

代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南 (2024 年版)

中华医学会肝病学会

通信作者:范建高,上海交通大学医学院附属新华医院消化内科,上海 200092, Email: fanjiangao@xinhua.med.com.cn; 南月敏,河北医科大学第三医院中西医结合肝病科,石家庄 050051, Email: nanyuemin@163.com; 魏来,清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心,北京 102218, Email: weilai@mail.tsinghua.edu.cn

【摘要】 中华医学会肝病学会组织相关专家对《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)》进行了修订,更名为《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》,对代谢相关脂肪性肝病的筛查和监测、诊断和评估、治疗和随访等临床问题提出了指导性建议。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 诊断; 治疗; 预后; 指南
实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN426)

Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Fan Jianguo, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China, Email: fanjiangao@xinhua.med.com.cn; Nan Yuemin, Department of Traditional and Western Medical Hepatology, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China, Email: nanyuemin@163.com; Wei Lai, Hepatopancreatobiliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China, Email: weilai@mail.tsinghua.edu.cn

【Abstract】 The Chinese Society of Hepatology of the Chinese Medical Association invited relevant experts to revise and update the Guideline of Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (2018 Version) and renamed it as (Version 2024) Guideline for the Prevention and Treatment of Metabolic Dysfunction-associated (non-alcoholic) Fatty Liver Disease. Herein, the guiding recommendations on clinical issues such as screening and monitoring, diagnosis and evaluation, treatment and follow-up of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease are put forward.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Fatty liver disease; Metabolic associated fatty liver disease; Diagnosis; Therapeutic; Prognosis; Guideline

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN426)

一、概述

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)引起的慢性进展性肝病,疾病谱包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关纤维化和肝硬化^[1-2]。随着肥胖和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的流行,全球 NAFLD 患病率和发病率不断

增高,尤以我国最为严重^[3-5]。并且,NAFLD 与代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)和 T2DM 互为因果,共同促进动脉硬化性心血管病(cardiovascular disease, CVD)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、肝脏失代偿,以及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等恶性肿瘤的发病^[1-2,6-7]。为此,NAFLD 已成为我国日益严峻的公共卫生问题^[4,8]。

为了规范 NAFLD 的筛查、诊断、治疗、随访,中华医学会肝病学会在 2018 年发布了《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)》^[2],极大推动了 NAFLD 的规范化诊疗。2020 年,国际脂肪肝专家组建议 NAFLD 更名为 metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD),同年亚太肝病学会发布 MAFLD 诊疗指南^[9-11]。然而,2023 年以美国肝病学会为首的多学会声明建议将 NAFLD 更名为 metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)^[12]。就

本文首次发表在《中华肝脏病杂志》,2024,32(5):418-434. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163。
This article is based on a study first published in Chinese Journal of Hepatology. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese Journal of Hepatology, 2024,32(5):418-434. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

此更名问题,中华医学会肝病学会积极表明立场^[8],强调 NAFLD 的诊疗需要遵循我国实际情况。经过广泛讨论建议将英文术语 MAFLD 和 MASLD 都翻译为“代谢相关脂肪性肝病”,并更新再版《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》(以下简称本指南)。

本指南不做具体推荐,鉴于 MAFLD 和 MASLD 的工作定义各有利弊但“大同小异”,本指南提出改良的代谢相关脂肪性肝病诊断标准,对应的英文术语首选 MAFLD 且其可与 MASLD 通用。本指南旨在帮助临床医师在脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)筛查、诊断、治疗、随访和监测的全程管理中做出合理决策,但不是强制性标准,也不可能涵盖或解决 MAFLD 所有临床问题。临床医师在面对某一患者时,应在充分了解有关本病的最佳临床证据,并认真考虑患者具体病情及其意愿基础上,根据自己的专业知识、临床经验和可以利用的医疗资源,制定合理的诊疗和随访方案。本指南提及的证据和推荐意见基本按照 GRADE(grading of recommendations, assessment, development, and evaluation)系统进行(表 1)。鉴于 MAFLD 研究进展迅速,本指南将根据学科进展和临床需求不断更新和完善。

二、相关术语和发病机制

(一)相关术语

FLD 简称脂肪肝,是一组由易感基因、表观遗传、饮食和

生活方式等多因素复杂作用所致的高度异质性疾病^[1]。随着科学技术的发展和临床研究的深入,FLD 相关术语及其分型分期在不断更新(表 2、3),除了酒精性肝病(alcohol related-liver disease, ALD)外,原先的 NAFLD 已被 MAFLD 和隐源性 FLD 所取代^[10];而两种及以上病因并存的混合型 FLD 并不少见,并且各种原因的脂肪肝可以发生在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)等其他类型肝病患者^[11-12]。

表 1 改良的推荐意见的证据质量和推荐强度

证据	概念
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该诊断或疗效评估结果的可信度
中(B)	对观察值有中等程度信心,真实值有可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限,真实值可能与观察值不同
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 脂肪性肝病的临床分型

术语	基本概念
脂肪性肝病	一组以影像学弥漫性脂肪肝或病理学大泡或大泡为主的显著肝细胞脂肪变性为主要特征的异质性疾病。
代谢相关脂肪性肝病	遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗引起的慢性代谢应激性肝病。
酒精性肝病	长期过量饮酒引起的慢性进展性肝病,初期表现为单纯性脂肪肝,继续饮酒则进展为酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。
继发性脂肪性肝病	指药物与中毒性肝病(环境毒素、乙胺碘呋酮、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、伊立替康、他莫昔芬、糖皮质激素等)、营养不良、基因 3 型 HCV 感染、肝豆状核变性、低 β 脂蛋白血症、先天性脂质萎缩症、麦胶性肠病等特定原因导致的大泡性脂肪肝。
混合型脂肪性肝病	两种及以上可以导致大泡性肝细胞脂肪变性的原因并存的慢性肝病,以肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征与酒精(乙醇)滥用并存最常见。
隐源性脂肪性肝病	指没有找到任何原因的特发性脂肪肝,通常进展为代谢相关脂肪性肝病,但需警惕漏诊的继发性脂肪性肝病。
特殊类型脂肪性肝病	一组以微泡性肝细胞脂肪变性为特征的急性肝病,包括妊娠急性脂肪肝、HELLP 综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少综合征)、瑞氏综合征、瑞氏样综合征(四氯化碳、丙戊酸钠、四环素、水杨酸盐、磷等药物与中毒性肝损害)、乙醇性泡沫样肝细胞脂肪变性,以及线粒体脂肪酸氧化酶基因缺陷和急性丁型肝炎。

HCV:丙型肝炎病毒;HELLP:溶血肝功能异常血小板减少

(二)发病机制

肝脏是机体调节能量和糖脂代谢的中枢器官,能量密集型饮食和久坐少动生活方式及其催生的肥胖、MetS、T2DM 是 MAFLD 的主要危险因素(表 4),脂肪组织和肝脏对过剩营养素的抵抗能力决定了 MAFLD 的发生和进展。脂肪组织功能障碍及其相关 IR 和低度炎症反应引起肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)合成增多及其氧化利用和转运减少,导致肝脏脂肪沉积;肠道菌群紊乱、糖脂毒性等附加打击通过诱发线粒体功能障碍、内质网应激、脂质过氧化损伤等机制导致肝脏炎症损伤和星状细胞活化,从而引起代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)以及

肝纤维化和 HCC 的发病^[11-13];此外,脂肪沉积的肝脏还可通过 IR、糖脂代谢改变、氧化应激和炎症损伤参与 MetS 和 T2DM 的发病,从而形成恶性循环^[6-7]。

patatin 样磷脂酶结构域蛋白 3(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, PNPLA3)、跨膜 6 超家族成员 2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)、葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein, GCKR)等基因多态性增加 MASH、肝硬化和 HCC 易感性^[11-12]。乙醇作为诱因、危险因素、或共同病因参与 MAFLD 的发病,过量饮酒与能量过剩都可以诱发代谢紊乱并能协同损伤肝脏^[11-12,14];对于 MetS 特别是合并进展期纤维化的 MAFLD 患者,即使少量

饮酒也增加肝脏氧化应激、脂质过氧化损伤和 HCC 风险 [11-12,14]。此外,肌肉衰减综合征(肌少症)、甲状腺功能减退症、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征、全垂体功能减退症等也参与 MAFLD 发病 [2-3,6]。

表 3 代谢相关脂肪性肝病的临床分型

术语	基本概念
代谢相关脂肪肝	MAFLD 的早期阶段,影像学脂肪肝或肝活检组织学仅有 ≥5% 的大泡或大泡为主的肝脂肪变性,伴或不伴肝脏非特异性炎症。苏木精-伊红染色光镜下视野内脂肪变性肝细胞占肝细胞总数的 5% ~ 33%、34% ~ 66%、≥67% 分别定义为轻度(S1)、中度(S2)、重度(S3)肝脂肪变性。
代谢相关脂肪性肝炎	MAFLD 患者肝活检组织学提示 ≥5% 肝脂肪变性与小叶内炎症和气球样变性并存,根据纤维化程度可分为早期 MASH(F0~1)、纤维化性 MASH(F2~3)及 MASH 肝硬化(F4)。
代谢相关脂肪性肝纤维化	无创试验或肝活检提示显著纤维化(F2)或间隔纤维化(F3)的 MAFLD 患者,伴或不伴血清肝酶增高和 MASH 的组织学特征。
代谢相关脂肪性肝硬化	无创试验或肝活检提示肝硬化的 MAFLD 患者,伴或不伴 MASH 的组织学特征。

注:MAFLD:代谢相关脂肪性肝病;MASH:代谢相关脂肪性肝炎

表 4 代谢相关脂肪性肝病的主要危险因素

术语	工作定义
肥胖症	一种以体内脂肪过度蓄积和体质量超标为特征的慢性代谢内分泌疾病。BMI 是测量人体肥胖程度的重要指标,BMI 介于 24.0 ~ 27.9 kg/m ² 为超重,≥28 kg/m ² 为肥胖。
肌少症性肥胖	指骨骼肌质量减少和功能下降与体脂含量过多并存的状态,BMI 会低估或漏诊此类肥胖。
2 型糖尿病	糖尿病最常见的类型,由高胰岛素血症和胰岛素抵抗引起血糖水平升高而导致。诊断依据为空腹血糖 ≥7.0 mmol/L,或者糖负荷后 2 h 血糖 ≥11.1 mmol/L、糖化血红蛋白 A1c ≥6.5%。
代谢综合征	3 项及以上代谢心血管危险因素的聚集状态。

注:BMI:体质量指数

三、流行病学

NAFLD 是全球最常见的慢性肝病和健康体检人群血清转氨酶增高的主要原因,现已取代病毒性肝炎成为我国第一大慢性肝病 [4-5,10]。回顾性分析流行病学调查数据显示,95% 以上的 NAFLD 患者满足 MAFLD 诊断标准,NAFLD 的流行病学数据可以类推用于 MAFLD [15]。

(一)全球 NAFLD 流行趋势

全球 NAFLD 汇总患病率估算为 32.4%,男性(39.7%)高于女性(25.6%),患病率逐年增加,2016 年以后高达 37.8% [4];汇总患病率以拉丁美洲最高(44.4%),其后依次为中东、北非、南亚、东南亚、北美、东亚地区,西欧最低(25.1%) [16]。超重与肥胖群体 NAFLD、NAFL、NASH、显著纤维化(≥F2)、进展期纤维化(≥F3)汇总患病率相近,分别为 70.0% 和 75.3%、42.5% 和 43.1%、33.5% 和 33.7%、20.3% 和 21.6%,以及 6.7% 和 6.9% [17]。全球 19.2% 的 NAFLD 患者体质量指数(body mass index, BMI)正常(“瘦人”),40.8% 的患者 BMI 未达到肥胖标准;一般人非肥胖 NAFLD 和瘦人 NAFLD 患病率分别为 12.1% 和 5.1%;非肥胖或瘦人 NAFLD 患者 39.0% 有 NASH,29.2% 有显著纤维化,3.2% 有肝硬化,年龄(>40 岁)和代谢紊乱与 NAFLD 患者纤维化独立相关 [18]。

全球 T2DM 患者 NAFLD 和 NASH 汇总患病率分别为 65.0% 和 31.6%,显著纤维化、进展期纤维化患病率分别为

35.5% 和 15.0% [19]。在 501 例 T2DM 患者中,29 例有肝硬化(其中 2 例 HCC、1 例胆囊癌),肥胖、使用胰岛素与其间隔纤维化和肝硬化独立相关 [20]。1 型糖尿病患者 NAFLD 患病率不高于一般人群,除非合并肥胖和 MetS [6]。亚洲成人 NAFLD 汇总发病率为 46.1/1000 人年,男性高于女性(53.1/1000 人年比 33.7/1 000 人年);肥胖、超重患者比非肥胖或瘦人 NAFLD 风险增加 3 倍(分别为 86.7/1000 人年比 29.6/1000 人年和 84.2/1000 人年比 33.6/1 000 人年);就地域而言全球以中国 NAFLD 发病率(59.4/1 000 人年)最高且患病率增幅最大 [4,21]。

(二)中国 NAFLD 流行现状

过去 20 年我国成人 NAFLD 汇总患病率为 29.6%,男性(34.8%)高于女性(23.5%),肥胖、T2DM 患者 NAFLD 患病率分别为 66.2% 和 51.8% [22]。上海健康体检成人 NAFLD 患病率随 BMI 和腰围增加而增高,BMI 和腰围正常成人 NAFLD 患病率为 17.5% (占总体 NAFLD 的 11.1%)且也与代谢紊乱有关 [23]。2012 年上海崇明区 ≥45 岁成人 NAFLD 和 MAFLD 患病率分别为 36.9% 和 40.3%,两者都随着 MetS 组分、BMI 及糖代谢异常程度增加而增高;95.1% 的 NAFLD 患者满足 MAFLD 标准,合并 T2DM 的 NAFLD 患者非创性试验(non-invasive test, NIT)诊断的进展期纤维化患病率为 11.4% [24]。慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和 CHB 患者脂肪肝患病率、发病率都显著低于一般人群,但

脂肪肝在这些患者中也日益常见且主要与代谢功能障碍相关^[25]。2017 至 2022 年我国 575 万余例健康体检成人基于瞬时弹性成像(transient elastography, TE) FibroTouch[®] 超声衰减参数(ultrasonic attenuation parameter, UAP)和肝弹性检测值(liver stiffness measurement, LSM)的数据显示,脂肪肝(UAP>244 db/m)、重度脂肪肝(UAP>296 db/m)、进展期纤维化(LSM>10 kPa)、肝硬化(LSM>13.5 kPa)患病率分别为 44.4%、10.6%、2.9%和 0.87%。男性、肥胖、糖尿病、高血压、血脂紊乱、MetS、转氨酶增高、过量饮酒是脂肪肝和纤维化的共同危险因素,并且脂肪肝、低白蛋白血症、血小板计数减少、HBV 感染与进展期纤维化密切相关^[26]。然而,这项研究不是基于一般人群的调查且没有分析脂肪肝的原因。

推荐意见 1: MAFLD 是我国最常见的慢性进展性肝病,应该加强筛查和防治(B,1)。

推荐意见 2: 肥胖、T2DM、MetS 组分、过量饮酒、无症状性转氨酶增高等高风险人群应该筛查脂肪肝和纤维化(B,1)。

四、自然史

MetS 和 T2DM 与 NAFLD 相互影响共同促进全身多系统器官代谢相关疾病的发病^[27]。NAFLD 患者预后主要与 CVD 和非肝脏恶性肿瘤有关,合并进展期纤维化时肝脏相关事件(肝脏失代偿、HCC、肝移植或肝脏相关病死)显著增多^[2,6-7]。MetS 与 NAFLD 患者全因病死率及肝脏和 CVD 相关病死率增加独立相关,T2DM 对 NAFLD 患者预后的影响高于肥胖^[28-29]。

(一) 肝脏失代偿和 HCC 风险增高

全球 NAFLD 和 NASH 患者汇总全因病死率(分别为 15.44/1 000 人年和 25.56/1 000 人年)和肝脏相关病死率(分别为 0.77/1 000 人年和 11.77/1 000 人年)较一般人群分别增加 1.05 和 1.94 倍,进展期纤维化对预后的影响高于 NASH,大约 40.8%的 NASH 患者随访中纤维化进展^[30]。在 1 773 例肝活检确诊的 NAFLD 患者中位随访 4 年期间,全因病死率因纤维化进展而增高,F0~F2 期、F3 期、F4 期患者病死率分别为 0.32/1000 人年、0.89/1000 人年、1.76/1000 人年,肝脏失代偿事件使 NAFLD 患者全因病死率增加 6.8 倍,腹水、食管静脉曲张出血、肝性脑病及 HCC 发生风险都随纤维化进展而增高^[31]。

全球 NAFLD 相关 HCC 汇总发病率为 1.25/1 000 人年,合并进展期纤维化时增高至 14.46/1 000 人年^[32]。美国退伍军人 NAFLD 队列平均 9 年随访期间,肝硬化和/或 HCC 发病风险随 MetS 组分增多而增高,且 T2DM 与 HCC 的关联强于肝硬化^[29]。尽管 30%~50%的 NASH 相关 HCC 无肝硬化背景,但非硬化性 NASH 患者 HCC 发病率仅 0.01%~0.13%,而 NASH 相关肝硬化患者 HCC 发病率为 0.5%~2.6%。2012-2017 年期间全球肝硬化和 HCC 病死人数的增加(11.4%)主要源于 NAFLD,NAFLD 相关肝硬化和 HCC 年龄标化病死率每年分别增加 0.29%和 1.42%,死于肝硬化和 HCC 的病例中 NAFLD 分别占 9%和 8%^[33]。然而,NAFLD 患者肝脏相关事件发生率仅 0.97/1 000 人年,而 CVD 和非肝脏恶性肿瘤发病风险较对照人群增高 9~16 倍,50 岁及以上 NAFLD 患者 CKD 发病风险也高于肝脏相关事件^[34]。

(二) 心血管-肾脏-代谢相关疾病风险增加

心血管肾脏 MetS 是一种以代谢危险因素、CKD 和 CVD

之间的病理生理相互作用导致的全身性疾病,NAFLD 作为代谢性疾病参与其中^[35]。NAFLD 患者 MetS、T2DM、CKD 发病率高于一般人群,NAFLD 独立于传统危险因素使 T2DM 和 CKD 风险分别增高 2.19 倍和 1.43 倍^[36-37]。与 F0~2 期患者相比,F4 期 NAFLD 患者 T2DM(75.3/1 000 人年比 44.5/1 000 人年)和肾功能恶化(29.8/1 000 人年比 9.7/1 000 人年)风险增高,并且 T2DM 与 NAFLD 协同增加 CKD 风险^[31,38]。

NAFLD 是 CVD 的预警指标,NAFLD 独立于 MetS 组分使冠心病和主要心血管事件发病风险分别增加 1.33 倍和 1.45 倍,NAFLD 患者临床和亚临床冠状动脉疾病汇总患病率分别为 38.7%和 55.4%,并且 NAFLD 患者心力衰竭、心房颤动发病风险也显著增高^[39-41]。NAFLD 患者颈动脉硬化、缺血性和出血性卒中汇总患病率分别为 35.0%、6.1%和 2.2%,NAFLD 使颈动脉硬化和脑卒中风险分别增加 3.2 倍和 1.9 倍^[42]。NAFLD 对 CVD 和全因病死风险的影响在 T2DM 和进展期纤维化患者中更显著^[43-44]。PNPLA3、TM6SF2、膜结合 O-酰基转移酶结构域蛋白 7 等基因多态性增加超重/肥胖的 NAFLD 患者肝脏相关病死率,但降低其 CVD 相关病死率^[45]。

(三) 非肝脏恶性肿瘤风险增加

NAFLD 及其并存的代谢性炎症、免疫监控异常和肠道微生态失衡等有助于机体细胞癌变^[46]。全球 NAFLD 患者非肝脏恶性肿瘤汇总发病率(10.58/1 000 人年)是 HCC 的 8 倍,以子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和肺癌最常见^[32];非肝脏恶性肿瘤风险增加独立于患者年龄、性别、吸烟、肥胖、糖尿病及纤维化分期^[32]。NAFLD 使食管癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌风险增加 1.5~2.0 倍,使肺癌、乳腺癌、妇科或泌尿系统癌症风险增加 1.2~1.5 倍^[47]。在开滦成年男性前瞻性队列研究中 NAFLD 与总体癌症(风险比 1.22)、甲状腺癌(风险比 2.79)、肺癌(风险比 1.23)风险增加相关^[48]。

(四) 代谢功能障碍是影响 NAFLD 患者预后的重要因素

美国第 3 次全民健康与营养调查发现的 12 878 例脂肪肝患者,中位随访 23 年期间病死率为 30%,IR 和代谢紊乱与 NAFLD 患者病死风险增加相关,而并存的 ALD 是 MAFLD 患者肝脏相关病死率增加的主要原因^[28]。肝纤维化 4 项(fibrosis-4, FIB-4)指数 ≥ 2.67 可预测 MAFLD(风险比为 17.2)和 NAFLD(风险比为 9.3)患者肝脏相关病死,MAFLD 患者肝脏相关病死率较 NAFLD 患者增高近 50%。MAFLD 患者全因病死率增高 17%,以 CVD 相关病死率增高最显著;MAFLD+/NAFLD-患者全因病死风险增高最显著,而 MAFLD-/NAFLD+患者病死率低于无脂肪肝的对照人群^[28]。BMI 正常的 NAFLD 患者肝脏和非肝脏相关事件与超重和肥胖的 NAFLD 患者相似,代谢功能障碍和进展期纤维化同样与“瘦人”NAFLD 预后相关^[49-50]。此外,MetS 和 T2DM 也是 ALD 和 CHB 患者肝病进展的重要危险因素^[5,25,51]。

推荐意见 3: MAFLD 患者应该筛查并监测肝纤维化(B,1)。

推荐意见 4: 合并进展期纤维化的 MAFLD 患者应该筛查 HCC,明确诊断肝硬化时还应筛查食管静脉曲张和肝脏失代偿事件(B,1)。

推荐意见 5: MAFLD 患者应该筛查并监测 MetS 组分和 T2DM(B,1)。

推荐意见 6: MAFLD 患者应该筛查 CKD 和亚临床动脉硬化, 并评估 CVD 风险(B,1)。

推荐意见 7: MAFLD 患者应该坚持参加基于年龄分层的各种常见恶性肿瘤的筛查(C,1)。

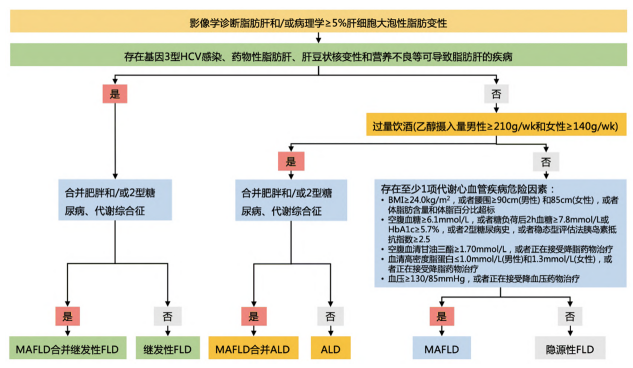
五、诊断与评估

确诊 MAFLD 需要排除过量饮酒(每周乙醇摄入量男性 ≥210 g, 女性 ≥140 g)和可以导致脂肪肝的其他原因, 并且患者至少存在 1 项 MetS 组分(图 1、表 5) [1-2,12]。疑似 MAFLD 患者需要常规检测血液生化分析指标并无创评估肝脂肪变性和纤维化, 同时系统筛查 MetS 组分和评估 CVD 风险, 并根据相关指南筛查常见的恶性肿瘤和食管静脉曲张, 肝活检组织学检查主要用于某些特殊病例, 见图 2、表 6 [1-2,11]。ALD 和其他原因脂肪肝患者有肥胖和/或 T2DM、MetS 时需考虑合并存在 MAFLD(混合型 FLD) [8-11]; CHB、非基因 3 型丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)等其他类型慢性肝病患者经常合并 MAFLD, 我国以 CHB 合并 MAFLD 最常见 [2,11,25]。此外, MAFLD 患者可能更易发生药物性肝损害 [2]。综合分析病史、实验室改变以及针对性病因治疗的效果, 有助于明确两种及以上原因并存的脂肪肝以及 MAFLD 合并其他类型肝病患者的肝损伤的主要原因。

(一) 肝脂肪变性的无创评估

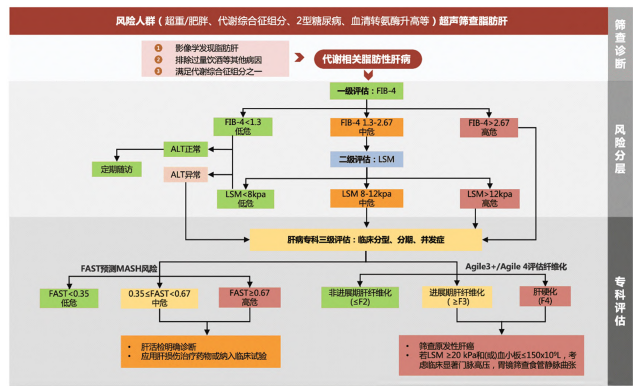
超声显像是基于图像诊断脂肪肝最常用的影像学技术, 包括弥漫性脂肪肝和不均质性脂肪肝 [1-2,11,52]。基于 TE 的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)/UAP 比超声显像诊断脂肪肝的敏感性高, CAP/UAP 作为连续变量还可能用于监测肝脏脂肪含量变化 [1,11,52-54]。慢性肝病患者基于 FibroScan® 的 M 探头检测的 CAP 值判断显著肝脂肪变性(≥S1)、中-重度(≥S2)和重度肝脂肪变性(S3)最佳界值分别为 248 dB/m、268 dB/m、294 dB/m [55]。CAP 对 CHB 患者显著肝脂肪变性诊断的准确性高于超声显像, 但 CAP 判断肝脂肪变性的准确性在其四分位间距大于中位数(30 dB/m)时下降, 肥胖、皮肤至肝包膜距离 >25 mm 以及应用 XL 探头都可能导致 CAP 值高估肝脏脂肪含量, CAP 诊断脂肪肝及其程度的理想界值至今尚不统一 [1-2,53,56-57]。FibroTouch® 检测的 UAP 与 FibroScan® 的 CAP 值相近, 慢性肝病患者可根据 UAP 界值诊断肝脂肪变性 ≥S1 (244 db/m)、≥S2 (269 db/m) 和 S3 (296 db/m) [54]。定量超声脂肪分数诊断显著肝脂肪变性的准确性可能高于 CAP [58]。磁共振技术质子密度脂肪分

数(magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction, MRI-PDFF)客观评估整个肝脏脂肪含量, 已用于临床试验评估肝脏脂肪含量的变化, MRI-PDFF ≥5% 和 10% 分别提示显著和中-重度肝脂肪变性 [59], 检测成本高和可及性低等缺点限制其推广应用 [58-59]。基于人体学参数、病史及常用实验室指标的简单判别模型, 例如脂肪肝指数、肝脂肪变性指数、NAFLD 肝脂肪含量评分以及 TG-葡萄糖-腰围指数等, 主要用于基于一般人群脂肪肝的流行病学研究 [60]。



注:HCV:丙型肝炎病毒; MAFLD:代谢相关脂肪性肝病; FLD:脂肪性肝病; ALD:酒精性肝病; BMI:体质量指数; HbA1c:糖化血红蛋白; 1mmHg=0.133 kPa

图 1 脂肪性肝病的病因诊断流程图



注:ALT:丙氨酸转氨酶; FIB-4:肝纤维化 4 项; LSM:肝硬度值; FAST; Fibro Scan-AST; MASH:代谢相关脂肪性肝炎

图 2 代谢相关脂肪性肝病的筛查、诊断与评估

表 5 代谢综合征组分的工作定义

Table with 2 columns: Term (术语) and Working Definition (工作定义). Rows include: Overweight/obesity (BMI ≥24.0 kg/m², waist circumference ≥90 cm/85 cm), Hypertension (blood pressure ≥130/85 mmHg), Prediabetes or type 2 diabetes (fasting glucose ≥6.1 mmol/L, 2h glucose ≥7.8 mmol/L, HbA1c ≥5.7%, HOMA-IR ≥2.5), High TG (fasting TG ≥1.7 mmol/L), and High-density lipoprotein cholesterol decrease (HDL-C ≤1.0 mmol/L/1.3 mmol/L).

注: BMI:体质量指数; HOMA-IR:胰岛素计算稳态模型 IR 指数; HbA1c:糖化血红蛋白; TG:甘油三酯; 1mmHg=0.133 kPa

表 6 疑似代谢相关脂肪性肝病患者的系统评估

病史	吸烟史, 饮酒史(包括饮酒量、饮酒模式和时长), 饮食和运动情况, 体质量及其变化, 高血压、糖尿病、血脂紊乱、高尿酸血症/痛风、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征(女性)等病史, 近期和正在服用的药物, 肥胖、脂肪肝、糖尿病、冠心病、脑卒中、肝硬化等家族史。
体格检查	身高、体质量、腰围, 动脉血压, 胰岛素抵抗的特征(背颈脂肪垫、黑棘皮病等); 进展期肝病的特征(肝肿大、脾肿大、腹壁静脉曲张、腹水、男性乳房发育、蜘蛛痣、肝掌、下肢水肿、黄疸等)。
实验室检查	全血细胞计数, 超敏 C 反应蛋白, 肝肾功能生化分析, 血脂全套, 空腹血浆葡萄糖、胰岛素、糖化血红蛋白, 甚至糖耐量试验; 疑似肝硬化者检测甲胎蛋白。 既往没有筛查乙型肝炎和丙型肝炎时, 检测血液乙型肝炎表面抗原和丙型肝炎抗体, 进一步可以检测 HBV DNA 和 HCV RNA。 如果肝脏生化分析指标明显异常或疑似其他原因肝病则需要进行额外的评估, 抗核抗体和抗平滑肌抗体(自身免疫性肝炎)、抗线粒体抗体(原发性胆汁性胆管炎), 铜蓝蛋白和 24h 尿铜(肝豆状核变性), 低密度脂蛋白、甘油三酯、载脂蛋白 B(低 β 脂蛋白血症)。
辅助检查	超声检查(肝、胆、胰、脾、肾), 肝脏瞬时弹性成像评估肝脏脂肪含量和纤维化, BMI 正常者做人体成分分析; 眼底镜或颈动脉超声观察动脉硬化, 必要时心电图、心脏双源 CT、颅脑磁共振等筛查冠心病和脑卒中。

注: HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; BMI: 体质量指数; CT: X 线计算机断层摄影术

(二) 脂肪性肝炎和纤维化的无创评估

血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和细胞角蛋白 18 片段(cytokeratin-18 M30, CK18 M30)分别反映 NAFLD 患者肝细胞损伤和凋亡, 但诊断 NASH 的准确性不高^[1-3, 61]; 肠道菌群及代谢物等新型生物学标志物亦无法取代肝活检用于 NASH 的诊断^[62]。根据 FIB-4(1.30 和 2.67)和 NAFLD 纤维化评分(< -1.455 和 > 0.676)界值可以初步评估 NAFLD 患者进展期纤维化的低、中、高风险, 但准确性受年龄和转氨酶的影响^[63]。NAFLD 结局评分、增强型纤维化组合、ADAPT 算法等无创纤维化模型在我国鲜见报道^[52]。基于 FibroScan[®]的 LSM 诊断纤维化的准确性优于 FIB-4 等简单纤维化评分, 但受重度肥胖、非空腹状态、血清 ALT 显著升高, 以及肝脏淤血、淤胆, 甚至重度肝脂肪变性等因素的影响^[64-65]。FIB-4 评分和 LSM 序贯或联合应用可以提高诊断准确性, NAFLD 患者 FIB-4 评分 1.3-2.67 和 LSM 8-12 kPa 提示显著纤维化, FIB-4 评分 > 2.67 和 LSM > 12 kPa 提示进展期纤维化, FIB-4 评分 ≥ 3.48 和 LSM ≥ 20 kPa 提示肝硬化, 而 FIB-4 评分 < 1.3 和 LSM < 8 kPa 则基本排除进展期纤维化^[66]。结合人体学指标、基础肝病、实验室指标, 以及影像学资料可以提高 NIT 判断 MASH 和纤维化的效能^[67]。由性别、T2DM 状态、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)/ALT 比值、血小板计数及 LSM 组合的 Agile 评分可以提高 NAFLD 患者进展期纤维化(Agile3+)和肝硬化(Agile4)的诊断效能^[68]。联合 FIB-4 评分、血液高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)与 LSM 的判别模型可以提高 T2DM 患者进展期纤维化的诊断效能^[69]。FibroTouch[®]和剪切波弹性成像检测的 LSM 对进展期纤维化的诊断效能与 FibroScan[®]可能相似^[70]。基于磁共振实时弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)诊断 NAFLD 患者进展期纤维化和肝硬化的阳性预测值与 FibroScan[®]相似, 但阴性预测值更高, 然而我国鲜见相关研究报道^[71]。基于

FibroScan[®]的 CAP、LSM 和 AST 组合的 FAST 评分, 基于 MRE 的 LSM、MRI-PDF 和 AST 的 MAST 评分, 以及 MRE 的 LSM 联合 FIB-4 的 MEFIB 评分, 有助于准确预测 NASH 合并显著纤维化^[72-73]。

(三) 肝活检组织学评估

病理学检查是 MAFLD 分型分期的金标准, 肝活检标本需要通过苏木精-伊红染色观察肝脏形态学特征, 天狼星红或 Masson 染色观察肝纤维化。病理学报告需明确描述肝细胞脂肪变性、气球样变、炎症坏死、纤维化的程度和分布部位, 以及有无肝实质结构重建和假小叶等重要病变^[1-2, 11]。诊断 MAFLD 的显著肝脂肪变性指 5% 及以上肝细胞大泡或大泡为主的脂肪变性, 同时存在肝细胞气球样变和肝脏炎症时诊断为 MASH。与美国 NASH 临床研究协作网推荐的 NAFLD 活动性积分(肝脂肪变性、气球样变、小叶内炎症的未加权总和)相比, 欧洲脂肪肝协作组提出的 SAF 评分(肝脂肪变性、炎症活动、纤维化各自计分之和)可以减少观察者之间判断 NASH 的误差^[1-2, 5, 11]。然而, 这些积分系统是通过半定量评估脂肪肝的病理特征, 结合临床才能做出病因诊断。人工智能和机器学习有助于提高病理医生对 NASH 和纤维化判断的一致性^[74]。

肝活检组织学检查的费用和风险应与明确病因、阐明发病机制、评估预后和指导治疗的价值相权衡, MAFLD 患者肝活检指征包括: (1) MASH 新药研发和 NIT 的临床研究; (2) 两种及以上 NIT 判断纤维化的结果不一致或 NIT 结果与患者临床特征不一致; (3) 两种及以上损肝因素并存时血清肝酶增高或进展期纤维化原因的判断; (4) 腹腔镜减重代谢手术; (5) 合并血液免疫球蛋白显著增高、自身抗体高滴度阳性、转氨酶中至重度增高或减重后转氨酶持续异常等不典型表现^[1-2, 5, 11]。

(四) 肝脏相关并发症的评估

无论是肝活检还是 NIT 判断的进展期纤维化和肝硬化患

者都应筛查和监测 HCC^[75], 为此 FIB-4 评分 >2.67 和 LSM >15 kPa 的 NAFLD 患者应该通过血液甲胎蛋白和超声筛查 HCC, 超声检查质量不佳或疑似肝癌时进一步做 X 线计算机断层摄影术 (computed tomography, CT) 和/或磁共振成像^[74], 疑似胆管细胞性肝癌时建议查癌胚抗原和糖抗原 199. LSM 和血小板计数有助于预测进展期 NAFLD 患者临床显著门静脉高压, LSM ≥20 kPa 和/或血小板计数 ≤150 × 10⁹/L 的慢性进展期肝病需要胃镜筛查食管静脉曲张^[76]。

(五) 肝外合并症的评估

脂肪肝患者应常规测量身高、体质量 (计算 BMI)、腰围、血压, 详细询问烟酒嗜好、饮食习惯及体力活动状况, 以及肥胖、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、脑卒中病史和用药情况, 警惕可能增加体质量或诱发肝损害的 药物。无糖尿病史的 MAFLD 患者需检测空腹血糖和糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c), 空腹血糖介于 6.1 ~ 6.9 mmol/L 或 HbA1c 介于 5.7% ~ 6.4% 时需通过糖耐量试验筛查 T2DM; 糖代谢正常者则通过空腹血糖和胰岛素计算稳态模型 IR 指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。血脂全套和肾功能生化分析指标有助于筛查血脂紊乱、高尿酸血症和 CKD。BMI 正常的 MAFLD 患者可以通过人体成分测定筛查肌少症和肌少症性肥胖^[77]。此外, 还要通过眼底镜或颈动脉超声筛查动脉硬化, 根据中国成人 CVD 10 年风险和终身风险评估模型明确是否筛查 CVD, 并基于患者年龄等危险因素筛查非肝脏恶性肿瘤^[1-2, 5, 11, 77-78]。甲状腺功能减退、全垂体功能减退、多囊卵巢综合征等在 MASH 和纤维化发病中的独立作用仍待明确, 不建议常规检测甲状腺功能、雄激素和生长激素^[5]。

推荐意见 8: 诊断 MAFLD 基于以下 3 个标准: (1) 影像学诊断脂肪肝和/或肝活检发现 ≥5% 肝细胞大泡性脂肪变性; (2) 存在 1 项及以上 MetS 组分; (3) 排除过量饮酒、营养不良、肝豆状核变性等可能导致脂肪肝的其他原因 (B, 1)。

推荐意见 9: ALD 和其他原因脂肪肝患者有肥胖和/或 T2DM、MetS 时需要考虑合并 MAFLD (C, 1)。

推荐意见 10: MAFLD 可以与慢性病毒性肝炎等其他类型肝病合并存在 (B, 1)。

推荐意见 11: 超声显像是影像学诊断脂肪肝以及筛查和监测 HCC 的首选方法 (B, 1)。

推荐意见 12: 瞬时弹性成像检测的 CAP/UAP 和 LSM 可以用于慢性肝病脂肪肝和肝纤维化的无创诊断与评估 (B, 1)。

推荐意见 13: MRI-PDFF 可以准确评估肝脏脂肪含量及其变化 (B, 1)。

推荐意见 14: FIB-4 可以初步评估 MAFLD 及其高风险人群进展期纤维化风险, FIB-4 ≥1.3 者需通过瞬时弹性成像检测 LSM 以对纤维化进行风险分层 (B, 1)。

推荐意见 15: FIB-4 ≥1.3 和 LSM ≥8 kPa 的 MAFLD 患者应该由肝脏专科医师进一步诊断和评估 (B, 1)。

推荐意见 16: NIT 评估纤维化的结果不一致和/或血清转氨酶持续升高的 MAFLD 患者应该由肝脏专科医师进一步诊断和评估 (C, 1)。

推荐意见 17: MAFLD 患者肝活检指征包括: 需要准确评

估 MASH 和纤维化的临床试验; 两种及以上肝损伤因素并存时的鉴别诊断或明确主要病因; NIT 对进展期纤维化呈现不确定或不一致的结果; 腹腔镜减重代谢手术; 以及有转氨酶中至重度增高或减重后转氨酶持续异常等不典型表现时 (B, 1)。

推荐意见 18: 肝组织切片应该要做苏木精-伊红染色和 Masson 染色或天狼星红染色, 并参照 SAF 评分和 NAFLD 活动性积分规范描述病理检查结果 (C, 1)。

推荐意见 19: 诊断 MASH 基于以下 2 个标准: (1) 满足 MAFLD 的诊断标准; (2) ≥5% 肝细胞大泡性脂肪变性与气球样变及小叶内炎症和/或门管区炎症合并存在 (C, 1)。

推荐意见 20: 疑似合并肝硬化的 MAFLD 患者可以根据血小板计数和瞬时弹性成像检测的 LSM 决定是否内镜筛查食管静脉曲张 (C, 1)。

六、治疗

MAFLD 的治疗需要多学科协作, 治疗对策为减少体质量和腰围、改善 IR、防治 MetS 和 T2DM、缓解 MASH 和逆转纤维化 (图 3)^[1, 2, 5-6, 11, 79-80]。所有 MAFLD 患者都需通过健康宣教改变不良生活方式, 并存代谢心血管危险因素和肝损伤时需要应用相关药物干预。减重呈剂量依赖方式改善 MAFLD 患者代谢紊乱和肝损伤, 减肥药、调脂药、降压药、降糖药、抗血小板聚集药的选择需兼顾心血管、肾脏和肝脏获益, 并关注肥胖-代谢相关肿瘤的预防。即使患者已发生肝硬化也应强化代谢心血管危险因素及其相关疾病的药物治疗。符合相关手术指征的 MAFLD 患者可以考虑代谢手术和肝移植手术^[1, 5-6, 11]。



图 3 代谢相关脂肪性肝病的多学科治疗

(一) 改变生活方式

通过健康宣教调整饮食结构和增加运动是治疗 MAFLD 的基石^[1-2, 5-6, 11, 80-82]。超重/肥胖患者体质量减轻越多越有利于代谢心血管和肝脏获益, 1 年内逐渐减重 3% ~ 5% 可以逆转脂肪肝, 减重 7% ~ 10% 可以缓解 NASH, 减重 10% 以上可以逆转纤维化, 而减重 15% 甚至可以缓解 T2DM。BMI 正常的 MAFLD 患者通常也需适当减重。

1. 饮食治疗: 鉴于富含饱和脂肪、胆固醇、精制碳水化合物、含糖饮料、深加工食品等能量密集或炎症潜能食品与 NAFLD 的流行相关, 而健康饮食指数、降血压饮食得分、地中海式饮食评分以及具有高抗氧化能力的食物 (新鲜水果、绿色蔬菜、全谷物、富含 ω-3 多不饱和脂肪酸的食物) 则降低 NAFLD 风险, 建议此类患者兼顾控制能量摄入和调整饮食结构^[80, 83-85]。能量限制程度与患者体质量下降和肝功能改善之间有量效关系, 每天减少 500 ~ 1000 kcal 可以逐步减重并减少肝脏脂肪含量, 伴 IR 改善和转氨酶复常。低碳饮食、低

脂饮食、间断性禁食、地中海饮食都可以减重且有代谢心血管和肝脏获益^[86-89]。为了便于实施和长期坚持,建议由临床营养师根据患者合并症及喜好制定个性化饮食处方。此外,还需多饮水并将每天钠(盐)摄入量限制在 2300 mg 以内。至今缺乏随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)探讨饮食干预、功能食品、益生元、维生素 D、叶酸等改善 NAFLD 患者肝脏炎症或纤维化的证据,类似地中海饮食的江南饮食模式对我国患者的疗效有待研究^[1-2,5-6,11,81-82]。

2. 运动治疗:逐步增加运动量的锻炼可以增加骨骼肌质量和功能,并独立于体质量减少肝脂肪含量^[2,6,80,90]。每周 3~5 d 中等强度有氧运动累计 135 min 以上时改善 NAFLD 患者心肺功能并减少肝脂肪含量,每周累计 150~240 min 以上时还能减少体质量和腰围。每周 3~5 d 高强度间歇训练(包括 2~4 min 内进行 1~5 次高强度训练,间或进行 2~3 min 低强度恢复训练)也可以减少肝脂肪含量,并可能改善心肺功能^[91]。为此,NAFLD 患者需要坚持中等强度有氧运动和/或高强度间歇训练。运动量与肝脂肪含量减少之间存在量效关系,每周 150 min 快走并坚持 3 个月以上可使 NAFLD 患者肝脏 MRI-PDFF 降低 30% 以上^[92-93]。饮食与运动联合治疗对 NAFLD 患者的效果优于饮食或运动的单独治疗,而单纯依靠锻炼不能改善肝脏炎症和纤维化^[94-96]。此外,单纯依靠阻抗训练减少患者体质量和肝脂肪含量的证据并不充分,目前仅对心肺功能差或不能耐受有氧运动的患者单独推荐阻抗训练^[91]。

3. 行为治疗:MAFLD 患者应该接受能量负平衡的饮食模式,并避免吸烟、饮酒、不规则进食(不吃早餐、夜间加餐、快速进食、软饮料)、熬夜,以及久坐少动的惰性行为^[80-81,97]。每天饮用 3 杯及以上咖啡(含或不含咖啡因)与 NAFLD 患者进展期肝病和 HCC 风险下降相关,但绿茶和红茶对肝脏的保健作用仍有待证实^[80]。通过包括临床营养师、运动康复师、心理咨询师等参与的多学科协作或借助于移动应用程序的数字治疗有助于患者从根本上改变不良生活方式^[1,5,11,98-99]。

(二) 药物治疗

1. 减肥药物:鉴于改变生活方式通常难以使患者 1 年减重 5% 以上, BMI ≥ 28 kg/m² 的 NAFLD 患者可以应用奥利司他、利拉鲁肽、贝那鲁肽等药物减重,合并 T2DM 者优先选用二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 抑制剂,以及司美格鲁肽等降糖药物^[1-2,5-6,11,100-105]。这些药物对于 NASH 特别是纤维化的改善作用仍需通过 RCT 结果明确^[2]。此外,还应避免使用可能增加体质量的药物。

2. 降血糖药物:合并糖尿病前期或 T2DM 的 NAFLD 患者,可以优先选择有潜在肝脏获益的降血糖药物^[1-2,5-6,11,106-107]。二甲双胍作为超重/肥胖患者防治 T2DM 的一线用药,虽不能缓解 NASH 但有可能减少 NAFLD 患者 HCC 发生风险^[102]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ 激动剂吡格列酮(30-45 mg/d)显著改善糖尿病前期或 T2DM 的非肝硬化 NASH 患者 NAFLD 活动性评分和 NASH,但需警惕体质量增加、浮肿,以及心力衰竭恶化和骨质疏松风险增加等不良

反应^[107]。达格列净、恩格列净等 SGLT-2 抑制剂对于合并 T2DM 的 NAFLD 患者可以减轻体质量、改善 IR、改善心血管和肾脏结局、防治心力衰竭,并降低血清转氨酶水平及影像学评估的肝脏脂肪含量,不良反应主要有泌尿生殖道感染、血容量减少和骨质丢失^[103-105]。利拉鲁肽、司美格鲁肽等胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂可以减轻 NAFLD 患者体质量和 IR、降低 CVD 风险、减缓 CKD 进展、预防卒中,并减少肝脏脂肪含量;司美格鲁肽还能减少 NAFLD 活动性积分和缓解 NASH 并减缓纤维化进展;但现有 GLP-1 受体激动剂未被证实可以逆转纤维化,不良反应主要是胃肠道反应,以及减重相关胰腺炎和胆石症^[100-101,108-109]。至今尚缺乏降血糖药物在 NASH 相关肝硬化患者中的研究数据,胰岛素是唯一能够安全用于失代偿期肝硬化和肝衰竭患者的降血糖药物^[107]。没有证据表明胰岛素、阿卡波糖、二肽基肽酶 IV 抑制剂等对 NAFLD 有治疗作用。

3. 降血脂药物:合并血脂紊乱的 NAFLD 患者可以根据 CVD 风险分层选用降血脂药物,将血液低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、非 HDL-C、TG、载脂蛋白 B 等维持在目标水平^[1,5-6,11,107]。他汀类药物是降低 CVD 风险的一线用药,可以从低剂量开始,但常需中等甚至高剂量才能确保血液 LDL-C 达标。不能耐受他汀或血脂未能达标时,建议加用或换用依折麦布、前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(proprotein convertase subtilisin/kexin type-9, PCSK-9)抑制剂^[1,5-6,11]。他汀类药物的肝脏安全性良好,且可能延缓肝病进展、降低门静脉压力和延长肝硬化患者生存时间^[1,5-6,11,110-112]。尽管他汀类药物、二甲双胍、阿司匹林(抗血小板聚集)都可以降低 HCC 风险,但仅他汀类药物与肝硬化、NAFLD,以及联用阿司匹林或二甲双胍亚组患者 HCC 风险下降独立相关^[113]。辛伐他汀可以改善失代偿期肝硬化患者肝脏血循环并降低门静脉压力,但需低剂量(20 mg/d)谨慎使用^[114]。然而,至今缺乏他汀类药物改善 NASH 和纤维化的组织学证据^[1,5-6]。贝特类药物并无 CVD 获益,主要用于血液 TG > 5.6 mmol/L 的 NAFLD 患者以降低急性胰腺炎发病风险^[1,5-6,11]。

4. 降血压药物:合并高血压病的 NAFLD 患者应将血压控制在 130/85 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa) 以下,首选药物为血管紧张素 II 转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin-receptor blocker, ARB),以兼顾降低 CVD、CKD 及其并发症风险^[1,5-6,11,115]。血压控制不理想时加用钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂(合并临床显著门静脉高压者首选卡维地洛或普萘洛尔以预防食管静脉曲张出血)、噻嗪类利尿剂。每日 1 片包含双氢氯噻嗪(12.5 mg)、依那普利(5 mg)或缬沙坦(40 mg)、阿司匹林(81 mg)、阿托伐他汀(20 mg)的复方制剂显著降低 40~75 岁成人主要心血管事件和 CVD 相关病死率,合并 MAFLD 的患者心血管获益更高^[116]。这些降血压药物的肝脏安全性好,ACEI 甚至还可以降低 NAFLD 患者肝脏相关事件发生风险^[117]。此外,有 RCT 研究发现 81 mg/d 的阿司匹林显著降低 MAFLD 患者肝脏脂肪含量^[118]。

5. MASH 的治疗用药:对于没有糖尿病且无肝硬化的

NASH 患者,18 个月的抗氧化剂维生素 E(α -生育酚 800 IU/d)显著改善肝脂肪变性程度并可缓解 NASH,潜在的出血性卒中和前列腺癌风险限制其大剂量常规使用^[119-120]。我国多中心 RCT 结果显示维生素 E(α -生育酚 300 mg/d)改善 NASH 患者转氨酶水平和肝组织学损伤。熊去氧胆酸无论是常规剂量还是大剂量都仅能改善肝功能生化分析指标而不能缓解 NASH,而法尼酯 X 受体激动剂奥贝胆酸虽可逆转纤维化,但瘙痒和血脂紊乱等不良反应影响其获批用于 NASH^[121]。肝脏选择性甲状腺素受体 β 激动剂(Resmetirom)、泛 PPAR 激动剂(Lanifibranor)、成纤维生长因子 21 类似物(Efruxifermin, Pegzofermin),以及 GLP-1 受体/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和 GLP-1 受体双重激动剂(替尔泊肽)等新药 RCT 的初步结果令人满意^[122-127],2024 年 3 月美国食品和药品监督管理局批准 Resmetirom 治疗合并显著纤维化的 NASH^[128]。当前应该鼓励 NASH 及其相关纤维化和肝硬化患者参加 RCT 研究。

水飞蓟素(宾)、多烯磷脂酰胆碱、双环醇、甘草酸制剂(异甘草酸镁、复方甘草酸苷、甘草酸二铵)、还原型谷胱甘肽等肝损伤治疗药物有助于改善 NAFLD 患者肝脏生化分析指标,但都无肝组织学获益的足够证据^[1-2,11,129-131]。肝损伤治疗药物可以用于以下类型 MAFLD 患者:(1)肝活检证实的 MASH 和/或显著纤维化;(2)肝酶持续增高或 NIT 提示进展期纤维化风险;(3)合并药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、慢性病毒性肝炎等其他类型肝损伤。建议根据患者肝损伤类型、程度以及药物效能和价格,在综合治疗基础上选用 1 种肝损伤治疗药物长期治疗,用药半年仍不能显著降低转氨酶时可以换用其他肝损伤治疗药物。

(三)手术治疗

1. 代谢手术:肥胖及相关疾病患者也可以通过腹腔镜手术减重和治疗代谢紊乱^[2,6]。胃旁路术、袖状胃术、十二指肠转位术以及可调节性胃绑带术对肥胖患者有显著且持久的减重效果,术后 MetS 和 T2DM 缓解率高,伴 CVD、恶性肿瘤(包括 HCC)发病率和病死率下降^[1,5-6,11,132]。接受代谢手术的患者 65%~90% 有 NAFLD,术后 NASH 缓解率和纤维化逆转率分别约为 75% 和 70%^[1,5,133]。对于符合代谢手术标准且无明确肝硬化证据的超重/肥胖患者可以通过代谢手术治疗 NASH,尤其是 BMI>32.5 kg/m² 且合并 T2DM 时,但需警惕围手术期并发症、术后营养不良和酒精(乙醇)滥用风险^[1,5,11]。目前缺乏将代谢手术及其类型与其他干预措施比较的 RCT,为此难以准确评估代谢手术治疗 NASH 的利弊。内镜下袖状胃成形术、胃内球囊置入术等减重技术在肥胖及相关疾病治疗中具有潜在价值,但至今尚无足够肝组织学获益证据,暂不推荐这些新技术治疗 NASH^[1,5,11]。代偿期肝硬化患者代谢手术的类型、安全性和疗效有待明确,需要包括肝病专家在内的多学科团队评估患者获益与风险,并在有肝移植资质的医院由经验丰富的专家操作^[1,5,11,133]。有研究报道袖状胃术治疗重度肥胖合并肝硬化门静脉高压患者的安全性好,术后患者体质量、血压、血糖以及 CAP 和 LSM 下降^[134]。然而,肝功能失代偿时代谢手术并发症风险高且严重^[133-134]。

2. 肝移植:NASH 相关肝硬化、HCC、慢加急性肝衰竭是成人肝移植的重要原因,NASH 患者肝移植与其他原因肝移

植患者并发症发生率、总体生存率以及移植物存活率等相近^[1,5,11,135-136]。肝外合并症增加肝移植术后不良结局发生风险,CVD 是术后病死率增加的重要原因,特别是有 T2DM、CKD 和 CVD 病史的患者^[1,5-6,11]。NASH 患者肝移植围手术期和术后随访需监测并处理 MetS 组分和 CVD 等合并症,并谨慎应用皮质类固醇和钙调神经磷酸酶拮抗剂等抗排斥药物。有血脂紊乱和/或 CVD 史的患者肝移植术后应服用他汀类药物并强化代谢心血管危险因素的管理^[1,5-6,11]。鉴于肥胖是肝移植术后 NASH 复发的重要危险因素,重度肥胖的终末期肝病患者可以考虑联合进行肝移植和代谢手术^[133]。

推荐意见 21:MAFLD 患者需要通过健康宣教改变不良生活方式,结构化的饮食和运动处方是治疗 MAFLD 的基石(B,1)。

推荐意见 22:减轻体质量是治疗 MAFLD 患者代谢紊乱和肝损伤的重要方法,BMI 正常的患者通常也需要有一定程度的体质量下降(B,1)。

推荐意见 23:MAFLD 患者应该坚持能量负平衡饮食治疗,限制超加工食品、高饱和脂肪食物、高糖或高果糖食物、含糖饮料和果汁的摄入,并增加蔬菜和全谷类等高纤维食物及富含不饱和脂肪酸食物的摄入(C,1)。

推荐意见 24:MAFLD 患者应该尽可能增加体力活动,个性化运动处方可以增加体育锻炼的安全性和治疗效果(B,1)。

推荐意见 25:MAFLD 患者应该避免包括不规则进食、软饮料、吸烟、饮酒,以及久坐和缺乏运动的不良行为(C,1)。

推荐意见 26:MAFLD 患者并存的肥胖、T2DM、血脂紊乱、高血压、CVD 应该由相应的专科医师或全科医师规范治疗(C,1)。

推荐意见 27:BMI \geq 28 kg/m² 的 MAFLD 患者可以应用减重药物,治疗 T2DM 时应优先选择有减重作用的降血糖药物(B,1)。

推荐意见 28:MAFLD 患者 T2DM 的治疗优先选择二甲双胍、吡格列酮、SGLT-2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂等对肝脏有潜在获益的药物(B,1)。

推荐意见 29:MAFLD 患者动脉硬化性血脂紊乱的药物治疗首选他汀类药物,但失代偿期肝硬化等严重肝病患者应该谨慎使用或暂停他汀类药物(C,1)。

推荐意见 30:MAFLD 患者高血压病的治疗用药首选 ACEI 或 ARB,合并临床显著门静脉高压时可以联用非选择性 β 受体阻滞剂(C,1)。

推荐意见 31:肝活检确诊的 MASH 以及 NIT 提示肝脏炎症损伤和/或纤维化风险的 MAFLD 患者,可以选用 1 种肝损伤治疗药物长期治疗或建议患者参加临床试验(C,1)。

推荐意见 32:符合减重代谢手术标准的非硬化性 MAFLD 患者可以考虑应用代谢手术治疗 MASH 和纤维化(C,2)。

推荐意见 33:MASH 导致的失代偿期肝硬化、慢加急性肝衰竭、HCC 患者可以考虑肝脏移植手术(B,1)。

推荐意见 34:合并进展期纤维化和肝硬化的 MAFLD 患者应该加强体质量和血糖管理,他汀类药物、二甲双胍、阿司匹林、戒烟、戒酒等有助于降低 HCC 风险(C,1)。

七、疗效评估和定期随访

(一) 疗效评估

MAFLD 的治疗目标为减少心血管-肾脏-MetS、恶性肿瘤以及肝脏相关事件发生风险,并改善患者自我报告结局和生活质量。疗效评估指标包括人体学指标、血液生化分析指标、肝脂肪变性和炎症损伤纤维化程度、药物治疗的顺从性和不良反应,以及患者对生活质量 and 生活方式改变的满意度,从而不断完善治疗方案和提高疗效^[1-2,5-6,11,137-143]。肝活检 NASH 缓解和纤维化逆转是 NASH 临床试验重要的治疗终点,但不可能频繁肝活检动态观察肝组织学变化。药物临床试验时血清 ALT 水平较治疗前降低 17 U/L 以上以及 MRI-PDFF 减少 30% 以上通常预示肝组织学改善^[1]。生活方式干预对 BMI 正常的 NAFLD 患者的疗效更持久且需要减少的体质量更低。NAFLD 患者疗程中体质量下降 5% 且维持 3 个月以上,如果 HOMA-IR 和血糖等生化分析指标并无改善时需警惕并发肌少症、T2DM、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等情况,而转氨酶没有下降者则需警惕并发酒精(乙醇)滥用、肝毒性药物等其他原因肝损伤。随访中血清转氨酶和 CAP/UAP 下降但 LSM 增加者需警惕肝病仍在进展^[11,141]。

并存的 NAFLD 可能并不影响 CHB 患者抗病毒药物治疗的病毒学应答,恩替卡韦治疗 CHB 期间 NASH 缓解率和发病率与患者超重及体质量变化有关^[25,143-144]。NAFLD 患者并存的其他原因肝病同样需要积极干预,治疗原则建议参考相应疾病防治指南的推荐意见。MAFLD 患者随访中应该坚持不饮酒或者饮酒不过量,合并 ALD 时则需及时戒酒并长期坚持^[1-2,11]。

(二) 定期随访

MAFLD 是一种进展缓慢的疾病,长期随访中需要密切关注患者生活方式,定期监测血液生化分析指标及脂肪肝和纤维化程度,并及时评估和处理各种合并症^[1-2,5-6,11]。需要经常了解患者体质量、腰围、血压变化,以及饮食、运动、吸烟、饮酒和用药依从性等情况;每 3~6 个月需检查肝肾功能、血脂、血糖等生化分析指标,每 6~12 个月检查全血细胞计数以及上腹部和颈动脉超声显像;无糖代谢异常的患者需要通过 HOMA-IR 监测胰岛素敏感性;BMI 正常的患者每年通过人体成分测定仪检测体脂和骨骼肌质量。此外,还应每年至少评估一次 FIB-4 评分或检查瞬时弹性成像。FIB-4 评分与 LSM 的有机组合以及 Agile 评分有助于监测纤维化进展和预测肝脏相关事件^[1-2,5,11,140-143]。随访中 LSM 增加 20% 将使合并进展期纤维化的 NAFLD 患者肝脏失代偿和肝脏相关病死率增加 50%,而 LSM 减少 20% 则反映肝脏相关事件风险降低^[140-143]。合并进展期纤维化的 NAFLD 患者每年检测血液甲胎蛋白,确诊肝硬化者每年还需评估食管静脉曲张风险并监测肝脏失代偿事件^[11]。

推荐意见 35: MAFLD 患者随访指标包括了解生活方式和体质量变化,定期监测血液生化分析指标、脂肪肝和纤维化程度,以及 CVD 等肝外合并症(C,1)。

推荐意见 36: MAFLD 患者减重后血液转氨酶等生化分析指标仍无改善时需要进一步检查和分析原因(C,1)。

推荐意见 37: MAFLD 患者肝组织学改善的预测可以结合血清转氨酶水平、影像学肝脂肪含量以及 LSM 等综合判断

(C,2)。

推荐意见 38: MAFLD 患者随访中 FIB-4 评分和 LSM 增加预示肝病进展及肝脏相关事件风险增加(B,1)。

推荐意见 39: MAFLD 患者并存的其他原因肝病的治疗应该参考相应疾病防治指南的推荐意见(C,1)。

推荐意见 40: MAFLD 患者不管是否合并 ALD 都必须减少饮酒量并尽可能坚持戒酒(C,1)。

八、总结、待解决的问题与展望

综上所述,MAFLD 的筛查、诊断、评估、治疗及随访需要多学科协作,并发挥基层医师和全科医师的作用;改变不良生活方式、坚持能量赤字的饮食治疗及锻炼有助于防治肌少症性肥胖并改善代谢心血管肾脏及肝脏健康;二甲双胍、SGLT-2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、他汀类药物、ACEI/ARB、阿司匹林等药物有助于防治 CVD 并有潜在肝脏获益,肝损伤治疗用药主要用于 MASH 及纤维化患者。当前待解决的问题与展望主要包括:(1) MAFLD 作为我国慢性进展期肝病的常见原因和重要的公共卫生问题,亟需纳入我国慢病管理体系^[2,4,8,145-148];(2) 需要对包含完整临床表型和生物标本的 MAFLD 患者随访队列,通过多组学技术无创评估 MASH 和纤维化,创建并验证 MAFLD 临床分型及预测其转归和治疗反应的新指标;(3) 在全国范围内开展大样本长时间真实世界观察性研究以及多中心大样本 MAFLD 数字或药物治疗的 RCT;(4) 建立资源共享的 MAFLD 动态队列研究大数据平台,发挥人工智能和机器学习的作用以完善适宜的诊断和治疗技术,旨在用高级别循证证据解决当前 NAFLD 更名的学术争议^[149-151],并制定基于 MAFLD 科学分型分期的精准治疗和分层管理的中国方案;(5) 面对 MAFLD 低龄化趋势及慢性 HBV 感染患者 MAFLD 的流行,需要加强儿童青少年和 CHB 患者脂肪肝防治的研究^[25,152]。

执笔专家:

范建高(上海交通大学医学院附属新华医院),徐小元(北京大学第一医院),南月敏(河北医科大学第三医院),魏来(清华大学附属北京清华长庚医院),贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院),庄辉(北京大学医学部),施军平(杭州师范大学附属医院),李小英(复旦大学附属中山医院),孙超(上海交通大学医学院附属新华医院),李婕(南京大学医学院附属鼓楼医院),黄炜燊(香港中文大学医学院),段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院)

指南专家组(以姓氏汉语拼音为序):

安纪红(内蒙古自治区人民医院),陈红松(北京大学人民医院),陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院),窦晓光(中国医科大学附属盛京医院),邓国宏(陆军军医大学第一附属医院),丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院),高沿航(吉林大学第一医院),关玉娟(广州市第八人民医院),韩涛(南开大学人民医院),韩英(第四军医大学西京医院),胡鹏(重庆医科大学附属第二医院),黄燕(中南大学湘雅医院),江应安(湖北省人民医院),李杰(北京大学医学部),李军(江苏省人民医院),李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院),李荣宽(大连医科大学附属第二医院),李文刚(解放军总医院第五医学中心),李玉芳(宁夏医科大学总医院),李异

玲(中国医科大学附属第一医院), 蒯淑梅(西安交通大学第一附属医院), 刘景丰(福建医科大学肿瘤医院), 刘晓清(北京协和医院), 陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院), 鲁晓攀(新疆医科大学第一附属医院), 卢明芹(温州医科大学附属第一医院), 罗新华(贵州省人民医院), 马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院), 茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院), 宓余强(天津市第二人民医院), 牛俊奇(吉林大学第一医院), 饶慧瑛(北京大学人民医院), 任万华(山东省立医院), 尚佳(河南省人民医院), 苏明华(广西医科大学第一附属医院), 王丽(中国医学科学院基础医学研究所), 王荣琦(河北医科大学第三医院), 温志立(南昌大学第二附属医院), 吴彪(海南省人民医院), 吴超(南京大学医学院附属鼓楼医院), 谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院), 谢尧(首都医科大学附属北京地坛医院), 辛绍杰(解放军总医院第五医学中心), 辛永宁(青岛市市立医院), 邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院), 徐京杭(北京大学第一医院), 徐有青(首都医科大学天坛医院), 杨宝山(哈尔滨医科大学附属第二医院), 杨长青(同济大学附属同济医院), 杨积明(天津市第二人民医院), 杨丽(四川大学华西医院), 杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院), 杨永峰(南京市第二医院), 尤红(首都医科大学附属北京友谊医院), 虞朝辉(浙江大学附属第一医院), 张缙云(山西医科大学第一医院), 张大志(重庆医科大学附属第二医院), 张晶(首都医科大学附属北京佑安医院), 张岭漪(兰州大学第二医院), 张立婷(兰州大学第一医院), 张欣欣(上海交通大学附属瑞金医院), 赵景民(解放军总医院第五医学中心), 赵守松(蚌埠医学院附属医院感染科), 郑明华(温州医科大学附属第一医院), 朱月永(福建医科大学附属第一医院), 周永健(广州市第一人民医院), 祖红梅(青海省第四人民医院), 左维泽(石河子大学医学院第一附属医院), 钟碧慧(中山大学附属第一医院)

秘书组:

杨蕊旭(上海交通大学医学院附属新华医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

中英文缩略词表

英文缩写及英文全称	中文
ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor)	血管紧张素 II 转换酶抑制剂
ALD (alcohol related-liver disease)	酒精性肝病
ALT (alanine aminotransferase)	丙氨酸转氨酶
ARB (angiotensin-receptor blocker)	血管紧张素受体拮抗剂
AST (aspartate aminotransferase)	天冬氨酸转氨酶
BMI (body mass index)	体质量指数
CAP (controlled attenuation parameter)	受控衰减参数
CHB (chronic hepatitis B)	慢性乙型肝炎
CHC (chronic hepatitis C)	慢性丙型肝炎
CK18 (cytokeratin-18)	细胞角蛋白 18
CKD (chronic kidney disease)	慢性肾脏病
CT (computed tomography)	X 线计算机断层摄影术

英文缩写及英文全称	中文
CVD (cardiovascular disease)	心血管疾病
FIB-4 (fibrosis-4)	肝纤维化 4 项
GCKR (glucokinase regulatory protein)	葡萄糖激酶调节蛋白
GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	胰高血糖素样肽-1
HbA1c (hemoglobin A1c)	糖化血红蛋白
HBV (hepatitis B virus)	乙型肝炎病毒
HCC (hepatocellular carcinoma)	肝细胞癌
HCV (hepatitis C virus)	丙型肝炎病毒
HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol)	高密度脂蛋白胆固醇
HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)	胰岛素计算稳态模型 IR 指数
IR (insulin resistance)	胰岛素抵抗
LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol)	低密度脂蛋白胆固醇
LSM (liver stiffness measurement)	肝硬度值
MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease)	代谢相关脂肪性肝病
MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)	代谢相关脂肪性肝炎
MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)	代谢相关脂肪性肝病
MBOAT7 (membrane-bound O-acyltransferase 7)	膜结合 O-酰基转移酶结构域蛋白 7
MetS (metabolic syndrome)	代谢综合征
MRE (magnetic resonance elastography)	磁共振实时弹性成像
MRI - PDFF (magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction)	磁共振技术质子密度脂肪分数
NAFL (non-alcoholic fatty liver)	非酒精性脂肪肝
NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)	非酒精性脂肪性肝病
NASH (non-alcoholic steatohepatitis)	非酒精性脂肪性肝炎
NIT (non-invasive test)	非创伤性试验
PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type-9)	前蛋白转化酶枯草溶菌素-9
PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)	Patatin 样磷脂酶结构域蛋白 3
RCT (randomized controlled trial)	随机对照试验
SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter 2)	钠-葡萄糖协同转运蛋白 2
T2DM (type 2 diabetes mellitus)	2 型糖尿病
TG (triglyceride)	甘油三酯
TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2)	跨膜 6 超家族成员 2
UAP (ultrasonic attenuation parameter)	超声衰减参数

【参考文献】

- [1] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2023, 77 (5): 1797–1835. DOI: 10.1097/HEP.000000000000323.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝肝病专家委员会. 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.
- [3] Riazzi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7 (9): 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- [4] Lou TW, Yang RX, Fan JG. The global burden of fatty liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13 (1): 119–123. DOI: 10.21037/hbsn-23-556.
- [5] Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28 (5): 528–562. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
- [6] Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American heart association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42 (6): e168–e185. DOI: 10.1161/ATV.000000000000153.
- [7] Sun DQ, Targher G, Byrne CD, et al. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023; 12 (3): 386–403. DOI: 10.21037/hbsn-22-421.
- [8] Nan Y, An J, Bao J, et al. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (2): 454–461. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.003.
- [9] Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (7): 1999–2014. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [10] Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic 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.
- [11] Eslam M, Sarin SK, Wong VW, 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.
- [12] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (6): 1542–1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.00.
- [13] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell*, 2021, 184 (10): 2537–2564. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
- [14] Diaz LA, Arab JP, Louvet A, et al. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20 (12): 764–783. DOI: 10.1038/s41575-023-00822-y.
- [15] Song SJ, Lai JC, Wong GL, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition [J]? *J Hepatol*, 2024, 80 (2): e54–e56. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.021.
- [16] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77 (4): 1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.000000000000004.
- [17] Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8 (1): 20–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- [18] Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (8): 739–752. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7.
- [19] En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2023, 72 (11): 2138–2148. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
- [20] Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes [J]. *J Hepatol*, 2023, 78 (3): 471–478. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.010.
- [21] Le MH, Le DM, Baez TC, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons [J]. *Hepatol*, 2023, 79 (2): 287–295. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
- [22] Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 71 (5): 1851–1864. DOI: 10.1002/hep.31150.
- [23] Zeng J, Yang RX, Pan Q, et al. Prevalence, clinical characterizations, risk factors and indicators for lean Chinese adults with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (15): 1792–1804. DOI: 10.3748/wjg.v26.i15.1792.
- [24] Zeng J, Qin L, Jin Q, et al. Prevalence and characteristics of MAFLD in Chinese adults aged 40 years or older: A community-based study [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2022, 21 (2): 154–161. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.01.006.
- [25] Shi YW, Yang RX, Fan JG. Chronic hepatitis B infection with concomitant hepatic steatosis: Current evidence and opinion [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (26): 3971–3983. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.3971.
- [26] Man S, Deng Y, Ma Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: a nationwide study with 5.7 million adults in China [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165 (4): 1025–1040. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.053.
- [27] Muzurovi E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk [J]. *Metabolism*, 2021, 119: 154770. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154770.
- [28] Younossi ZM, Paik JM, Al Shabeeb R, et al. Are there outcome

- differences between NAFLD and metabolic-associated fatty liver disease[J]? *Hepatology*, 2022, 76(5): 1423–1437. DOI: 10.1002/hep.32499.
- [29] Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2020, 71(3): 808–819. DOI: 10.1002/hep.31014.
- [30] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- [31] Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(17): 1559–1569. DOI: 10.1056/NEJMoa2029349.
- [32] Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 173: 250–262. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.06.051.
- [33] Paik JM, Golabi P, Younossi Y, et al. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD[J]. *Hepatology*, 2020, 72(5): 1605–1616. DOI: 10.1002/hep.31173.
- [34] Männistö VT, Salomaa V, Färkkilä M, et al. Incidence of liver-related morbidity and mortality in a population cohort of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2021, 41(11): 2590–2600. DOI: 10.1111/liv.15004.
- [35] Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1606–1635. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184.
- [36] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals[J]. *Gut*, 2021, 70(5): 962–969. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322572.
- [37] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(1): 156–162. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323082.
- [38] Zou ZY, Fan JG. Incidence of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 214–216. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.003.
- [39] Toh JZK, Pan XH, Tay PWL, et al. A meta-analysis on the global prevalence, risk factors and screening of coronary heart disease in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(11): 2462–2473. e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.021.
- [40] Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(11): 903–913. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
- [41] Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals[J]. *Gut*, 2022, gutjnl-2022-327672. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
- [42] Tang ASP, Chan KE, Quek J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3): 483–496. DOI: 10.3350/cmh.2021.0406.
- [43] Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study[J]. *BMJ*, 2024, 384: e076388. DOI: 10.1136/bmj-2023-076388.
- [44] van Kleef LA, Lu Z, Ikram MA, et al. Liver stiffness not fatty liver disease is associated with atrial fibrillation: The Rotterdam study[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 931–938. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.030.
- [45] Xia M, Ma S, Huang Q, et al. NAFLD-related gene polymorphisms and all-cause and cause-specific mortality in an Asian population: the Shanghai Changfeng Study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(6): 705–721. DOI: 10.1111/apt.16772.
- [46] Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(8): 487–503. DOI: 10.1038/s41575-023-00754-7.
- [47] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies[J]. *Gut*, 2022, 71(4): 778–788. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324191.
- [48] Wang Z, Zhao X, Chen S, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and cancers in a large cohort in China[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 788–796. e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.009.
- [49] Younes R, Govaere O, Petta S, et al. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: time for reappraisal of BMI-driven approach[J]? *Gut*, 2022, 71(2): 382–390. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322564.
- [50] Ren TY, Fan JG. What are the clinical settings and outcomes of lean NAFLD[J]? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 289–290. DOI: 10.1038/s41575-021-00433-5.
- [51] van Kleef LA, Choi HSJ, Brouwer WP, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(5): 100350. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.100350.
- [52] Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL, Wong VW. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 532–546. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002027.
- [53] Cao YT, Xiang LL, Qi F, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 51: 101547. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101547.
- [54] Qu Y, Song YY, Chen CW, et al. Diagnostic performance of Fibro-Touch ultrasound attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(4): e00323. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000323.
- [55] Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for as-

- sessing steatosis[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 1022-1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.
- [56] Caussy C, Brissot J, Singh S, et al. Prospective, same-day, direct comparison of controlled attenuation parameter with the M vs the XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease, using magnetic resonance imaging - proton density fat fraction as the standard[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(8): 1842-1850. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.060.
- [57] Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(3): 185-198. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5.
- [58] Jung J, Han A, Madamba E, et al. Direct comparison of quantitative US versus controlled attenuation parameter for liver fat assessment using MRI proton density fat fraction as the reference standard in patients suspected of having NAFLD[J]. *Radiology*, 2022, 304(1): 75-82. DOI: 10.1148/radiol.211131.
- [59] Gu J, Liu S, Du S et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(7): 3564-3573. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4.
- [60] Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1362-1378. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.026.
- [61] Zhang H, Rios RS, Boursier J, et al. Hepatocyte apoptosis fragment product cytokeratin-18 M30 level and non-alcoholic steatohepatitis risk diagnosis: an international registry study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(3): 341-350. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002603.
- [62] Masoodi M, Gastaldelli A, Hyötyläinen T, et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(12): 835-856. DOI: 10.1038/s41575-021-00502-9.
- [63] van Kleef LA, Sonneveld MJ, de Man RA, et al. Poor performance of FIB-4 in elderly individuals at risk for chronic liver disease - implications for the clinical utility of the EASL NIT guideline[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1): 245-246. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.017.
- [64] Shen F, Mi YQ, Xu L, et al. Moderate to severe hepatic steatosis leads to overestimation of liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients without significant fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(1): 93-102. DOI: 10.1111/apt.15298.
- [65] Chan WK, Treeraprasertsuk S, Goh GB, et al. Optimizing use of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, Fibrosis-4 score, and liver stiffness measurement to identify patients with advanced fibrosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(12): 2570-2580. e37. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.006.
- [66] Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1006-1019. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324243.
- [67] Shi YW, He FP, Chen JJ, et al. Metabolic disorders combined with noninvasive tests to screen advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*. 2021, 9(5): 607-614. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00058.
- [68] Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 247-259. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.034.
- [69] Pennisi G, Enea M, Falco V, et al. Noninvasive assessment of liver disease severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2023, 78(1): 195-211. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000351.
- [70] Duan WJ, Wang XZ, Ma AL, et al. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Dig Dis*, 2021, 21(9): 519-525. DOI: 10.1111/1751-2980.12924.
- [71] Liang JX, Ampuero J, Niu H, et al. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3): 592-604. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.025.
- [72] Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(4): 362-373. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8.
- [73] Imajo K, Saigusa Y, Kobayashi T, et al. M-PAST score is better than MAST score for the diagnosis of active fibrotic nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(9): 844-856. DOI: 10.1111/hepr.13927.
- [74] Taylor-Weiner A, Pokkalla H, Han L, et al. A machine learning approach enables quantitative measurement of liver histology and disease monitoring in NASH [J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 133-147. DOI: 10.1002/hep.31750.
- [75] Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1822-1830. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.053.
- [76] Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1109-1116. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.050.
- [77] 中国健康促进基金会脂肪肝防治专项基金专家委员会, 中国医药生物技术协会慢病管理分会. 代谢相关脂肪性肝病健康管理服务包(简版) [J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17(3): 169-179. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20230112-00026.
- [78] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2019, 13(1): 7-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.01.004.
- [79] Zeng J, Fan JG, Francque SM. Therapeutic management of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease [J]. *United European Gastroenterol J*, 2024, 12(2): 177-186. DOI: 10.1002/ueg2.12525.
- [80] Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, et al. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(11): 708-722. DOI: 10.1038/s41575-023-00800

- 4.
- [81] Balakrishnan M, Liu K, Schmitt S, et al. Behavioral weight-loss interventions for patients with NAFLD: A systematic scoping review [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7 (8): e0224. DOI: 10.1097/HC9.000000000000224.
- [82] Chai XN, Zhou BQ, Ning N, et al. Effects of lifestyle intervention on adults with metabolic associated fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1081096. DOI: 10.3389/fendo.2023.1081096.
- [83] Abdallah J, Assaf S, Das A, et al. Effects of anti-inflammatory dietary patterns on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic literature review [J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62 (4): 1563-1578. DOI: 10.1007/s00394-023-03085-0.
- [84] Tsompanaki E, Thanapirom K, Papatheodoridi M, et al. Systematic review and meta-analysis: the role of diet in the development of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21 (6): 1462 - 1474. e24. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.026.
- [85] Henney AE, Gillespie CS, Alam U, et al. Ultra-processed food intake is associated with non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (10): 2266. DOI: 10.3390/nu15102266.
- [86] Haigh L, Kirk C, El Gendy K, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41 (9): 1913-1931. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.037.
- [87] Hadeifi A, Arvanitakis M, Trépo E, et al. Dietary strategies in non-alcoholic fatty liver disease patients: From evidence to daily clinical practice, a systematic review [J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11 (7): 663-689. DOI: 10.1002/ueg2.12443.
- [88] Del Bo C, Perna S, Allehdan S, et al. Does the mediterranean diet have any effect on lipid profile, central obesity and liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) subjects? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (10): 2250. DOI: 10.3390/nu15102250.
- [89] Lange M, Nadkarni D, Martin L, et al. Intermittent fasting improves hepatic end points in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7 (8): e0212. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000212.
- [90] Nam H, Yoo JJ, Cho Y, et al. Effect of exercise-based interventions in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review with meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55 (9): 1178-1186. DOI: 10.1016/j.dld.2022.12.013.
- [91] Ghaffari M, Sadeghiyan S, Faramarzi M, et al. The effect of aerobic exercise on metabolic parameters of patients with non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2023, 63 (1): 178-187. DOI: 10.23736/S0022-4707.22.13801-6.
- [92] Stine JG, DiJoseph K, Pattison Z, et al. Exercise training is associated with treatment response in liver fat content by magnetic resonance imaging independent of clinically significant body weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118 (7): 1204-1213. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002098.
- [93] Yu X, Wang Y, Lai J, et al. Comparative efficacy of exercise training processes in improving nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ir J Med Sci*, 2023, 192 (1): 131-142. DOI: 10.1007/s11845-022-02988-x.
- [94] Chen G, Banini BA, Do A, et al. Exercise does not independently improve histological outcomes in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14 (9): 1811. DOI: 10.3390/genes14091811.
- [95] Houttu V, Bouts J, Vali Y, et al. Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1032164. DOI: 10.3389/fendo.2022.1032164.
- [96] Chen G, Banini B, Do A, et al. The independent effect of exercise on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29 (Suppl): S319-S332. DOI: 10.3350/cmh.2022.0366.
- [97] Zhang X, Goh GB, Chan WK, et al. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (11): 2719-2731. DOI: 10.1111/liv.14638.
- [98] Muftah AA, Banala C, Raasikh T, et al. Telehealth interventions in patients with chronic liver diseases: A systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 78 (1): 179 - 194. DOI: 10.1097/HEP.000000000000265.
- [99] 孙超, 范建高. 移动医疗应用程序干预非酒精性脂肪性肝病患者生活方式的效果 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17 (10): 796-800. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20230615-00374.
- [100] Liao C, Liang X, Zhang X, et al. The effects of GLP-1 receptor agonists on visceral fat and liver ectopic fat in an adult population with or without diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2023, 18 (8): e0289616. DOI: 10.1371/journal.pone.0289616.
- [101] Park MJ, Kim H, Kim MG, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and thiazolidinediones on treating non-alcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29 (3): 693 - 704. DOI: 10.3350/cmh.2022.0330.
- [102] Huang Y, Wang X, Yan C, et al. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (43): e31437. DOI: 10.1097/MD.00000000000031437.
- [103] Raj H, Durgina H, Palui R, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review [J]. *World J Diabetes*, 2019, 10 (2): 114-132. DOI: 10.4239/wjcd.v10.i2.114.
- [104] Jin Z, Yuan Y, Zheng C, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37 (8): 108558. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108558.
- [105] Hameed I, Hayat J, Marsia S, et al. Comparison of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and thiazolidinediones for management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47 (5): 102111. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102111.

- [106] Zafar Y, Rashid AM, Siddiqi AK, et al. Effect of novel glucose lowering agents on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(7):101970. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101970.
- [107] Wang Z, Du H, Zhao Y, et al. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1111430. DOI: 10.3389/fendo.2023.1111430.
- [108] Gu Y, Sun L, He Y, et al. Comparative efficacy of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, pioglitazone and vitamin E for liver histology among patients with nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and pilot network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(3):273-282. DOI: 10.1080/17474124.2023.2172397.
- [109] 中国医药生物技术协会慢病管理分会. 肝硬化合并糖尿病患者血糖管理专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(8):749-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220624-00291.
- [110] Abdallah M, Brown L, Provenza J, et al. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(6):100738. DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100738.
- [111] Dai W, Xu B, Li P, et al. Statins for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Am J Ther*, 2023, 30(1):e17-e25. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001499.
- [112] Ayada I, van Kleef LA, Zhang H, et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study[J]. *EBioMedicine*, 2023, 87:104392. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104392.
- [113] Zeng RW, Yong JN, Tan DJH, et al. Meta-analysis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma with statins, aspirin and metformin[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(6):600-609. DOI: 10.1111/apt.17371.
- [114] Pose E, Napoleone L, Amin A, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1):31-41. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30320-6.
- [115] 徐清扬, 范建高. 肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. *肝脏*, 2022, 27(11):1161-1163. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2022.11.004.
- [116] Ramandi A, George J, Merat S, et al. Polypill protects MAFLD patients from cardiovascular events and mortality: a prospective trial[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(4):882-888. DOI: 10.1007/s12072-023-10542-9.
- [117] Zhang X, Wong GL, Yip TC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2022, 76(2):469-482. DOI: 10.1002/hep.32294.
- [118] Simon TG, Wilechansky RM, Stoyanova S, et al. Aspirin for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Without Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2024, 331(11):920-929. DOI: 10.1001/jama.2024.1215.
- [119] Abdel-Maboud M, Menshawy A, Menshawy E, et al. The efficacy of vitamin E in reducing non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13:1756284820974917. DOI: 10.1177/1756284820974917.
- [120] Vogli S, Naska A, Marinos G, et al. The effect of vitamin E supplementation on serum aminotransferases in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2023, 15(17):3733. DOI: 10.3390/nu15173733.
- [121] Ng CH, Tang ASP, Xiao J, et al. Safety and tolerability of obeticholic acid in chronic liver disease: a pooled analysis of 1878 individuals [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(3):e0005. DOI: 10.1097/HC9.000000000000005.
- [122] Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6):497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.
- [123] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the Pan-PPAR agonist Lanifibranor in NASH [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(17):1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMoa2036205.
- [124] Harrison SA, Frias JP, Neff G, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(12):1080-1093. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00272-8.
- [125] Looma R, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue Pegzofermin in NASH [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(11):998-1008. DOI: 10.1056/NEJMoa2304286.
- [126] Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, et al. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4):888-897. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.013.
- [127] Hartman ML, Sanyal AJ, Looma R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist Tirzepatide on biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6):1352-1355. DOI: 10.2337/dc19-1892.
- [128] Ledford H. First US drug approved for a liver disease surging around the world [J]. *Nature*, 2024, DOI: 10.1038/d41586-024-00747-9.
- [129] Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, et al. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrition*, 2021, 83:111092. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111092.
- [130] Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(21):5235-5249. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235.
- [131] Lin X, Mai M, He T, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16(6):537-545. DOI: 10.1080/17474124.2022.2083605.
- [132] Wang G, Huang Y, Yang H, et al. Impacts of bariatric surgery on

- adverse liver outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg ObesRelat Dis*, 2023, 19(7): 717-726. DOI: 10.1016/j.soard.2022.12.025.
- [133] de Barros F, Cardoso Faleiro Uba PH. Liver transplantation and bariatric surgery: a new surgical reality: a systematic review of the best time for bariatric surgery[J]. *Updates Surg*, 2021, 73(5): 1615-1622. DOI: 10.1007/s13304-021-01106-3.
- [134] Manzano-Nunez R, Rivera-Esteban J, Comas M, et al. Outcomes of patients with severe obesity and cirrhosis with portal hypertension undergoing bariatric surgery: a systematic review[J]. *Obes Surg*, 2023, 33(1): 224-233. DOI: 10.1007/s11695-022-06362-9.
- [135] Younossi ZM, Stepanova M, Al Shabeeb R, et al. The changing epidemiology of adult liver transplantation in the United States in 2013-2022: The dominance of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and alcohol-associated liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 8(1): e0352. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000352.
- [136] Yong JN, Lim WH, Ng CH, et al. Outcomes of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation: An updated meta-analysis and systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(1): 45-54. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.014.
- [137] Tan HC, Shumbayawonda E, Beyer C, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography to evaluate the early effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Biomed Imaging*, 2023, 2023: 4228321. DOI: 10.1155/2023/4228321.
- [138] Semmler G, Yang Z, Fritz L, et al. Dynamics in liver stiffness measurements predict outcomes in advanced chronic liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(4): 1041-1052. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.030.
- [139] Lee SW, Huang DQ, Bettencourt R, et al. Low liver fat in non-alcoholic steatohepatitis-related significant fibrosis and cirrhosis is associated with hepatocellular carcinoma, decompensation and mortality[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(1): 80-88. DOI: 10.1111/apt.17783.
- [140] Lin H, Lee HW, Yip TC, et al. Vibration-controlled transient elastography scores to predict liver-related events in steatotic liver disease[J]. *JAMA*, 2024, e241447. DOI: 10.1001/jama.2024.1447.
- [141] Shi YW, Fan JG. Surveillance of the progression and assessment of treatment endpoints for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(Suppl): S228-S243. DOI: 10.3350/cmh.2022.0401.
- [142] Huang R, Fan JG, Shi JP, et al. Health-related quality of life in Chinese population with non-alcoholic fatty liver disease: a national multicenter survey[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2021, 19(1): 140. DOI: 10.1186/s12955-021-01778-w.
- [143] Sun C, Fan JG. Editorial: changes of health-related quality of life associated with liver disease severity and its improvement after treatment in NAFLD[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(2): 257-258. DOI: 10.1111/apt.17318.
- [144] Chang XJ, Shi YW, Wang J, et al. Influence of weight management on the prognosis of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients during antiviral treatment[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(5): 416-425. DOI: 10.1016/j.hbpd.2021.06.009.
- [145] Liu H, Qi J, Yang J, et al. Burden of liver complications related to non-alcoholic fatty liver disease in China from 2005 to 2019: Observations from the Global Burden of Disease Study, 2019[J]. *Diabetes ObesMetab*, 2023, 25 Suppl 1: 43-52. DOI: 10.1111/dom.15010.
- [146] Yip TC, Fan JG, Wong VW. China's fatty liver crisis: A looming public health emergency[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(4): 825-827. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.008.
- [147] Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 60-78. DOI: 10.1038/s41575-021-00523-4.
- [148] Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, et al. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3): 618-634. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.035.
- [149] Sarin SK, Eslam M, Fan JG, et al. MAFLD, patient-centred care, and APASL[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(5): 1032-1034. DOI: 10.1007/s12072-022-10408-6.
- [150] Marchesini G, Vettor R, Pinzani M. MASLD emerging from the fog of fatty liver[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2): 178-180. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.10.011.
- [151] Lonardo A, Brill F, Caldwell SH, et al. Researchers call for more flexible editorial conduct rather than abruptly adopting only the new MASLD nomenclature[J]. *J Hepatol*, 2024, S0168-8278(24)00054-0. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.012.
- [152] Zeng J, Jin Q, Yang J, et al. Prevalence and incidence of MAFLD and associated anthropometric parameters among prepubertal children of the Shanghai Birth Cohort[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(6): 1416-1428. DOI: 10.1007/s12072-023-10574-1.

该文是“代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)”的二次发表(全文)。

(收稿:2024-05-07)

(本文编辑:陈从新)