

非酒精性脂肪性肝病临床指南和共识的质量评价及推荐意见比较研究



扫描二维码
查看原文

张卓然¹, 于长禾¹, 安易¹, 何新¹, 郭一¹, 邓金燕¹, 李悦¹,
韩登¹, 皮珊珊¹, 贺俊芝², 陈玥¹, 叶永安^{1,3}, 杜宏波^{1,3*}

【摘要】 背景 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是消化系统的常见疾病。随着生活水平的提高和病毒性肝炎研究的不断突破, NAFLD 已取代病毒性肝炎, 成为常见的慢性肝病。指南性文件能够为临床工作人员提供标准可靠的诊疗方法, 筛选和制定高质量的指南性文件对规范 NAFLD 的临床实践具有十分重要的意义。目的 分析 NAFLD 指南性文件的方法学质量和报告质量, 并对推荐意见进行总结和比较, 为未来 NAFLD 指南的制订及报告提供参考依据。方法 计算机检索 PubMed、中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据知识服务平台和维普网数据库, 并补充检索 WHO、国际指南协作网 (GIN)、英国国家临床优化研究所 (NICE)、美国国立指南文库 (NGC)、苏格兰院际间协作网 (SIGN)、医脉通数据库 (Medlive) 等数据库中有有关 NAFLD 的临床实践指南和共识, 检索时限为 2012-01-01—2022-01-01。由 2 名肝病领域研究人员筛选文献、提取资料并分别独立使用 AGREE II 和 RIGHT 对纳入指南性文件的方法学质量和报告质量进行评价, 并对较高质量指南性文件的推荐意见进行整理和比较。结果 共纳入 19 篇文献, 其中 12 篇指南、7 篇共识; 中文 6 篇、英文 13 篇; 使用循证方法制订 10 篇。AGREE II 各领域平均得分分别为: 范围与目的 (42.84%)、参与人员 (31.43%)、严谨性 (31.25%)、清晰性 (60.67%)、应用性 (32.68%)、独立性 (37.50%)。RIGHT 各领域平均得分分别为: 基本信息 (59.65%)、背景 (66.12%)、证据 (42.11%)、推荐意见 (39.85%)、评审和质量保证 (17.11%)、资金资助与利益冲突声明和管理 (18.42%)、其他方面 (47.37%)。基于循证方法制订的指南性文件在 AGREE II 的平均得分及 RIGHT 中的报告质量均高于非循证指南性文件; 国外指南性文件在 AGREE II 的平均得分及 RIGHT 中的报告质量均高于国内指南性文件。主要推荐意见涉及筛查与诊断、评估、管理 (非药物治疗和药物治疗) 以及手术治疗。结论 目前已发表的 NAFLD 指南性文件的方法学质量及报告质量仍有待提升, 国内指南性文件较国际仍有差距, 中医指南性文件的制订应遵循循证方法。在指南制订和报告过程中, 应进一步参考 AGREE II 和 RIGHT 等国际标准。临床应提高对 NAFLD 高危人群的筛查意识, 建立完善的早期无创诊断和评估体系, 并向 NAFLD 患者提供针对生活方式、肝脏功能、代谢障碍的多维度治疗方案。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; AGREE II; RIGHT; 指南; 共识; 方法学质量; 推荐意见

【中图分类号】 R 575.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0835

【引用本文】 张卓然, 于长禾, 安易, 等. 非酒精性脂肪性肝病临床指南和共识的质量评价及推荐意见比较研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (20): 2439-2446. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0835. [www.chinagp.net]

ZHANG Z R, YU C H, AN Y, et al. Quality assessment and recommendations of clinical guidelines and consensuses on non-alcoholic fatty liver disease: a comparative study [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (20): 2439-2446.

Quality Assessment and Recommendations of Clinical Guidelines and Consensuses on Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Comparative Study ZHANG Zhuoran¹, YU Changhe¹, AN Yi¹, HE Xin¹, GUO Yi¹, DENG Jinyan¹, LI Yue¹, HAN Deng¹, PI Shanshan¹, HE Junzhi², CHEN Yue¹, YE Yong'an^{1,3}, DU Hongbo^{1,3*}

1.Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2.Hunan Province Directly Affiliated TCM Hospital, Zhuzhou 412000, China
3.Hepatology Disease Research Institute, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China
*Corresponding author: DU Hongbo, Chief physician/Associate professor/Doctoral supervisor; E-mail: duhongbotcm@126.com

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81904138); 全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函 [2022]-1) 1.100700 北京市, 北京中医药大学东直门医院 2.412000 湖南省株洲市, 湖南省直中医医院 3.100700 北京市, 北京中医药大学肝病研究院

*通信作者: 杜宏波, 主任医师/副教授/博士生导师; E-mail: duhongbotcm@126.com

本文数字出版日期: 2023-02-23

【Abstract】 Background Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common disease of the digestive system. With the improvements of living standards and breakthroughs in viral hepatitis research, NAFLD has replaced viral hepatitis as the most common chronic liver disease. Guidance documents can provide clinical staff with standard and reliable diagnosis and treatment approaches. The screening and development of high-quality guidance documents is of great importance to standardise the clinical practice of NAFLD. **Objective** To analyze the methodological quality and reporting quality of guidance documents for NAFLD, summarize and compare the recommendations, so as to provide a reference for the development and report of future guidelines for NAFLD. **Methods** PubMed, CNKI, CBM, Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP Database were searched for clinical guidelines and consensus on NAFLD supplemented by WHO, GIN, NICE, SIGN and Medlive from 2012-01-01 to 2022-01-01. Two researchers in the field of liver disease screened the literature, extracted the data and independently evaluated the methodological quality and reporting quality of the included guideline documents using AGREE II and RIGHT, respectively. The recommendations of the higher quality guideline documents were collated and compared by the two researchers. **Results** A total of 19 publications were enrolled, including 12 guidelines and 7 consensus; 6 in Chinese and 13 in English; 10 of which were developed using an evidence-based approach. The average scores for each domain of AGREE II were 42.84% for scope and purpose, 31.43% for participants, 31.25% for rigour, 60.67% for clarity, 32.68% for application and 37.50% for independence. The average scores of RIGHT in each area were 59.65% for basic information, 66.12% for background, 42.11% for evidence, 39.85% for recommendations, 17.11% for review and quality assurance, 18.42% for funding and conflict of interest statement and management, 47.37% for other aspects. The average scores in AGREE II and reporting qualities in RIGHT of evidence-based guidance documents were both higher than non-evidence-based guidance documents. The average scores in AGREE II and reporting qualities in RIGHT of foreign guidance documents were higher than domestic guidance documents. The main recommendations relate to screening and diagnosis, assessment, management (non-pharmacologic and pharmacologic treatment) and surgical treatment. **Conclusion** The methodological quality and reporting quality of the published guidance documents for NAFLD still need to be improved, and there are still gaps between domestic guidance documents and international guidance documents. The development of TCM guidance documents should follow an evidence-based approach. Further reference should be made to international standards such as AGREE II and RIGHT in the development and reporting of guidelines. Clinical screening awareness for high-risk population of NAFLD and a comprehensive system for early non-invasive diagnosis and assessment should be established. Multidimensional treatment plans for lifestyle, liver function and metabolic disorders should be provided for patients with NAFLD.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; AGREE II; RIGHT; Guidelines; Consensus; Methodological quality; Recommendation

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是除引起肝脏脂肪积累的继发性病因 (酒精和药物等) 以外, 以超过 5% 的肝细胞出现脂肪变性为主要特征的临床病理综合征^[1]。目前认为, NAFLD 的发生与发展与糖脂相关代谢功能障碍的联系密切。2020 年发布的代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 的新定义声明明确阐述了 2 型糖尿病和代谢功能障碍作为其诊断标准的重要组成部分, 并建议 MAFLD 作为一种阳性诊断命名取代 NAFLD (由于以 MAFLD 命名的指南性文件较少, 且目前 NAFLD 和 MAFLD 疾病内涵大致相同, 本文暂使用 NAFLD 命名)^[2]。世界范围内 NAFLD 的患病率约为 25%^[3], 中国的患病率为 5%~24%^[4]。至今为止, NAFLD 已经取代病毒性肝炎, 成为世界范围最常见的慢性肝病^[5]。且随饮食习惯和生活方式的改变, 亚太地区 NAFLD 患病率仍在不断上升^[6]。目前各个国家、协会发表了众多 NAFLD 领域的临床实践指南和共识, 但其方法学质量和报告质量参

差不齐, 且推荐意见较多, 可能会对临床工作者造成一定困扰, 在一定程度上不利于 NAFLD 临床诊疗活动的开展。

AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II) 是目前国际上公认且使用率最高的指南方法学质量工具, 包括 6 个领域共计 23 个条目^[7]。RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) 是国际上通用的指南报告标准^[8]。本研究采用 AGREE II 和 RIGHT 工具, 对现有的 NAFLD 临床实践指南和共识进行方法学和报告规范评价, 为提高指南质量和报告规范提供参考, 并选择高质量的指南对推荐意见进行汇总、比较, 为 NAFLD 的预防、诊断、治疗、管理提供有价值的信息。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据知识服务平台和维普网数据库, 并补充检索 WHO、国际指南协作网 (GIN)、

英国国家临床优化研究所 (NICE)、美国国立指南文库 (NGC)、苏格兰院际间协作网 (SIGN)、医脉通数据库 (Medlive) 等数据库, 检索时限为 2012-01-01—2022-01-01。中文检索词包括: 非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪肝、单纯性脂肪肝、代谢相关脂肪性肝病、指南、专家共识、专家意见、规范等。英文检索词包括: metabolic associated fatty liver disease、nonalcoholic fatty liver disease、MAFLD、NAFLD、guideline、consensus、expert consensus、clinical practice guideline、practice guideline、recommendation 等。以 PubMed 为例, 具体检索策略为: 1# “metabolic associated fatty liver disease” [Title/Abstract] OR “nonalcoholic fatty liver disease” [Title/Abstract] OR “MAFLD” [Title/Abstract] OR “NAFLD” [Title/Abstract], 共检索出 9 425 篇文献; 2# “guideline” [Title/Abstract] OR “consensus” [Title/Abstract] OR “expert consensus” [Title/Abstract] OR “clinical practice guideline” [Title/Abstract] OR “practice guideline” [Title/Abstract] OR “clinical practice” [Title/Abstract] OR “advice” [Title/Abstract] OR “recommendation” [Title/Abstract] OR “standard” [Title/Abstract], 共检索出 283 785 篇文献; 1# AND 2#, 共检索出 851 篇文献。

1.2 纳入标准 (1) 国内外公开发表的临床实践指南 / 共识 / 规范等 (以下均称为 “指南性文件”); (2) 研究对象为 NAFLD 患者; (3) 如果两部或多部指南为更新关系, 则纳入最新版本的指南; (4) 语言类别限定为中文或英文。

1.3 排除标准 (1) 指南摘要、节选、解读或翻译版本; (2) 指南制定计划书、草案、试行版、发布公告、会议纪要; (3) 非中文或英文指南。

1.4 文献筛选和资料提取 根据制定的检索策略和纳入、排除标准, 将检索的文献题录导入 NoteExpress 软件进行查重管理。已查重的文献由 2 名肝病领域研究人员严格按照纳入和排除标准, 独立阅读、筛选文献和提取资料, 并进行交叉核对。如出现分歧, 则咨询第三位专家协助判断。如有资料缺乏, 尽可能与通信作者联系进行补充。基于 AGREE II 和 RIGHT 评价工具的条目内容设计资料提取表, 提取的基本信息主要包括: 指南名称、通信作者、发表 / 更新的时间、制定的国家 / 协会、是否通过循证方法制定、证据质量等级评价方法、资金支持和利益冲突等。

1.5 方法学和报告质量评价 由 2 名评价员采用 AGREE II 和 RIGHT 评价工具对纳入的文献分别进行方法学和报告质量评价。2 名评价员在评价前均已接受专业培训, 确保对每个条目的评价标准相同。AGREE II

评价工具分为 6 个领域共 23 个条目, 每个条目最低评分为 1 分, 最高评分为 7 分。纳入指南性文件各领域标准化得分 (百分比) 计算公式为: 各领域标准化得分 = (实际得分 - 最低可能得分) / (最高可能得分 - 最低可能得分)。计算 2 名评价员评价各领域得分的总和, 并计算实际总得分 / 总最高可能得分 × 100% (结果保留两位小数)。根据每部指南性文件 6 个评价领域的得分均值分为 3 个等级: A 级 (6 个领域得分均 ≥ 60%), 为 “临床推荐使用”; B 级 (有领域得分 < 60%, 得分 ≥ 30% 的领域不少于 3 个), 为 “修改后推荐”; C 级 (3 个或以上领域的得分 < 30%), 为 “不推荐” [9]。

RIGHT 评价工具分为 7 个领域共 22 个条目, 每个条目的评价分为 “完全报告 (Y)” “部分报告 (P)” “未报告 (N)” 和 “不适用 (I)” 4 类。“完全报告 (Y)” 指相关信息在文献中均完整表述; “部分报告 (P)” 指相关信息只有部分内容在文献中表述; “未报告 (N)” 指相关信息完全未在文献中表述; “不适用 (I)” 指文献不适用于该条目的评价要求。为评价各指南性文件的报告质量, 对 “完全报告 (Y)” 赋值 2 分, 对 “部分报告 (P)” 赋值 1 分, 对 “未报告 (N)” 和 “不适用 (I)” 赋值 0 分, 并计算实际总得分 / 总最高可能得分 × 100% (结果保留两位小数)。

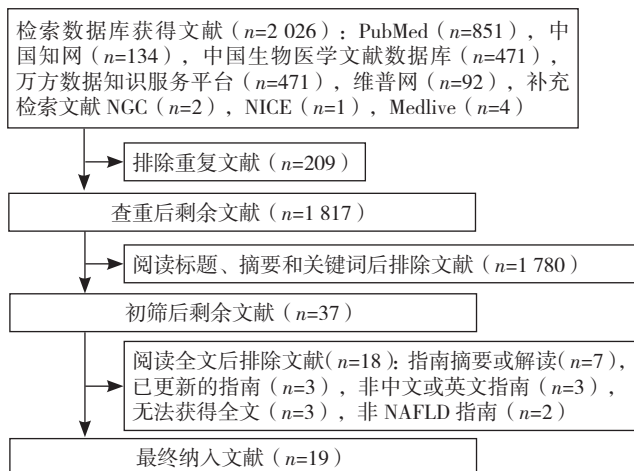
1.6 质量控制 在开始正式评价前, 随机抽取 3 篇指南性文件进行预评价。使用组内相关系数 (intraclass correlation, ICC) 对 AGREE II 的评价结果进行可信度检验。采用 SPSS 23.0 软件计算 ICC, 当 ICC ≤ 0.75 时, 对评价员重新进行培训, 当评价员 ICC > 0.75 时, 开始正式评价。RIGHT 条目评价结果如遇分歧, 则咨询第三位专家进行判定。

1.7 主要推荐意见汇总 对评级在 B 级及以上的 NAFLD 指南性文件中的主要推荐意见进行汇总。按照筛选与诊断、评估、管理 (非药物治疗和药物治疗) 和手术治疗, 整理汇总主要推荐意见。按照 GRADE 标准 (扫描正文首页二维码查看附表 1), 提取循证指南性文件中的推荐意见强度和证据等级。若指南性文件采用其他推荐意见强度和证据分级标准, 由肝病专家根据内容依照 GRADE 标准进行判断。若指南性文件内容涉及但未提出明确推荐意见强度和证据等级划分, 由研究团队专家依据 GRADE 标准进行划分, 并记录原始文献中相关内容。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出 2 026 篇文献, 其中中文文献 1 168 篇, 英文文献 858 篇。将题录导入 NoteExpress 3.5 软件, 查重后剩余 1 817 篇。阅读标题、摘要和关键词后排除文献 1 780 篇, 阅读全文后排除文献 18 篇, 最终纳入 19 篇文献 [10-28]。文献筛选流程

见图 1。



注: NGC= 美国国立指南文库, NICE= 英国国家临床优化研究所, Medlive= 医脉通数据库, NAFLD= 非酒精性脂肪性肝病。

图 1 文献筛选流程图

Picture 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本特征 共纳入 19 篇 NAFLD 的相关文献, 其中指南 12 篇^[10, 13, 16-20, 23-24, 26-28]、共识 7 篇^[11-12, 14-15, 21-22, 25]; 中文 6 篇^[10-15]、英文 13 篇^[16-28]; 使用循证方法制订 10 篇^[10, 15-19, 23, 25-26, 28]。纳入指南性文件的基本特征见附表 2 (扫描正文首页二维码查看)。

2.3 方法学质量评价 随机抽取 3 篇指南性文件, 2 名评价员 AGREE II 评价结果的 ICC 值均在 0.8 以上, 一致性良好。19 部指南 AGREE II 中 6 个领域的平均标准化百分比分别为: 范围与目的 42.84%、参与人员 31.43%、制订严谨性 31.25%、表达清晰性 60.67%、应用性 32.68%、编辑独立性 37.50%、实际总得分/最高总得分 46.36%。其中 A 级指南性文件 0 部, B 级指南性文件 12 部^[10, 15-19, 22-26, 28], C 级指南性文件 7 部^[11-14, 20-21, 27]。方法学质量评价得分情况见附表 3 (扫描正文首页二维码查看)。

在范围与目的领域, 仅 3 部指南性文件^[15-16, 26]对预期获益进行了描述, 所有指南性文件缺少对照措施的描述, 所有指南性文件未完整描述目标人群的基本特征、疾病状况以及需要排除的人群。

在参与人员领域, 所有指南性文件缺少对指南制订成员的姓名、研究领域、单位、地址以及分工的完整描述, 仅 2 部指南性文件^[16-17]在制订过程中收集了患者或公众的偏好和价值观。

在制订严谨性领域, 仅 2 部指南性文件^[16-17]提供了较为完整的证据检索方法和策略, 仅 1 部指南性文件^[15]较为清晰地对证据选择的标准进行了说明。5 部指南性文件^[16-18, 24, 28]在发布前经过了外部专家评审,

但并未提供审核者的相关信息。7 部指南性文件^[10, 14, 16, 18-19, 24, 26]明确了在未来将进行更新, 但均未完整描述更新的方法、周期和时间。

在表达清晰性领域, 5 部指南性文件^[11-14, 22]的推荐意见未突出显示, 对查找造成了困难。

在应用性领域, 近半数指南性文件^[11-14, 20-22, 27-28]未提及应用过程中的促进和阻碍因素。绝大部分指南性文件未提供较为完善的应用推荐建议或工具。近半数指南性文件^[14, 18, 20, 22-24, 27-28]未考虑应用时潜在的资源投入。1 部指南性文件^[26]未提供任何推荐意见的监测标准。

在编辑独立性领域, 6 部指南性文件^[17, 19, 22-23, 25-26]较为明确地说明赞助单位的观点未影响推荐意见。6 部指南性文件^[10-14, 20]未记载开发小组的利益冲突。

2.4 报告质量评价 根据 RIGHT 工具的评价结果, 纳入的 NAFLD 指南性文件的整体报告质量相对较低。总报告率 >80% 的指南性文件仅 1 部^[16], 为 85.71%。指南的报告质量普遍优于共识。中医类指南性文件的报告质量普遍偏低, 总报告率均 <40%。19 部指南性文件的平均总报告率为 46.47%。领域一至领域七的平均报告率分别为: 59.65% (基本信息)、66.12% (背景)、42.11% (证据)、39.85% (推荐意见)、17.11% (评审和质量保证)、18.42% (资金资助与利益冲突声明和管理)、47.37% (其他方面)。领域一 (基本信息) 和领域二 (背景) 的报告质量较高, 而领域五 (评审和质量保证) 和领域六 (资金资助与利益冲突声明和管理) 的报告质量较低。在领域五中, 15 部指南性文件^[10-15, 19-23, 25-28]的报告率均为 0。报告质量评分具体见附表 4 (扫描正文首页二维码查看)。

2.5 高质量指南推荐意见汇总比较 对 12 部 B 级指南性文件^[10, 15-19, 22-26, 28]的主要推荐意见进行汇总, 并依据 GRADE 标准 (附图 1, 扫描正文首页二维码查看), 对使用循证方法制订的 10 部 B 级指南性文件^[10, 15-19, 23, 25-26, 28]的推荐意见进行强度和证据级别汇总。B 级指南性文件的主要推荐意见汇总见附表 5 (扫描正文首页二维码查看)。依据 GRADE 标准的主要推荐意见强度和证据分级见附表 6 (扫描正文首页二维码查看)。

推荐意见内容涉及筛查与诊断、评估、管理 (非药物治疗和药物治疗) 和手术治疗。筛查与诊断的推荐意见以高危人群特征、推荐使用的诊断工具、替代诊断工具和鉴别诊断工具为主。筛查相关推荐意见主要包括血液肝酶水平 [天冬氨酸氨基转移酶 (ALT)、丙氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT) 等]、超重/肥胖、2 型糖尿病 (T2DM) 和代谢综合征。诊断相关推荐意见主要包括腹部 B 超、肝组织活检和基因检测。评估相关推荐意见主要包括血清标志物、腹部 B 超、CT、磁共振成像 (MRI) / 磁共振波谱成像 (MRS) 和

振动控制瞬时弹性成像 (VCTE)。在筛查方面, 将超重/肥胖、T2DM 和代谢综合征患者作为 NAFLD 筛查对象的推荐意见较为统一, 以强推荐为主。但 1 部指南性文件^[28] 不推荐在低级医疗机构对肥胖和糖尿病患者筛查 NAFLD, 理由是缺乏明确的 NAFLD 治疗方案和与筛查相关的长期有益证据。

非药物治疗的推荐意见以低热量饮食和运动为主。2 部指南性文件^[10, 19] 提出适度饮用咖啡可能有益于 NAFLD 患者, 且均为强推荐。6 部指南性文件^[10, 15-17, 19, 28] 提出应严格限制 NAFLD 患者饮酒量, 且以强推荐等级为主。由于目前尚未获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的治疗 NAFLD 的药物^[29], 药物治疗的推荐意见较多且存在一定差异, 总体以改善肝功能和代谢障碍为主要目标, 主要包括血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、二甲双胍、吡格列酮、他汀类、 ω -3 脂肪酸、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP1-RA)、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂和熊去氧胆酸 (UDCA)。对维生素 E、 ω -3 脂肪酸、吡格列酮和 UDCA 的推荐与否存在分歧: 8 部指南性文件^[10, 16-19, 23, 25, 28] 推荐维生素 E 的使用, 1 部指南性文件^[14] 不推荐维生素 E 的使用; 4 部指南性文件^[10, 18, 23, 28] 推荐 ω -3 脂肪酸的使用, 1 部指南性文件^[16] 不推荐 ω -3 脂肪酸的使用; 8 部指南性文件^[10, 16-19, 23, 25-26] 推荐吡格列酮的使用, 1 部指南性文件^[28] 不推荐吡格列酮的使用; 1 部指南性文件^[23] 推荐 UDCA 的使用, 2 部指南性文件^[17, 28] 不推荐 UDCA 的使用, 且有关 ω -3 脂肪酸和 UDCA 推荐意见的证据等级均较低。手术治疗的推荐意见以非药物和药物疗法控制不佳的肥胖患者的减肥 (代谢手术) 和发生肝硬化、肝硬化失代偿以及肝细胞癌 (HCC) 后的肝移植术为主, 推荐强度均以强推荐为主。

3 讨论

3.1 NAFLD 指南性文件的基本情况 NAFLD 是引发肝功能异常较常见的慢性肝病之一, 包括单纯性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及引发的相关肝硬化和 HCC^[30]。随“MAFLD”名称的提出^[2], 代谢相关因素在引发肝脂肪变性中的作用愈发引起重视。纳入的 19 部指南性文件中, 以 NAFLD 命名的指南性文件有 16 部^[10-18, 20-24, 27-28], 以 MAFLD 命名的指南性文件有 3 部^[19, 25-26]。以 MAFLD 命名的 3 部指南性文件分别发表于 2020 年^[26]、2021 年^[19] 和 2022 年^[25], 表明 MAFLD 的命名已较多应用于最新指南性文件的制订, 且 3 部指南性文件均重点关注了代谢相关因素对脂肪肝发病的影响。根据制订方法的差异, 纳入的 19 篇文献中指南 12 篇^[10, 13, 16-20, 23-24, 26-28]、共识 7 篇^[11-12, 14-15, 21-22, 25], 其中循证方法制订的指南性文件 10

篇^[10, 16-19, 23, 26, 28]。其中 1 部指南性文件^[15] 为 T2DM 合并 NAFLD 的患者提供了筛查和诊疗建议。在治疗建议上, 有 3 部指南性文件^[12-14] 提供了中医相关的治疗意见, 但均未提供疗效支撑证据, 提示尚欠缺中医药治疗 NAFLD 证据, 未来应组织高质量的中医药临床试验, 为中医指南性文件的制订提供证据基础。

3.2 NAFLD 指南性文件的方法学分析 纳入的 19 篇指南性文件包括中文 6 篇^[10-15]、英文 13 篇^[16-28]。纳入的 6 篇中文指南性文件中 B 级 2 篇^[10, 15]、C 级 4 篇^[11-14]; 纳入的 13 篇英文指南性文件中 B 级 10 篇^[16-19, 22-26, 28]、C 级 3 篇^[20-21, 27]。与国际指南性文件相比, 国内指南性文件的方法学质量偏低, 其中中医指南性文件的方法学质量明显不足, 评级均为 C 级, 推荐水平较低, 且未遵循循证方法。AGREE II 工具评价结果显示, 基于循证方法制订的 10 篇指南性文件^[10, 16-19, 23, 26, 28] 在总分、范围与目的、制订严谨性和编辑独立性方面的标准化得分均明显高于非循证指南性文件, 由此可见, 遵循循证方法能够明显提升指南性文件的质量^[31]。在参与人员、制订严谨性、应用性和编辑独立性领域, 纳入指南性文件的平均标准化得分均不足 40%, 主要由于参与人员信息不全, 检索方法及证据纳入与排除标准未描述或描述不全, 有关推荐意见应用的影响因素、配套工具及相关资源使用描述不全以及未说明赞助和利益冲突内容。指南性文件的配套文件或建议能够推进其在临床的应用, 提供完整且可供指南使用人员参考的配套工具对其传播和应用具有十分重要的意义。此外, 6 篇国内指南性文件中, 5 篇^[10-14] 在编辑独立性领域的标准化得分均为 0, 提示国内指南性文件在制订过程中, 应注意收集并公布赞助和利益冲突信息。目前 NAFLD 指南性文件方法学的总体质量仍偏低, 建议未来在 NAFLD 指南性文件的制订过程中, 采用循证的方法, 严格参考 AGREE II 标准, 重点完善文件中参与人员信息的完整性、所采用方法学描述的完整性和资金赞助以及利益冲突信息的完整性, 并提供可供实施的配套工具。

3.3 NAFLD 指南性文件的报告质量分析 RIGHT 工具评价结果显示, 纳入的 19 篇指南性文件的报告质量均较低, 最终得分超过 80% 的指南性文件仅 1 篇^[15], 超过 60% 的仅 2 篇^[16-17]。指南的报告质量明显优于共识。在各领域评价中, 领域一 (基本信息) 和领域二 (背景) 的得分较高, 领域五 (评审和质量保证) 和领域六 (资金资助与利益冲突声明和管理) 的得分偏低, 主要由于大多指南性文件均未报告是否经外部专家独立评审和质量评价, 对资金来源和参与制订人员的利益冲突报告不全。所有指南性文件未报告资金的使用过程。指南性文件的方法学质量直接影响报告内容, 而文件的报告质量又会直接影响评价人员对指南性文件方法学质量的

评价。因此,在指南性文件的制订过程中,不仅要提高方法学质量,还应以 RIGHT 标准为指导,对指南性文件制订人员提供规范报告培训,增强规范报告意识,根据 RIGHT 工具内容执行相应的报告要求,根据 RIGHT 条目进行结构化汇报。

3.4 NAFLD 指南性文件的推荐意见分析 NAFLD 指南性文件的推荐意见主要涉及筛查与诊断、肝脂肪与纤维化程度的评估、管理(非药物治疗和药物治疗)以及手术治疗。肝酶反复异常的患者应进行 NAFLD 筛查,但肝酶异常不被推荐作为 NAFLD 诊断的组成部分。NAFLD 已成为世界范围内常见的慢性肝病之一^[5],随“多重打击”学说的推广^[29],超重/肥胖、T2DM 以及代谢综合征等人群已成为需进行 NAFLD 筛查的重点对象。基因检测可能有助于评估 NAFLD、脂肪性肝炎、肝硬化和 HCC 的遗传易感性。腹部 B 型超声是目前 NAFLD 推荐的影像学诊断方法,超声、CT、MRI、MRS、VCTE 均可用于评估肝脏的脂肪变性程度,血清纤维化标志物、肝纤维化指数(FIB-4)和纤维化评分可用于评估肝纤维化和硬化程度,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)可用于评估正常人群的胰岛素抵抗。由于血浆 ALT 水平和 AST/ALT 比值在评估是否存在脂肪性肝炎中的作用尚且存疑^[32-33],脂肪性肝炎的诊断严格依赖肝组织活检。由于 NAFLD 为排除性诊断^[2],其确诊仍需排除酒精性肝病、自身免疫性肝病等导致肝脏脂肪变性的疾病,但在以 MAFLD 命名的指南性文件^[19, 25-26]中,其诊断标准已经更改为非排除性的阳性诊断标准:存在影像学、血液生物标志物或组织学的肝脏脂肪变性证据,且存在超重/肥胖,患有 T2DM 或存在至少 2 种代谢风险。虽然目前两种命名所对应的疾病内涵大致相同,但作为纳入性诊断,MAFLD 允许双重甚至多重病因导致肝脂肪变性疾病的存在,无疑更适合在临床实践中的应用。而 NAFLD 严格排除了其他肝病因素,更加适用于具有严格纳入、排除标准的临床试验。诊断标准的变化对未来的临床实践和研究可能会造成影响。根据纳入的 B 级指南性文件的推荐意见,形成 MAFLD 临床实践诊疗流程图。

非药物治疗意见主要围绕饮食和运动。超重/肥胖患者应限制热量摄入,虽在严格执行上存在困难,但具有良好的临床疗效^[34]。推荐以地中海饮食为代表的低碳水化合物和低果糖饮食方案,并建议严格戒酒。生酮饮食在调节肝脏炎症和纤维化方面具有良好的作用^[35],与低热量饮食相结合能够快速降低肝脏的脂肪堆积^[36],在未来 NAFLD 的治疗中具有一定潜力。推荐有氧运动或阻力运动,建议应至少达到 7%~10% 的体质量减轻。2 部指南性文件^[10, 19]建议 NAFLD 患者适度饮用咖啡,可能与以咖啡因为代表的主要咖啡成分能够降低肝脂肪

量和硬度、改善代谢有关^[37]。

目前暂无 FDA 批准的能够明确减缓、停止、逆转 NAFLD 和 NASH 的药物。指南性文件推荐的药物治疗大多为治疗相关代谢障碍的方案。维生素 E、二甲双胍、吡格列酮和他汀类是推荐较多的治疗药物。维生素 E 800 U/d 和吡格列酮 30~45 mg/d 是可供参考的脂肪性肝炎用药剂量。二甲双胍推荐用于单纯胰岛素抵抗或合并 T2DM 的治疗。GLP1-RA 通过减少饱腹感,降低食物摄入而改善肥胖状态和降低血糖^[38],提示调控食欲可能是 NAFLD 治疗的机制之一。ACEI/ARB 类药物是合并高血压首选的一线降压药物。他汀类药物推荐用于合并血脂异常的治疗, ω -3 脂肪酸可能用于合并高三酰甘油血症的治疗。目前 PCSK9 抑制剂^[39]和利拉鲁肽^[40]已被证实能够显著降低血清低密度脂蛋白胆固醇水平,降低 NAFLD 患者心血管事件的发生率,可能应用于血脂异常 NAFLD 患者的治疗。其中维生素 E、 ω -3 脂肪酸、吡格列酮和 UDCA 的推荐意见存在分歧。维生素 E、 ω -3 脂肪酸和吡格列酮的反对意见均由于缺乏在对应指南性文件研究患者群体中的疗效证据^[15-16, 28]。UDCA 的反对意见是由于其对 NASH 及 NAFLD/NASH 相关肝纤维化的治疗无效^[17]和缺乏疗效证据^[28]。中医指南性文件提供了可用的中药处方,但在其他指南性文件中未见中药药物推荐方案。管理无效的肥胖 NAFLD 患者或合并 NASH 的肥胖患者,推荐进行减重(代谢)手术(无肝硬化失代偿),但必须严格评估患者肝硬化和失代偿风险,且关于进行减重(代谢)手术的患者 BMI 阈值方面的意见并不统一。NASH 肝硬化、失代偿和 HCC 患者可进行肝移植术评估。

在证据方面,少数较高质量的循证指南性文件能够提供较为完整的推荐意见的支持证据,但大部分指南性文件的证据资料展示不完整。药物治疗方面的推荐意见证据强度普遍低于其他方面,可能由于目前暂无具有明确证据能够改善 NAFLD 的肝脏脂肪变性的单种药物,这也从一定程度上证明 NAFLD 并非单纯由于肝脏脂质沉积、胰岛素抵抗和氧化应激造成的“双重打击”^[41],而是与遗传以及多种途径介导的代谢障碍造成的“多重打击”^[2]相关。这也从一定程度上解释了单纯以肝脏病变为中心的治疗方案常效果不佳,提示 NAFLD 的新药研发需要从多靶点、多通路入手,从多种途径改善 NAFLD 相关的代谢障碍。

4 总结

NAFLD 相关指南性文件的方法学质量和报告质量仍需提升:方法学应重点关注参与人员、制订严谨性、应用性和编辑独立性;报告规范应重点关注评审和质量保证,资金资助与利益冲突声明和管理;指南性文件制订过程应遵循 AGREE II 量表的要求,报告应根据

RIGHT 量表的要求进行结构化报告。国内指南性文件应提升制订过程中的方法学质量, 中医指南性文件的制订应采用循证方法, 加强中医指南性文件制订的方法学研究。

本研究对较高质量 NAFLD 指南性文件的主要推荐意见进行总结, 对临床实践有一定的指导作用。临床工作者应向 NAFLD 患者提供包括但不限于饮食和运动的生活建议, 并根据存在的代谢障碍或肝脏功能异常或炎症表现选择指南性文件推荐的药物。

本研究仍存在一定的局限性。纳入的文献语言限制为中文或英文, 基于期刊发表的文献篇幅囿于版面限制, 从一定程度上导致本研究收录的文献数量和信息受限。AGREE II 和 RIGHT 是国际公认的指南方法学和报告质量评价工具, 但存在评价范围重合、内容覆盖不足、工作量大、较为依赖指南内容的完整报告、对非循证方法制订的指南性文件评价效力差等问题。未来研究可扩大检索的语言范围, 探索更适合的指南性文件方法学和报告质量评价工具, 从而更为全面、综合的评估指南性文件的质量。

作者贡献: 张卓然负责提出研究选题方向和撰写文章初稿; 于长禾负责研究方法的设计; 安易、何新负责文献的检索和资料提取; 邓金燕、李悦负责数据统计; 韩登、皮珊珊负责图表的制作; 贺俊芝、陈玥负责数据和图表的核对; 叶永安、杜宏波、郭一负责文章的修改和审校; 杜宏波对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] LI W H, ALAZAWI W. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(5): 509-512. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0696.

[2] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement [J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 202-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

[3] MAURICE J, MANOUSOU P. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Med, 2018, 18(3): 245-250. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.

[4] 丁雪娇, 赵双清, 李雅丽. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学及防治 [J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(6): 742-746. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2021.06.005.

[5] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, 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.

[6] 舒筠然, 李俊琪, 刘琼. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学和危险因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2085-2090. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.045.

[7] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care [J]. Prev Med, 2010, 51(5): 421-424. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.08.005.

[8] CHEN Y L, YANG K H, MARUŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.

[9] 鞠春晓, 张瑶, 刘晓林, 等. 慢性心力衰竭防治指南和共识的方法学质量评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9): 1091-1097.

[10] 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 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008.

[11] 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(第二版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2103-2108. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.010.

[12] 李军祥, 陈諳, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.

[13] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南(基层医生版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 483-486.

[14] 张声生, 李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2270-2274.

[15] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(7): 589-598.

[16] National Guideline Centre (UK). Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management [R]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016.

[17] Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Societ à Italiana di Diabetologia (SID) and Societ à Italiana dell'Obesità (SIO). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: a clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO) [J]. Eat Weight Disord, 2022, 27(5): 1603-1619. DOI: 10.1007/s40519-021-01287-1.

[18] KANG S H, LEE H W, YOO J J, et al. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(3): 363-401. DOI: 10.3350/cmh.2021.0178.

[19] FOUAD Y, ESMAT G, ELWAKIL R, et al. The Egyptian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease [J]. Saudi J Gastroenterol, 2022, 28(1): 3-20. DOI: 10.4103/sjg.sjg_357_21.

[20] FRANCQUE S, LANTHIER N, VERBEKE L, et al. The Belgian association for study of the liver guidance document on

- the management of adult and paediatric non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2018, 81 (1) : 55-81.
- [21] Recommendations of the Polish Group of Experts for Non-alcoholic Fatty Liver Disease (PGE-NAFLD), TOMASIEWICZ K, FLISIAK R, et al. Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 4 (3) : 153-157. DOI: 10.5114/ceh.2018.78118.
- [22] COTRIM H P, PARISE E R, FIGUEIREDO-MENDES C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian society of hepatology consensus [J]. *Arq Gastroenterol*, 2016, 53 (2) : 118-122. DOI: 10.1590/S0004-28032016000200013.
- [23] ALSWAT K A, FALLATAH H I, AL-JUDAIBI B, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Saudi Med J*, 2019, 40 (6) : 531-540. DOI: 10.15537/smj.2019.6.23980.
- [24] ARAB J P, DIRCHWOLF M, ÁLVARES-DA-SILVA M R, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19 (6) : 674-690. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.09.006.
- [25] CHAN W K, TAN S S, CHAN S P, et al. Malaysian Society of Gastroenterology and Hepatology consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (5) : 795-811. DOI: 10.1111/jgh.15787.
- [26] ESLAM M, SARIN S K, WONG V W S, et al. The Asian Pacific Association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease [J]. *Hepatol Int*, 2020, 14 (6) : 889-919. DOI: 10.1007/s12072-020-10094-2.
- [27] REVIEW TEAM, LABRECQUE D R, ABBAS Z, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 (6) : 467-473. DOI: 10.1097/MCG.000000000000116.
- [28] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, 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]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107 (6) : 811-826. DOI: 10.1038/ajg.2012.128.
- [29] 靳睿, 王晓晓, 刘峰, 等. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38 (7) : 1634-1640. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.033.
- [30] 胡中杰, 张晶. 我国非酒精性脂肪性肝病的研究现状 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32 (3) : 552-556. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.03.034.
- [31] BURGERS J S, GROU R, KLAZINGA N S, et al. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs [J]. *Int J Qual Health Care*, 2003, 15 (1) : 31-45. DOI: 10.1093/intqhc/15.1.31.
- [32] MA X F, LIU S S, ZHANG J, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20 (1) : 10. DOI: 10.1186/s12876-020-1165-z.
- [33] AMERNIA B, MOOSAVY S H, BANOOKH F, et al. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21 (1) : 453. DOI: 10.1186/s12876-021-02038-3.
- [34] SCRAGG J, HALLSWORTH K, TAYLOR G, et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021, 8 (1) : e000678. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000678.
- [35] WATANABE M, TOZZI R, RISI R, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of the literature [J]. *Obes Rev*, 2020, 21 (8) : e13024. DOI: 10.1111/obr.13024.
- [36] CUNHA G M, GUZMAN G, CORREA DE MELLO L L, et al. Efficacy of a 2-month very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) compared to a standard low-calorie diet in reducing visceral and liver fat accumulation in patients with obesity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 607. DOI: 10.3389/fendo.2020.00607.
- [37] MANSOUR A, MOHAJERI-TEHRANI M R, SAMADI M, et al. Effects of supplementation with main coffee components including caffeine and/or chlorogenic acid on hepatic, metabolic, and inflammatory indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Nutr J*, 2021, 20 (1) : 35. DOI: 10.1186/s12937-021-00694-5.
- [38] SEGHERI M, CHRISTENSEN A S, ANDERSEN A, et al. Future perspectives on GLP-1 receptor agonists and GLP-1/glucagon receptor Co-agonists in the treatment of NAFLD [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 649. DOI: 10.3389/fendo.2018.00649.
- [39] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2019, 139 (12) : 1483-1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- [40] WU Y R, SHI X Y, MA C Y, et al. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18 (1) : 146. DOI: 10.1186/s12933-019-0954-6.
- [41] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two hits? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114 (4) : 842-845. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.

(收稿日期: 2022-11-03; 修回日期: 2023-01-30)

(本文编辑: 贾萌萌)