

本文引用: 黎翔, 陈弋, 刘霞, 等. 非酒精性脂肪性肝病国内外诊疗指南的区别及治疗展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(4): 347-354. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.04.010.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-04-0347-08

· 文献综述 ·

## 非酒精性脂肪性肝病国内外诊疗指南的区别及治疗展望

黎翔, 陈弋, 刘霞, 孙旻

海军军医大学药学院, 上海市 200433

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的、肝脏脂肪过度堆积的代谢应激性肝脏损伤。据估计,目前世界上25%的人口被诊断患有NAFLD,对社会经济发展和人们的健康水平造成巨大影响。基于不同地区的生活习俗和人群基因差异,NAFLD在各国/地区的流行率不同,并且在NAFLD诊断标准和治疗方案上各国/地区诊疗指南给出的推荐也存在一定差异。该综述旨在对比国内外最新指南在NAFLD诊断与治疗方面的异同点,汇总最新诊疗手段研究进展,以期对NAFLD的临床诊疗提供借鉴。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪肝病; 诊疗指南; 药物治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Differences in the diagnosis and treatment guidelines at home and abroad for non-alcoholic fatty liver disease and treatment prospects

LI Xiang, CHEN Yi, LIU Xia, SUN Yang

College of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a metabolic stress-induced liver injury, is characterized by excessive accumulation of fat in the liver, which is closely related to insulin resistance and genetic susceptibility. It is estimated that 25% of the world's population are currently diagnosed with NAFLD, which has a huge impact on socioeconomic development and people's health. The prevalence of NAFLD in different countries/regions is different based on the living customs and population genetic differences in different regions, and there are also certain differences in the diagnostic criteria and treatment plans of NAFLD in the recommendations given by the national/regional diagnosis and treatment guidelines. This article aims to compare the latest domestic and international guidelines on the diagnosis and treatment of NAFLD, as well as summarise the latest research advances in the treatment of NAFLD, in order to provide recommendations for the clinical management of NAFLD.

[KEY WORDS] non-alcoholic fatty liver disease; metabolic associated fatty liver disease; diagnosis and treatment guidelines; medical treatment

在当今社会,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)的患病率逐年上升,全球约20亿人受到影响,已成为全球第一大慢性肝病,与肝硬化、肝细胞癌及肝衰竭密切相关。随着对疾病机制的深入了解,NAFLD一词已不能准确概括该病的发病机制以及各种病程,因此在2020年有学者提出用代谢相关脂肪肝病(metabolic associated fatty liver disease,MAFLD)作为新命名代替

NAFLD<sup>[1]</sup>,并受到广泛认可。值得注意的是,在2023年6月的EASL大会上,NAFLD已正式更名为MAFLD。相较于NAFLD命名中“非酒精性”和“排除病毒性肝炎”等排他性诊断,MAFLD则给出了肯定性诊断标准,即存在肝脏脂肪变性,同时存在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)或超重/肥胖或7种代谢风险因素中的至少两种,包括腰围、血压、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、糖尿病前期、

[收稿日期] 2023-05-03

[修回日期] 2023-07-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82073907);上海市“科技创新行动计划”项目(20ZR1470100、20S11902700)

[作者简介] 黎翔,硕士研究生,主要研究方向为药理学,E-mail:15207495713@163.com。通信作者孙旻,副教授,硕士研究生导师,主要研究方向为药理学,E-mail:DawnySun@126.com。

HOMA-IR、高敏 C 反应蛋白,更着重于反映疾病致病机制(代谢紊乱)<sup>[2]</sup>。

## 1 NAFLD 流行病学调查

据估计,全球 NAFLD 总体患病率约为 32.4%<sup>[3]</sup>。亚洲 NAFLD 的患病率约为 34%,其中日本 NAFLD 的患病率最低,为 22.3%,印度尼西亚 NAFLD 的患病率最高,为 51.0%,而中国 NAFLD 的患病率为 29.4%<sup>[4]</sup>。考虑到我国经济保持着稳步向好的发展态势,居民生活水平的不断提高,可以预见到 NAFLD 疾病负担也将飞速增长。根据预测,到 2030 年,我国将成为 NAFLD 发病率增速最快的国家<sup>[5]</sup>。

## 2 NAFLD 的诊断标准与手段

NAFLD 疾病谱主要包括非酒精性脂肪肝(non-

alcoholic fatty liver, NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),严重肝损伤者可发展为肝硬化,甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),但后两者通常不包含在 NAFLD 相关诊疗指南内。指南中关于 NAFLD 的诊断主要集中在 NAFL、NASH 和肝纤维化上。目前,国内外众多指南就 NAFLD 的临床初步诊断基本达成共识,即排除过量饮酒和药物等可能导致肝脏脂肪性病变的因素,并且存在肝脏脂肪性病变的影像学或组织学依据,但在细节处又有所不同。

### 2.1 排除诊断

各国指南对“过量饮酒史”的界定存在较大差异,我国对饮酒量的设定更为严格(表 1)。考虑到与低乙醇摄入量相关的两种基因突变(ALDH2-rs671 G>A 和 ADH1B-rs1229984 G>A)在中国和东亚人群中很常见<sup>[6]</sup>,我国将饮酒量设定降低这一举措更加合理。

表 1. 各国/地区饮酒量设定

Table 1. Setting of alcohol consumption levels by country/region

国家/地区指南	饮酒量
AASLD <sup>[7]</sup>	男性<294 g/周,女性<196 g/周
EASL-EASD-EASO <sup>[8]</sup> 、AISF-SID-SIO <sup>[9]</sup> 、KASL <sup>[10]</sup> 、JSH <sup>[11]</sup>	男性<210 g/周,女性<140 g/周
中华医学会 <sup>[12]</sup>	男性<140 g/周,女性<70 g/周

### 2.2 肝组织活检病理检查

临床实践中对于成人 NAFLD 的组织学评分系统主要有 NAFLD 活动度积分(NAFLD activity score, NAS)<sup>[13]</sup>和 SAF 评分<sup>[14-15]</sup>(表 2)。美国 NASH 临床研究网络病理委员会开发并验证的 NAS 评分系统适用于评估疾病的严重程度,总分为 8 分,其中脂肪堆积 0~3 分,肝脏小叶炎症 0~3 分,肝细胞气球样病变 0~2 分,NAS<3 分可排除 NASH,NAS>4 分则可诊断 NASH,介于两者之间者为 NASH 可能<sup>[13]</sup>。欧洲 EASL-EASD-EASO 指南推荐将 SAF 用于 NASH 严重程度分级<sup>[8]</sup>,SAF 评分包括脂肪变性、活动度和纤维化三个方面,其中活动度评分能够区分 NASH,因为所有的 NASH 患者的活动度评分(A)≥2<sup>[14-15]</sup>。NAS 评分多用于临床研究,而 SAF 评分考虑到了纤维化对脂肪肝患者预后的影响,能够更好地评估脂肪肝患者的预后情况,更适用于临床的 NASH 诊断<sup>[16]</sup>。

### 2.3 非侵入性检测

目前肝活检仍是公认的认识 NAFLD 患者是否

存在脂肪性肝炎或者肝纤维化的最可靠方法,但受限于肝活检的成本、取样误差以及手术风险,并不推荐用于 NAFLD 的首选诊断方法。因此,非侵入性检测对于 NAFLD,尤其是 NAFLD 的初步诊断尤为重要,常用检测手段主要有影像学检测和血清学检测两大类。

2.3.1 脂肪肝变的非侵入性检测 我国指南指出,常规的上腹部影像学检查可以提供脂肪肝等疾病诊断的有用信息。国外指南对影像学检测的推荐与我国大体相同,但对于血清学检测的推荐存在一定差异。美国 AASLD 指南指出可以通过 MR 成像量化脂肪变性程度,其次由于 CK-18 可反映肝细胞死亡水平,该指南提出将 CK-18 作为 NAFLD 患者脂肪性存在的新型生物标志物<sup>[7]</sup>。但由于在我国未建立相应的诊断阈值,尚未得到临床应用<sup>[17]</sup>。欧洲 EASL-EASD-EASO 指南考虑到检测的经济成本,建议将超声检测列为影像学检测的一线诊断方法,如出现大型流行病学筛查研究等不适宜应用超声检测的时候,可将血清生物标志物和评分作为诊断

脂肪变性的可接受替代方法<sup>[8]</sup>。此外,该联合指南还指出肝脏脂肪的定量评估只能通过核磁共振氢谱获得,但鉴于其成本,并不推荐临床应用<sup>[8]</sup>。在评估患者的脂肪变性水平方面,韩国 KASL 指南推荐使用放射学检查(如腹部超声、受控衰减参数、核磁共振氢谱、磁共振质子密度脂肪分数)结合血清学检查进行综合评估<sup>[10]</sup>。

**2.3.2 肝纤维化的非侵入性检测** 肝纤维化是唯一准确预测肝脏不良结局的肝病理学改变,对诊断显著肝纤维化和肝硬化的预后判断具有重要价值。对于 NAFLD 晚期纤维化,非侵入性检测常常是作为临床辅助决策工具,如进行 NAFLD 纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)、FIB-4 评分、天冬氨酸氨基转移酶/谷丙转氨酶水平、影像学技术[振动控制瞬时弹性成像(vibration-controlled transient elastography, VCTE)、磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)]等。

我国指南指出,NFS 评分的诊断效率可能最高<sup>[12]</sup>。美国 AASLD 指南、日本 JSH 指南通过比较各种肝纤维化血清标志物、影像学技术、肝脏组织学研究等诊断方法的优劣结合诊断成本<sup>[7,11]</sup>,得出

NFS 与 FIB-4 优于其他指标,应作为排除晚期纤维化的一线方法使用。值得注意的是,年龄是计算 FIB-4 因素之一,对于老年患者 FIB-4 评分不一定能真实反映肝脏硬度与纤维化等级<sup>[11]</sup>。此外,研究发现 MRE 在检测每个阶段的纤维化方面在统计学上具有显著高于 VCTE 的诊断准确性<sup>[18]</sup>,而意大利 AISF-SID-SIO 指南认为 MRE 是评估肝纤维化最准确的无创方法<sup>[9]</sup>。意大利 AISF-SID-SIO 指南、韩国 KASL 指南、欧洲指南均提出将 FIB-4 评分、NFS 评分与瞬时弹性成像的肝脏硬度测量(liver stiffness measurement, LSM)结合使用提高识别晚期纤维化的准确性,以避免大量的诊断性肝活检<sup>[8-10]</sup>。在对纤维化的综合诊断方面,日本 JSH 指南提出的诊断方法比其他指南更加全面且细致,首先对于 FIB-4 指数<1.4 或 NFS 指数<-1.455 的晚期纤维化低风险患者不需要进行进一步的评估,对于中度风险(FIB-4=1.3~3.25 或 NFS=-1.455~0.672)或高风险(FIB-4>3.25 或 NFS>0.672)的患者,应通过 VCTE 测量肝脏硬度<sup>[11]</sup>。欧洲 EASL-EASD-EASO 指南、我国指南均建议对于疾病进展较快的高风险的 NASH 患者,应包括至少 5 年随访监测后重复肝活检<sup>[8,12,17]</sup>。

表 2. NAS 评分与 SAF 评分细则  
Table 2. Detailed rules for NAS score and SAF score

NAS 评分			SAF 评分		
组织学特征	评分	诊断标准	组织学特征	评分	诊断标准
脂肪变性(低倍镜)	0	<5%	脂肪变性	0	<5%
	1	5%~33%		1	5%~33%
	2	34%~36%		2	34%~66%
	3	>66%		3	>66%
肝细胞气球样变性	0	无	小叶内炎症(20倍镜计数坏死灶)	0	无
	1	少量		1	≤2个
				2	>2个
小叶炎症	0	无	肝细胞气球样变	0	无
				1	成簇胞质淡染圆形细胞,大小同正常肝细胞
				2	在成簇淡染细胞中出现一个及以上气球样变肝细胞,至少2个肝细胞大小
小叶炎症	0	无	纤维化评分	0	无
				1	<2点灶坏死/20倍镜视野
				2	2~4点灶坏死/20倍镜视野
				3	>4点灶坏死/20倍镜视野
NAS 总分	0~8		SAF 总分	0~10	

### 3 NAFLD 的治疗

对于大多数 NAFL 患者,治疗的首要目标为减重和改善胰岛素抵抗,预防和治疗代谢综合征、2 型糖尿病及其相关并发症,从而改善患者生活质量并延长寿命;其次为减少肝脂肪沉积,避免疾病进一步进展为 NASH。对于 NASH 和肝纤维化患者还需阻止肝病进展,从而减少肝硬化、HCC 及其并发症的发生<sup>[19]</sup>。目前 NAFLD 的治疗主要包括生活方式干预、药物治疗及外科手术治疗。

#### 3.1 生活方式的干预

生活方式干预是各国/地区指南推荐的一线治疗方案,主要通过干预生活方式,减轻患者的体质量,进而改善患者的组织病理特征。一项荟萃分析显示,减重 5% 可改善脂肪变性,减重 7% 可改善 NASH 组织学评分,而在减重 10% 及以上的患者中有 45% 的患者纤维化水平明显改善,90% 的患者脂肪肝炎症水平明显消退<sup>[20]</sup>。一项研究表明,即使在体质量没有显著减轻的患者中,调整生活方式也会带来 NAFLD 标志物的改善<sup>[21]</sup>。

生活方式干预可分为饮食干预和运动干预。结合各国指南给出的运动和饮食建议,建议采用地中海饮食模式结合每周至少三次的中等强度运动,可以获得较好的减重获益<sup>[7,9-11,22-24]</sup>。

#### 3.2 药物治疗

对于采取生活方式干预无效的患者,考虑采用药物治疗来减轻相关症状。由于 NAFLD 发病机制的复杂性,截止现在尚无公认的专门针对 NAFLD 的治疗药物批准上市,目前对于 NAFLD 的药物治疗目的还是以治疗 NAFLD 并发症、改善相关症状为主。因此,对于何时开始药物治疗,各国的推荐建议存在较大差异。我国指南推荐,对于 3~6 个月生活方式干预未能达到有效减重和控制代谢危险因素的 NAFLD 患者,建议依据相关指南和专家共识服用一种或多种药物以治疗肥胖症、高血压、T2DM、血脂紊乱、痛风等并发症<sup>[12]</sup>。而意大利 AISF-SID-SIO 指南则认为,只有肝纤维化分级达到二级以上,才需要采用药物治疗<sup>[9]</sup>。欧洲 EASL-EASD-EASO 指南推荐进行性 NASH、伴有纤维化进展风险增加或具有高坏死性炎症活动的活动性 NASH 进行药物治疗<sup>[19]</sup>。

NAFLD 药物治疗主要是以改善 NAFLD 的相关症状为目的,如治疗相关代谢或心血管疾病、肝脏损伤等,因此各国指南推荐的药物也主要集中在这两方面:一类为治疗并发代谢或心血管疾病的药

物,如胰岛素增敏剂(吡格列酮)、二甲双胍、胰高糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 激动剂(利拉鲁肽)、降脂药(他汀类)等;另一类为保肝护肝药物,如抗氧化剂(维生素 E)、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)等。此外,还有多种新药在研发中,因尚未获得足够的临床证据证明对 NAFLD 有效,暂未推荐使用<sup>[19]</sup>(表 3)。

##### 3.2.1 降糖药

3.2.1.1 胰岛素增敏剂 目前在市的胰岛素增敏剂主要是噻唑烷二酮类化合物,属于过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 激动药,可增加靶细胞对胰岛素的敏感性,降低血糖和游离脂肪酸的水平。吡格列酮改善患者肝脏、肌肉和脂肪组织中的胰岛素抵抗,并通过减轻肝线粒体氧化功能障碍来减少肝脏中的脂肪量和肝细胞损伤<sup>[26-27]</sup>。在一项针对 NASH 患者的三期临床药物实验中,相较于安慰剂,吡格列酮改善了除纤维化外的所有肝脏组织学病变特征<sup>[28]</sup>。但此类药物易导致患者体质量增加<sup>[29]</sup>,因此中国、日本 JSH、意大利 AISF-SID-SIO、亚太 APASL 和欧洲 EASL-EASD-EASO 指南推荐用于合并 T2DM 的 NASH 患者<sup>[8-9,11-12,25]</sup>,美国 AASLD 指南、韩国 KASL 指南仅推荐将吡格列酮作为经肝活检证实的 NASH 患者<sup>[7,10]</sup>。

3.2.1.2 二甲双胍 二甲双胍能通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 发挥降糖作用,并能增加胰岛素敏感性,还可抑制脂肪堆积和降低肿瘤坏死因子  $\alpha$  的表达<sup>[30]</sup>。但根据两项已发表的荟萃分析的结果显示,二甲双胍治疗并未改善 NAFLD/NASH 患者的肝脏组织学病变<sup>[31-32]</sup>。我国指南推荐二甲双胍用于治疗合并 T2DM 的 NAFLD 患者<sup>[12]</sup>,韩国 KASL 指南也推荐二甲双胍作为糖尿病合并 NAFLD 患者一线治疗药物<sup>[10]</sup>,而美国 AASLD、日本 JSH、意大利 AISF-SID-SIO 和欧洲 EASL-EASD-EASO 指南并不推荐二甲双胍用于治疗成年患者的 NASH<sup>[7-9,11]</sup>。

3.2.1.3 胰高糖素样肽 1 受体激动剂 GLP-1 受体激动剂主要通过激活 GLP-1 受体,以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌,增加葡萄糖摄取,抑制肝脏葡萄糖的生成而发挥降糖作用,进而改善胰岛功能,并可抑制胃排空,抑制食欲,降低患者体质量。鉴于利拉鲁肽具备的降糖和减重的作用,我国指南推荐利拉鲁肽用于肥胖的 T2DM 患者<sup>[12]</sup>,但其治疗计划常因频繁的胃肠道不良反应(如腹泻、便秘和食欲不振)而中断。因

此在现阶段,美国 AASLD 和亚太 APASL 指南认为尚无足够证据推荐利拉鲁肽用作临床治疗 NASH 的首选药物<sup>[7,25]</sup>。同类上市药物还有司美格鲁肽,近期发表的 NASH 和代偿性肝硬化患者上临床 II 期研究显示,司美格鲁肽虽可改善肝酶、肝脂肪变性、体质量、糖尿病以及甘油三酯和极低密度脂蛋白胆固醇等血脂指标,但并没有显著改善纤维化或使 NASH 缓解<sup>[33]</sup>。

**3.2.2 降脂药** 由于心血管疾病是 NAFLD 患者最常见的死亡原因,因此改变其危险因素非常重要。他汀类药物可竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,降低胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇,治疗动脉粥样硬化。作为临床上冠心病预防和治疗的最有效药物,包括我国在内的多国指南推荐使用他汀类药物用于 NAFLD/NASH 患者血脂紊乱的治疗<sup>[7-8,10,12,25]</sup>,日本 JSH 指南则推荐伴有高胆固醇血症的 NAFLD 患者使用<sup>[11]</sup>。此外,有报道称他汀类药物还具有抗肝纤维化和降低门静脉压力的作用<sup>[34]</sup>。

**3.2.3 UDCA** UDCA 作为一种无毒性的亲水胆酸能竞争性地抑制内源性胆酸在回肠的吸收,促进胆汁酸代谢。有研究报道称 UDCA 可改善经肝活检证实的 NASH 患者的丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)、胰岛素抵抗以及肝纤维化水平<sup>[35]</sup>,但两项大型随机对照试验却发现在肝活检证实的 NASH 患者中,UDCA(包括大剂量的应用)并未发现明显的组织学改善效果<sup>[36-37]</sup>。因此,美国

AASLD、日本 JSH、韩国 KASL 等指南均不推荐 UDCA 用于治疗 NAFLD<sup>[7-11]</sup>。而我国指南仅推荐将 UDCA 作为保肝药物辅助治疗 NASH,特别是合并肝纤维化患者<sup>[12]</sup>。

**3.2.4 维生素 E** 氧化应激被认为是 NASH 患者肝细胞损伤和疾病进展的关键机制,而维生素 E 作为一种抗氧化剂可通过降低细胞的氧化应激反应改善肝脏的炎症水平。一项研究显示,给予 96 周的高剂量维生素 E(800 IU/d),NASH 患者肝脏组织学有显著改善<sup>[28]</sup>。但长期使用会增加患者罹患前列腺癌和出血性中风的风险。意大利 AISF-SID-SIO、美国 AASLD、韩国 KASL 及日本 JSH 指南均推荐使用维生素 E 改善 NASH 和纤维化,但在使用前应与每位患者讨论风险和益处<sup>[7,9-11]</sup>。而由于 800 IU/d 剂量超过我国药典规定,故开展了一项 450 IU/d(300 mg/d)维生素 E 治疗 NASH 的随机双盲安慰剂对照多中心临床试验,目前该试验已完成,但结果尚未发布<sup>[17]</sup>。

**3.3 手术治疗**

NAFLD 的手术治疗根据其目的不同可大致分为两部分:减重手术和肝移植手术。总体来讲,两种手术治疗都会为 NAFLD 患者带来一定的获益,但由于手术风险等因素,并未得到各国/地区的普遍推荐。不过韩国 KASL 和美国 AASLD 指南则建议对药物治疗和生活方式改变无反应的合并肥胖的 NASH 患者可考虑进行减重手术,但指出对于肝硬化患者不推荐通过减重手术治疗<sup>[7,10]</sup>。

表 3. 各国指南推荐的治疗药物

Table 3. Recommended therapeutic drugs by country guidelines

药物	类型	欧洲 EASL-EASD-EASO <sup>[19]</sup>	意大利 AISF-SID-SIO <sup>[9]</sup>	美国 AASLD <sup>[7]</sup>	亚太 APASL <sup>[25]</sup>	韩国 KASL <sup>[10]</sup>	日本 JSH <sup>[11]</sup>	中华医学会 <sup>[12]</sup>
吡格列酮	胰岛素增敏剂	合并 T2DM 的 NASH 患者	合并 T2DM 的 NASH 患者	经活检证实为 NASH	合并 T2DM 的 NASH 患者	经活检证实为 NASH	合并 T2DM 的 NASH 患者	合并 T2DM 的 NASH 患者
二甲双胍	—	尚未有充足证据	不推荐使用	不推荐使用	—	作为 NAFLD 合并糖尿病的一线治疗药物	不推荐使用	建议用于 NAFLD 患者 T2DM 的预防和治疗
利拉鲁肽	GLP-1 激动剂	—	—	尚未有充足证据	尚未有充足证据	—	—	用于肥胖的 T2DM 患者的治疗
他汀类	降脂药物	伴有高脂血症的患者	—	伴有高脂血症的患者	伴有高脂血症的患者	伴有高脂血症的患者	伴有高胆固醇血症的患者	伴有高脂血症的患者
维生素 E	抗氧化剂	尚无充足证据	推荐 NASH 患者使用	经肝活检证实 NASH 的非糖尿病患者	尚未有充足证据	经肝活检证实 NASH 的非糖尿病患者	推荐 NASH 患者使用	尚无充足证据
UDCA	—	—	不推荐使用	不推荐使用	—	—	不推荐使用	尚无充足证据

注:—表示数据未获得。

#### 4 总结与展望

随着肥胖和代谢综合征的流行,NAFLD 已然成为全球肝病和代谢领域的新挑战,对人类健康和经济发展带来了严重威胁。但由于发病机制的复杂性和诱因的多样性,制约了 NAFLD 预防、诊断、治疗手段的发展。

目前,对于 NAFLD 的首选治疗方案仍是生活方式干预,主流推荐是通过采用“地中海饮食”模式加上每周至少三次以上的中强度运动,有望改善患者的肝脏组织学状况。但由于中西饮食习惯差异,“地中海饮食”模式在中国的推行面临着实际困难。近年来,国内学者提出了“传统江南饮食模式”概念,并在 2021 年《中国居民膳食指南科学研究报告》中首次进行了推荐。在糖尿病前期患者的随机对照临床试验证实,“传统江南饮食模式”有助于糖尿病、肥胖的防控,其效果不亚于“地中海饮食”<sup>[38]</sup>。该饮食模式更符合中国人的饮食习惯,未来有望拓展应用于 NAFLD 的预防和治疗。

然而,如前文所述,大多数患者难以坚持有效的饮食和运动干预,并且在放松控制后极易反弹。而手术治疗的风险极大,收益尚未明确。因此,药物治疗被寄予厚望,但目前用于治疗 NAFLD 的药物主要是治疗代谢及心血管并发症的药物和保肝药物,对于治疗 NAFLD 本身的效果仍需大规模临床试验进一步验证,各国对于用这些药物治疗 NAFLD 的意见也不统一。

与巨大的市场空白形成鲜明对比的是,目前尚无公认的专门针对 NAFLD 的治疗药物批准上市。尽管有多个 NAFLD 治疗药物在研究,还没有一个药物的目标响应率超过 50%。目前处于 III 期临床试验的比较有前景的主要有以下几个药物: Lanifibranor(pan-PPAR 激动剂)、Resmetirom(THR $\beta$  激动剂)、Aramchol(SCD1 抑制剂)、司美格鲁肽(GLP-1R 激动剂)、达格列净(SGLT2 抑制剂)<sup>[38]</sup>。Aramchol、Lanifibranor 与 Resmetirom 同样作为全新药物,仍需扩大样本量来验证其安全性和有效性。而司美格鲁肽和达格列净作为已批准上市的糖尿病治疗药物,安全性已得到了较多的评价,有望拓展 NAFLD 适应证。随着对 NAFLD 研究的深入,仍不断有新靶点和新药物被发现,相信未来药物治疗将在 NAFLD 指南中占有一席之地。

#### [参考文献]

- [1] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [2] GOFTON C, UPENDRAN Y, ZHENG M H, et al. MAFLD: how is it different from NAFLD? [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(Suppl): S17-S31.
- [3] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861.
- [4] YIP T C F, LEE H W, CHAN W K, et al. Asian perspective on NAFLD-associated HCC[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 726-734.
- [5] ESTES C, ANSTEE Q M, ARIAS-LOSTE M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904.
- [6] IM P K, YANG L, KARTSONAKI C, et al. Alcohol metabolism genes and risks of site-specific cancers in Chinese adults: an 11-year prospective study [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(10): 1627-1639.
- [7] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- [8] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Obes Facts*, 2016, 9(2): 65-90.
- [9] Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO), Members of the guidelines panel, et al. 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]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(1): 1-16.
- [10] 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.
- [11] TOKUSHIGE K, IKEJIMA K, ONO M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(11): 951-963.

- [12] 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]. 传染病信息, 2018, 31(5): 393-402, 420.
- Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group of the Hepatology Branch of the Chinese Medical Association, Expert Committee on Fatty Liver Disease of the Chinese Medical Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease; a 2018 update[J]. Infect Dis Inf, 2018, 31(5): 393-402, 420.
- [13] KLEINER D E, BRUNT E M, VAN NATTA M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1313-1321.
- [14] Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2014, 60(2): 565-575.
- [15] BEDOSSA P, POITOU C, VEYRIE N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients[J]. Hepatology, 2012, 56(5): 1751-1759.
- [16] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(7): 549-554.
- Endocrinology Branch of the Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders (second edition)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2018, 34(7): 549-554.
- [17] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组, 等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019 年修订版)[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(23): 3728-3732.
- Liver Disease Professional Committee of China Research Hospital Association, Expert Committee on Fatty Liver Disease of the Chinese Medical Association, Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group of the Hepatology Branch of the Chinese Medical Association, et al. Expert recommendations for the diagnosis and management of fatty liver diseases in China (update 2019) [J]. J Mod Med Health, 2019, 35(23): 3728-3732.
- [18] IMAJO K, KESSOKU T, HONDA Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography [J]. Gastroenterology, 2016, 150(3): 626-637.
- [19] WONG V W S, CHAN W K, CHITTURI S, et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1): 70-85.
- [20] MUSSO G, CASSADER M, ROSINA F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and Meta-analysis of randomised trials [J]. Diabetologia, 2012, 55(4): 885-904.
- [21] UTZ-MELERE M, TARGA-FERREIRA C, LESSA-HORTA B, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: lifestyle change-a systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2018, 17(3): 345-354.
- [22] 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.
- Spleen and Stomach Disease Branch of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in traditional Chinese medicine (grassroots doctor edition) [J]. Chin J Integr Tradit Western Med Liver Dis, 2019, 29(5): 483-486.
- [23] PLAUTH M, BERNAL W, DASARATHY S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 485-521.
- [24] BISCHOFF S C, BERNAL W, DASARATHY S, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2020, 39(12): 3533-3562.
- [25] 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.
- [26] BRIL F, KALAVALAPALLI S, CLARK V C, et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(4): 558-566.
- [27] KALAVALAPALLI S, BRIL F, KOELMEL J P, et al. Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(2): E163-E173.
- [28] SANYAL A J, CHALASANI N, KOWDLEY K V, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(18): 1675-1685.
- [29] MAHADY S E, WEBSTER A C, WALKER S, et al. The

- role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis-a systematic review and Meta analysis [J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1383-1390.
- [30] LIN H Z, YANG S Q, CHUCKAREE C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice [J]. *Nat Med*, 2000, 6(9): 998-1003.
- [31] LI Y, LIU L, WANG B, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(1): 57-64.
- [32] MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M, et al. A Meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 79-104.
- [33] LOOMBA R, ABDELMALEK M F, ARMSTRONG M J, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 511-522.
- [34] 陈梦绮, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病相关心血管疾病的发病机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(6): 461-465.
- CHEN M Q, FAN J G. Pathogenesis of cardiovascular disease associated with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 461-465.
- [35] RATZIU V, DE LEDINGHEN V, OBERTI F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 1011-1019.
- [36] LEUSCHNER U F H, LINDENTHAL B, HERRMANN G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 472-479.
- [37] LINDOR K D, KOWDLEY K V, HEATHCOTE E J, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 770-778.
- [38] PAIS R, BARRITT A S 4TH, CALMUS Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6): 1245-1257.
- (此文编辑 文玉珊)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 作者声明

发表在《中国动脉硬化杂志》第32卷第3期由赵德轩等作者撰写的《血浆 ApoB/ApoA1 比值和 D-二聚体水平的列线图模型对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行 PCI 术后左心室血栓形成的预测价值》一文,属于 2021 年度阜阳师范大学横向医学专项培育项目(2021HXYXZX11)资助。