

非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)



中华医学会内分泌学分会

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指除外过量饮酒和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪沉积, 包括从单纯的肝脂肪变性 (NAFL) 到非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 以致一部分最终发展为肝硬化, 甚至演变为肝细胞性肝癌 (HCC)。目前, 全球及亚洲人群 NAFLD 患病率约为 25%^[1-2]。我国 NAFLD 患病率也不容乐观, 因检测方法不同, 中国成人 NAFLD 患病率为 6%~27%, NAFLD 发病率为 34~91 例·1 000 人⁻¹·年⁻¹^[3-5]。NAFLD 患病率的上升与中心性肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征 (MS) 患病率上升相一致。大多数学者已经将其作为 MS 的组分之一, 或 MS 在肝脏的表现, 而胰岛素抵抗 (IR) 是其主要的危险因素^[6]。NAFLD 与 MS 及糖代谢异常/2 型糖尿病紧密伴随, 在已诊断的 2 型糖尿病患者中, NAFLD 的患病率为 57%~80%^[7-9]。更为重要的是, 2 型糖尿病患者 NASH 的形成和肝纤维化的进展加速, 因此支持 NASH 可能作为 2 型糖尿病并发症的观点^[10]。一项横断面研究显示, 2 型糖尿病患者中 NASH 高达 78%, 进展性肝纤维化占 50%^[11-12]。最近的 2 项人群研究采用无创影像学检测方法证实, 2 型糖尿病患者中存在明显肝纤维化者达到 17%^[13-14]。

据报道, 在上海无糖尿病病史的 NAFLD 人群中, 糖代谢异常者高达 50%, 其中糖尿病前期状态达 36%, 新诊断的糖尿病者达 15%^[15]。上海报道用磁共振波谱分析方法在住院新诊断和已诊断的 2 型糖尿病患者中, NAFLD 检出率分别为 93% 和 82%^[16]。随着糖尿病病程的延长, 肝脏脂肪含量的下降与 NAFLD 向进展性肝纤维化发展相关^[16]。此外, NAFLD 增加心血管疾病 (CVD)、慢性肾病、骨质疏松和结肠癌风险, 与血清维生素 D 水平、血清尿酸水平、多囊卵巢综合征具有相关性^[17-24]。NASH 无论是否经过肝硬化均可发展为肝癌^[25]。伴有肝硬化的 NASH 患者发生 HCC

的比例高于无肝硬化的 NASH 患者。

NAFLD 不仅与糖尿病紧密伴随, 而且可以预测 2 型糖尿病和 CVD 的发生^[26-27]。与非 NAFLD 患者相比, NAFLD 患者 (超声诊断) 发生 2 型糖尿病的相对危险度为 1.86^[28]。显然, NAFLD 患者已成为 2 型糖尿病和 CVD 的高危人群, 因此防治 NAFLD 有重要意义。2 型糖尿病合并 NAFLD/NASH 患者的糖脂代谢紊乱、CVD 和其他肾脏、视网膜及神经并发症更为严重。应当重视从非糖尿病 NAFLD 患者中筛查糖代谢异常, 从已诊断的糖尿病人群中筛查 NAFLD 并同时评估 NASH 程度和肝病进展。

基于 NAFLD 与代谢相关疾病密切关联, 因此内分泌代谢专业医生迫切需要提高对 NAFLD 的临床诊断和处理能力。根据国内外近期指南和国内现有工作基础, 组织内分泌、糖尿病、消化和肝病等多个学科专家, 对中华医学会内分泌学分会《非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识》^[29] 第一版进行修订。旨在进一步提高内分泌代谢专业临床医师对 NAFLD 的诊治水平。早期识别糖尿病高危人群, 及时评估糖尿病患者是否存在 NAFLD 以及其进展程度, 对防治糖尿病和各种代谢性疾病的发生以及控制糖尿病并发症的进展具有重要临床意义。

一、诊断

(一) NAFLD 的诊断

1. 临床特征和实验室检查: (1) 临床特征: 可无症状。部分可出现乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等症状及体征, 常伴有超重/肥胖, 可以伴有内分泌代谢疾病和 MS 其他组分表现。(2) 饮酒量: 男性饮酒折合乙醇量 < 30 g/d (< 210 g/周), 女性 < 20 g/d (< 140 g/周)^[30] [计算方法: 乙醇的摄入量 (g) = 体积 (ml) × 酒精度数 (%) × 0.8]。(3) 排除引起 NAFLD 或肝酶升高的其他肝病: 病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、乳糜泻、肝豆状核变性、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏等慢性肝病以及肝脏恶性肿瘤、感染和胆道疾病。对于肝酶异常的 HBsAg 阳性患者, 若其血清 HBV DNA 滴度 < 检测下限、且存在代谢危险因素时, 其肝酶异常更有可能是

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.07.004

基金项目: 上海市科学技术委员会重点资助项目 (16411954800)

通信作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院内分泌科

通信作者: 高鑫, Email: happy20061208@126.com

NAFLD。(4)除外服用可能导致脂肪肝的药物:糖皮质激素、合成雌激素、三苯氧胺、氨碘酮、丙戊酸钠、奥氮平等^[31]。(5)伴随全身疾病的继发性脂肪性肝病:全胃肠外营养、炎症性肠病、垂体前叶功能减退、甲状腺功能减退、脂肪萎缩症、性腺功能减退等。此时疾病的命名应该包括病因和相应的病理改变,例如肠外营养诱导性脂肪性肝病(或脂肪性肝炎),而不是笼统地诊断为“继发性脂肪性肝病”^[32]。(6)肝酶学检查:丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)可轻度升高,通常在正常上限 1.5~2 倍。没有其他原因可以解释的肝酶轻度异常可以考虑 NAFLD 的诊断。肝酶升高至正常上限 2~3 倍,强烈提示 NASH。但仅靠 ALT 和 AST 检测可能会低估 NASH 的诊断,因为很多情况下 NASH 患者肝酶仍在正常范围。另外,在疾病的发展过程中肝酶可能出现波动,甚至在肝硬化阶段可以正常。因此,肝酶轻度升高作为疾病活动的诊断和监测存在一定的局限性^[33]。

2. 影像学检查:(1)定性诊断:①腹部超声检查:根据亚太地区 NAFLD 诊疗指南^[34],经腹部超声检查具备以下异常表现 2 项以上者可诊断为脂肪肝:(a)肝脏近场回声增强,远场回声减弱;(b)肝脏实质回声致密,强于肾脏实质;(c)肝内血管和胆道结构显示不清。②CT 检查:非增强 CT 腹部成像显示肝脏 CT 值降低,可以提示脂肪肝。但该检查灵敏度差,有辐射伤害,临床上不用于常规脂肪肝诊断。③磁共振影像检查:通过对比磁共振肝脏正相位影像(增强水和脂肪信号)和反相位影像(抑制水和脂肪信号),可特异显示肝脏内脂肪沉积,作出脂肪肝的诊断。该方法仍属于定性诊断,且价格昂贵,并不优于超声定性诊断,因此不作为常规诊断脂肪肝的方法。(2)定量诊断:①¹H 磁共振波谱分析(¹H magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS):¹H-MRS 利用水和脂质分子上的质子磁共振波谱频率的差别,通过测定特定肝区脂质、水分子总量的比例,从而获得精确的肝脏脂肪含量信息(以脂肪含量百分比表示)^[35]。目前,¹H-MRS 已作为无创定量肝脏脂肪含量的“金标准”应用于临床研究。②标准化超声定量肝脏脂肪含量方法:利用脂肪肝病在超声影像学上表现为肝脏回声衰减和肝肾回声比值降低的特点,借助计算机图像分析软件对脂肪肝影像学参数进行量化分析,可测定肝脏脂肪含量(以肝脏脂肪含量百分比表示)。其准确性良好(可解释变异量 79.8%)^[36],成本低廉,操作简便,更适合于无条件购置 Fibroscan 仪器的基层单位进行肝脏脂肪含量的筛查,在临床具有很好的实用性和可推广性。③FibroScan 或 FibroToch 检查:受控衰减参数(controlled

attenuation parameter, CAP)是一项基于 FibroScan 或 FibroTouch 的肝脏瞬时弹性成像平台定量诊断脂肪肝的新技术。CAP 能够检出 5% 以上的肝脂肪变,可以区分轻度肝脂肪变与中-重度肝脂肪变。虽然 CAP 区分不同程度肝脂肪变的诊断阈值及其动态变化的临床意义尚待明确,但客观的测定值能够增加医生对治疗方法的选择和患者对治疗的依从性。基于 FibroScan 或 FibroTouch 的振动控制瞬时弹性成像(VCTE)检测的肝脏弹性值(liver stiffness measurement, LSM)对 NAFLD 患者肝纤维化的诊断效率优于血清学预测模型,有助于区分无/轻度肝纤维化(F0、F1)与进展期肝纤维化(F3、F4);同样,至今仍无公认的阈值用于确诊肝硬化。重度肝脂肪变性(CAP 值显著增高)、明显的肝脏炎症(血清氨基转移酶>正常值上限 5 倍)、肝脏瘀血和胆汁淤积等都可高估 LSM 值判断肝纤维化的程度^[30,37]。④实时弹性成像(MRE):MRE 是利用磁共振技术检测肝脏组织弹性信息,从而对肝脏纤维化进行无创评估,单位以 kPa 表示,对 NAFLD 患者肝硬化的阴性预测值较 VCTE 高^[38]。

3. 肝活检病理诊断:镜下肝细胞大泡性或以混合性为主的脂肪变性面积≥5%是病理学诊断 NAFLD 的必要条件。依据肝组织脂肪变性是否伴有炎症反应和纤维化,NAFLD 可分为:单纯性脂肪肝、NASH、NASH 相关性肝硬化^[30,39-40]。肝活检是目前区分单纯性脂肪肝和 NASH 的唯一可靠方法。(1)单纯性脂肪肝:可表现为①单纯脂肪变性(大泡性为主);②脂肪变性合并肝小叶或门管区(汇管区)炎症,但不伴有气球样变性;③脂肪变性合并气球样变性,但不伴有肝小叶或门管区炎症^[41]。(2)NASH:主要表现为肝细胞脂肪变性、肝小叶炎症、气球样变性。NASH 的其他组织学特征包括门管区炎症、多形核白细胞浸润、Mallory 小体、凋亡小体、巨大线粒体等,但并非诊断 NASH 所必需^[42]。(3)NASH 相关肝硬化:主要表现为肝小叶结构完全毁损,代之以假小叶形成和广泛纤维化,大体为小结节性肝硬化。根据纤维间隔有无界面性肝炎,分为活动性和静止性。

国内外大多数指南推荐按照美国国立卫生研究院 NASH 临床研究网病理工作组指南常规进行 NAFLD 活动度积分(NAS)评定和肝纤维化评分,用于 NASH 严重程度分级^[39]。NAS 评分系统由 3 个部分组成:①脂肪变性(S0~3 分);②肝小叶炎症(LI0~3 分);③气球样变性(B0~2 分),总分 0~8 分。NAS<3 分定义为非 NASH,NAS>4 分定义为 NASH,NAS 介于 3~4 分定义为 NASH 可能。美国的一项吡格列酮或维生素 E 与安慰剂随机对照研究(PIVENS 研究)进一步优化了

对 NASH 的诊断,当 NAS=4 时,并且组织学表现同时存在脂肪样变性、小叶内炎症、气球样变性时,可归为 NASH^[43]。肝纤维化评分单独分为 5 级(F0~F4),对应评分 0~4 分^[39]。NAS 评分系统多用于临床研究。

欧洲肝病学会(EASL)、欧洲糖尿病研究学会(EASD)、欧洲肥胖研究学会(EASO)联合发布的 NAFLD 临床实践指南,推荐将肝脂肪变性、活动度、纤维化评分系统(SAF)用于 NASH 严重程度分级^[42]。SAF 评分系统包括:①脂肪变性(S0~3 分);②活动度(A0~4 分),肝小叶炎症 0~2 分和气球样变性 0~2 分的算术和;③纤维化(F0~4 分),总分 0~11 分。SAF 评分系统中只要组织学表现同时存在脂肪变性、肝小叶炎症、气球样变性,即可归为 NASH。SAF 评分系统多用于临床诊断与评估。

NAFLD 的临床诊断通常无需肝活检证实。建议在以下几种情况下可以进行肝活检:①NASH 和进展性纤维化的高危 NAFLD 人群[NASH 和进展性纤维化的高危因素包括:合并 MS 以及 NAFLD 纤维化评分(*NFS>0.676, LSM>9.6, *NFS=-1.675+0.037×年龄(岁)+0.094×BMI(kg/m²)+1.13×是否空腹血糖受损或糖尿病(是=1,否=0)+0.99×AST/ALT 比值-0.013×血小板(10⁹/L)-0.66×血白蛋白(g/dl)^[44]];②临床疑诊 NAFLD 但需要排除合并其他慢性肝病和明确脂肪肝病因的患者^[45];③用于临床研究。

鉴于肝组织学诊断难以获得,NAFLD 工作定义为: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以解释;和(或)有 MS 相关组分的患者出现不明原因的血清 ALT 和(或)AST、谷氨酰转氨酶(GGT)持续增高半年以上。减重和改善 IR 后,异常肝酶谱和脂肪肝影像学改善或恢复正常者可以明确 NAFLD 的诊断^[32]。

4. 生物标志物:血浆细胞角蛋白 18(CK-18)片段与 NASH 有很好的相关性,可以较好地预测 NAFLD 患者中 NASH 患病情况,但目前缺乏商品化的检测,尚未建立诊断阈值^[44,46]。其他生物标记物如脂联素(adiponectin)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、胃促生长素(ghrelin)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)和视黄醇结合蛋白 4,在一定程度上可以反映 NASH 的存在,但尚不能作为诊断指标。

5. 基因分型:PNPLA3 I148M、TM6SF2 E167K 突变个体肝脏脂肪含量更高、NASH 发病风险增加^[47-48]。在我国人群中发现,PNPLA3 I148M 突变与肝脏脂肪沉积具有相关性,rs738409G 等位基因携带者更易发生肝脂肪变性^[49-50],此外, TM6SF2 rs58542926 与 NAFLD 也具有相关性^[51]。目前基因分型主要用于临

床研究。

(二)NAFLD 相关代谢紊乱的诊断与评估

NAFLD 诊断一旦确定,应该对患者的代谢紊乱状况和心血管风险进行评估。

1. 代谢紊乱的评估:对 NAFLD 患者应该常规测定体重指数、腰围、血压、血糖、血脂谱等以评估 MS 和各个组分。(1)MS 评估:根据 2005 年国际糖尿病联盟(IDF)提出的 MS 定义进行 MS 诊断^[52]。(2)糖代谢异常的评估:①对无糖尿病病史的 NAFLD 患者应筛查糖尿病及糖代谢异常,进行口服 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)以便糖尿病和糖尿病前期的早期诊断。同步测定胰岛素水平,评估 IR 状态;②对已经诊断的糖尿病患者应常规进行 NAFLD 筛查与评估。(3)2 型糖尿病患者脂肪肝/NASH 评估:NAFLD 患病率在 2 型糖尿病人群中显著升高,而 2 型糖尿病患者更易发展为 NASH 和进展性纤维化^[10]。对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者应该同时评估代谢控制状况和无创肝脏病变严重程度。对合并 MS 或 NFS 评分>0.676 的患者建议行肝活检病理诊断。

2. 是否伴随其他内分泌疾病的评估:多囊卵巢综合征、皮质醇增多症、肾上腺皮质功能减退、甲状腺功能减退、垂体前叶功能减退等^[53]。

3. NAFLD 患者 CVD 风险评估:大量证据表明,NAFLD 与 CVD 风险具有相关性^[54-55],且独立于其他部位异位脂肪沉积^[56]。CVD 是 NAFLD 患者的首要死亡原因^[57]。因此,应对 NAFLD 患者进行心血管相关危险因素进行评估,如 ECG 和(或)颈动脉内中膜厚度(IMT)等测定,有条件可以测定 C 反应蛋白和其他相关的脂肪因子。可用 Framingham 危险评分评估心血管风险^[58]。结合年龄、吸烟史、动脉粥样硬化和心脑血管病变家族史以及 MS 各组分情况,对 NAFLD 患者的心血管风险进行全面评估。

二、NAFLD 治疗

(一)生活方式治疗

对超重或肥胖(尤其是腹型肥胖)的 NAFLD 患者,应以减轻体重为目的的生活方式治疗作为首选。应该鼓励和教育所有 NAFLD 患者控制饮食和加强运动,通过改变不良生活方式,减轻体重和改善 IR。

1. 运动:建议 NAFLD 患者进行中等程度运动锻炼。中等程度的运动能获得与高强度运动相同的降低肝脏脂肪含量的效果。推荐快步走运动方式,运动时间每周不少于 150 min^[59]。研究表明,中等强度运动干预中止 1 年后仍能继续降低肝脏脂肪含量、腹型肥胖和血压^[60]。

2. 控制饮食:限制热卡饮食(建议 25 kcal·kg⁻¹·

d⁻¹)或将目前饮食减少 500 kcal/d。减少含果糖食物和饮料摄入。目前尚不推荐生酮饮食用于 NAFLD 患者^[61]。

3. 减轻体重目标:对于超重和肥胖患者,最初 6 个月以内减轻目前体重的 5%~10%^[44]。

(二) 避免使用引起肝损或引起脂肪肝的药物

避免使用或者慎用对肝脏具有潜在毒性作用的药物。这些药物包括:醋氨酚、氨碘酮、丙戊酸、三苯氧胺等^[62]。

(三) 药物治疗

1. 保肝抗炎药物:对伴肝酶增高、MS、2 型糖尿病合并 NAFLD 患者,肝活检病理证实为 NASH 和病程呈慢性进展者,可合理选用多烯磷脂酰胆碱、双环醇、甘草酸制剂、水飞蓟素(宾)、S-腺苷蛋氨酸和还原型谷胱甘肽等 1~2 种药物作为辅助治疗^[30,63-64]。保肝抗炎药物的疗程有明显的个体差异,一般的原则是:连续 3 个月检测肝酶在正常范围后,再巩固治疗 3~6 个月,然后逐渐减量停药。

2. 胰岛素增敏剂:鉴于 IR 在 NAFLD 发病机制中的重要作用,胰岛素增敏剂可能是治疗 NAFLD 最有前景的药物。目前已经陆续报道应用噻唑烷二酮(TZDs)类药物治疗 NAFLD 的随机对照研究^[43,65-66]。吡格列酮可以降低肝脏脂肪含量和肝酶水平,改善糖脂代谢紊乱,改善 NAFLD 组织学特征、延缓肝纤维化进展。二甲双胍作为胰岛素增敏剂是 2 型糖尿病的基础用药,但是对 NASH 的组织学改变呈中性结果^[67]。

3. 其他降糖药物:胰升糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂可以改善 NAFLD 患者肝脏脂肪含量及炎症^[68],但样本量太小,值得进一步研究。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂治疗 NAFLD/NASH 尚处于临床试验阶段。

4. 维生素 E:维生素 E(533 mg/d)可以降低 NASH 患者肝酶水平,改善肝脏组织学,使部分 NASH 得到缓解,被欧美国家和日本指南推荐用于不伴糖尿病的 NASH 患者^[43]。一项 300 mg/d 维生素 E 治疗 NASH 的随机双盲安慰剂对照多中心临床研究正在我国进行(<https://clinicaltrials.gov>)。

5. 小檗碱(黄连素):国内研究显示,对伴糖代谢异常的 NAFLD 患者,在生活方式干预的基础上,加用小檗碱可使患者肝脏脂肪含量比单纯生活方式干预组降低 52%($P=0.008$)。同时,降低患者的体重,改善血脂谱、增加胰岛素敏感性,并且具有良好的耐受性^[66]。目前,小檗碱治疗前后经病理评估 NASH 的随机双盲对照临床研究正在进行中(ClinicalTrials.gov ID: NCT03198572)。

6. 目前在研药物:胆汁酸 FXR 激动剂奥贝胆酸可以改善 NASH 患者肝脏纤维化程度,但在降低血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、升高血低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,以及长期用药的有效性和安全性有待进一步研究^[69]。目前正在进行 2~3 期临床研究的药物有:CCR2/CCR5 途径双抑制剂 Cenicriviroc,非胆汁酸 FXR 激动剂 LJM-425、PPAR α / δ 双重激动剂 Elafibranor 以及益生菌制剂等^[70]。

三、随访、评估和长期管理

NAFLD 一旦诊断,根据病情程度,制定相应的治疗方案实施之后应该进行定期评估。建议对无糖尿病病史的 NAFLD 患者进行 2 型糖尿病筛查,定期评估体重、腰围、体重指数、血糖、血脂、血压、肝功能,并进行肝脏超声检查;对合并糖尿病的 NAFLD 患者,除代谢及肝脏脂肪含量评估外,应同时评估糖尿病并发症、CVD 风险以及肝脏炎症和纤维化程度。对于达到 NAFLD 肝活检适应证的患者推荐进行肝活检病理学检查,并与肝病、消化疾病、营养学、运动医学专业的医生共同讨论制定诊疗方案。建立多学科团队,实现对 NAFLD 患者的长期有效管理。

本共识学术委员会成员名单(按姓氏拼音排序):卞华、毕宇芳、包玉倩、陈丽、陈璐璐、范建高、高鑫、何兰杰、贾伟平、刘超、刘静、刘伟、李强、李小英、厉有名、李玉秀、毋义明、彭永德、曲伸、苏青、施军平、王卫庆、王炳元、徐有青、严励、赵家军。

参 考 文 献

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [2] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 862-873. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003.
- [3] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 11-17. DOI: 10.1111/jgh.12036.
- [4] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108. DOI: 10.1002/hep.27406.
- [5] Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(3): 508-514. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.042.
- [6] Angulo P. Medical progress—Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(16): 1221-1231. DOI: 10.1056/NEJMr011775.
- [7] Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1139-1144. DOI: 10.2337/dc10-2229.
- [8] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5): 1212-1218. DOI: 10.2337/dc06-2247.

- [9] Petit JM, Guiu B, Terriat B, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (10): 4103-4106. DOI: 10.1210/jc.2009-0541.
- [10] Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(4):765-781. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.06.005.
- [11] Leite NC, Vilella-Nogueira CA, Pannain VL, et al. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes; prevalences and correlated factors [J]. *Liver Int*, 2011, 31 (5): 700-706. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02482.x.
- [12] Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels; a role for insulin resistance and diabetes [J]. *Hepatology*, 2008, 48(3):792-798. DOI: 10.1002/hep.22429.
- [13] Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study [J]. *Gut*, 2016, 65(8):1359-1368. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309265.
- [14] Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population; the Rotterdam Study [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):138-147. DOI: 10.1002/hep.27981.
- [15] 刘蒙, 颜红梅, 高鑫, 等. 非酒精性脂肪肝病患者中肝酶与代谢综合征的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(4):253-255. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.04.009.
- [16] 张林杉, 卞华, 颜红梅, 等. 2 型糖尿病患者肝脏脂肪含量与肝病结局的相关性研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(1):3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.01.002.
- [17] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):1174-1197. DOI: 10.1002/hep.26717.
- [18] Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Metabolism*, 2018, 79:64-76. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
- [19] Xia MF, Lin HD, Yan HM, et al. The association of liver fat content and serum alanine aminotransferase with bone mineral density in middle-aged and elderly Chinese men and postmenopausal women [J]. *J Transl Med*, 2016, 14:11. DOI: 10.1186/s12967-016-0766-3.
- [20] Wang D, Lin H, Xia M, et al. Vitamin D levels are inversely associated with liver fat content and risk of non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese middle-aged and elderly population: the Shanghai Changfeng Study [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6): e0157515. DOI: 10.1371/journal.pone.0157515.
- [21] Lin H, Li Q, Liu X, et al. Liver fat content is associated with elevated serum uric acid in the Chinese middle-aged and elderly populations: Shanghai Changfeng Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0140379. DOI: 10.1371/journal.pone.0140379.
- [22] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases [J]. *Gut*, 2017, 66(6):1138-1153. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
- [23] Rocha ALL, Faria LC, Guimaraes TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome; systematic review and meta-analysis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(12):1279-1288. DOI: 10.1007/s40618-017-0708-9.
- [24] Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease; a cross-sectional study [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(5):1029-1034. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.021.
- [25] Bhalra N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study [J]. *Hepatology*, 2011, 54(4):1208-1216. DOI: 10.1002/hep.24491.
- [26] Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(6):1889-1895.
- [27] Adams LA, Waters OR, Knudman MW, et al. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(4):861-867. DOI: 10.1038/ajg.2009.67.
- [28] Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(5):936-944. DOI: 10.1111/jgh.13264.
- [29] 中华医学会内分泌学分会肝病与代谢学组(筹). 中华医学会内分泌学分会“非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识” [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(7):531-534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.07.002.
- [30] 中华医学会肝病学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 年更新版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2):177-186. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.007.
- [31] Haberfellner EM, Honsig T. Nonalcoholic steatohepatitis: a possible side effect of atypical antipsychotics [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(7):851.
- [32] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region; executive summary [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(6):775-777. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05002.x.
- [33] Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Ann Med*, 2009, 41(4):265-278. DOI: 10.1080/07853890802552437.
- [34] Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1):70-85. DOI: 10.1111/jgh.13857.
- [35] Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(2):E462-E468. DOI: 10.1152/ajpendo.00064.2004.
- [36] Xia MF, Yan HM, He WY, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(2):444-452. DOI: 10.1038/oby.2011.302.
- [37] 曾静, 孙婉璐, 陈光榆, 等. FibroTouch 与 FibroScan 肝脏硬度和脂肪定量检测效能的比较 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(9):652-658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.09.004.
- [38] Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of elastography in chronic liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1544-1577. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.016.
- [39] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, 41(6):1313-1321. DOI: 10.1002/hep.20701.
- [40] Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions [J].

- Diabetologia, 2016, 59 (6) : 1112-1120. DOI: 10.1007/s00125-016-3952-1.
- [41] Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research[J]. Semin Liver Dis, 2012, 32(1) : 3-13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421.
- [42] EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2016, 64 (6) : 1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- [43] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis [J]. N Engl J Med, 2010, 362(18) : 1675-1685. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
- [44] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD [J]. Hepatology, 2007, 45(4) : 846-854. DOI: 10.1002/hep.21496.
- [45] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [J]. Hepatology, 2012, 142 (7) : 1592-1609. DOI: 10.1002/hep.25762.
- [46] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [J]. Ann Med, 2011, 43 (8) : 617-649. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.
- [47] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(6) : 330-344. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41.
- [48] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease [J]. Nat Genet, 2014, 46 (4) : 352-356. DOI: 10.1038/ng.2901.
- [49] Xia MF, Ling Y, Bian H, et al. I148M variant of PNPLA3 increases the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease caused by obesity and metabolic disorders [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43 (5) : 631-642. DOI: 10.1111/apt.13521.
- [50] Li Y, Xing C, Tian Z, et al. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with the ultrasonography-determined steatosis degree in a Chinese population [J]. BMC Med Genet, 2012, 13 : 113. DOI: 10.1186/1471-2350-13-113.
- [51] Wang X, Liu Z, Wang K, et al. Additive effects of the risk alleles of PNPLA3 and TM6SF2 on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Chinese population [J]. Front Genet, 2016, 7 : 140. DOI: 10.3389/fgene.2016.00140.
- [52] International Diabetes Federation. Criteria for metabolic syndrome. Cited2004 [EB/OL]. Available from URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_metasyndmme-definitions.pdf.
- [53] Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management [J]. Hepatology, 2009, 49 (1) : 306-317. DOI: 10.1002/hep.22603.
- [54] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? [J]. Atherosclerosis, 2013, 230(2) : 258-267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
- [55] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(14) : 1341-1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063.
- [56] Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study [J]. Hepatology, 2010, 51 (6) : 1979-1987. DOI: 10.1002/hep.23593.
- [57] Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7 (2) : 234-238. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.005.
- [58] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories [J]. Circulation, 1998, 97 (18) : 1837-1847.
- [59] Zhang HJ, He J, Pan LL, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial [J]. JAMA Intern Med, 2016, 176 (8) : 1074-1082. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3202.
- [60] Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19 (2) : 284-289. DOI: 10.1111/dom.12809.
- [61] Schugar RC, Crawford PA. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012, 15 (4) : 374-380. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283547157.
- [62] Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, et al. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians [J]. Can Fam Physician, 2007, 53(5) : 857-863.
- [63] Zeng MD, Fan JG, Lu LG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases [J]. J Dig Dis, 2008, 9 (2) : 108-112. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00331.x.
- [64] Han Y, Shi JP, Ma AL, et al. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose [J]. Clin Drug Investig, 2014, 34 (1) : 1-7. DOI: 10.1007/s40261-013-0136-3.
- [65] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis [J]. N Engl J Med, 2006, 355(22) : 2297-2307. DOI: 10.1056/NEJMoa060326.
- [66] Yan HM, Xia MF, Wang Y, et al. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. PLoS One, 2015, 10 (8) : e0134172. DOI: 10.1371/journal.pone.0134172.
- [67] Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. Diabetologia, 2012, 55 (4) : 885-904. DOI: 10.1007/s00125-011-2446-4.
- [68] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study [J]. Lancet, 2016, 387 (10019) : 679-690. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
- [69] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 385 (9972) : 956-965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
- [70] Saez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (6) : 928. DOI: 10.3390/ijms17060928.

(收稿日期:2018-04-24)
(本文编辑:周丽斌)