,基线 NAFL 患者 44%进展为 NASH,第三次肝组织

活检时发现间隔纤维化。有纤维化进展的 NAFL 患者随访中 80% 新发糖尿病,而无肝纤维化进展者糖尿病的发病率仅为 25%。较为遗憾的是,针对华人 NAFLD 进展的前瞻性研究持续时间均较短,仅有香港研究组 NAFLD 随访的数据表明,有 53% 的患者肝纤维化评分增加,但在中位随访时间内并未发现患者出现失代偿期肝病或肝癌,只有一例台湾 NAFLD 患者出现肝硬化并导致食管静脉破裂出血。因此,目前仍然需要进行大型的前瞻性研究以确定 NAFLD 的自然史及导致其预后不良的危险因素。

### 第三节 非酒精性脂肪性肝病的临床表现与并发症

#### 一、NAFLD 的临床表现

NAFLD 通常无明显症状,因此尽管 NAFLD 现已成为儿童和成人健康查体血清转氨酶升高和慢性肝病最常见的原因,但真正因 NAFLD 而就诊的患者仍然很少。部分 NAFLD 患者可出现食欲不振、腹胀、肝区不适或隐痛、恶心、呕吐、腹泻等。严重者可发生黄疸、腹水、出血倾向、肝功能衰竭及脑病等。但也可无自觉症状,而在体检时发现。体征主要为肝肿大,并有轻度触痛。重者可出现脾肿大、腹水。

与成人类似,儿童 NAFLD 患者通常也没有症状或仅表现为腹痛和(或)乏力等非特异性症状;大部分儿童超重或肥胖;肝肿大可能存在,但因肥胖容易被触诊忽视;通常存在 NAFLD、IR 或者 T2MD 的家族史。患儿可并发睡眠呼吸暂停、甲状腺功能低下和 IR 相关的一些临床疾病,黑棘皮症的发生率高达 30%~50%,约 1/4 肥胖 NAFLD 儿童患有糖代谢异常。NAFLD 患儿的生活质量较同龄患儿明显下降。

#### 二、NAFLD 的并发症

肝脏脂肪变除了损伤肝脏,还可与 IR 互为因果产生恶性循环,并成为代谢综合征强烈的预测因子,同时还可影响 T2DM 患者的血糖控制、预测心血管疾病和高血压的发病。

**1. IR** 研究表明,大约 80% 的 NAFLD 患者存在 IR,IR 不仅可作为原发病,还密切参与 NAFLD 的发生和发展,而 NAFLD 进程中肝细胞内脂肪堆积本身又可作为 IR 的刺激因素加重 IR 的程度。其原因在于 NAFLD 发病过程中伴随循环及肝脏内游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和瘦素(leptin)等可促进胰岛素分泌,进而形成高胰岛素血症诱发 IR。

FFA 可诱导多泡型棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)表达解偶联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2)增多,导致肝细胞脂变、肝细胞和胰岛  $\beta$  细胞 ATP 储备降低及  $\beta$  细胞对葡萄糖应答缺陷。TNF- $\alpha$  的分泌可阻碍胰岛素受体及胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)/IRS-2 酪氨酸磷酸化,下调肌细胞葡萄糖转运体 4(glucose transporters 4, GLUT4)减少糖的吸收。瘦素可抑制胰岛素分泌,胰岛素可刺激瘦素分泌,其间形成脂肪-胰岛反馈轴。在能量稳态这一闭合环路中,瘦素是信号传入支,能量摄取增加及消耗减少,将引起细胞内 FFA 增加并转化为 TG 存储,这将引起脂肪细胞分泌瘦素增加,因此高瘦素血症在肥胖或无肥胖者均可能引起

NAFLD。FFA、内毒素、TNF- $\alpha$  和白介素-1(IL-1)等水平增加可诱致高瘦素血症,但瘦素受体缺陷出现的外周瘦素抵抗,使瘦素功能缺陷。高瘦素血症及瘦素信号障碍,使瘦素丧失其抗脂肪毒性能力,瘦素使 IRS-1 脱磷酸化,并增加磷烯丙酮酸羧基酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)表达,促进糖异生及肝糖输出,促进 IR。

此外,基于四环素诱导 Albino 大鼠脂肪肝模型的研究发现,与对照组大鼠相比模型组大鼠对胰岛素的敏感性减低,经胰腺静脉采血证实高胰岛素血症系胰腺高分泌胰岛素所致,而非肝脏对胰岛素降解和清除减少。更有意义的是,新近的临床研究提示, NASH 患者的高胰岛素血症和胰岛素敏感性下降与胰岛素分泌增加有关。

**2. 代谢综合征** 多数情况下, NAFLD 为代谢综合征的组成成分之一。NAFLD 常见于肥胖、T2DM 和高脂血症患者,这些伴随因素可单独或联合存在,其中肥胖与 NAFLD 流行及其严重性的关系最为密切。肥胖者 NAFLD 的患病率较普通人群高 4.6 倍。流行病学研究显示,脂肪肝与肥胖、糖耐量异常和 T2DM、血脂异常、高血压、高胰岛素血症和 IR 及高瘦素血症的因素密切相关,内脏性肥胖比皮下脂肪肥胖、T2DM 比 1 型糖尿病(T1DM)、高三酰甘油血症比高胆固醇血症与脂肪肝的关系更为密切。国内基于 265 例脂肪肝患者的病因分析中发现, NAFLD 占 78%,且常与代谢综合征及其相关病变合并存在。

**3. 糖尿病** Holstein 等纳入经活检证实肝硬化的患者为研究对象,通过 100 g 葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),结果表明糖耐量减退(impaired glucose tolerance, IGT)和糖尿病的患病率分别为 25%和 71%,仅 4%的患者糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)。进一步研究发现,NGT 组、IGT 组和糖尿病组 5 年累计生存率分别为 94.7%、68.8%和 56.6%。更有意义的是,糖尿病为肝硬化预后不良的独立预测指标。这是因为,肝脏在葡萄糖代谢和能量稳态中起重要作用,它是胰岛素作用及其摄取和降解的主要器官。生理状态下,30%~60%从消化道吸收入血的葡萄糖,在肝脏被用于合成糖原或转化为氨基酸或脂肪酸。胰岛素促进肝细胞合成糖原并减少糖异生,同时增加骨骼肌摄取血糖并减少脂肪细胞脂解。

研究表明,隐源性肝硬化更易并发 IGT 和糖尿病,而 NAFLD 可能是隐源性肝硬化最常见的病因。事实上,慢性丙型肝炎和 NAFLD 等肝病在没有进展到肝硬化时就可能并发糖尿病。有学者建议,将这种继发于肝病的 IR 和高血糖症称为“肝源性糖尿病”或“3 型糖尿病”。与 T2DM 不同的是,肝源性糖尿病通常发现糖尿病时已有 5 年以上的肝病病史,一般无糖尿病家族史。多数有营养不良的表现,主要表现为餐后血糖增高,仅 10%的患者同时有 FPG 增高,餐后 2 h 血糖与 FPG 的比值、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平及 HOMA-IR 在肝源性糖尿病中显著高于 T2DM。尽管糖尿病是肝硬化常见并发症,但其糖尿病通常是亚临床型的;FPG 水平很少超过 11.2 mmol/L,高血糖相关症状不明显;微血管病变、大血管病变、眼病、肾病等并发症相对少见;因并存肝功能不全,在降糖治疗时更易发生低血糖。尽管合并糖尿病的肝病者预期寿命缩短,但主要死于肝硬化的并发症,罕见糖尿病和心血管疾病相关死亡。同时,NAFLD 能够明显增加 T2DM 并发症的发病率。无 NAFLD 的 T2DM 患者中冠状动脉疾病、脑血管疾病和周围血管疾病的患病率分别为 18.3%、13.3%和 10%,而合并 NAFLD 的 T2DM 患者上述疾病的患病率上升至 26.6%、20%和 15.4%。意大利一项研究也表

明,NAFLD增加 T2DM 慢性肾脏疾病和增殖性视网膜疾病的患病率。

**4. 动脉粥样硬化** Matteoni 等以 132 例 NAFLD 患者为研究对象,通过为期 8 年的随访发现动脉硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)占死亡原因的第二位,与肝病相关的死亡率相等。此外,还有多项独立研究同样证明 CHD 是 NASH 患者最主要的死亡原因。由此,研究者一致认为,CHD 是 NAFLD(特别是 NASH)最重要的转归。

NAFLD 儿童发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的风险较高。Schwimmer 等分析了 814 例死于其他原因儿童(2~19 岁)的尸检发现,病理证实为 NAFLD 儿童发生动脉粥样硬化的风险比非 NAFLD 儿童高 2 倍(OR 值为 1.8,  $P < 0.01$ ),因为动脉粥样硬化通常在儿童期出现,成年后才出现症状,因此可以认为 NAFLD 可能不仅是动脉粥样硬化的标志,而且是其早期危险因素。

多个横断面研究显示,NAFLD 患者颈动脉内、中膜厚度(IMT)显著增加,伴颈动脉斑块形成增多。Targher 等通过大规模观察研究显示,肝活检证实的 NAFLD 患者 IMT 与年龄、性别、BMI 配对的健康对照组相比显著增加,且 NASH 患者 IMT 明显高于 NAFL 患者。

NAFLD 促进 CHD 的主要机制可能在于:一方面,NAFLD 与代谢综合征各组分关系密切,而代谢综合征各组分又是 CHD 的高危因素。已有研究表明,NAFLD 可通过异常脂蛋白代谢,特别是餐后脂质异常而加重动脉粥样硬化。另一方面,在 NAFL 向 NASH 的进展过程中,氧化应激和亚临床炎症起到了重要的作用,而这可能是 NAFLD 和动脉粥样硬化之间联系的另一个可能机制。

**5. 肝纤维化和纤维化进展** 肝活检证实的 NASH 患者中 25%~33%合并桥接纤维化,10%~15%并发肝硬化。进展性肝纤维化的独立预测因素包括年龄 $>45\sim 50$ 岁、T2DM、肥胖、高血压及 IR,其转氨酶水平可能正常。NASH 是不明原因的 ALT 增高者肝纤维化和肝硬化最常见的原因。NASH 类似于 CHC,其纤维化有进展的潜能,但现有的这些回顾性系列研究可能存在方法学问题,观察到的变化是否在所预想的结果范围内,而这些预期结果可能只是抽样变异。荟萃分析显示,38%的 NASH 患者肝纤维化进展甚至发生肝硬化,只有 21%的患者随访中纤维化改善。肝纤维化进展强烈预测因素是初次肝活检时的坏死性炎症。纤维化进展偶尔发生在仅有肝脂肪变的个体,可能是由于并存了非特异性炎症(不足以诊断脂肪性肝炎)或者由于抽样变异而漏掉了脂肪性肝炎的病变。终末期 NASH 可能是隐源性肝硬化的病因,因肝脂肪变和肝细胞损伤在此阶段可能已消失。既往有代谢危险因素是诊断的关键,例如,有超重或糖尿病、高血压、血脂异常或动脉粥样硬化。

#### 参 考 文 献

- 段晓燕,范建高. 2015. 2014 年脂肪性肝病临床研究进展. 中华肝脏病杂志, 23(1): 5-8.  
范建高,贾继东. 2010. 脂肪性肝病诊疗进展. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社: 65-102.  
范建高,曾民德. 2013. 脂肪性肝病. 北京: 人民卫生出版社: 241-402.



## 第一节 非酒精性脂肪性肝病发病机制概述

NAFLD 是包含了一组肝脏脂肪变性的病理改变,与 ALD 相似但无过量饮酒史(男性 $<140$  g/w,女性 $<70$  g/w),并排除病毒、遗传和自身免疫疾病的临床病理综合征。早期 NAFLD 被认为属良性可逆性病变,但随着 NAFLD 病程的进展可从单纯性脂肪肝发展到 NASH,甚至可能进展为肝硬化和肝癌。除了自身进展,NAFLD 还是代谢综合征的肝脏表现,90%的 NAFLD 会出现至少一种代谢综合征的表现,IR 的出现是其标志。NAFLD 不仅是代谢综合征、高脂血症等疾病的危险因素,还是 T2DM 和心血管疾病的独立危险因素。肝脏不是脂肪存储器官,在生理条件下肝脏 TG 的含量不足肝重的 5%。小肠吸收饮食中的脂肪酸形成 TG 并组装成为乳糜微粒,乳糜微粒进而分泌到淋巴管进入血液循环,这些富含 TG 的乳糜微粒主要被脂肪组织吸收(约 70%),其余的则进入肝脏进行代谢。糖类过剩也可启动肝脏新生脂肪途径。肝脏的 TG 转运主要以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的形式运出肝脏,此外,肝内脂肪酸还可进行氧化供能。

在 NAFLD 由于肝脏脂质获取(脂肪酸摄取,新生脂肪合成)与消耗(VLDL 转运,线粒体脂肪酸氧化)不平衡进而引起 TG 积累在肝细胞中。脂质代谢的各环节调节如下(图 2-1)。

(1) 肝脏脂肪酸吸收: 脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)2、FATP5、CD36 调控非酯化脂肪酸转运,进入肝细胞胞质,脂肪酸在 FATPs 或脂肪酸酰基辅酶合成酶(fatty acyl-CoA synthetases, ACSs)的作用下活化形成酰基辅酶 A。

(2) 新生脂肪合成: 棕榈酸可由葡萄糖生成,乙酰-CoA 羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)分别催化和促进这一过程。ACS 介导的棕榈酰辅酶 A 激活后,在长链脂肪酸延长酶 6(long chain fatty acid elongase 6, ELOVL6)和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(desaturated by stearoyl-CoA desaturase 1, SCD-1)共同作用下形成长链脂肪酸,进而形成二酰基甘油和 TG。

(3) 脂肪酸氧化: 酰基辅酶 A 在肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase, CPT)1 的作用下转运进入线粒体外膜,继而在 CPT2 和酰基肉碱移位酶作用下转运进入线粒体内膜,在线粒体内,酰基辅酶 A 被氧化,以形成乙酰-CoA。

(4) VLDL 的合成: 在微粒体 TG 转运蛋白的作用下,TG 与载脂蛋白 B100 在内质网组装,并分泌进入 Disse 腔。

目前,NAFLD 的发病机制仍不明确,它是一种环境、生物遗传等多因素共同作用的