

从非酒精性脂肪性肝病到代谢相关脂肪性肝病： 解析肝外疾病关联与诊治策略变化

赵行诚¹, 雷耘果¹, 卫强^{1,2}, 徐骁^{1,2}

1. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310058; 2. 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院肝胆胰外科, 浙江 杭州 310014

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种多系统疾患, 具有广泛的肝外表现, 如心血管疾病、肝外恶性肿瘤、代谢综合征、慢性肾衰、脑血管疾病和认知障碍、多囊卵巢综合征、甲状腺功能减退。NAFLD 最常见的死亡原因是心血管疾病、肝外恶性肿瘤和肝脏疾病, 与死亡率相关的因素包括年龄、糖耐量受损和肝硬化。代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 是 NAFLD 的新定义, 主要被定义为伴有肥胖、糖尿病或综合代谢障碍的肝脂肪沉积。尽管两者诊断标准有所重叠, 但患病人群并不完全相同。研究 NAFLD/MAFLD 与肝外疾病的关联, 并进一步阐述从 NAFLD 到 MAFLD 相应肝外疾病诊断及治疗演进, 对于及时筛查和多学科管理疾病谱具有重大意义。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 肝外疾病

【中图分类号】 R333.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0005-06

From non-alcoholic fatty liver disease to metabolic-related fatty liver disease: analysis of extra-hepatic disease associations and changes in diagnostic and treatment strategies ZHAO Hang-cheng¹, LEI Yun-guo¹, WEI Qiang^{1,2}, XU Xiao^{1,2} 1. School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China

【Corresponding author】 XU Xiao, WEI Qiang

【Abstract】 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multisystem disorder with a wide range of extrahepatic manifestations. Its manifestations include cardiovascular diseases, extrahepatic malignancies, metabolic syndrome, chronic kidney failure, cerebrovascular diseases, cognitive impairment, polycystic ovary syndrome and hypothyroidism. The most common causes of death in NAFLD patients are cardiovascular diseases, extrahepatic malignancies, and liver diseases. Factors associated with mortality include age, impaired glucose tolerance, and liver cirrhosis. Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a new definition for NAFLD. It is primarily characterized by hepatic fat accumulation in the presence of obesity, diabetes or metabolic dysregulation. Although the two diagnostic criteria overlap, the affected populations are not exactly the same. It is of great significance for timely screening and multidisciplinary management of the disease spectrum by investigating the association between NAFLD/MAFLD and extrahepatic diseases, and further elucidating the evolution of diagnosis and treatment of extrahepatic conditions from NAFLD to MAFLD.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Metabolic-associated fatty liver disease; Extrahepatic diseases

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球范围最常见的慢性肝病,

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目 (编号: 81930016)

【通讯作者简介】 徐骁, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师。教育部“长江学者奖励计划”特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者, “万人计划”科技创新领军人才。中华医学会器官移植学分会候任主任委员兼肝移植学组组长, 中国医师协会器官移植医师分会副会长兼总干事, 国家肝脏移植质控中心副主任, 国家人体捐献器官获取质控中心副主任, 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会副主任委员, 浙江省抗癌协会肿瘤精准诊治专业委员会主任委员, 浙江省医学会器官移植学分会候任主任委员。主要研究方向: 肝胆胰外科、肝移植临床和教学工作, 致力于移植肿瘤学、器官修复与再生医学研究。

【共同通讯作者简介】 卫强, 男, 博士, 副主任医师, 博士研究生导师。中华医学会器官移植学分会青年学组副组长, 中国医师协会器官移植医师分会委员, 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会委员。主要研究方向: 肝脏恶性肿瘤精准诊治和肝移植临床与基础研究。

2020 年被重新命名为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)。除了肝脏本身, NAFLD/MAFLD 的特殊性在于发生肝外疾病 (主要是心血管和癌症) 的风险也增高^[1-3]。肝外疾病不仅表现出与 NAFLD/MAFLD 相同的危险因素, 而且 NAFLD/MAFLD 也是促进动脉粥样硬化、血脂异常、炎症、纤维形成和凝血等的独立危险因素。

1 NAFLD/MAFLD 与肝外疾病

1.1 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)

NAFLD 患者, 特别是严重的非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 患者, 最常见的死亡原因是 CVD。然而, 调控 NAFLD 和 CVD 的发病、相互作用和加重的具体机制仍不清楚。传统观念认为, 原因是多方面的: 由于大多数 NAFLD/NASH 伴有 CVD 的患者起病时无明显症状, 诊断通常是偶然的, 且临床上多采用常规血液筛查 (如血

浆脂质、肝转氨酶等指标)、钙成像,但是极少采用作为金标准的肝活检;临床试验在靶向 NASH 或动脉粥样硬化方面仍然有限,因此,目前尚不清楚 NASH 的临床试验是否影响心血管结果,反之亦然。将 NAFLD 重新定义为 MAFLD,由于诊断的积极性,MAFLD 人群 CVD 的患病率提高,在韩国的一项全国性研究中,NAFLD 和 MAFLD 患者发生心血管事件的多变量调整 HR 分别为 1.09 (95% CI: 1.03 ~ 1.15) 和 1.43 (95% CI: 1.41 ~ 1.45)。这一发现强调了疾病重新定义可能识别出更多高风险心血管事件的患者^[4]。在中国一项长达 4.6 年的队列研究中,在 6873 人群中,NAFLD 和 MAFLD 的患病率分别为 40.3% (95% CI: 39.2% ~ 41.5%) 和 46.7% (95% CI: 45.6% ~ 47.9%)。321 名 (4.7%) 和 156 名 (2.3%) 参与者在有过量饮酒和乙型肝炎病毒感染的情况下患有 MAFLD。MAFLD 与较高的糖尿病 (风险比 RR 2.08; 95% CI: 1.72 ~ 2.52)、慢性肾病 (RR 1.64; 95% CI: 1.39 ~ 1.94) 和心血管疾病 (RR 1.44; 95% CI: 1.15 ~ 1.81) 风险相关。MAFLD 进一步识别出那些代谢性脂肪肝合并过量饮酒和乙型肝炎病毒感染的患者,相较于无脂肪肝患者,这些患者的糖尿病发病风险增加^[5]。因此,及早的筛查 MAFLD 患者的心血管疾患具有重要意义。

1.2 肝外恶性肿瘤 NAFLD 致癌的可能机制源于胰岛素抵抗的促炎和促癌特性。这些机制会诱发抗凋亡效应和脂肪组织功能障碍,从而增加炎症和肿瘤增殖。肠道菌群失调也被认为是促进肿瘤发生的一个可能因素。NAFLD 与肝外肿瘤的关联迄今不明确。超声检查发现,乳腺癌和卵巢癌患者往往具有肝脏脂肪变性^[6]。Hwang 等首次提出 NAFLD 与结直肠腺瘤性息肉相关^[7]。该研究通过结肠镜检查、腹部超声检查和肝脏检查对 2917 名参与者进行调查,结果显示,腺瘤性息肉组中 NAFLD 的患病率为 41.5%,对照组为 30.2%。Wong 等进一步提供了 NAFLD 患者中结直肠肿瘤发生更为普遍的证据^[8]。在他们的横断面研究中,NAFLD 患者 ($n=199$) 与对照人群相比,结直肠腺瘤 (34.7% vs 21.5%) 和晚期肿瘤的发生率显著更高 (18.6% vs 5.5%)。此外,29 例患晚期肿瘤的 NAFLD 患者中有 13 例 (45%) 患有右侧结直肠癌。一项多中心回顾性研究表明,与 NAFLD 相比,MAFLD,特别是非肥胖的 MAFLD,是结直肠腺瘤的独立危险因素^[9]。因此建议这些患者进行筛查性结肠镜检查。

1.3 代谢综合征 代谢综合征,也称为胰岛素抵抗综合征或 X 综合征,是一种多因素代谢性疾病。代谢综合征的定义至少包括以下因素:腹部肥胖/高

体重指数 (BMI)、胰岛素抵抗、高血压、高脂血症。已知肥胖、胰岛素抵抗、炎症和氧化应激、脂质代谢异常与 NAFLD 进展关系密切,事实上,在最近十年里,NAFLD 的患病率显示出与肥胖患病率相似的上升趋势。超过 90% 接受减肥手术的病态肥胖患者都有 NAFLD^[10]。肥胖 NAFLD 患者表现出更高的血压、胰岛素抵抗、糖化血红蛋白、丙氨酸转氨酶、血清肌酐和白蛋白水平^[11]。BMI 正常的瘦体型 NAFLD 发病人数不断增加,在韩国的一项大型队列研究中,全因和特定疾病死亡率最高的亚组是 MAFLD-糖尿病组,其次是 MAFLD-瘦体组和 MAFLD-超重/肥胖组^[12],类似的研究报告称瘦体型 MAFLD 的累积 CVD 发病率高于超重/肥胖 MAFLD^[13],并且无糖尿病的瘦体型 MAFLD 患者的全因死亡风险 (HR: 2.34) 高于无糖尿病的超重/肥胖 MAFLD 患者 (HR: 1.23)^[14]。这表明在 NAFLD 进展过程中,BMI 指数可能不足以单独作为预测指标,原因可能在于 BMI 无法区分脂肪组织和肌肉质量,以及脂肪组织可能提供某种程度的保护。然而,由于瘦体型患者缺乏其他代谢功能障碍标准,瘦体型患者中 MAFLD 的患病率低于 NAFLD,这将在一定程度上导致 MAFLD 人群的漏诊。

Ⅱ型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 NAFLD 或 MAFLD 发展的最重要风险因素。一方面,它们强烈预测不良临床结局,如肝纤维化进展和死亡率。另一方面,肝脏中脂肪的积累导致肝脏胰岛素抵抗,增加肝脏的葡萄糖生成,进一步增加全身胰岛素抵抗和 CVD 风险^[15]。T2DM 患者中的 MAFLD 患病率较 NAFLD 增加。在意大利专科护理的 78895 例 T2DM 患者中,76.3% 的患者存在 MAFLD。与超重、肥胖、瘦弱或体重正常的 MAFLD 患者相比,糖尿病 MAFLD 患者的纤维化程度更显著^[16]。

1.4 慢性肾功能衰竭 NAFLD 和慢性肾功能衰竭 (chronic kidney disease, CKD) 的高危因素均包括腹部肥胖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化性血脂异常和高血压。研究证据一致表明,NAFLD 与 CKD 的高患病率相关,且独立于其他危险因素,Musso 等的一项荟萃分析 (共 33 项研究,超过 63902 名参与者) 显示,NAFLD 与 CKD 的发病率和患病率增加相关^[17]。此外,一项针对 8329 名无糖尿病、无高血压且基线肾功能正常的韩国男性的回顾性研究发现,经过调整年龄、胆固醇等因素后,NAFLD 在 3 年期间与 CKD 发病率增加相关^[18]。NAFLD 中的各种代谢过程可能促进动脉粥样硬化性血脂异常,诱发高血压,并引发慢性系统性炎症反应,导致 CKD 的

发展和进展^[19]。迄今为止,证据表明,MAFLD 识别出高 CKD 风险患者的准确性与 NAFLD 相当,并且,MAFLD 患者的 CKD 负担更重。美国国家健康和营养检查调查(NHANES)1988~1994 年的数据表明,CKD 在 MAFLD 患者中比在 NAFLD 患者中更为普遍^[20]。这表明 MAFLD 可以识别出更多高风险的 CKD 患者以及其他共病。

1.5 脑血管疾病与认知障碍 NAFLD 发展往往伴随有代谢综合征,如高血压、糖尿病和胰岛素抵抗、血脂异常和肥胖。这些因素加速脑血管病变,导致白质病变、脑微出血、脑体积缩小和随后的脑萎缩。NAFLD 的特点是由慢性低度炎症组成的促炎状态。这种炎症最初局限于脂肪组织和肝细胞,但随着疾病进展有可能扩散并影响其他器官,包括大脑^[21]。肥胖和胰岛素抵抗会加剧脂肪组织炎症,导致肝脏脂质积累。在肝脂肪变性之后,脂肪细胞因子会诱导巨噬细胞活化并招募到肝脏。随后,巨噬细胞表达高水平的促炎细胞因子,产生大量的活性氧,促进 NASH 进展。因此,脂肪细胞因子通过持续的巨噬细胞招募和随后的细胞因子释放,创造了一个正反馈循环,导致系统性、持久的炎症。随后细胞因子激活外周内皮细胞上的受体,导致中枢神经系统内部促炎因子的释放,造成神经炎症。这些过程激活小胶质细胞,刺激促炎细胞因子的释放,导致进一步的神经炎症、神经元丧失和脑损伤^[22]。此外,肝脏炎症促进系统性促炎和促凝血因子,导致动脉粥样硬化增加。颈动脉硬化增加导致大脑的脉冲压力和流量负荷增加,这可能引起最终的微血管损伤和脑缺血^[23]。

越来越多证据显示 NAFLD 可能影响认知功能。一项针对 4472 名 59 岁以下参与者的大型横断面研究调查了 NAFLD 与认知表现测量之间的关联,NAFLD 与认知学习能力下降、记忆差、注意力不集中和专注力差有关。然而,经过代谢共变量调整后,NAFLD 与精神运动速度或视觉空间功能之间没有关联^[24]。这种在不同认知测试之间的关联差异可能表明 NAFLD 可能通过特定区域的过程而非弥漫性皮质功能障碍影响认知功能。目前对于 NAFLD 与 MAFLD 和脑血管疾病以及认知障碍的关联的差异研究较少,需要进一步评估 MAFLD 人群的特征,以期发现更多的脑血管并发症患者。

1.6 多囊性卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) PCOS 与心血管疾病、肥胖、肝脂肪变性和胰岛素抵抗等风险因素有关。越来越多的队列研究表明,患有 PCOS 的年轻女性无论是否存在肥胖或代谢综合症的其他特征,NAFLD 患病

率显著升高。Brown 等首次描述了 1 名 24 岁的 PCOS 肥胖女性,该患者无饮酒、糖尿病或其他已知导致转氨酶升高的肝病史,却在肝活检后确诊为 NAFLD^[25]。Lim 和 Bernstein 的研究显示,PCOS 患者中 NAFLD 的患病率为 35%~70%,而对比无 PCOS 的同龄、BMI 和臀围相似的女性中患病率为 20%~30%^[26]。Ramezani-Binabaj 等在一项荟萃分析中报告,PCOS 患者的 NAFLD 共存风险增加了 3.93 倍,且独立于 BMI^[27]。一项病例对照研究还报告,在经活检证实的 NAFLD 年轻女性中,PCOS 非常普遍。这些患者中 PCOS 的患病率约 50%~70%,且往往组织学形式更为严重^[28]。尽管缺乏专门针对 MAFLD 人群的研究,但相似的代谢共病表明,MAFLD 人群中 PCOS 的患病率可能更高,需要进一步研究 MAFLD 人群发生 PCOS 的特征及相应预防、治疗措施。

1.7 甲状腺功能减退 已知亚临床和显性甲状腺功能减退症都与 NAFLD 的高发病率相关。这种关系既有间接也有直接的原因。间接方面,由于甲状腺功能减退与内脏肥胖增加、脂质代谢障碍和代谢综合征的诱发相关。并且,甲状腺刺激激素水平升高也会直接影响肝细胞,促进 NAFLD 的发展。在一项使用 2007~2012 年美国 NHANES 数据进行的研究中,甲状腺功能正常低限和亚临床甲状腺功能减退分别使晚期肝纤维化风险增加了 1.9 倍和 2.1 倍^[29]。MAFLD 也被报道与甲状腺功能减退相关,与三碘甲腺原氨酸激活相关的基因表达的改变对肝脏代谢能力产生负面影响。碘硫代氨基酸脱碘酶 1 表达减少^[30]降低了三碘甲腺原氨酸的可用性,影响了激素与其甲状腺激素受体 β 的结合,从而减少了其他参与肝脏代谢的基因的激活。这些变化导致线粒体能力的减少,进而导致肝脏脂质代谢功能障碍,增加脂肪沉积并提高 MAFLD 进展的风险。然而,目前缺少大规模的临床研究,具体分析 MAFLD 人群甲状腺功能减退的患病风险以及与 NAFLD 人群的差异,这对更好的诊疗伴有甲状腺功能减退的 MAFLD 患者是十分重要的。

2 MAFLD 诊治新策略

2.1 无创算法辅助下的诊断新模式 传统的 NAFLD 的诊断往往依靠影像学手段、血液生物标志物以及极少应用的肝活检。有效的筛查出早期脂肪肝病对于预防和延缓脂肪肝进程起到关键作用。目前虽然不断有新的无创诊断方法提出,包括超声瞬时弹性成像、受控衰减参数以及细胞角蛋白 18 和胰岛素样生长因子-1 等,然而,由于 MAFLD 发病机制的复杂性以及较多的肝外表现,仅仅依靠影

像学手段或是血液生物标志物难以做到大规模的人群筛查且实施较为困难。无创算法纳入多项指标,是一种有价值的替代方法。研究表明,以往应用于 NAFLD 的脂肪肝指数 (FLI)、弗雷明汉脂肪变性指数 (FSI)、浙江大学指数 (ZJU)、脂质累积产物 (LAP)、肝脂肪变性指数 (HSI) 和内脏脂肪指数 (VAI) 对于 MAFLD 同样适用,并且由于 MAFLD 不再是排除诊断,上述指数的诊断效益更高^[31],通过对比对美国国家健康与营养调查 (NHANES) 数据库中的患病人群数据发现,FLI 在整个群体中表现最佳,FSI 和 ZJU 的诊断表现与 FLI 相似,且它们对于男性群体的诊断价值略高于 FLI。然而,由于包含的参数过多,用于大规模筛查不够理想。对于瘦体型 MAFLD 患者,基于腰围和甘油三酯的成本效益指数 LAP 是筛查 MAFLD 的良好选择。HSI 基于 ALT/AST 比率和 BMI,比 FLI 更简单,但效果不如 FLI。VAI 在各亚组中的准确性变化较大,在整个群体中的诊断价值相对不满意。然而,无创算法对于 MAFLD 的诊断价值目前仅在部分人群中进行验证,有一定局限性,并且缺乏多中心的临床数据支撑其诊断效益,未来仍需进一步探讨无创算法对于 MAFLD 的诊断作用。同时,将更多的肝外并发症相关指标纳入无创算法中,可能将更为有效的筛查出 MAFLD 人群。

2.2 多药联合的未来治疗新趋势 NAFLD 或 MAFLD 的肝外并发症的最有效的治疗手段就是原发病的治疗,尤其是当脂肪肝进展至肝纤维化后,有效的延缓肝纤维化进程对于预防或治疗相关的肝外并发症至关重要。MAFLD 的提出使得以往的治疗手段不再完全适用。NAFLD 的传统的非药物干预措施包括:改变生活方式、减肥手术和肝移植。改变生活方式对延缓 MAFLD 的进展具有重要作用,3%~5% 的体重减轻可以改善脂肪变性,7%~10% 的体重减轻可以改善纤维化,然而,大部分患者无法达到改善纤维化的减重水平。减肥手术对于肥胖或是瘦体型 MAFLD 患者均有积极作用,然而,尤其是针对肝硬化患者,减肥手术会增加患者的死亡率,这使得减肥手术未能被列入一线治疗手段。肝移植往往适用于终末期肝病患者,MAFLD 日益成为肝移植的手术适应证,然而我们团队总结得出,肝移植后脂肪因子和细胞因子的紊乱以及脂肪组织的局部胰岛素抵抗导致包括肠道、脂肪组织和肌肉等多器官组织功能紊乱,造成肝移植术后的高复发风险^[32],并且由于供体的短缺,肝移植用于 MAFLD 的治疗有待进一步研究。

MAFLD 作为一种多因素疾病,一方面,多药联

用可以针对不同的发病机制干预 MAFLD 的进展,另一方面,多药联用可以减轻彼此的副作用,使得长期用药更为安全。这可能是未来 MAFLD 治疗的趋势。传统用于 NAFLD 的治疗药物对于 MAFLD 患者同样适用,主要包括四类药物:第一类是作用于脂质合成和脂肪积累的药物,如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 激动剂、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 抑制剂、法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂和过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 激动剂。第二类是作用于细胞应激和凋亡的药物,包括维生素 E 和半胱天冬酶抑制剂。第三类是参与免疫和炎症反应的药物,如趋化因子受体 2 型和 5 型拮抗剂。第四类是直接针对纤维形成过程的药物,如赖氨酸氧化酶样蛋白 2 单克隆抗体。这些药物在治疗 MAFLD 及其相关的肝纤维化中具有一定的疗效。然而,在临床试验中,通过肝活检评估的满意终点或具有可忽略的副作用的药物治疗方案却很少。因此,多药联合治疗 MAFLD 受到广泛关注。临床试验数据显示,FXR 激动剂,ACC 抑制剂的代表药物西罗非索与非索考司联用极大地增强了抗肝脏纤维化能力,但仍会引起高三酰甘油血症^[33],GLP-1 激动剂司美格鲁肽在糖尿病人群的治疗中取得重要进展,在西罗非索与非索考司联用的基础上加用司美格鲁肽可以减轻药物引起的高三酰甘油血症^[34]。长期使用非索考司可能会造成患者总胆固醇的增加,联用 PPAR α 激动剂非诺贝特可以很好的改善这一情况^[35]。FXR 激动剂另一代表药物为奥贝胆酸 (OCA),以 OCA 为主的治疗方法可以减轻肝星状细胞的促肝纤维化作用,然而,OCA 疗法的一个严重局限性是脂质代谢紊乱(低密度脂蛋白胆固醇升高),这可能会增加具有动脉粥样硬化的 NASH 患者的风险,联用他汀类药物具有双重效益,既增加了抗纤维化作用又减轻了 OCA 造成的胆固醇积累^[36]。天然抗氧化剂可以减轻氧化应激过程中释放的肿瘤生长因子 TGF- β 对肝星状细胞的激活作用,羟基酪醇 (HXT) 和维生素 E 都具有良好的抗氧化性能,两者联用相较于单独用药更为有效的减轻了 TGF- β 的促肝星状细胞增殖效应,这在活检证实的儿童 MAFLD 患者中得到证实,对患儿进行为期 4 个月的短期 HXT 联合维生素 E 治疗显著减少循环 TGF- β 水平以及增加循环白介素 10 水平激活 DNA 损伤修复,最终改善了脂肪肝和高三酰甘油血症,在减少儿童 MAFLD 的纤维化阶段方面展现出持续的有益效果^[37]。目前大量研究发现,非编码小 RNA (miRNA) 在 NAFLD 中发挥重要作用,可作为潜在的治疗靶点,hsa-miR-335-5p 在 NAFLD 的进展中发挥多重

作用,以 hsa-miR-335-5p 为靶点的血根碱和孕烯醇酮具有潜在治疗价值^[38],我们团队针对特异性抑制 miRNA 的反义寡核苷酸研制出一种名为 miR-MSNs 的新型递送系统,有效解决了基于 miRNA 的基因治疗的不稳定性,且极为有效的治疗了脂质代谢紊乱^[39]。未来在不断发现新的药物的同时,预计将会有更多针对不同促纤维化途径和纤维化逆转机制的多药组合治疗策略的探索。

3 小结

综上,与 NAFLD 相比,MAFLD 是一种多系统代谢性疾病,肝外并发症的发病率高,这也印证了 MAFLD 对于识别高进展风险的脂肪肝患者的价值。无论 NAFLD 或是 MAFLD 患病人群,肝外并发症与疾病进展呈平行关系,及早的识别肝外并发症有助于判断脂肪肝的进展程度,NAFLD 或是 MAFLD 人群的疾病负担并不仅限于肝脏疾病或是常见的肝外并发症,这往往是全身性、多器官、多系统的,因此,对于具有肥胖、代谢综合征、II 型糖尿病的患者,建议行 NAFLD 或是 MAFLD 筛查,以防发生心血管疾病。对于 NAFLD 或是 MAFLD 患病人群,建议系统性监测慢性肾衰、肝外恶性肿瘤、脑血管疾病和认知障碍、多囊卵巢综合征、垂体功能减退与甲状腺功能减退等肝外并发症。未来,新的更为有效的无创算法的提出将诊断出更多的 MAFLD 人群,势必也将识别出更为广泛的肝外并发症,延缓 MAFLD 疾病的进展将成为日益关键的一环,这对于早期治疗肝外并发症以及对患者的预后极为重要。进一步的研究应从 MAFLD 的患病人群特征着手,围绕肝外并发症,对疾病提出多系统、多学科的诊疗方案。

【参考文献】

- [1] Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH—Current progress and future promise [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2018,15:461-478.
- [2] Kim A, Konyon P, Sandhu KK, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States[J]. *J Hepatol*,2021,75:1284-1291.
- [3] VMantovani A, Scorletti E, Mosca A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*,2020,111:154170.
- [4] Lee H, Lee YH, Kim SU, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19 (10):2138-2147.
- [5] Liang Y, Chen H, Liu Y, et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2022,107 (1):88-97.
- [6] Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, et al. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2007,24:367-371.
- [7] Hwang ST, Cho YK, Park JH, et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2010,25:562-567.
- [8] Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Gut*, 2011,60:829-836.
- [9] Fukunaga S, Nakano D, Kawaguchi T, et al. Non-Obese MAFLD Is Associated with Colorectal Adenoma in Health Check Examinees: A Multicenter Retrospective Study [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11):5462.
- [10] Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11 (1): 137-141.
- [11] Young S, Tariq R, Provenza J, et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Hepatol Commun*,2020,4(7):953-972.
- [12] Chung GE, Yu SJ, Yoo JJ, et al. Lean or diabetic subtypes predict increased all-cause and disease-specific mortality in metabolic-associated fatty liver disease [J]. *BMC Med*, 2023, 21 (1):4.
- [13] Chen X, Chen S, Pang J, et al. Are the different MAFLD subtypes based on the inclusion criteria correlated with all-cause mortality? [J]. *J Hepatol*,2021,75(4):987-989.
- [14] Moon JH, Kim W, Koo BK, et al. Innovative Target Exploration of NAFLD (ITEN) consortium Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts long-term mortality and cardiovascular disease [J]. *Gut Liver*,2022,16:433-442.
- [15] Davis TME. Diabetes and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Metabolism*,2021,123:154868.
- [16] Sohn W, Kwon HJ, Chang Y, et al. Liver fibrosis in Asians with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,21:S1542-3565.
- [17] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*,2014,11(7):e1001680.
- [18] Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men[J]. *Metabolism*,2008,57(4):569-576.
- [19] Garbuzenko DV. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular disorders in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*,2022,15(3):194-203.
- [20] Sun DQ, Jin Y, Wang TY, et al. MAFLD and risk of CKD [J]. *Metabolism*,2021,115:154433.
- [21] Fricker ZP, Pedley A, Massaro JM, et al. Liver Fat Is Associated With Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Analysis of Data From the Framingham Heart Study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(6):1157-1164.
- [22] Li X, Cheng X, Wang X, et al. Dyslipidemic Diet Induces Mobilization of Peripheral Neutrophils and Monocytes That Exacerbate Hemorrhagic Brain Injury and Neuroinflammation [J]. *Front Cell*

- Neurosci,2020,14:154.
- [23] Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, et al. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia; A Population-Based Study[J]. Circulation,2017,136(8):719-728.
- [24] Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults [J]. Neurology,2016,86(12):1136-1142.
- [25] Brown AJ, Tendler DA, McMurray RG, et al. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis; beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings[J]. Endocr Pract,2005,11(5):319-324.
- [26] Lim HW, Bernstein DE. Risk Factors for the Development of Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics[J]. Clin Liver Dis,2018,22(1):39-57.
- [27] Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, et al. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis[J]. Hepat Mon,2014,14(11):e23235.
- [28] Hossain N, Stepanova M, Afendy A, et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. Scand J Gastroenterol,2011,46(4):479-484.
- [29] Kim D, Yoo ER, Li AA, et al. Lownormal thyroid function is associated with advanced fibrosis among adults in the United States [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2019,17:2379-2381.
- [30] Krause C, Grohs M, El Gammal AT, et al. Reduced expression of thyroid hormone receptor β in human nonalcoholic steatohepatitis [J]. Endocr. Connect,2018,7:1448-1456.
- [31] Chen J, Mao X, Deng M, et al. Validation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) related steatosis indices in metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and comparison of the diagnostic accuracy between NAFLD and MAFLD [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2023,35(4):394-401.
- [32] Su R, Wei X, Wei Q, et al. Extrahepatic organs in the development of non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant patients [J]. Hepatobiliary Surg Nutr,2022,11(3):400-411.
- [33] Looma R, Noureddin M, Kowdley KV, et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to Nash[J]. Hepatology,2021,73:625-643.
- [34] Alkhoury N, Herring R, Kabler H, et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis; a randomised, open-label phase II trial[J]. J Hepatol,2022,77:607-618.
- [35] Lawitz EJ, Bhandari BR, Ruane PJ, et al. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in non-alcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firsocostat[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2023,21:143-152.
- [36] Pockros PJ, Fuchs M, Freilich B, et al. Control: a randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in non-alcoholic steatohepatitis patients [J]. Liver Int,2019,39:2082-2093.
- [37] Mosca A, Crudele A, Smeriglio A, et al. Antioxidant activity of hydroxytyrosol and vitamin E reduces systemic inflammation in children with paediatric Nafld[J]. Dig Liver Dis,2021,53:1154-1158.
- [38] Fan GH, Wei RL, Wei XY, et al. Key factors and potential drug combinations of nonalcoholic steatohepatitis: Bioinformatic analysis and experimental validation-based study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2021,20(5):433-451.
- [39] Tao Y, Xu S, Wang J, et al. Delivery of microRNA-33 Antagomirs by Mesoporous Silica Nanoparticles to Ameliorate Lipid Metabolic Disorders[J]. Front Pharmacol,2020,11:921.

(收稿日期:2024-08-28;修回日期:2024-09-20)

(本文编辑:彭羽)

《实用医院临床杂志》征订启事

《实用医院临床杂志》(CN 51-1669/R,ISSN 1672-6170)是由国家新闻出版总署批准,四川省卫生健康委员会主管,四川省医学科学院·四川省人民医院主办的临床医学综合期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),本刊以每期进行专题讨论为特色,主要栏目有专题讨论、专家论坛、基础研究,临床研究与实践、综述等。围绕医学领域内的热点、难点问题进行讨论,介绍各专业领域新理论、新观念、新知识、新技术、新名词,充分体现了临床实用性和多学科综合性的特点,对各级医务人员的临床实践具有较好的指导作用。希望广大读者一如既往的关心和支持本刊,积极订阅。

本刊为双月刊,大16开本,200页,每册20.00元,全年120元,全国各地邮局均可订阅(邮发代号:62-261)。

通信地址:四川省成都市一环路西二段32号四川省医学科学院·四川省人民医院内《实用医院临床杂志》编辑部,邮编:610072。

官网:<http://syyylczz.scsyxxzx.com>:8907

电话:028-87394696,87394697,87714683

Email:syyylc@vip.sina.com

本刊编辑部