



非酒精性脂肪肝

黃騰慶¹ 蕭文秋¹ 徐靖¹ 程葦倫¹ 林益卿² 孫宏禹³



簡介

正常人類肝臟含有約肝臟重量5%以下的脂肪，脂肪肝的定義為肝臟脂肪量大於5%或在肝組織切片下發現大於10%以上的肝細胞含有脂肪空泡，肝臟內的脂肪主要成分為三酸甘油酯 (triglyceride)。造成脂肪肝的原因在臨床上以是否受酒精的影響分為酒精性脂肪肝與非酒精性脂肪肝，一般為男性平均每天攝取超過30克酒精的量，女性每天攝取超過20克酒精的量才會對肝臟造成影響，而攝取20克的酒精相當於飲用兩瓶易開罐的啤酒或兩杯120毫升的紅酒或是相當於一杯90毫升的烈酒。非酒精性脂肪肝主要則是受到藥物、毒物、代謝疾病如糖尿病等而非酒精的影響。

非酒精性脂肪肝會導致所謂非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)，包括脂肪肝炎、脂肪肝纖維化、脂肪肝硬化等。值得一提的

是，非酒精性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 是病理診斷名詞，雖然也是屬於非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，但必須有肝臟切片且符合某些條件才可使用^[1]。

非酒精性脂肪肝病是肝病中最常見的，曾有一屍體解剖報告指出肥胖患者當中70%有脂肪浸潤現象、18.5%有非酒精性脂肪肝炎，而苗條的人當中仍有35%有脂肪浸潤、有2.7%有脂肪肝炎^[2]。此外，有國內研究曾對210位BMI ≥ 28的減肥班病患做詳細肝臟超音波檢查，發現這些沒有B型肝炎、C型肝炎、藥物性肝炎、沒有喝酒及自體免疫肝炎的肥胖患者中有80%出現脂肪肝，20.5%的病患出現脂肪肝炎。另有報告指出第二型糖尿病患者中75%具有脂肪肝病^[1]。國人飲食習慣的改變與速食文化的成形使得肥胖人口增加，因此非酒精性脂肪肝病也成為一項國內大家需要注重的議題。

致病機轉

NAFLD根據嚴重程度不同大致可分三種：單純的脂肪變性(肝細胞脂肪堆積)、脂肪性肝炎(伴隨發炎和壞死)和最

1 高雄醫學大學 醫學系、彰化基督教醫院 家庭醫學科 見習醫師

2 彰化基督教醫院 家庭醫學科 主任

3 彰化基督教醫院 家庭醫學科 主治醫師

關鍵詞：Fatty liver

通訊作者：孫宏禹



嚴重的肝纖維化及肝硬化；其致病機轉相當複雜，詳細的機制仍未完全被了解，目前最為被廣泛接受的說法是所謂的雙衝擊理論(two-hit theory)(如圖一所示)^[3]，先由第一個衝擊造成脂肪堆積在肝細胞內再由第二個衝擊造成肝細胞發炎、受損。

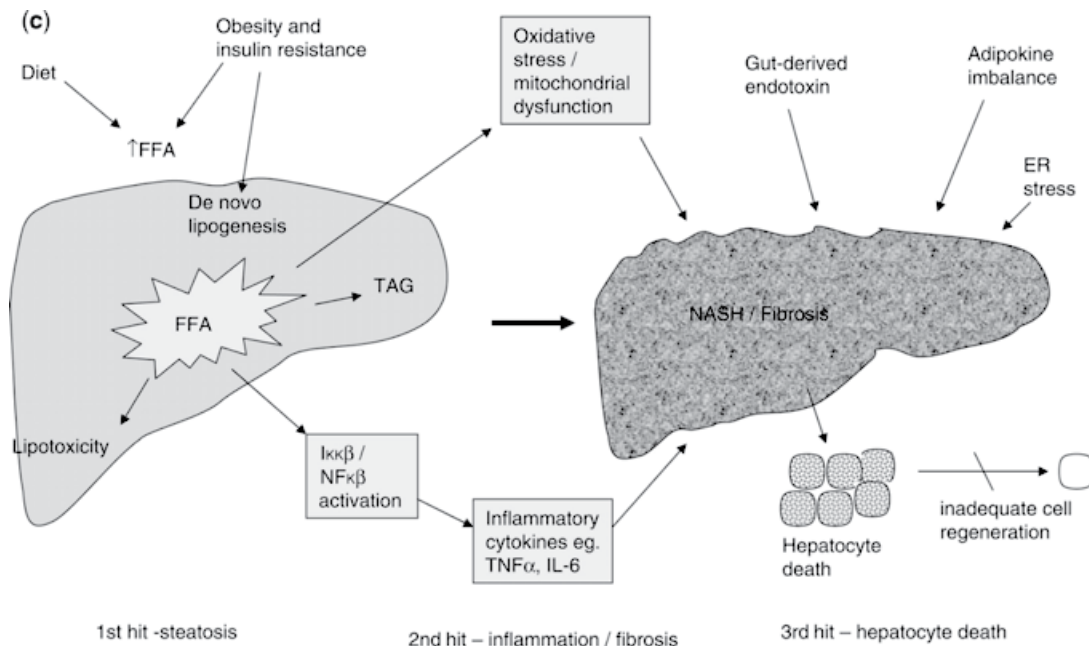
第一擊(脂肪堆積)目前相信主要是由胰島素阻抗 (insulin resistance) 造成；胰島素阻抗會促使周邊的脂肪裂解成三酸甘油酯、增加三酸甘油酯的合成、增加肝細胞對游離脂肪酸 (free fatty acid) 的攝取等等，都會造成三酸甘油酯過量堆積在肝細胞中；而造成胰島素阻抗的機轉相當龐大複雜且仍未完全明瞭，大致上與基因遺傳、老化、過多的脂肪攝取等原因有關；然而雖然諸多證據顯示肝細胞脂肪堆積與胰島素阻抗有強烈相關，但是

仍然並非百分之百的NAFLD都有insulin resistance，其他可能的機轉包括VLDL的分泌合成過少導致肝脂肪排除不足(如 abetalipoproteinemia, protein malnutrition, 或choline deficiency)、游離脂肪酸 β -oxidation異常(vitamin B5 deficiency, coenzyme A deficiency)等等。

而第二擊就是這些肝細胞中累積的脂肪開始造成實質的肝細胞傷害，機轉同樣有很多假說，其中最主要與氧化自由基和粒線體有關；當肝細胞堆積了過多的游離脂肪酸時會誘導cytochrome p-450脂氧合酶去產生氧化自由基 (free oxygen radical species) 和一些發炎相關的細胞激素如 TNF- α , IL-6等進而對肝細胞造成傷害^[4]。

另外，脂肪酸的 β -oxidation發生在

圖1 形成非酒精性脂肪肝之致病機轉-雙衝擊理論



資料來源：參考資料3



粒線體內外膜上進而產生ATP，而當粒線體的結構發生異常時，游離脂肪酸 β -oxidation的過程中就會產生更多自由基，進一步造成肝細胞受損及纖維化^[5]；研究顯示在NASH的病患中可以看到顯著的粒線體結構異常，許多和粒線體功能有關的重要基因在NASH病患中表現也都是下降的，這些都進一步佐證了粒線體異常與肝細胞傷害的關聯^[6]；此外，在單純的脂肪肝患者身上則不會看到粒線體的結構異常，因此這些理論的支持者就合理的推測單純的insulin resistance只會造成單純的脂肪變性，NASH或肝纖維化需要有粒線體的病變才會^[5]。

然而，目前相信NASH是由多重的原因造成的，除了上述主要兩種外，其他的機轉包含抗氧化物質如(glutathione, vitamin C, vitamin E, beta胡蘿蔔素)的過度消耗或不足、過高的肝臟鐵離子濃度、腸道微生物的肝毒性產物等等都是可能的因素^[7]。

臨床表徵

臨床上，大多數非酒精性脂肪肝患者沒有症狀，僅有少部分患者會抱怨有右上腹疼痛及全身倦怠、精神不佳的情形。大部分病人是因健康檢查或其他門診檢查、血清生化實驗數據、腹部影像診斷而偶然發現。在身體檢查(physical examination)部分，非酒精性脂肪肝病人或可在觸診時發現有肝腫大的症狀。在血清生化檢驗

中，非酒精性脂肪肝患者可能出現天門冬氨酸氨基轉移酶(AST)及丙氨酸氨基轉移酶(ALT)輕微上升的現象，約會上升為正常值的2~5倍，且其AST/ALT比值小於1^[8]。但若檢測值為正常值亦無法排除非酒精性脂肪肝的可能。影像學檢查部分，腹部超音波、腹部電腦斷層甚至核磁共振都是很好的檢查及診斷工具。

診斷

酒精性脂肪肝的診斷標準為：在影像學檢查或切片下看到肝性脂肪變性，且排除有酒精攝取及其他原因造成之脂肪肝。在臨床上如發現肝功能異常並伴隨影像學檢查之脂肪肝患者，亦要和各類型的病毒性肝炎、藥物造成之肝病、代謝或遺傳性疾病及自體免疫性疾病做鑑別診斷。腹部超音波掃描檢查因其便宜方便且準確性高，是臨床診斷脂肪肝的首選篩檢工具，電腦斷層及核磁共振雖然亦可在影像上分辨出肝的脂肪浸潤，但對於發炎和纖維化細胞則較不敏感。

在超音波檢查中常用的脂肪肝分級如下，第一級：肝臟有廣泛地稍微增加細小亮度之超音波回音，其肝內血管及橫膈膜可以看清楚。第二級：肝臟有廣泛地中度增加亮度之超音波回音，其肝內血管及橫膈膜現像稍微不清楚。第三級：肝臟有廣泛地重度增加亮度之超音波回音，其肝內血管、橫膈膜及肝後部之影像看不見^[9]。而除了影像學上的檢查，肝臟切片



是診斷非酒精性脂肪肝的黃金準則^[9]，但由於其侵入性，若我們已能夠經由病史詢問、身體檢查、血清及生化檢驗、影像學檢查等方式確診非酒精性脂肪肝，肝臟切片並非是必要實行的診斷方式。切片檢查對於患者的預後之預測也是最準確的，組織細胞呈單純肝脂肪變性或僅有輕微發炎反應的患者，一般可視為一種良性表徵，預後多相當良好；但若有肝脂肪變性再加上肝細胞膨脹、纖維化等情形，追蹤可發現纖維化及肝硬化比例較高。因此對於特定高危險群患者也建議做肝臟切片，包括年齡大於45歲、過度肥胖、罹患第二型糖尿病以及高血脂症患者^[10]。

治療

針對非酒精性脂肪肝，有多種治療方式，然而目前只有減重是被證實真正對病患有助益而且安全的方法。

減重

合理的減重以及適當的運動可以改善病人的肝臟功能、肝臟組織結構、血清胰島素數值，以及改善病人生活品質。所有過重及肥胖的病人，我們都建議其減重。Hickman的隨機分派試驗指出，一群過重的病患，在一年的減重計畫之下，參與減重計畫的那群人相較對照組，可以看到較大比例的肝臟組織學改善情形(72% versus 30%)^[11]。理想的減

重計畫是每週下降0.5至1公斤，過度迅速的減重反而會造成肝臟傷害。採用胃縮小手術 (bariatric surgery) 對於肝臟組織結構也是有改善的。Chavez-Tapia的回顧性研究指出：於肝臟組織脂肪堆積 (steatosis)、發炎、纖維化的部份，接受bariatric surgery後都有所改善；然而有其他研究結果指出接受bariatric surgery後反而會惡化纖維化的情形^[12]。因此，對於接受bariatric surgery來減重的病患，醫師應密集追蹤其肝臟功能。

藥物治療

雖然目前有許多研究都在評估藥物治療對非酒精性脂肪肝的效益，但時至今日仍無適當的實驗可證明，因此並不建議以藥物治療為主要的治療方法。

維他命E

維他命E可以減少氧化壓力，對於肝臟是有助益的。Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology (2012) 建議高劑量的維生素E (800mg daily) 做為非糖尿病且經切片證實之非酒精性脂肪肝患者的第一線用藥，然而卻有部份研究指出高劑量的維他命E會導致死亡率增加。因此，高劑量的維生素E最好是用於纖維化嚴重的患者身上，對於纖維化較不嚴重的患者其使用高劑量維生素的效益，還需更多的研究來評估。



胰島素增敏劑(insulin sensitizing agent)

胰島素阻抗是造成非酒精性脂肪肝的一項主要原因，因此部份胰島素增敏劑(如thiazolidinediones)對於非酒精性脂肪肝是有助益的，然而thiazolidinediones有其顯著的副作用，因此不建議常規使用於治療非酒精性脂肪肝。

心血管疾病危險因子控制(Treatment of risk factors for cardiovascular disease)

患有非酒精性脂肪肝同時會增加罹患心血管疾病的機率，而且這類病患常會同時有多項心血管疾病的危險因子。因此針對心血管疾病的危險因子做治療是有助益的，例如適當的血糖控制(對於糖尿病患者)、高血脂的治療等。Athyros 的研究指出：長期使用statin於同時擁有冠狀動脈疾病及肝臟功能檢驗異常的患者身上，能有效降低心血管疾病的發生機率，而且是安全的^[13]。因此對於同時患有高血脂及非酒精性脂肪肝的患者，可以考慮以statin做為高血脂的治療，以降低其罹患心血管疾病的風險。

避免酒精使用(Avoid alcohol consumption)

重度酒精使用會造成非酒精性脂肪肝的病程進展，因此非酒精性脂肪肝患者應避免重度飲酒。雖然部份研究指出輕度至中度的酒精攝取對於心血管系統有益，然而，並沒有研究指出輕、中度飲酒在非酒精性脂肪肝的患者身上仍然能降低心

管疾病的發生率；因此，並不建議非酒精性脂肪肝患者攝取酒精。

結語

人們常說，肝若好人生就是彩色的，肝若壞，人生就是黑白的。脂肪肝雖然未必這麼可怕，但也是一種提醒我們健康異常的警訊，亦有可能是其他疾病的徵兆，輕忽不理的話最終可能導致難以挽回的後果；而現代的人的生活中無論是高熱量飲食或缺乏運動都在慢慢腐蝕著我們的健康，帶有脂肪肝的人口數也是逐年上漲。

而目前並無特別藥物針對非酒精性脂肪肝治療，唯有生活型態改變、體重控制、血糖血脂控制、運動，能有效改善非酒精性脂肪肝。部份減肥藥物或糖尿病、高血脂藥物能夠協助病患減重及控制代謝性疾病，而使用上則需醫師、藥師、營養師的介入指導。由於非酒精性脂肪肝患者屬於肝硬化、肝癌的危險族群，因此建議民眾應積極就醫治療。

此外，罹患非酒精性脂肪肝的族群也常和糖尿病、高血壓、高血脂等其他慢性疾病的患者重疊，不良的生活習慣和隨年紀增長而導致的新陳代謝下降，都使這些問題長期積累而越趨嚴重。除了藥物控制之外，如何培養正確健康觀念、多運動、健康飲食，都是讓國人遠離脂肪肝及其他慢性疾病的重要課題。



參考資料

1. 蕭敦仁：肥胖症與非酒精性脂肪肝病。2015年1月31日，取自 <http://www.obesity.org.tw/DB/FatBook/file/1-7.pdf>。
2. Wanless IR, Lentz JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-10.
3. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN: Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103: 71-83.
4. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221.
5. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterol* 2001; 120: 1183-92.
6. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M: Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 244-51.
7. Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, Furukawa T, Viña JR, Viña J: Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci* 1989; 45: 183-7.
8. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al: American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-609.
10. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al: Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 123: 745-50.
11. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB et al: Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-9.
12. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M: Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
13. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al: Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-22.