

2017 美国非酒精性脂肪性肝病诊断 与管理指南解读

南月敏 付娜 李文聪 孔令波 苑喜微 张思雨 刘领弟 路宇 崔璐瑶

050051 石家庄, 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科

通信作者: 南月敏, Email: nanyuemin@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.008

【摘要】 2017 年 7 月美国肝病研究协会更新并发布《非酒精性脂肪性肝病诊断与管理实践指南》, 该指南为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的精准诊断、治疗及有效预防提出相关建议: 疑似 NAFLD 患者初次评估应考虑相关代谢性疾病; NAFLD 患者应用瞬时弹性成像、磁共振弹性成像及血清生物化学模型等无创诊断技术评估肝纤维化发生及进展情况; 临床肝组织病理学报告应区分非酒精性脂肪肝 (NAFL)、NAFL 伴有炎症和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、是否存在肝纤维化及其严重程度; NAFLD 早期药物治疗仅限于病理确诊的 NASH 及肝纤维化患者; 不建议吡格列酮、维生素 E 作为未经肝活组织学检查证实或非糖尿病 NASH 患者的一线治疗药物; 符合适应证的 NAFLD/NASH 肥胖患者可考虑前肠减肥手术。强调 NAFLD 患者应积极消除心血管疾病的风险因素, 他汀类药物可用于 NAFLD/NASH 患者血脂异常的治疗, 但应避免用于失代偿期肝硬化患者; 不建议对 NASH 非肝硬化患者常规筛查或监测肝细胞癌。在肝移植评估过程中应关注心血管疾病。儿童及青少年 NAFLD 治疗的临床证据尚不充分, 推荐强化生活方式干预作为一线治疗措施。

【关键词】 诊断; 疾病管理; 非酒精性脂肪性肝病; 指南解读

An interpretation of the AASLD practice guideline on the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in 2017 Nan Yuemin, Fu Na, Li Wencong, Kong Lingbo, Yuan Xiwei, Zhang Siyu, Liu Lingdi, Lu Yu, Cui Luyao

Department of Traditional and Western Medical Hepatology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Nan Yuemin, Email: nanyuemin@163.com

【Abstract】 The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) updated and published the Practice Guidance for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in July 2017, which provides recommendations for the accurate diagnosis, treatment, and effective prevention of NAFLD. Related metabolic diseases should be considered during the initial evaluation of patients suspected of NAFLD. Noninvasive diagnostic techniques including transient elastography, magnetic resonance elastography, and serum biochemical models should be used to evaluate the development and progression of liver fibrosis in patients with NAFLD. Clinical liver pathology report should clearly differentiate between nonalcoholic fatty liver (NAFL), NAFL with inflammation, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and identify the presence or absence of liver fibrosis and its degree. Early medication for NAFLD can only be used in patients with pathologically confirmed NASH and liver fibrosis, and it is not recommended to use pioglitazone and vitamin E as the first-line drugs for patients with NASH which has not been proven by biopsy or non-diabetic NASH patients. Foregut bariatric surgery can be considered for obese patients with NAFLD/NASH who meet related indications. It is emphasized that the risk factors for cardiovascular disease should be eliminated for NAFLD patients. Statins can be used for the treatment of dyslipidemia in patients with NAFLD/NASH, but they cannot be used in patients with decompensated liver cirrhosis. Routine screening or hepatocellular carcinoma surveillance is not recommended

for NASH patients without liver cirrhosis. Cardiovascular disease should be taken seriously during liver transplantation evaluation. There is still no adequate clinical evidence for the treatment of NAFLD in children and adolescents, and intensive lifestyle intervention is recommended as the first-line therapy for such patients.

【Key words】 Diagnosis; Disease management; Nonalcoholic fatty liver disease; Interpretation of guidelines

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为全球最常见肝病。2017 年 7 月美国肝病研究协会 (the American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 发布《非酒精性脂肪性肝病诊断与管理实践指南》^[1], 该指南为 2012 年 AASLD 与美国胃肠病学协会及美国胃肠病学研究院发布指南^[2]的更新, 为 NAFLD 的诊断、治疗和预防提供指导性建议。

一、指南更新要点

1. 在 NAFLD 诊断中增加无创肝纤维化检查内容, 强调瞬时弹性成像、磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography, MRE) 及基于 4 因子的纤维化指数 (fibrosis index based on the 4 factors, FIB-4) 等诊断模型在脂肪性肝纤维化识别及病情评估中的应用。

2. 提出了疑似 NAFLD 患者初次评估应考虑相关代谢性疾病的建议。

3. 增加对临床病理评估及描述的要求。临床病理检查时需要区分非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、有炎症反应的 NAFL 和非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 并评估病变严重性。可应用评分系统, 如 NAFLD 活动度积分 (NAFLD activity score, NAS) 及肝脂肪变、炎症、纤维化 (steatosis activity fibrosis, SAF) 评分。如发生肝纤维化, 应描述位置、数量及肝实质结构重建情况。

4. 成人 NAFLD 治疗方面: (1) 建议 NAFLD 早期药物治疗仅限于病理确诊的 NASH 及肝纤维化患者; (2) 不建议吡格列酮用于未经肝活组织学检查证实的 NASH 患者; (3) 维生素 E 不再作为非糖尿病 NASH 患者的一线治疗药物; (4) 不再推荐 ω -3 脂肪酸作为 NAFLD 患者高甘油三酯血症的一线治疗; (5) 强调 NAFLD 患者应积极消除心血管疾病的风险因素; (6) 说明他汀类药物应避免用于失代偿期肝硬化患者; (7) 增加对临床试验药物研究结果的描述, 但不推荐奥贝胆酸超说明书用于 NASH 治疗; (8) 增加肝移植内容, 建议 NASH 患者在肝移植评估过程中, 应关注心血管疾病。

5. 增加肝癌筛查的内容, 不建议对 NASH 非肝硬化患者常规筛查或监测肝细胞癌。

二、NAFLD 定义

NAFLD 定义为影像学 and 肝组织学证实肝脂肪变, 并除外导致肝脂肪变的其他原因, 如大量饮酒、长期应用促脂肪形成药物或单基因遗传紊乱等 (表 1)。NAFLD 依据肝组织学变化分为 NAFL 及 NASH (表 2): (1) NAFL: 肝细胞脂肪变 > 5%, 无肝细胞气球样变。(2) NASH: 肝细胞脂肪变 > 5%, 伴有炎症及肝细胞损伤 (如气球样变), 有或无纤维化。肝纤维化分期 (stage, S) 为 S3 (桥接纤维化) 和 S4 (肝硬化) 定义为进展期肝纤维化。

表 1 继发性肝脂肪变的常见原因

大泡性肝脂肪变	小泡性肝脂肪变
过度饮酒	Reye 综合征
丙型肝炎 (基因 3 型)	药物 (丙戊酸钠, 抗逆转录病毒药物)
Wilson 病	妊娠急性脂肪肝
脂肪代谢障碍	HELLP 综合征
饥饿	先天性代谢缺陷 (如卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症, 胆固醇酯贮积病, 沃尔曼病)
肠外营养	
无 β 脂蛋白血症	
药物 (如米泊美生、洛美他派、胺碘酮、甲氧蝶呤、他莫昔芬、糖皮质激素)	

三、NAFLD 在普通人群中的发病率和流行率

世界范围内普通人群 NAFLD 发病率为 28.01/1 000 人年 ~ 52.34/1 000 人年^[3-4]。荟萃分析全球 NAFLD 流行率约为 25.24%, 中东地区最高, 达 31.79%, 南美洲 30.45%, 非洲最低, 为 13.48%^[4]。

四、NAFLD 危险因素

已证实的 NAFLD 相关危险因素包括肥胖、2 型糖尿病、高血压病、血脂异常等^[5]; 新近研究发现的危险因素包括睡眠呼吸暂停、结直肠癌、骨质疏松症、银屑病、内分泌疾病和多囊卵巢综合征等^[6] (表 3)。

表 2 非酒精性脂肪性肝病及相关定义

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)	包括全部的脂肪性肝病疾病谱, 单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎至肝硬化, 无明确饮酒史
非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL)	肝细胞脂肪变 > 5%, 无肝细胞气球样变或肝纤维化, 进展为肝硬化和肝功能衰竭的风险极小
非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)	肝细胞脂肪变 > 5%、伴有炎症和肝细胞气球样变, 伴或不伴肝纤维化, 可进展为肝硬化、肝衰竭, 肝癌少见。
非酒精性脂肪性肝炎肝硬化 (NASH 肝硬化)	肝硬化伴有脂肪变及脂肪性肝炎的肝组织学证据
隐匿性肝硬化	无明确病因的肝硬化, 存在代谢危险因素, 如肥胖和代谢综合征
非酒精性脂肪性肝病活动性积分 (NAS)	脂肪变、小叶炎症及气球样变的积分, 一种测量 NAFLD 患者临床试验中肝组织学变化的工具。肝纤维化另行计分
肝脂肪变、炎症、肝纤维化 (SAF) 积分	一种包含肝脂肪变、炎症活动度 (小叶炎症 + 气球样变) 和纤维化程度的半定量积分系统

表 3 NAFLD 相关危险因素

常见危险因素	NAFLD 相关其他危险因素
肥胖	甲状腺功能减退症
2 型糖尿病	阻塞性睡眠呼吸暂停
血脂异常	垂体功能减退症
代谢综合征 ^a	性腺功能减退症
多囊卵巢综合征	胰十二指肠切除术
	银屑病

注:^a:成人治疗小组 III 代谢综合征的临床定义,具有 ≥ 3 项下列特点:

(1) 腰围:男性 > 102 cm, 女性 > 88 cm; (2) 血清甘油三酯 (TG) ≥ 150 mg/ml; (3) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL): 男性 < 40 mg/ml, 女性 < 50 mg/ml; (4) 收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 85 mmHg; (5) 空腹血糖 ≥ 110 mg/ml

五、NAFLD 自然史与结局

NASH 患者年均肝纤维化进展率为 9%^[4], 进展期肝纤维化患者 10 年生存率为 81.5%^[2]。NAFLD 患者肝细胞癌 (HCC) 年发病率为 0.44‰ (0.29‰ ~ 0.66‰)^[4]。非肝硬化 NAFLD 患者发展为 HCC 的风险较小。

NAFLD 患者总体死亡率高于普通人群, 最常见死亡原因为心血管疾病。肝病相关死亡占有死亡病因第 12 位, NAFLD 患者肝病相关死亡跃居第 2 ~ 3 位^[7]。NASH 患者, 尤其肝纤维化患者可进展至肝硬化, 发生肝病相关死亡^[8]。在患有 NAFLD 的人群中, 肿瘤相关死亡为前三位的死因之一。

六、饮酒量与 NAFLD 的定义

NAFLD 的定义需除外过量饮酒。过量饮酒是指在肝组织检查前饮酒时间超过 2 年, 男性每周饮酒量 > 21 标准杯, 女性 > 14 标准杯^[9]。1 标准杯约为 14 g 纯乙醇。

推荐意见

(1) 对疑似 NAFLD 患者, 评估时过量饮酒的合理标准为: 男性持续或近期每周饮酒量 > 21 标准杯, 女性 > 14 标准杯。

七、偶然发现的肝脂肪变的评估

部分无肝脏症状、体征及肝功能正常患者, 行胸部和腹部影像检查时, 意外发现肝脂肪变, 11% 有发生进展期肝纤维化的风险^[10]。

推荐意见

(2) 影像学提示肝脂肪变、存在肝病相关症状/体征或肝生物化学检测指标异常的患者, 即使疑似 NAFLD 并进行了相应的诊疗, 亦应进一步评估。

(3) 影像学偶然发现肝脂肪变, 但无肝病相关症状或体征、肝生物化学指标正常的患者需评估代谢风险因素 (如肥胖、糖尿病、血脂异常) 以及肝脂肪变其他危险因素, 如大量饮酒或服用相关药物。

八、初级保健、糖尿病和肥胖诊所中筛查 NAFLD

NAFLD 高危人群如糖尿病或肥胖患者应系统性筛查, 肝脏超声或瞬时弹性成像技术可作为筛查方法。

推荐意见

(4) 由于诊断测试和治疗方法的不确定性, 并缺乏筛查的远期利益和成本效益的相关知识, 目前不建议对初级保健、糖尿病和肥胖的高危患者常规进行 NAFLD 筛查。

(5) 2 型糖尿病患者为 NAFLD 和 NASH 高危人群, NAFLD 纤维化评分、FIB-4 或瞬时弹性成像可用于评估 NAFLD 患者发生 S3 ~ 4 纤维化风险。

九、家庭成员筛查

NAFLD 具有家族聚集性及遗传倾向, 18% NASH 一级亲属有患病风险^[11]。18% NAFLD 儿童患者家族成员患有脂肪肝。

推荐意见

(6) 目前不推荐对 NAFLD 患者家庭成员进行系统筛查。

十、疑似 NAFLD 患者的初步评估

疑似 NAFLD 患者的评估, 需排除其他慢性肝病, 包括血色病、自身免疫性肝病、慢性病毒性肝炎、α-1 抗胰蛋白酶缺乏症、肝豆状核变性及药物性肝损伤等。并应考虑既往史及常见代谢性疾病, 包括中心性肥胖、高血压病、血脂异常、糖尿病或胰岛素抵抗、甲状腺功能减退、多囊卵巢综合征及阻塞性睡眠呼吸暂停等。血清学检测异常不能除外其他原因肝病。

推荐意见

(7) 对疑似 NAFLD 患者进行评估时, 需要排除肝脂肪变的其他病因及常见的慢性肝病。

(8) 对于持续高血清铁蛋白、铁饱和度升高、疑似 NAFLD 患者, 尤其是存在纯合子或杂合子 C282Y HFE 突变的情况下, 应考虑肝活组织学检查。

(9) 高滴度血清自身抗体合并其他自身免疫性肝病特征的患者, 应进行自身免疫性肝病的检查。

(10) 疑似 NAFLD 患者的初步评估, 应仔细考虑常见并发的代谢紊乱性疾病, 如肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗或糖尿病、甲状腺功能减退、多囊卵巢综合征和睡眠呼吸暂停等。(新增)

十一、脂肪性肝炎和 NAFLD 进展期肝纤维化的无创性诊断

肝活组织学检查是确定脂肪性肝炎和肝纤维化最可靠的方法, 但由于成本、抽样误差和相关不良反应等受限。血清转氨酶水平和影像学检查不能可靠反映肝脏的组织学情况。因此, 建议制定 NAFLD 临床诊疗规范及研发预测脂肪性肝炎的无创性生物标志物^[12]。

(一) NAFLD 患者肝脂肪变的无创性量化分析

磁共振成像或质子密度脂肪分数是良好的量化肝脂肪变非侵入性检测方法。瞬时弹性成像技术可用于连续性随访和即时监测^[13]。

(二) NAFLD 患者脂肪性肝炎的无创性预测

代谢综合征是 NAFLD 患者存在脂肪性肝炎的重要预测因素^[14], 胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高血压病、高脂血症和内脏型肥胖增加了 NAFLD 进展的风险, 存在多组分代谢紊乱如 2 型糖尿病和高血压病的患者, 预后不良的风险较高。循环中细胞角化蛋白 (cytokeratin-18) 片段水平可评价脂肪性肝炎^[15], 目前尚未应用于临床。

(三) NAFLD 患者进展期肝纤维化的无创性检测

NAFLD 患者进展期肝纤维化的无创诊断工具包括: (1)

临床决策辅助工具: NAFLD 纤维化评分、FIB-4 指数; (2) 血清生物模型: 增强肝纤维化 (enhanced liver fibrosis, ELF) 组合模型、Fibrometer、Fibrotest、Hepascore; (3) 影像学检查: 瞬时弹性成像、MRE、声辐射力脉冲成像、超声剪切波弹性成像^[16]。

NAFLD 纤维化评分基于 6 个变量 [年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、血糖、血小板计数、白蛋白、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) / 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)], 敏感性 67%, 特异性 97%^[12]。FIB-4 指数基于血小板计数、年龄、AST 和 ALT, 评分 < 1.45 患者可除外重度肝纤维化, 评分 > 3.25 患者可诊断重度肝纤维化^[17]。

ELF 组合模型由 3 个基质代谢蛋白 (透明质酸、金属蛋白酶组织抑制剂-1 和 III 型胶原氨基端肽) 血浆水平组成, 诊断重度肝纤维化 (桥接纤维化或肝硬化) 的敏感性为 80%、特异性为 90%^[16]。

肝脏瞬时弹性成像技术 (vibration-controlled transient elastography, VCTE) Fibroscan 诊断 NAFLD 重度肝纤维化的最佳肝硬度 (liver stiffness measurement, LSM) 为 9.9 kPa, 敏感性为 95%, 特异性为 77%^[18]。MRE 诊断 2 级及以上肝纤维化优于 VCTE, 但二者诊断 3 级及以上肝纤维化 (即桥接纤维化) 无显著差异^[19]。

全基因组关联研究发现 PNPLA3 基因突变与 NAFLD 患者发生脂肪性肝炎和重度纤维化相关^[20], 但未推荐用于临床检测。

推荐意见

(11) 合并代谢综合征的 NAFLD 患者常存在脂肪性肝炎, 因此有必要进行肝活组织检查。

(12) NAFLD 纤维化评分或 FIB-4 指数有助于临床医师判断是否发生桥接纤维化 (S3) 或肝硬化 (S4)。

(13) VCTE 和 MRE 在临床上可有效判断 NAFLD 患者有无重度纤维化。(新增)

十二、NAFLD 患者肝活组织检查时机

肝活组织检查仍为判断肝脏炎症及纤维化的金标准, 但因其成本高, 存在取样误差及相关并发症, 需要高水平病理医师诊断, 因此, 在诊断不清, 需指导治疗或判定预后的患者, 需考虑行肝活组织检查。

推荐意见

(14) 存在脂肪性肝炎和 (或) 重度纤维化高风险的 NAFLD 患者应考虑进行肝活组织检查。

(15) 是否合并代谢综合征以及 NAFLD 纤维化评分、FIB-4、VCTE 或 MRE 测量肝硬度有助于鉴别肝脂肪变和 (或) 重度纤维化的高风险人群。

(16) 可疑 NAFLD 患者存在继发性脂肪变病因, 且慢性肝病难以用常规手段排除者, 应考虑进行肝活组织检查。

十三、成人 NAFLD 组织病理学

脂肪性肝炎临床研究网络 (NASH CRN) 采用的 NAFLD 诊断^[21]: 非 NAFLD (< 5% 肝细胞脂肪变); NAFL (> 5% 肝细胞脂肪变, 有或无小叶和门静脉区炎症); 交界性脂肪性肝炎, 腺泡 3 带或 1 带脂肪性肝炎; 确诊脂肪性肝炎 (符

合所有诊断标准, 包括脂肪变, 肝细胞气球样变和小叶炎症)。纤维化分期为 S1: 3 带 (中央静脉周围)、窦周或门静脉周围纤维化; S2: 3 带和门静脉周围纤维化; S3: 桥接纤维化和结节; S4: 肝硬化。

儿童与成人 NAFLD 肝脏病理表现不同, 其脂肪变更广泛, 1 带较重, 炎症、纤维化以汇管区为重, 气球样变较少见^[22]。

NAFLD 炎症损伤半定量评估系统包括 NASH CRN 的 NAS^[23] 及欧洲脂肪肝抑制协会的 SAF 评分^[24]。NAS 用于临床试验肝脏病理改变的比较, 与诊断标准无关, SAF 既适用于临床试验亦可应用于疾病诊断。

推荐意见

(17) 临床肝组织病理学报告应能够鉴别 NAFL、NAFL 伴有炎症和 NASH (肝脂肪变伴有小叶内及汇管区炎症、肝细胞气球样变); 可包含严重性 (轻、中、重) 评估, 并适当应用特定评分系统 NAS 和 (或) SAF。(新增)

(18) 肝脏病理需要描述是否存在肝纤维化, 若存在, 应描述位置、数量及肝实质重建情况。(新增)

十四、NAFLD 患者的管理

NAFLD 的治疗包括治疗肝脏疾病及相关代谢性疾病, 如肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病。鉴于非脂肪性肝炎和肝纤维化患者多预后良好, NAFLD 药物治疗仅限于病理证实的 NASH 及肝纤维化。

推荐意见

(19) NAFLD 药物治疗仅限于病理证实的 NASH 及肝纤维化患者。(新增)

(一) 生活方式干预

生活方式调整包括饮食控制及运动。减重被推荐用于 NAFLD 治疗。相关研究及荟萃分析显示, 减重 ≥ 5% 患者肝脂肪变减轻, ≥ 7% 者 NAS 评分改善, ≥ 10% 者 NASH 改善^[25]。长期低脂饮食可改善肝脏脂肪代谢和降低心血管事件风险。能量摄入减少 30% 以上或 750 ~ 1 000 kcal/d, 胰岛素抵抗和肝脂肪变均可改善^[26]。改善 NAFLD 的最佳运动强度和持续时间尚不确定, 每周运动 ≥ 150 min 或每周运动时间增加 60 min 有利于血清转氨酶水平的降低^[27]。中等强度运动 ≥ 5 次/周, 包括轻负荷运动, 稳定速度骑自行车、打网球至少 10 min, 能够最大限度预防或改善 NAFLD^[28]。

饮食控制联合有氧运动治疗为常规推荐的减重方式。节食联合运动可较单纯节食多减重 1.14 kg^[29]。1 年的热量限制 (750 kcal/d) 联合行走 200 min/周, 可有效减重并改善肝组织病理学表现 (炎症、气球样变、纤维化)^[30]。

推荐意见

(20) 减重可以降低肝脂肪变风险, 可予单纯饮食控制或联合运动。低热量饮食 (每日 500 ~ 1 000 kcal) 联合中等强度运动可使体重稳固下降。

(21) 改善肝脂肪变需要减重至少 3%~5%, 而改善 NASH (包括纤维化) 的组织病理学需减重 7%~10%。

(22) 单纯运动可预防或减轻成人 NAFLD 肝脂肪变, 但对其他肝组织学病变的影响尚不明确。

(二) 胰岛素增敏剂及抗氧化剂

1. 二甲双胍：二甲双胍可改善血清转氨酶异常及胰岛素抵抗，但不能改善 NAFLD 和 NASH 患者肝组织病理学变化^[31]。

推荐意见

(23) 不建议二甲双胍用于成人 NASH 治疗。

2. 噻唑烷二酮类：噻唑烷二酮类作为 PPAR- γ 激动剂，可逆转脂肪组织功能异常、肥胖及 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗^[32]。罗格列酮可改善肝脂肪变，不能改善炎症及肝纤维化。吡格列酮 (45 mg/d) 可改善 NASH 合并糖尿病患者的胰岛素敏感性及肝脂肪变、炎症和气球样变^[33]。低热量饮食联合吡格列酮治疗 18 ~ 36 个月，NAS 降低至少 2 分，肝纤维化未加重，治疗 36 个月糖脂代谢及肝组织病理学进一步改善^[34]。无糖尿病的 NASH 患者予吡格列酮 (30 mg/d) 治疗 12 个月，可减轻肝细胞损伤及纤维化^[35]。PIVENS 研究对比分析应用吡格列酮、维生素 E 及安慰剂的 NASH 患者肝组织病理学变化，主要目标为 NAS 改善 > 2 分，伴有肝细胞气球样变和肝脏炎症或脂肪变改善至少 1 分，无纤维化加重，结果吡格列酮、维生素 E 和安慰剂组达标率依次为 34%、43% 和 19%^[36]。体质量增加是吡格列酮主要不良反应，此外，膀胱癌的发生亦引起关注^[37]，女性患者应用噻唑烷二酮类骨质流失风险可能增加。

推荐意见

(24) 吡格列酮可改善 NASH 伴或不伴 2 型糖尿病患者的肝组织病理学变化，开始治疗前需与患者沟通治疗的收益和风险。

(25) 在无充足数据支持吡格列酮的安全性和有效性的情况下，吡格列酮不推荐用于未经肝活组织检查证实的 NASH 患者。(新增)

3. 胰高血糖素样肽-1 类似物：NASH 患者应用利拉鲁肽 (皮下注射，1.8 mg/d) 治疗 48 周，明显改善脂肪性肝炎，并阻止纤维化进展^[38]。利拉鲁肽有助于减重，但存在胃肠道不良反应。

推荐意见

(26) 暂不考虑应用胰高血糖素样肽-1 类似物治疗 NAFLD 或 NASH。(新增)

4. 维生素 E：氧化应激是 NASH 肝细胞损伤和疾病进展的关键机制。抗氧化剂维生素 E 应用于 NASH 治疗：(1) 可降低 NASH 患者转氨酶水平；(2) 可改善部分非糖尿病 NASH 患者肝脂肪变、炎症、气球样变；(3) 对肝纤维化无效。

推荐意见

(27) 维生素 E (800 IU/d) 可改善肝活组织学检查证实的非糖尿病成人 NASH 患者的肝组织学，可作为此类患者的治疗用药。治疗前与患者沟通其风险及获益。

(28) 不推荐维生素 E 用于治疗合并糖尿病的 NASH。未经肝活组织学检查证实的 NAFLD、NASH 相关肝硬化和隐源性肝硬化。

(三) 减肥手术

减肥手术可减少 NAFLD 患者的并发症，提高长期生

存率，降低心血管疾病及恶性肿瘤导致的死亡率。多项研究证实，对于重度肥胖、疑似或确诊为 NASH 的患者，减肥手术可显著改善肝组织学损伤。但对于 NASH 肝硬化患者，减肥手术的安全性和有效性尚未确定。

推荐意见

(29) 符合适应证的 NAFLD/NASH 肥胖患者可以考虑进行前肠减肥手术。

(30) 暂不推荐前肠减肥手术作为 NASH 的特异性治疗方法。

(31) 对于 NAFLD 导致肝硬化的其他合适的肥胖患者，减肥手术类型、安全性和有效性尚不明确。对于代偿期 NASH 或隐源性肝硬化的符合适应证患者，前肠减肥手术则视情况而定，仅适于有经验的减肥手术的计划项目。

(四) 熊去氧胆酸、 ω -3 脂肪酸和其他药物

推荐意见

(32) 不推荐应用熊去氧胆酸治疗 NAFLD 或 NASH。

(33) 暂不推荐 ω -3 脂肪酸作为 NAFLD 或 NASH 患者的特异性治疗，但可考虑用于 NAFLD 患者高甘油三酯血症的治疗。

(五) NAFLD 和 NASH 患者的饮酒情况

NAFLD/NASH 患者应避免大量饮酒。美国国立酗酒和酒精依赖研究院定义：重度或高危饮酒为男性超过 4 标准杯/d 或 14 标准杯/周，女性超过 3 标准杯/d 或 7 标准杯/周。目前尚无纵向研究证明 NAFLD 或 NASH 患者持续饮酒对疾病进展或者自然转归的影响。

推荐意见

(34) NAFLD 患者不应大量饮酒。

(35) 暂无充足数据支持推荐 NAFLD 患者少量饮酒获益。

(六) 心血管疾病 (cardiovascular Disease, CVD) 和血脂异常的处理

NAFLD 患者血脂异常，可促进动脉粥样硬化，因此其 CVD 发病风险和死亡风险较高^[39]。他汀类能有效改善 NAFLD 患者的转氨酶水平和 CVD 结局。研究显示，慢性肝病患者应用他汀类引起肝毒性的风险并不高，严重肝损伤的临床病例亦较少。目前尚无随机临床试验证明他汀类对 NASH 的有效性。

推荐意见

(36) NAFLD 患者为 CVD 高风险患病及死亡人群，因此，所有 NAFLD 患者都应积极消除 CVD 的风险因素。(新增)

(37) 他汀类药物不会增加 NAFLD/NASH 患者严重肝损伤的风险，因此，可用于 NAFLD/NASH 患者血脂异常的治疗。尽管他汀类药物可以用于 NASH 肝硬化患者，但应避免用于失代偿期肝硬化患者 (新增)。

(七) 临床试验中的药物 (新增)

奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 和 Elafibranor 为 2 个注册 III 期临床研究的药物。奥贝胆酸是一种有效的法尼醇 X 受体激动剂，多中心的 2 b 期临床试验证实，奥贝胆酸 25 mg/d 治疗 72 周，可改善脂肪性肝炎和肝纤维化，其

不良反应为可引起高甘油三酯血症和瘙痒^[40]。Elafibranor 是一种双重 PPAR α/δ 激动剂, II 期临床试验证实 Elafibranor 120 mg/d 治疗 12 个月, 可有效改善 NASH, 肝纤维化无加重, 该药可改善心血管相关代谢性疾病, 但可引起轻度可逆性血肌酐升高^[41]。

推荐意见

(38) 直至有足够的 NASH 患者安全性和有效性的证据, 不推荐奥贝胆酸超说明书用于 NASH 的治疗。

(八) NASH, 肥胖症和肝移植 (新增)

1. 肝移植前注意事项: NASH 患者伴高值 BMI 增加等待肝移植患者发生肝功能失代偿期的风险, 亦增加了肝移植手术的技术风险。BMI 达到上限, 提示患者不能手术或术后不良事件风险过高, 不适宜肝移植。对于 NASH 和隐匿性肝硬化患者, 推荐采用联合 CT、双能源 X 线吸光测定法、握力及三头肌皮褶厚度等方法, 进行营养状态的多层面评估。推荐 NASH 肝硬化患者进行无创心功能检测, 如发现异常或难以确诊时, 建议行冠状动脉造影术。对于肾功能监测, 肾小球滤过率或胱抑素 C 测定较血肌酐更精确。

2. 肝移植后的注意事项: NASH 患者接受肝移植后结局较好, 少见因 NASH 复发导致死亡和移植物丧失。肝脂肪变发生率高于其他肝病移植后患者, 肝组织病理学证实术后 2 年肝脂肪变发生率可达 60%, 而 NASH 伴进展性肝纤维化者少见^[42]。NASH 肝硬化患者移植后应继续维持健康的体质量和饮食。

推荐意见

(39) NASH 肝硬化患者 CVD 的患病率较高。在移植评估过程中, 无论临床症状是否明显, 都应该特别关注与识别 CVD。

十五、依据 AASLD 实践指南, 其他相关推荐意见

(40) NASH 肝硬化患者应筛查胃底食管静脉曲张情况。

(41) 疑似 NAFLD 所致肝硬化患者应筛查肝细胞癌。

(42) 目前的证据不支持对 NASH 非肝硬化患者常规筛查或监测肝细胞癌。(新增)

(43) 目前的证据不支持 NAFLD/NASH 患者常规复查肝活组织学检查, 但应视病情具体分析确定。

十六、儿童和青少年 NAFLD

儿童 NAFLD 可能与遗传、环境因素相关, 其定义和亚型与成人相同。NAFLD 的发生可早至 2 岁, NASH 相关肝硬化可早至 8 岁。儿童期曾发生 NAFLD 的成人患者易发生严重并发症^[43]。

(一) 儿童 NAFLD 的筛查与诊断

儿童 NAFLD 的认知度、筛查及诊断尚未被足够重视。有专家委员会建议: 10 岁以上的肥胖和 BMI 位于第 85 ~ 94 百分位数并伴有其他危险因素的儿童, 1 年应进行 2 次的血清 ALT 和 AST 检测, 筛查 NAFLD^[44]。

推荐意见

(44) 年幼或不超重的脂肪肝儿童患者应该检测单基因突变所致的慢性肝病, 例如脂肪酸氧化缺陷、溶酶体贮积症和过氧化物酶病。

(45) NAFLD 患儿常出现低水平的血清自身抗体, 但如滴度较高, 尤其伴有血清转氨酶、球蛋白或总蛋白/白蛋白比值异常者, 应进行肝活组织学检查排除自身免疫性肝炎以及自身免疫相关的疾病。

(46) 目前尚无充足证据推荐超重和肥胖儿童筛查 NAFLD。

(二) 疑似 NAFLD 患儿肝活组织检查时机

推荐意见

(47) 在诊断不明确、可能存在多种疾病以及应用潜在肝毒性药物前, 应对疑似 NAFLD 儿童进行肝活组织检查。

(48) NASH 儿童开始药物治疗前应接受肝活组织检查明确诊断。

(三) 儿童 NAFLD 组织学

儿童 NAFLD 肝组织病理除具有成人肝细胞损伤的病理学特征外, 尚具有其典型特征, 弥散、明显的大泡性脂肪变或门静脉周围肝细胞脂肪变, 汇管区炎症及纤维化, 但往往缺乏气球样变^[45]。故儿童 NAFLD 可能在发病机制、预后及治疗效果中存在差异。

推荐意见

(49) 病理医师在阅读儿童 NAFLD 肝病理标本时, 应注意其独特病理学特征。

(四) 儿童 NAFLD 治疗

关于儿童治疗的推荐意见尚不充分。总体治疗目标为改善生活质量, 降低长期的心血管和肝脏相关疾病的患病率和死亡率。早期发病预示发生晚期并发症的可能性更高, 应力求识别能够从治疗中获益的患儿。

1. 生活方式的调整: 多数 NAFLD 儿童患者合并肥胖, 研究显示, 体质量减轻患儿肝脂肪变、炎症、气球样变和 NAS 显著改善^[46]; 体质量减轻 20% 以上超过 12 个月能够显著降低血清 ALT 水平及改善肝脂肪变^[47]; 对住院及门诊患者加强生活方式调整有助于持续的肝生物化学指标改善。

暂无相关研究推荐的特定饮食、运动方式及体质量减轻程度应用于儿童 NAFLD 的防治。建议超重或 NAFLD 儿童应咨询营养师评估饮食的质量和热量摄入, 并采用美国心脏学会推荐的饮食策略及常规有氧运动。

2. 药物治疗: 儿童 NAFLD 临床试验仍侧重改善胰岛素抵抗、氧化应激, 应用血清 ALT 和超声改善作为治疗终点^[48]。评估的药物包括二甲双胍、维生素 E、熊去氧胆酸和半胱氨酸缓释剂。大样本多中心的随机对照试验 (TONIC)^[49], 发现维生素 E 和二甲双胍降低 ALT 程度无显著差异, 维生素 E 治疗 96 周 NAS 和 NASH 明显改善, 而二甲双胍 (500 mg, 2 次/d) 并未改善肝脏生物化学指标或肝组织病理学。另一项多中心研究显示^[50], 半胱氨酸缓释剂干预 52 周可显著降低血清 ALT 水平, 但未显著改善 NAS 积分。 ω -3 脂肪酸治疗儿童 NAFLD 的研究显示, 二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) (250 mg/d) 持续 6 个月能够明显减轻肝脂肪变并降低心血管风险^[51]。

推荐意见

(50) 强化生活方式干预, 能有效改善儿童 NAFLD 患者的肝酶学和肝组织学, 推荐作为一线治疗措施。

(51) 二甲双胍(500 mg, 2次/d)对儿童NAFLD无获益,不推荐用于NAFLD或NASH儿童患者的治疗;高剂量的二甲双胍的疗效尚不清楚。

(52) 肝活组织检查证实NASH的儿童患者接受维生素E(RRR α -生育酚, 800 IU/d)治疗能够改善肝组织学。高剂量维生素E对儿童患者的远期安全性尚不清楚。维生素E可用于治疗儿童NASH,但在开始治疗前应说明风险和获益。

利益冲突 无

作者贡献声明 南月敏:组织,指导写作,修改文章;付娜、李文聪、孔令波:撰写文章;苑喜微、张思雨、刘领弟、路宇、崔璐瑶:翻译

参 考 文 献

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2017, in press. DOI: 10.1002/hep.29367. [Epub ahead of print]
- [2] 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, 55(6): 2005-2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
- [3] Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomi A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5): 1145-1151. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.011.
- [4] 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.
- [5] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 suppl): S47-64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- [6] VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2016, 15(2): 75-85. DOI: 10.1007/s11901-016-0295-9.
- [7] Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1778-1785. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.005.
- [8] Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world[J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(2): 205-214. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.001.
- [9] Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 344-353. DOI: 10.1002/hep.24376.
- [10] Wright AP, Desai AP, Bajpai S, et al. Gaps in recognition and evaluation of incidentally identified hepatic steatosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(2): 333-338. DOI: 10.1007/s10620-014-3346-5.
- [11] Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(10): 2957-2961. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04667.x.
- [12] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic 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.
- [13] Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials[J]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 1930-1940. DOI: 10.1002/hep.26455.
- [14] Kang H, Greenston JK, Omo JT, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10): 2247-2253. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00719.x.
- [15] Chen J, Zhu Y, Zheng Q, et al. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(8): 854-862. DOI: 10.1111/hepr.12197.
- [16] 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.
- [17] Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1356-1364. DOI: 10.1007/s10620-016-4079-4.
- [18] Tapper EB, Challies T, Nasser I, et al. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 677-684. DOI: 10.1038/ajg.2016.49.
- [19] Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1920-1928. DOI: 10.1002/hep.27362.
- [20] Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2011, 53(6): 1883-1894. DOI: 10.1002/hep.24283.
- [21] Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 1961-1971. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.050.
- [22] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42(3): 641-649. DOI: 10.1002/hep.20842.
- [23] 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.
- [24] Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1751-1759. DOI: 10.1002/hep.25889.
- [25] 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.
- [26] Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced

- fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects[J]. *Hepatology*, 2011, 53(5): 1504-1514. DOI: 10.1002/hep.24242.
- [27] St George A, Bauman A, Johnston A, et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 68-76. DOI: 10.1002/hep.22940.
- [28] Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 791-797. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.026.
- [29] Wu T, Gao X, Chen M, et al. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2009, 10(3): 313-323. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00547.x.
- [30] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 367-378. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
- [31] Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(1): 57-64. DOI: 10.3892/br.2012.18.
- [32] Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 711-725. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003.
- [33] 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.
- [34] Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(5): 305-315. DOI: 10.7326/M15-1774.
- [35] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1176-1184. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.047.
- [36] 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.
- [37] Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes[J]. *JAMA*, 2015, 314(3): 265-277. DOI: 10.1001/jama.2015.7996.
- [38] 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.
- [39] Pais R, Giral P, Khan J-F, et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 95-102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023.
- [40] 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.
- [41] Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1147-1159. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038.
- [42] Maor-Kendler Y, Batts KP, Burgart LJ, et al. Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases[J]. *Transplantation*, 2000, 70(2): 292-297.
- [43] Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1388-1393. DOI: 10.1542/peds.2006-1212.
- [44] Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(Suppl 4): S164-192. DOI: 10.1542/peds.2007-2329C.
- [45] Africa JA, Behling CA, Brunt EM, et al. In children with nonalcoholic fatty liver disease, zone 1 steatosis is associated with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol*[J]. *Hepatol*, 2017, Mar 7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.02.030. [Epub ahead of print].
- [46] Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(11-12): 1553-1561. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x.
- [47] Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial[J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 119-128. DOI: 10.1002/hep.22336.
- [48] Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, et al. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1282-1293. DOI: 10.1002/hep.23119.
- [49] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(16): 1659-1668. DOI: 10.1001/jama.2011.520.
- [50] Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, et al. In children with nonalcoholic fatty liver disease, cysteamine bitartrate delayed release improves liver enzymes but does not reduce disease activity scores[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(6): 1141-1154. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.027.
- [51] Pacifico L, Bonci E, Di Martino M, et al. A doubleblind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*, 2015, 25(8): 734-741. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.04.003.

(收稿日期: 2017-08-01)

(本文编辑: 彭智)