

引用本文:杜重锦,张晓慧,孔烁,等.从非酒精性脂肪性肝病到代谢相关脂肪性肝疾病[J].安徽医药,2024,28(5): 1039-1043.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.05.040.



◇ 专论 ◇

从非酒精性脂肪性肝病到代谢相关脂肪性肝疾病

杜重锦¹, 张晓慧², 孔烁¹, 李思源¹, 戚丽³

作者单位:¹潍坊医学院附属医院(临床医学院), 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053;

²潍坊医学院附属医院感染性疾病科, 山东 潍坊 261041;

³潍坊医学院传染病教研室, 山东 潍坊 261053

通信作者:戚丽,女,副教授,硕士生导师,研究方向为各种肝脏疾病,Email:qili1104@Hotmail.com

摘要 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率逐年上升,世界对该疾病的认识也逐渐深入。多年来,在该领域不断的探索中发现术语NAFLD的局限性,因此国际多名专家经过多年讨论,最终联手提出了新术语“代谢相关脂肪性肝疾病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”,然而这一术语在过去几年饱受争议。从NAFLD到MAFLD,给科研及临床工作带来的影响是不容置疑的。因此,该文简要总结了现有的研究结论,通过多方面对比NAFLD和MAFLD,加深临床医师对MAFLD的认识。

关键词 营养和代谢性疾病; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝疾病; 研究进展; 定义; 治疗

From non-alcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease

DU Chongjin¹, ZHANG Xiaohui², KONG Shuo¹, LI Siyuan¹, QI Li³

Author Affiliations:¹Affiliated Hospital of Weifang Medical University (School of Clinical Medicine), Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;²Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261041, China;³Department of Infectious Diseases, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

Abstract The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing year by year, and the world's understanding of the disease has gradually deepened. Over the years, the limitation of the term NAFLD has been found during the continuous exploration of the disease, so a number of international experts have finally joined forces to propose the new term "metabolism associated fatty liver disease (MAFLD)" after many years of discussion, however this term has been controversial over the past few years. The impact from NAFLD to MAFLD on scientific research and clinical work is beyond question. Therefore, this paper briefly summarized the existing research conclusions, and made a variety of comparisons between NAFLD and MAFLD to deepen clinicians' understanding of MAFLD.

Keywords Nutritional and metabolic diseases; Non-alcoholic fatty liver disease; Metabolic associated fatty liver disease; Research advances; Definition; Controversy

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前最常见的慢性肝病,至少影响全球四分之一的成年人口,同时也是世界范围内肝脏相关疾病发病与死亡的首要病因^[1]。随着对NAFLD发病机制的研究不断深入,专家们认为NAFLD并不能反映我们目前对这种疾病的理解,因此提出了将“代谢相关脂肪性肝疾病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”定为疾病的新命名。虽然目前对MAFLD的了解并不全面,但不可忽视对该疾病诊断。如果MAFLD病人未得到充分治疗,每5~10例中就有1例会随着时间的推移而发展为肝纤维化、肝硬化、肝功能衰竭甚至是肝癌^[2]。更严重的是,MAFLD病人不仅表现为肝脏本

身的疾病,而且患肝外并发症的风险也会明显增加,包括心脑血管疾病、肿瘤、代谢性肾病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、骨质疏松症、银屑病、结直肠癌等疾病^[3-6]。

MAFLD对个人的影响是多方面的,因此加深对MAFLD的了解是十分必要的。我们主要目的是通过对比NAFLD人群和MAFLD人群的临床特征发现MAFLD的优点,推进MAFLD在临床的使用。

1 “政权”的更替—从NAFLD到MAFLD

1.1 NAFLD的衰落 1836年,Addison首次描述了脂肪肝。1885年,Bartholow报道了肥胖与脂肪肝之间的潜在关联。1980年,Ludwig等首次提出使用“非酒精性脂肪性肝炎(NASH)”这一术语去描述与

酒精摄入无关而与肥胖密切相关的肝脏疾病。1986年, Schaffner 等将 NASH 的疾病谱拓展为包括单纯性脂肪肝的非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)。1999 年 Cortez-Pinto 等明确指出 NAFLD 与代谢综合征的相关表现密切相关。近年来, 由于国内外有关 NAFLD 诊疗和管理的临床研究不断取得进展, 故多次修改指南, 最终形成目前关于 NAFLD 的最新定义。

NAFLD 定义如下^[7]: 肝脏影像学或病理学改变符合脂肪性肝病的诊断标准, 且在过去 12 个月内无饮酒史或每周饮用乙醇(酒精)量男性 < 210 g, 女性 < 140 g, 除外应用乙胺碘呋酮、甲氨蝶呤、他莫昔芬、糖皮质激素等药物, 并排除基因 3 型丙型肝炎病毒感染、肝豆状核变性、自身免疫性肝炎、全胃肠外营养、 β 脂蛋白血症、先天性脂质萎缩症、乳糜泻等可能导致脂肪肝的特定疾病的其他原因即可诊断为 NAFLD。病人通常存在营养过剩、肥胖和代谢综合征相关表现。

然而, 对 NAFLD 命名及定义的质疑声并未随着指南的更新而减弱。首先, 饮酒量界限的不统一, 计算酒精摄入量方法的不统一, 以及信息偏差均可能无法准确估计研究对象的实际酒精摄入量, 最终可能造成诊断错误。其次, 大量研究表明, 代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是 NAFLD 的最强危险因素之一^[8-9], 因此过分强调饮酒情况而忽视代谢因素, 不仅使病人从最初便忽视疾病的严重程度, 而且可能助长 NAFLD 在肝病中的进展^[10]。最后, 有研究表明 NAFLD 可与其他肝脏疾病共存^[11-12]。这恰恰与原始定义相悖。

综上所述, 术语 NAFLD 是以排除性诊断为主, 且部分定义与临床研究结论相矛盾, 不仅不利于临床医师对疾病的诊断, 而且不利于对该疾病进一步的研究。

1.2 MAFLD 的崛起 2005 年 Loria 等^[13]提出建议 NAFLD 更名的原因, 并强调了“代谢/胰岛素抵抗”在判断这种综合征性肝病方面比“脂肪”重要。2009 年, Ratzin 等^[14]在文章中强烈主张改变 NAFLD 的命名, 放弃“非酒精性”的定义, 支持强调“代谢”在该疾病的关键作用。2011 年, Balmer 和 Dufour^[15]提出 MAFLD 相比 NAFLD 能更准确地描述这类疾病群体。2019 年, Eslam 等^[16]提出更准确的命名, 为第 2 年一个国际专家小组的工作奠定了基础。

2020 年国际脂肪肝专家小组发表的共识将 NAFLD 更名为 MAFLD, 提出 MAFLD 的定义^[17]: 基于肝脏脂肪积聚 (肝细胞脂肪变性) 的组织学 (肝活检)、影像学及血液生物标志物证据, 同时合并以下

3 项条件之一: 超重/肥胖、2 型糖尿病、代谢功能障碍。规定存在至少两项代谢异常风险因素者为代谢功能障碍。

从新的术语和定义中不难发现: 第一, 从原先的排他性诊断标准转向为肯定性诊断标准, 有利于临床诊断; 第二, 明确将代谢因素列为脂肪性肝病的重要原因, 有利于增加病人对该疾病的重视; 第三, 命名中不再提及饮酒, 有利于减少“饮酒”带来的污名化; 最后, 新术语的使用可加速将 MAFLD 纳入公共卫生政策, 促使建立新的多学科治疗模式和团队, 促进跨专业指南的制定。

经对比发现, 新术语及定义的出现, 在一定程度上有效弥补旧术语及定义的缺陷, 并可更形象地描述这类疾病。

2 疾病分型的变化

既往非酒精性脂肪性肝病的疾病分型主要依靠肝组织活检的结果将疾病分为四大类^[7]: (1) 非酒精性肝脂肪变 (non-alcoholic hepatic steatosis, NAFL); (2) 非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH); (3) 肝硬化: NASH 相关肝硬化、NAFLD 相关肝硬化、隐源性肝硬化等; (4) 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。但由于此操作具有有创性、价格高等特点被绝大多数病人拒绝, 常导致疾病诊断不明确。

关于 MAFLD 的分型, 新共识提出了新的想法: 未来可将 MAFLD 作为这类疾病的总括性术语, 并根据疾病不同的病理生理表现、易感基因、肠道微生物特征等对疾病进行子分类。这样可对病人进行更详细的分层, 从而做到精准评估、分层管理及个体化治疗。

疾病分型的目的是便于治疗。NAFLD 被认为是一种高度异质性的疾病, 其疾病发展速度和对治疗的反应是明显不同的^[18]。因此单纯依赖肝活检的结果对疾病分型的诊断方法不仅对病人的用药无明显指导意义, 而且会增加不良事件的风险。而 MAFLD 的提出基于病因对疾病进行分型的思路, 一方面便于根据不同的病因、疾病特征甚至地理区域的不同将病人分组, 研发不同分组情况下的药物; 另一方面, 随着 MAFLD 的探索不断加深, 我们可在不影响 MAFLD 这个大分类的情况下, 不断增加 MAFLD 的子分类。

3 疾病人群的变化

NAFLD 与 MAFLD 定义的疾病人群不完全一致。通过对比不难发现, 曾经 NAFLD 诊断标准中因饮酒或病毒性肝炎等其他肝脏疾病被排除的病人也可合并 MAFLD; 曾经被纳入 NAFLD 人群中的非

代谢性NAFLD是排除在MAFLD人群中。

随着MAFLD人群不断增长,MAFLD合并其他病因越来越多见,其临床病理表型、疾病转归、治疗对策及疗效与单纯的MAFLD显著不同^[19-20]。同时大量的研究表明,相比于单一病因的MAFLD而言,MAFLD合并疾病越多,病人更易发生肝纤维化或肝硬化^[21-22]。

非代谢性NAFLD病人是指有肝脏脂肪变性但没有任何代谢风险或大量饮酒的病人。目前对非代谢性NAFLD的认识尚不清楚。有研究显示,与伴有代谢紊乱的NAFLD人群相比,大部分非代谢性NAFLD病人的肝纤维化程度较轻。但是,少数与Patatin样磷脂酶域蛋白3(patatin like phospholipase domain containing 3, PNPLA3)等易感基因的相关性的非代谢性NAFLD却表现出更高的肝脏炎症损伤和纤维化程度。对比非代谢性NAFLD人群与MAFLD人群发现,非代谢性NAFLD病人的实验室检查、肝纤维化程度等表现较MAFLD轻,但是明显高于正常人群。总的来说,关于非代谢性NAFLD人群仍须继续探索^[4, 23-24],关于非代谢性NAFLD人群与MAFLD人群的临床特征和长期结局仍需更多研究证实。

由于定义及术语的改变导致研究的疾病人群发生了部分变化。将MAFLD合并其他病因划入疾病范畴,可以使临床医师更早地发现疾病,尤其可及时对有合并症的病人给予重视,延缓疾病的发展,因此绝大多数专家对此表支持态度。但对于将非代谢性NAFLD的人群划出疾病范畴则引起了巨大的争论,如以上研究所示,目前关于非代谢性NAFLD的了解暂不清楚,将其莽撞地划出研究范围是否会导致诊断遗漏,非代谢NAFLD是否是MAFLD的潜在表现,这一类人群是否仍需评估和监测等一系列问题并没有明确的答案。

4 检查手段的变化

在NAFLD的诊断及分型中主要依赖肝脏活组织检查。而新共识提出^[17],凡可描述肝脏炎症活动度和/或纤维化程度的辅助检查均可作为MAFLD的诊断以及疾病严重程度的判断。不同的是,在MAFLD中,肝活检仅用于复杂病例诊断。

目前可用于MAFLD诊断的检查有超声、肝弹性纤维化检测、肝脏磁共振、肝脏CT等。其中超声检查是MAFLD诊断中的一线辅助检查,但其敏感度有限,如对于肥胖病人(身体质量指数 $>40\text{ kg/m}^2$)或脂肪变性 $<20\%$ 的肝细胞的诊断欠佳^[25]。肝弹性纤维化检测是更敏感的检测工具,它能更清晰地了解肝纤维化程度,但由于其是对单一部位肝纤维化

的检测,故对于不均质脂肪肝的价值有限。磁共振成像也是一种非侵入性方法,可作为肝活检的替代方法评估肝脏脂肪含量^[26]。可供MAFLD诊断的辅助检查较前明显增多,在一定程度上可提高疾病的诊断率。值得注意的是,目前还没有生物标志物可以直接用于诊断肝脂肪变性的存在。

可用于MAFLD疾病诊断的辅助检查较前明显增多,一方面更多的非侵入性检查大大降低了病人对检查的排斥性,另一方面可根据病人不同情况选择不同的检查手段。但是目前的辅助检查各有其局限性,且对于肝脏脂肪变,纤维化变的敏感度均不高,故仍需继续探索用于MAFLD诊断更好的辅助检查。

5 治疗的变化

NAFLD发病机制目前尚不清楚,曾被广泛接受的是“二次打击”学说^[27],由于发现引起NAFLD的因素复杂多样,“二次打击”学说并不能完全解释NAFLD,又提出了“多重打击”学说。但无论是哪种学说,都离不开代谢紊乱对疾病的影响。此外研究发现代谢综合征可显著增加肝纤维化和脂肪变性的风险^[28]。因此在NAFLD的治疗中,改善病人代谢紊乱情况是关键,故提出“以调整饮食结构,增加体育锻炼,改变生活方式为主,药物和手术治疗为辅”的治疗思路。

MAFLD的治疗更是遵循这一治疗思路,不同的是关于药物研发方面,既往NAFLD新药物研发重点在于NASH是否得到缓解,然而研究发现^[29],NAFLD病人肝病的并发症及死亡与脂肪性肝炎无明显相关性,而与肝纤维化密切相关。因此新共识提出,MAFLD的药物研发应更关注肝脏纤维化的变化情况。

目前已发现MAFLD肝脏纤维化的发病机制涉及多种机制和因素,如脂质代谢,炎症,细胞凋亡,氧化应激,细胞外基质形成和肠道菌群,以及遗传和表观遗传调节^[30]。已经开发了专门针对这些途径和受体/配体相互作用的试剂,包括作用于脂质合成的试剂^[31-33];作用于细胞应激和凋亡的试剂^[34-36];作用于先天免疫系统和炎症的试剂^[37]等。目前尽管在开发新型抗纤维化靶点和治疗方面取得了重大进展,但在大型临床研究中,很少有达到临床主要终点而没有显著副作用的药物。

事实上,对于MAFLD病人而言,长期的饮食控制与锻炼主要依靠病人自制力,常难以坚持,因此寻找MAFLD的“特效药”已迫在眉睫。

6 MAFLD的争议

然而部分学者对于现在是否是更改名称的合

适时提出了一些疑问。以 Younossi 为代表的专家表示,目前对于 NAFLD 机制的了解好比盲人摸象,在机制了解尚不全面的情况下,将一个次优术语改为另一个次优术语不仅会造成该领域的混乱,而且不利于研究进展^[38-39]。而且,术语 MAFLD 未明确定义 NAFLD 相关的遗传性疾病^[40]。此外, Yoonossi 指出,如果接受 MAFLD 术语,这意味着我们必须接受已经在代谢紊乱中学到的东西,其中最重要的临床概念是代谢紊乱与低度炎症的关联。然而在 MAFLD 中,疾病的研究重点始终集中在疾病与纤维化的相关性,在一定程度上忽略了炎症带来的影响。以上因素,可能造成该疾病在几十年后的另一次更名,非常不利于疾病实验研究的进展。

虽然目前对 MAFLD 的更名仍争论不休,但是总结现有的临床研究结果发现, MAFLD 更能够反映临床疾病的严重程度。对比 NAFLD 发现, MAFLD 的诊断标准不仅可以识别出更多代谢复杂的脂肪肝病人,也更容易识别肝纤维化的情况。在疾病发现和诊断方面, MAFLD 的优势远胜于 NAFLD^[41-43]。

7 总结

MAFLD 是一类涉及多器官、多系统的疾病^[44],因此 MAFLD 病人的诊断、风险评估、治疗方案的制定和随访管理需要多学科医生的协作,但目前各学科对 MAFLD 的认识程度相差较大,学科间的合作意向不强,极大地影响了病人对 MAFLD 的重视以及 MAFLD 的诊疗规范性。因此应将加强临床医师对 MAFLD 的重视放在 MAFLD 工作的首位。只有改变 MAFLD 在临床医师心中的地位,才能引起病人对该疾病的重视。

对比 NAFLD 与 MAFLD 发现, NAFLD 术语的局限性、诊断手段的单一性以及忽略疾病的异质性等因素阻碍了人们对疾病进一步的探索,且不利于药物的研发。而 MAFLD 不仅准确地表达了与代谢功能障碍的相关性,而且在诊断、治疗等方面也提出了新想法。虽然目前关于 MAFLD 研究的现有数据是稀缺且具有争议性的,仍需要进行深入研究,但是不得不承认代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是人类目前认识这类疾病的新起点,将为其临床诊疗和学术研究带来了新的机遇和挑战。

参考文献

- [1] SCHWIMMER JB, UGALDE-NICALO P, WELSH JA, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(3): 256-265.
- [2] YE Q, ZOU B, YEO YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver dis-

- ease: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(8): 739-752.
- [3] HUANG SC, SU HJ, KAO JH, et al. Clinical and histologic features of patients with biopsy-proven metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. Gut Liver, 2021, 15(3): 451-458.
- [4] HUANG J, KUMAR R, WANG M, et al. MAFLD criteria overlooks a number of patients with severe steatosis: is it clinically relevant?[J]. J Hepatol, 2020, 73(5): 1265-1267.
- [5] TARGHER G, MANTOVANI A, BYRNE CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores[J]. Gut, 2020, 69: 1545-1547.
- [6] GAO F, ZHENG KI, WANG XB, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases COVID-19 disease severity in non-diabetic patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 36: 204-207.
- [7] 中华医学会肝病学分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年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- [8] ZHANG Y, ZHANG T, ZHANG C, et al. Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified bayesian network in a Chinese population[J/OL]. BMJ Open, 2015, 5(9): e008204. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008204.
- [9] KÄRÄJÄMÄKI AJ, BLOIGU R, KAUMA H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: different long-term outcomes[J]. Metabolism, 2017, 66: 55-63.
- [10] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J. International consensus panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J/OL]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [11] DALEKOS GN, GATSELI NK, ZACHOU K, et al. NAFLD and autoimmune hepatitis: do not judge a book by its cover[J]. Eur J Intern Med, 2020, 75: 1-9.
- [12] WANG X, XIE Q. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) and viral hepatitis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(1): 128-133.
- [13] LORIA P, LONARDO A, CARULLI N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed?[J]. Dig Dis, 2005, 23(1): 72-82.
- [14] RATZIU V, BELLENTANI S, CORTEZ-PINTO H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference[J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 372-384.
- [15] BALMER ML, DUFOUR JF. Nicht-alkoholische steatohepatitis-von NAFLD zu MAFLD [Non-alcoholic steatohepatitis-from NAFLD to MAFLD][J]. Ther Umsch, 2011, 68(4): 183-188.
- [16] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases[J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 590-593.
- [17] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 202-209.
- [18] 黄磊杰, 许炎煌, 范建高. 重视非酒精性脂肪性肝病异质性的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(3): 193-197.
- [19] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J. Are Non-alcoholic fatty

- liver disease and alcoholic fatty liver disease more than just semantics? [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 590-593.
- [20] CHOI HSJ, BROUWER WP, ZANJIR WMR, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2020, 71(2):539-548.
- [21] CHAN TT, CHAN WK, WONG GL, et al. Positive hepatitis B core antibody is associated with cirrhosis and hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(6):867-875.
- [22] AL-OMARY A, BYTH K, WELTMAN M, et al. The importance and impact of recognizing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Dig Dis*, 2022, 23(1):33-43.
- [23] SUN DQ, JIN Y, WANG TY, et al. MAFLD and risk of CKD [J]. *Metabolism*, 2021, 115: 154433. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154433.
- [24] LEE H, LEE YH, KIM SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nation-wide cohort study [J/OL]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(10):2138-2147. e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.12.022.
- [25] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE JE, 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.
- [26] OUYANG X, CIRILLO P, SAUTIN Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2008, 48(6):993-999.
- [27] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1038-1048.
- [28] GANGIREDDY VGR, PILKERTON C, XIANG J, et al. Hepatic fibrosis and steatosis in metabolic syndrome [J]. *J Obes Metab Syndr*, 2022, 31(1):61-69.
- [29] 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.
- [30] ANSTEE QM, DARLAY R, COCKELL S, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 505-515.
- [31] BOLAND ML, LAKER RC, MATHER K, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/GcgR dual-agonist cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(5):413-431.
- [32] BATES J, VIJAYAKUMAR A, GHOSHAL S, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 896-905.
- [33] KANNT A, WOHLFART P, MADSEN AN, et al. Activation of thyroid hormone receptor-beta improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(12):2412-2423.
- [34] ALBERTI G, GANA JC, SANTOS JL. Fructose, omega 3 fatty acids, and vitamin E: involvement in pediatric non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11):3531.
- [35] SODUM N, KUMAR G, BOJJA SL, et al. Epigenetics in NAFLD/NASH: targets and therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105484. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105484.
- [36] SHOJAIE L, IORGA A, DARA L. Cell death in liver diseases: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9682.
- [37] RATZIU V, SANYAL A, HARRISON SA, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study [J]. *Hepatology*, 2020, 72(3):892-905.
- [38] YOUNOSSI ZM, RINELLA ME, SANYAL AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology [J]. *Hepatology*, 2021, 73(3):1194-1198.
- [39] SINGH SP, ANIRVAN P, KHANDELWAL R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) name change: requiem or reveille? [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6):931-938.
- [40] DEVI J, RAEES A, BUTT AS. Redefining non-alcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease: is this plausible? [J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(1):158-167.
- [41] YU C, WANG M, ZHENG S, et al. Comparing the diagnostic criteria of MAFLD and NAFLD in the Chinese population: a population-based prospective cohort study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(1):6-16.
- [42] ALEM SA, GABER Y, ABDALLA M, et al. Capturing patient experience: a qualitative study of change from NAFLD to MAFLD real-time feedback [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5):1261-1262.
- [43] YAMAMURA S, ESLAM M, KAWAGUCHI T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD [J]. *Liver Int*, 2020, 40(12):3018-3030.
- [44] 刘君, 杨艳君, 韩伟. 尿微量白蛋白与尿肌酐比值对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的影响 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(8):1656-1659.

(收稿日期:2022-10-26,修回日期:2022-12-10)