

非酒精性脂肪性肝病患者非酒精性肝炎的早期诊断

李露文¹, 姬新才²

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年1月14日; 录用日期: 2022年2月8日; 发布日期: 2022年2月16日

摘要

随着医疗技术的不断进步和人民生活方式的改变, 全球慢性肝病的病因谱已经发生了巨大变化。非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)呈全球流行趋势, 已经成为日益增长的肝硬化和肝癌的致病原因之一, 严重威胁着人类的生命健康。本综述旨在介绍非酒精性脂肪性肝病患者非酒精性肝炎的早期诊断方法, 从而为更好地预防和控制疾病起到指导作用。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 非酒精性肝炎, 早期诊断

Early Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Luwen Li¹, Xincan Ji²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Feb. 8th, 2022; published: Feb. 16th, 2022

Abstract

With the continuous progress of medical technology and the change of people's lifestyle, the etiological spectrum of chronic liver disease in the world has changed greatly. Non-alcoholic fatty liver

文章引用: 李露文, 姬新才. 非酒精性脂肪性肝病患者非酒精性肝炎的早期诊断[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 986-990. DOI: 10.12677/acm.2022.122143

disease (NAFLD) is a global epidemic and has become one of the causes of increasing liver cirrhosis and liver cancer, which is a serious threat to human life and health. The purpose of this review is to introduce the early diagnosis of non-alcoholic hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease, so as to provide guidance for better disease prevention and control.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, Early Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,疾病谱包括非酒精性肝脂肪变(non-alcoholic hepatic steatosis)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), NAFLD的危险因素包括:高脂肪高热量膳食结构、多坐少动的生活方式, IR、代谢综合征及其组分(肥胖、高血压、血脂紊乱和2型糖尿病) [1]。NAFLD的标志是甘油三酯在肝细胞的细胞质中积累。现在NAFLD发病机制的“多重打击”理论已被广泛接受,包括脂肪组织功能障碍、肝脏游离脂肪酸流量增加、脂肪因子失调、肝脏摄取过量的游离脂肪酸、肝脏脂质生产和加工中的缺陷、肝脏脂质清除缺陷、免疫细胞参与、肠道菌群失调及可能与自噬相关[2] [3]。遗传因素在NAFLD的发病机制中也起着重要作用,遗传力估计为20%~70% [4]。

NAFLD呈全球流行趋势,是日益增长的肝硬化和肝癌的致病原因之一。一般人群中NAFLD的全球患病率估计为25%,而NASH的全球患病率估计为3%至5% [5] [6]。在过去20年中,中国非酒精性脂肪肝的患病率翻了一番;NAFLD在肥胖和代谢综合征更为常见的城市人群中最为普遍(27%)。虽然存在区域差异,但是总的来说,中国成人NAFLD的患病率估计为15%。儿童NAFLD患病率为2.1%,肥胖儿童为68.2% [7]。Pais等人报告,从2006年到2016年,接受移植的NAFLD患者的发病率增加了170% [8]。

NAFLD包括广泛的肝脏疾病,从单纯性脂肪变性到更严重的NASH,具有潜在的进展过程,最后导致肝纤维化、肝硬化、HCC和肝移植。NASH的所有并发症都会给患者、其家庭和社会带来重大的健康、经济和患者体验负担。因此早期发现NASH至关重要[9]。本综述旨在讨论NAFLD患者早期发现NASH的诊断方法。

2. 血清生物标志物检查

许多生物标志物已被研究用于预测NAFLD患者的NASH。这些生物标志物的范围包括临床特征(年龄、性别、糖尿病、BMI)、生化参数(转氨酶、胆红素和铁蛋白),代谢参数(糖化血红蛋白、胰岛素和胰岛素抵抗指数)和脂质参数(甘油三酯、胆固醇)等。其中CK-18是迄今为止研究最广泛的一种。CK-18是肝细胞中一种主要的中间丝状蛋白,是可以通过免疫测定在血清中检测到的半胱天冬酶3裂解的重要底物。Feldstein [10]等人的初始研究报告循环血清CK-18水平可预测NAFLD患者的NASH。后来的许多研究已经证实了这些结果。

3. 预测模型

由于 NASH 的发病机制复杂, 涉及多种病理学异常, 单一的生物标志物不太可能区分单纯性脂肪变和 NASH。因此, 当前提出的大多数模型至少包含两个或多个变量, 以增强非侵入性预测模型的稳健性。结合临床和实验室参数, 已被提出用于 NASH 的预测模型, 包括 HAIR 模型【高血压、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高和 IR】 [11]、Palekar 评分【年龄、性别、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、BMI、AST/ALT 比值和透明质酸】 [12]、Gholam 评分(AST 和糖尿病) [13]、oxNASH (13-羟基十八碳二烯酸/亚油酸比率, 年龄, BMI 和 AST) [14]以及 NAFIC 评分(铁蛋白, 胰岛素和 IV 型胶原 7s) [15]等。

近期 Newsome [16]等人发表了 FAST 评分, 该评分用于无创性识别 NASH 显著(即 NAFLD 活动评分 ≥ 4 与肝纤维化 $\geq F2$)的患者, 从而识别疾病进展风险增加的患者。这项前瞻性研究在一个衍生队列($n = 350$)中进行, 并在来自北美、欧洲和亚洲的多个全球队列($n = 1026$)中验证。通过振动控制瞬态弹性成像测量肝硬度和通过纤维扫描装置测量的控制衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)与 AST、ALT 比值相结合。为确定 NASH、NAS 升高和显著纤维化的患者, 确定了最适合的多变量逻辑回归模型,

$$\text{FAST} = \frac{e^{-1.65+1.07 \times \ln(\text{LSM})+2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3-63.3 \times \text{AST}^{-1}}}{1+e^{-1.65+1.07 \times \ln(\text{LSM})+2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3-63.3 \times \text{AST}^{-1}}}。$$

FAST 评分为临床试验或治疗提供了一种有效的方法, 可以无创性地识别有进展性 NASH 风险的患者, 从而减少不太可能有重大疾病的患者不必要的肝活检。帮助临床医生和研究人员做出决策, 更好地选择患者进行临床试验或接受新疗法。

同时, Harrison [17]等人开发了一种称为 NIS4 的基于血液的诊断测试, 该测试定量测量了四种独立的生物标记物(miR-34a-5p、 α -2 巨球蛋白、YKL-40 和糖化血红蛋白)从而得出一个分数, 用于在有代谢风险因素的患者中识别有 NASH 风险的患者。为了从外部验证其诊断性能, NIS4 在两个独立的患者队列中进行了测试, 所选患者标准与未来预期使用人群的标准相似。与其他诊断方法相比, NIS4 始终显示出较高的诊断性能和较低的误分类率, 以排除高危 NASH。此外, NIS4 的临床结果在多个临床相关亚群中都是可靠的, 既不受患者年龄、性别、体重指数或转氨酶浓度的影响, 也不依赖于患者的年龄、性别、体重指数或转氨酶浓度, 这有助于实验室对高危 NASH 的识别。这种非侵入性检测有望提高潜在高风险患者的诊断率, 从而使需要特殊治疗(包括定期监测和药物治疗)的患者受益。

4. 影像学检查

在临床实践中, NAFLD 的大多数诊断都是通过放射学进行的。最常见的诊断成像方法是腹部超声, 可通过超声显示肝脏脂肪浸润。超声的敏感性和特异性分别约为 85%和 90%, 但其可靠性取决于操作者, 且局限于中枢性肥胖患者[18]。基于超声和基于磁共振的弹性成像技术, 可定量纤维化程度及量化脂肪变性, 以帮助早期发现 NASH 及肝硬化。第一种方法使用超声波检测肝组织中诱发的微位移(剪切波)的速度, 而后者使用磁共振扫描仪。然后将剪切波速度转换为肝脏硬度测量值, 单位为千帕(kPa)或米/秒(m/s)。瞬态弹性成像(transient elastography, TE)是世界范围内应用最广泛的弹性成像模式。基于超声的声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI), 包括点剪切波弹性成像(point shear wave elastography, pSWE), 及二维剪切波弹性成像(2D shear wave elastography, 2D-SWE)。这些新技术集成在传统超声系统中正在兴起[19] [20] [21]。TE 和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)可以提供 NELD 患者额外的信息, 即 TE 的 CAP 和 MRE 的质子密度脂肪牵引力, 计算它们均可用于确定患者是否存在脂肪变性。多个研究表明, 通过 TE 测量 CAP 广泛适用于 NASH 患者, 失败率低(3%), 在确定肝脂肪变性和纤维化程度方面表现良好[22]。

5. 组织病理学分析

NAFLD 患者 NASH 及肝纤维化诊断和量化的金标准是肝活检。经皮或经颈静脉肝活检是一种有创性的方法, 大约 1% 的患者因肝活检术后并发症需要住院治疗。总的来说肝活检术并发症中, 最常见的是疼痛, 其次为出血, 其他轻微且不常见的并发症包括: 细菌移位和暂时性菌血症 9.6%~14%, 胆汁性腹膜炎(主要见于肝外梗阻患者), 器官损伤(气胸: 0.0078%, 血胸: 0.063%), 腹部器官穿孔的发生率较低[23]。因此, 首选非侵入性方法作为一线检查。肝活检最终只适用于需要进一步澄清慢性肝病病因的患者, 或者当肝纤维化程度或肝硬化诊断无法通过非侵入性测量明确确定时[24]。

肝活检的组织病理学分析是诊断组织改变的金标准。然而, 这种方法分辨率低, 并且忽略了由功能改变引起的 3D (三维) 结构变化。为了定量描述从单纯性脂肪变性到早期 NASH 的转变, Segovia-Miranda 等人从健康个体对照组 (n = 6)、肥胖健康个体 (n = 4)、单纯脂肪变性患者 (n = 8) 和早期 NASH 患者 (n = 7) 的活检样本中对二维和三维人体肝组织进行了成像和数字重建。对组织切片进行抗原提取, 对胆管、细胞核、脂滴和细胞边界等进行染色, 并使用多光子显微镜进行高分辨率的扫描和成像。肝细胞核和脂滴大小和分布(沿中央 - 门静脉轴)的改变有可能区分单纯性脂肪变性和早期 NASH。使用机器学习框架, 结合胆汁流动动力学模拟分析胆管特征, 预测肝细胞周围胆汁压力增加程度和胆汁淤积程度, 有可能鉴别早期 NASH。胆汁压力增加程度与患者血清中胆汁淤积生物标志物升高一致, 提示胆汁压力增加和胆汁淤积可以作为 NASH 早期的病理生理学的一个新的组成部分[25]。

6. 总结

总之, 没有高灵敏度和特异性的试验来区分 NASH 和单纯性脂肪变。在预测模型和基于血液的生物标记物可用于临床之前, 仍需要更多的研究。尽管在液体生物标记物的开发方面取得了巨大的进步, 但仍有大量患者的结果尚未确定。因此, 迫切需要新的基于生物的、廉价的、易获得的、高度敏感的和特异的生物标记物, 用来识别出有不良预后高风险的患者, 以及监测疾病进展和干预后的治疗反应。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分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.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002>
- [2] Manne, V., Handa, P. and Kowdley, K.V. (2018) Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, **22**, 23-37.
- [3] 姜煜资, 聂红明, 汪蓉. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2588-2591.
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.044>
- [4] Sookoian, S. and Pirola, C.J. (2017) Genetic Predisposition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, **23**, 1-12. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0109>
- [5] Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., et al. (2018) Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 11-20.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- [6] Younossi, Z., Koenig, A.B., Abdelatif, D., et al. (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, **64**, 73-84.
- [7] Fan, J.G. (2013) Epidemiology of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in China: Fatty Liver in China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 11-17.
- [8] Pais, R., Barritt, A.S., Calmus, Y., et al. (2016) NAFLD and Liver Transplantation: Current Burden and Expected Challenges. *Journal of Hepatology*, **65**, 1245-1257.
- [9] Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., et al. (2019) Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis: Hepatology. *Hepatology*, **69**, 2672-2682.
- [10] Feldstein, A.E., Wieckowska, A., Lopez, A.R., et al. (2009) Cytokeratin-18 Fragment Levels as Noninvasive Bio-

- markers for Nonalcoholic Steatohepatitis: A Multicenter Validation Study. *Hepatology*, **50**, 1072-1078.
- [11] Vilar-Gomez, E. and Chalasani, N. (2018) Non-Invasive Assessment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Prediction Rules and Blood-Based Biomarkers. *Journal of Hepatology*, **68**, 305-315. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013>
- [12] Palekar, N.A., Naus, R., Larson, S.P., *et al.* (2006) Clinical Model for Distinguishing Nonalcoholic Steatohepatitis from Simple Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Liver International*, **26**, 151-156.
- [13] Gholam, P.M., Flancbaum, L., Machan, J.T., *et al.* (2007) Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Subjects. *American Journal of Gastroenterology*, **102**, 399-408. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x>
- [14] Feldstein, A.E., Lopez, R., Tamimi, T.A.R., *et al.* (2010) Mass Spectrometric Profiling of Oxidized Lipid Products in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Lipid Research*, **51**, 3046-3054. <https://doi.org/10.1194/jlr.M007096>
- [15] Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD), Sumida, Y., Yoneda, M., *et al.* (2011) A Simple Clinical Scoring System Using Ferritin, Fasting Insulin, and Type IV Collagen 7S for Predicting Steatohepatitis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Gastroenterology*, **46**, 257-268. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0305-6>
- [16] Newsome, P.N., Sasso, M., Deeks, J.J., *et al.* (2020) FibroScan-AST (FAST) Score for the Non-Invasive Identification of Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis with Significant Activity and Fibrosis: A Prospective Derivation and Global Validation Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 362-373. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30383-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30383-8)
- [17] Harrison, S.A., Ratziu, V., Boursier, J., *et al.* (2020) A Blood-Based Biomarker Panel (NIS4) for Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis: a Prospective Derivation and Global Validation Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 970-985. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30252-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30252-1)
- [18] Hernaez, R., Lazo, M., Bonekamp, S., *et al.* (2011) Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*, **54**, 1082-1090.
- [19] Dietrich, C., Bamber, J., Berzigotti, A., *et al.* (2017) EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall in der Medizin*, **38**, 377-394. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103955>
- [20] Friedrich-Rust, M., Poynard, T. and Castera, L. (2016) Critical Comparison of Elastography Methods to Assess Chronic Liver Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 402-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.86>
- [21] Ferraioli, G., Wong, V.W.S., Castera, L., *et al.* (2018) Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **44**, 2419-2440. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008>
- [22] Eddowes, P.J., Sasso, M., Allison, M., *et al.* (2019) Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **156**, 1717-1730. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>
- [23] Khalifa, A. and Rockey, D.C. (2020) The Utility of Liver Biopsy in 2020. *Current Opinion in Gastroenterology*, **36**, 184-191. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000621>
- [24] Boyd, A., Cain, O., Chauhan, A., *et al.* (2020) Medical Liver Biopsy: Background, Indications, Procedure and Histopathology. *Frontline Gastroenterology*, **11**, 40-47. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101139>
- [25] Segovia-Miranda, F., Morales-Navarrete, H., Kücken, M., *et al.* (2019) Three-Dimensional Spatially Resolved Geometrical and Functional Models of Human Liver Tissue Reveal New Aspects of NAFLD Progression. *Nature Medicine*, **25**, 1885-1893. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0660-7>