

脂肪肝的流行病学研究进展

张华捷 庄辉 刘学恩

脂肪肝是一种常见的临床现象,但不是一种独立的疾病。正常人的肝脏中,脂质含量占肝湿重的 2%~4%,其中磷脂占 50%以上,甘油三酯(TG)占 20%,游离脂肪酸(FFA)占 20%,胆固醇约占 7%,其余为胆固醇酯。当肝细胞内脂质蓄积超过肝湿重的 5%,或组织学上每单位面积有 1/3 以上肝细胞脂肪变时,称为脂肪肝^[1]。根据肝细胞内脂肪含量,可将脂肪肝分为轻、中、重三型。根据是否有过量酒精摄入,可将脂肪性肝炎分为酒精性脂肪性肝炎(AFH)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。本文对脂肪肝的流行病学研究进展作一简要综述。

一、酒精性脂肪肝

由于长期大量饮酒造成肝脏损害引起的一系列病变称为酒精性肝病(ALD),包括:酒精性脂肪肝(AFL)、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。目前,酒精性肝病在我国有增加趋势,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病病因。AFL 是酒精性肝病中最常见,也是最早和最为轻微的反应。大量的研究表明,过量酒精摄入是脂肪肝的重要危险因素^[2]。张道明等^[3]对 122 例酒精性肝病患者的肝活检病理学检查结果分析显示,单纯 AFL 者(未合并酒精性肝炎和肝硬化)11 例,占 9.0%,与日本报道的 3.6%~10.8% 接近。周云飞,陈伟军^[4]采用分层随机抽样方法对浙江省云和县 4500 名不同人群进行 B 超检测表明,酒精性肝病流行率为 28.0%,其中男性为 30.1%,明显高于女性(21.6%)。虽然有很多研究报道,女性比男性对酒精性肝病更易感^[5],但是由于男性一般饮酒量要明显多于女性,因此,男性酒精性肝病发病较女性严重。

二、非酒精性脂肪肝

1. 分布特点:非酒精性脂肪肝(NAFL)在全球分布广泛,有一定的地区分布差异。Byron, Minuk^[6]报告,以医院肝病科肝活检病例为基础的回顾性调查表明,NAFL 占 11%^[6]。日本报道为 1.2%。Wanless, Lenz^[7]对 351 名无饮酒史的病例解剖发现,NAFL 占 6.3%。Daniel 等^[8]对 81 名肝功能各项指标均正常者进行肝活检,发现 NAFL 占 26%。刘朝晖,张新琼^[9]应用 B 超检测 1832 名 20~63 岁武警某部人群,脂肪肝检出率为 12.5%。李葳等^[10]用 B 超检查健康体检人群发现,脂肪肝检出率为 18.3%。提示脂肪肝的患病率并不低。美国报告,一般人群的 NAFL 患病率为 5%,但在肥胖和 2 型糖尿病患者中则高达 25%~75%^[11]。NAFL

好发于 40~60 岁人群,也可见于肥胖的青少年^[12-14]。近年来,由于人们生活水平提高,饮食结构不合理以及预防保健措施不当,脂肪肝的发病不仅未下降,反而呈上升趋势,且发病年龄越来越小。日本 Tominaga 等^[15]用 B 超对 810 名 4~12 岁儿童检查发现,脂肪肝检出率为 2.6%,其中男孩为 3.4%,高于女孩 1.8%,年龄最小者仅 6 岁,脂肪肝已不再只属于成年人的疾病。曾认为妇女脂肪肝的发病率要高于男性,多发生在肥胖或患糖尿病妇女中^[16],但近年来研究发现,脂肪肝发病率无明显性别差异^[17]。我国范建高等^[18]的调查显示,男性发病率高于女性。

2. 病因学研究:NAFL 的发生与多种因素有关,包括以下几方面。

(1) 肥胖和高脂血症:肥胖和高脂血症是目前较为明确的脂肪肝危险因素。Adler, Schaffner^[19]对一组肥胖患者的队列研究中最先发现脂肪性肝炎,即后来称为 NASH。肥胖者常伴有高脂血症,两者均与脂肪肝的发生有密切关系,其可能机制是:肥胖患者脂肪组织增多,易受激素敏感性脂肪酶的活化,使外周脂肪分解增多,流向肝脏的脂肪酸增多,且肥胖患者多长期摄入高脂饮食,使外源性脂肪吸收增加,而产生高脂血症,造成肝脏摄取脂肪酸及其酯化作用增强,而载脂蛋白 B(ApoB)及磷脂合成相对减少,三酰甘油(TG)合成超过其运转,从而在肝内沉积合成 TG 增多。大量研究表明,肥胖与 NASH 的发生有明显的相关关系^[20,21]。脂肪肝的发生与肥胖的程度也有一定的关联,如 Wanless, Lenz^[7]尸检发现,在低于理想体重 110% 的病例中,NAFL 的检出率为 2.7%,而高于理想体重 140% 的病例中,检出率达到 18.5%。刘朝晖,张新琼^[9]的研究发现,当体重指数(BMI)超过 24 时,脂肪肝发生率达 20.9%;BMI 超过 26 时,脂肪肝发生率增至 42.9%;而当 BMI 超过 28 时,脂肪肝发生率达到了 90%~100%。此外,脂肪肝的发生还与体脂的分布有关。Sonnichsen 等^[22]报告,腰臀比(WHR)与脂肪肝的发生密切相关,WHR 比 BMI 更能反映体内高密度脂蛋白胆固醇(HDL)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL)水平,提示体脂的分布比体脂总量可能对脂肪肝的发生具有更重要意义。

(2) 2 型糖尿病和胰岛素抵抗:也是脂肪肝发生的重要危险因素,其促进脂肪肝的作用与肥胖无关。有研究表明,糖尿病患者的脂肪肝患病率高于正常人,达到 20%~75%^[11-13]。而 2 型糖尿病患者患 NASH 的危险性比一般人高 2.6 倍^[7]。Tankurt 等^[23]研究表明,NAFL 患者餐后 2 h 血糖和血清胰岛素水平显著高于正常人。林■ 仪等^[24]报告,2 型糖尿病患者合并脂肪肝者比未合并脂肪肝者的 TG、低密度脂蛋白(LDL)、空腹胰岛素及胰岛素抵抗系数均有明

显升高,提示 2 型糖尿病合并脂肪肝者体内可能存在明显的脂肪代谢紊乱和胰岛素抵抗。Marchesini 等^[25]发现,非酒精性脂肪性肝病(包括 NASH),与胰岛素抵抗和高胰岛素血症有较强的关联。胰岛素抵抗促进脂肪肝发生,可能是由于胰岛素抑制血浆游离脂肪酸(FFA)浓度的下降,使血浆 FFA 水平上升,进入肝脏的游离脂肪酸增多,不仅刺激肝脏释放极低密度脂蛋白(VLDL),还降低骨骼肌、心肌对胰岛素的敏感性,同时胰岛素抵抗又引起脂蛋白酯酶(LPL)活性下降, TG 分解减慢,使 VLDL 和乳糜微粒(CM)水平升高,进一步引起血浆高密度脂蛋白(HDL)水平下降。此外,胰岛素抵抗还可使 LDL 经受体通路代谢受阻,其血浆水平升高,最终导致肝脏脂代谢紊乱和脂肪肝形成。

(3)药物及毒物:至少有 200 种以上的药物能引起不同程度的肝损害,包括脂肪肝。药物性脂肪肝的发生率仅次于药物性皮肤黏膜损害和药热,在所有药物不良反应病例中占第三位^[2]。可导致脂肪肝的常见药物有:四环素、糖皮质激素、胺碘酮、氨甲蝶呤、叠氮胸苷、地丹诺辛、他莫昔芬等。此外,四氯化碳、黄磷、异丙醇、环己胺、砷、铅、汞等也可引起脂肪肝。

(4)Reye 综合征:本病由 Reye 等于 1963 年首先报道,由此得名。该病主要见于小儿,常发生于水痘或上呼吸道感染后,其特征为严重脑病伴显著水肿及弥漫性内脏(尤其是肝脏)脂肪浸润,病死率较高。Sullivan 等^[26]于 1991~1994 年对美国 Reye 综合征的发病情况调查表明,<18 岁人群的 Reye 综合征发病率约为 0.2/100 万~1.1/100 万,较美国疾病预防控制中心(CDC)于 1980 年报道(9.0/100 万)明显为低。法国报道 15 岁以下人群 Reye 综合征发病率为 0.79/100 万^[27]。多数病例为用阿司匹林治疗水痘等感染后继发,因此,在用非甾体抗炎药物治疗水痘等病毒感染时,应加注意。

(5)妊娠急性脂肪肝:是一种在妊娠最后 3 个月出现、病因不明、以严重肝功能障碍为主的急性多系统损害疾病,由 Sheehan 在 1940 年首次提出,在人群中极为罕见,主要发生于年轻初产妇和双胎妊娠妇女,发病率估计为 7.5/10 万~14.9/10 万左右^[28]。本病临床常表现为急性暴发型,可导致孕妇及胎儿死亡,死因多为急性肾衰竭、胰腺炎并发休克、弥漫性血管内凝血(DIC)并发大出血等,预后不良,应尽早终止妊娠,并积极支持治疗。

(6)其他:脂肪肝还可伴发于许多疾病,如肝移植、Weber-Christian 病、炎症性小肠憩室、HIV 感染、Kwashiorkor 病、 β 脂蛋白缺乏症等,但较少见。

三、预防措施

1. 合理饮食:目前引起脂肪肝的最重要因素是营养过剩导致的肥胖,因此,控制膳食的营养构成是预防脂肪肝的关键。范建高,曾民德^[1]的研究表明,每日三餐高质量饮食及喜食高脂类食物,与脂肪肝的发生密切相关,而主食碳水化合物化合物的量与脂肪肝的发生无关。Okita 等^[29]对肥胖的脂肪肝患者给予适度限食措施后,发现患者的肝功能等指标有

一定改善。因此,应加强健康教育,特别是在人们生活水平大大改善的今天,提醒人们注意膳食结构,以植物性食物为主,动物性食物为辅。

2. 控制饮酒:过量饮酒会给身体带来一系列不良影响,包括 AFL、酒精性肝炎甚至肝硬化。有关饮酒的安全阈值目前尚无定论,英国皇家内科学院推荐,男性饮酒量<210 g/周,女性<140 g/周^[2]。但由于不同种类的酒含酒精量不同,人们对酒精敏感性的个体差异较大,因此,饮多少酒为适度要因人而异,因酒而异。

3. 加强体育锻炼:在肥胖的形成中,活动过少比摄入过多更严重,加强体育锻炼有助于消耗体内的过多脂肪,特别是内脏脂肪,对预防脂肪肝的发生有一定意义。从事久坐职业或很少运动者的脂肪肝发病率高于经常运动者。因此,应进行中等强度的体育锻炼,特别是对于一些年龄较大的人群。

4. 加快生活节奏和保持一定工作量:一定的劳动强度和工作压力对脂肪肝有保护作用^[1],而白天精神萎靡、睡眠过多,是脂肪肝的危险因素。应适当增加工作压力,加快生活节奏,这有助于消耗多余的热量,防止脂肪在体内聚积。

5. 定期体检,增强自我保健意识:脂肪肝是一个慢性过程,如能及早发现、及时控制和治疗,是完全可能逆转和纠正的。因此,要定期体检,争取尽早发现体内可能存在的病变,特别是对于有肥胖、高脂血症、糖尿病及家族史等危险因素的人群。

参 考 文 献

- 1 范建高,曾民德. 脂肪肝的研究进展. 胃肠病学和肝病杂志, 1999, 8: 149-156.
- 2 Hourigan KJ, Bowling FG. Alcoholic liver disease: a clinical series in an Australian private practice. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16: 1138-1143.
- 3 张道明,赵敬波,王远新,等. 酒精性脂肪肝(附 25 例肝活检病理分析). 中华肝病杂志, 1994, 2: 170-172.
- 4 周云飞,陈伟军. 酒精性脂肪肝流行病学调查. 现代医药卫生, 2001, 17: 732-733.
- 5 Ma X, Baraona E, Goozner BG, et al. Gender differences in medium-chain dicarboxylic aciduria in alcoholic men and women. Am J Med, 1999, 106: 70-75.
- 6 Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. Hepatology, 1996, 24: 813-815.
- 7 Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology, 1990, 12: 1106-1110.
- 8 Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J Gastroenterol, 1999, 94: 3010-3014.
- 9 刘朝晖,张新琼. 武警某部干部脂肪肝的流行病学研究. 临床军医杂志, 2001, 29: 77-78.
- 10 李葳,江侃,夏国光,等. 脂肪肝高脂血症的年龄性别因素与胰

- 岛素抵抗的关系探讨. 中国全科医学杂志, 2000, 3 : 355-356.
- 11 McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol, 2002, 34 : 255-262.
 - 12 Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology, 1994, 107 : 1103-1109.
 - 13 Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 1999, 30 : 1356-1362.
 - 14 Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. J Pediatr, 1995, 127 : 700-704.
 - 15 Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci, 1995, 40 : 2002-2009.
 - 16 Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology, 1990, 11 : 74-80.
 - 17 George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology, 1998, 114 : 311-318.
 - 18 范建高, 曾民德, 王均溶, 等. 上海市 4009 名机关职员脂肪肝流行病学调查. 中华肝脏病杂志, 1998, 6 : 17.
 - 19 Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med, 1979, 67 : 811-816.
 - 20 Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Cornerstone, 2001, 3 : 47-57.
 - 21 Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. J Hepatol, 2000, 33 : 716-724.
 - 22 Sonnichsen AC, Ritter MM, Mohrle W, et al. The waist-to-hip ratio corrected for body mass index is related to serum triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol but not to parameters of glucose metabolism in healthy premenopausal women. Clin Investig, 1993, 71 : 913-917.
 - 23 Tankurt E, Biberoglu S, Ellidokuz E, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol, 1999, 31 : 963-968.
 - 24 林■ 仪, 周慧群, 麦坤仪, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗、血脂紊乱与脂肪肝关系的研究. 现代临床医学生物工程学杂志, 2001, 7 : 31-32.
 - 25 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med, 1999, 107 : 450-455.
 - 26 Sullivan KM, Belay ED, Durbin RE, et al. Epidemiology of Reye's syndrome, United States, 1991-1994; comparison of CDC surveillance and hospital admission data. Neuroepidemiology, 2000, 19 : 338-344.
 - 27 Autret-Leca E, Jonville-Béra AP, Llau ME, et al. Incidence of Reye's syndrome in France: a hospital-based survey. J Clin Epidemiol, 2001, 54 : 857-862.
 - 28 Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet, 2001, 72 : 193-195.
 - 29 Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, et al. Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. Nutrition, 2001, 17 : 542-547.

(收稿日期: 2003-05-08)

(本文编辑: 尹廉)

· 征稿通知 ·

艾滋病流行病学高层研讨会征稿通知

为更好地贯彻落实《中国遏止与防治艾滋病行动计划(2001~2005 年)》,科学、客观地评价现有艾滋病性病监测系统、政策法规、干预措施以及防治现状,为制定艾滋病防治的策略和措施提供建议,中华预防医学会流行病学分会和中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心定于 2004 年 10 月 28~29 日在江苏省南京市召开艾滋病流行病学高层研讨会。现征集会议稿件。

1. 征稿内容:①国内外艾滋病性病流行现状、趋势及其影响因素;②艾滋病性病流行造成的生物、心理和社会影响;③艾滋病性病监测、检测、防治等技术进展及其应用;④艾滋病性病监测、干预、防治及其效果评价。

2. 投稿要求:①格式按照中华流行病学杂志稿约(2004 年第 25 卷第 91 页)要求;②来稿请注明作者姓名、出生年、性别、单位、学位、职称、主要研究方向及通讯方式;③稿件经会议学术组审定,优秀者将选择在《中华流行病学杂志》刊出,已发表或不发表的稿件请注明“只交流不刊出”字样;④稿件邮寄地址:030001 山西太原新建南路 86 号 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室 曲成毅教授 E-mail: quc-y@public.ty.sx.cn 电话:0351-4135267 传真:0351-4072559

3. 截稿日期:2004 年 8 月 31 日(只交流不发表的稿件为 2004 年 9 月 30 日)