

代谢功能障碍相关脂肪变性肝病治疗的研究进展

李福建¹, 宋怀宇¹, 黄定贵²

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2019080); 广西卫生健康委员会自筹经费科研课题(编号:Z-A20230161)

作者单位: 1. 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)消化科, 南宁 530021; 2. 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)健康体检中心, 南宁 530021

第一作者: 李福建, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 肝病临床及基础研究。E-mail:1175434251@qq.com

通信作者: 黄定贵, 大学本科, 学士学位, 主管药师, 研究方向: 代谢功能障碍相关脂肪变性肝病诊治。E-mail:huangdinggui886@163.com

[摘要] 代谢功能障碍相关脂肪变性肝病(MASLD)是慢性肝病之一,严重危害人类健康。其发病机制复杂,目前尚无特效治疗药物。近年来的研究提出了更多的发病机制及对应的治疗方案。该文对代谢功能障碍相关脂肪变性肝病治疗的研究进展作一综述。

[关键词] 代谢功能障碍相关脂肪变性肝病; 生活方式管理; 药物治疗; 手术治疗

[中图分类号] R 575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)03-0351-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.03.22

Research progress in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease Li Fujian¹, SONG Huaiyu¹, HUANG Dinggui². 1. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021,China; 2. Health Examination Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease(MASLD) is one of the chronic liver diseases, which causes a serious hazard to human health. However, the pathogenesis mechanisms of MASLD are complex and no specific drugs are available to treat it at present. In recent years, studies have proposed more pathogenesis mechanisms and their corresponding therapeutic schemes. This paper reviews the research progress in the treatment of MASLD.

[Key words] Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease(MASLD); Lifestyle management; Medication; Surgical treatment

代谢功能障碍相关脂肪变性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease,MASLD),曾名为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)、代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease,MAFLD)。2020年,由来自多个国家的专家组成的国际专家小组提出了将NAFLD更名为MAFLD,并确定新的诊断标准。该诊断标准与饮酒量无关,基于肝脏脂肪积聚的组织学、影像学及血液生物标志物证据,且符合以下三项条件之一:超重/肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)、代谢功能障碍^[1-2]。2023年,多个国际肝病协会发布了《脂肪性肝病新命名法的多学会的德尔菲共识》,最终提出NAFLD更名为MASLD;而脂肪性肝病被选为涵盖以肝脏脂肪变性为病理特征的各种疾病的总术语;新命名诊断标准取消胰岛素抵抗指数及超敏C反应蛋白2项指标;代谢功能障

碍诊断由在7项代谢异常风险因素指标中符合2项,变为在5项代谢异常风险因素指标中符合1项^[3]。MASLD全球患病率高达25.24%^[4-5]。我国MASLD患病率有明显上升趋势^[6]。MASLD主要由肝细胞对甘油三酯合成及代谢功能失衡引起,甘油三酯摄入及合成增加或代谢减少均可导致MASLD的发生、发展。其发病机制复杂,其中较经典的是“二次打击”学说;“首次打击”是指在长期高脂、高热量饮食、久坐、缺乏运动等因素诱发脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗,胰岛素抵抗是造成肝细胞损伤的重要环节^[7]。“二次打击”学说认为当肝细胞持续聚集大量脂质时,线粒体β氧化加速产生大量活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)引起氧化应激、炎性因子聚集等一系列炎性改变,导致肝炎。近年来,随着对MASLD的研究深入,“多重打击”学说更有说服力:许多因素(如饮食、胰岛素抵抗、脂肪组织分泌的激素、肠

道微生物群和遗传学)影响 MASLD 发生、发展。其发病机制可涉及脂肪组织功能异常、线粒体功能异常、脂毒性、内质网应激、肠道微生态、炎症因子的聚集、自噬等机制,它们之间相互协同及叠加作用,导致肝细胞损伤,最终发展为肝硬化、肝癌及终末期肝衰竭^[8]。MASLD 并不是一种绝对良性和静止性病变,其可在短期内发展为不可逆性肝损害,如不及时干预,则可会进一步发展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌^[9]。另外,MASLD 还与糖尿病、心血管、内分泌等疾病密切相关,严重危害人类健康并对社会造成巨大经济负担。MASLD 发病机制复杂,目前无特效药物及明确统一治疗方案,因此,及时归纳和总结最新研究结果,寻求有效预防和治疗方案至关重要。

1 MASLD 患者生活方式管理

人体摄入过多或消耗过少,导致能量过剩,体内脂肪堆积,加强生活方式管理是治疗 MASLD 的基础。合理的饮食方式包括适当控制膳食热量摄入、调整膳食结构、适当长期补充 ω -3 不饱和脂肪酸。对于超重、肥胖者,建议每天减少 2 092 ~ 4 184 kJ (500 ~ 1 000 kcal) 热量,每周体重下降控制不超过 1 kg^[10]。国际研究推荐“地中海饮食”模式,“地中海饮食”干预可以使人体肝脏脂肪含量在 6 周内显著下降,极大改善肝脏脂肪变性。该模式以增加摄入食物中蔬菜、水果、谷类、海产品的比例为特点^[11-12]。长期适当补充 ω -3 不饱和脂肪酸有助于改善体脂、肝酶和血脂,继而改善肝脏脂肪变性^[13-14]。还有研究认为饮用咖啡可能也会降低 MASLD 和肝纤维化的患病风险^[15]。另外,运动在 MASLD 治疗中起着重要作用,其具有经济、安全的优点。适当的运动可消耗人体多余的能量,也可改善胰岛素抵抗,降低血糖。有研究显示,通过 1 年的低中度运动 (< 12 500 步/d) 或剧烈运动 ($\geq$ 12 500 步/d) 可以显著改善代谢综合征组分及肝酶指标,使肝脏脂肪含量降低,甚至部分可逆转肝纤维化^[16]。

2 MASLD 药物治疗

生活方式管理及运动是治疗 MASLD 一线治疗方案,但对于改变生活方式及运动后 3 ~ 6 个月后效果不佳者,特别出现肝酶异常或合并多种代谢综合征患者,可以考虑辅以相应药物治疗。目前 MASLD 治疗常用药物有保肝抗炎药物、胰岛素增敏剂及其他降糖、抗氧化、调脂、降压、益生菌制剂等药物。

2.1 保肝抗炎药物 常见保肝抗炎药物有多烯磷脂酰胆碱、双环醇、水飞蓟宾、还原型谷胱甘肽、甘草酸制剂、s-腺苷蛋氨酸及熊去氧胆酸等,对于伴有肝

酶异常的患者,可合理选用 1 ~ 2 种保肝药物治疗。疗程根据患者情况制定,一般 3 ~ 6 个月,部分延长至 1 年^[10]。对多烯磷脂酰胆碱、双环醇、水飞蓟宾的研究较多且提示效果显著,临床治疗优先考虑这些药物。多烯磷脂酰胆碱不仅可以改善肝酶,还可以抑制脂质异常聚集及减少炎症反应,通过重编程代谢和炎症过程来改善高脂饮食诱导的肝脂肪变性^[17-18]。双环醇是一种联苯衍生物,具有抗氧化和抗炎特性,有研究显示其可降低空腹血糖、血清转氨酶水平和改善胰岛素抵抗,减少肝脂肪生成、积累等,并显著减少 T2DM-MASLD 大鼠肝脏组织学改变;双环醇未来可能成为 MASLD 治疗的主要药物之一^[19-20]。水飞蓟宾可以改善肝组织脂肪变性程度,作用于脂肪细胞可显著降低甘油三酯积累,可能是通过促进脂质分解代谢和抑制脂肪生成途径来实现^[21]。

2.2 胰岛素增敏剂及其他降糖药物 胰岛素抵抗在 MASLD 发生、发展中起着重要作用,改善胰岛素敏感性是目前研究的热点。胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类是过氧化物酶体增殖物激活体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 激动剂,主要通过增加外周组织对胰岛素的敏感性和对葡萄糖的利用,其代表药物有罗格列酮和吡格列酮。罗格列酮有增加心脏病发生风险的不良反应而被严格限制。吡格列酮可以改善糖脂及肝酶水平,继而改善 MASLD 组织学特征,减缓肝纤维化进展,但是因其长期使用的不良反应尚未明确,目前仅推荐用于合并糖尿病前期或糖尿病的 MASLD 患者^[22-23]。其他降糖药物二甲双胍主要通过抑制肝糖原的输出,增加外周组织(尤其是肌肉组织)对胰岛素的敏感性,改善血清酶水平和胰岛素抵抗,但对肝脏组织学改善欠佳。长期服用二甲双胍,可能发生胃肠道不良反应或导致肾功能不全患者出现致命的乳酸酸中毒^[24]。因此,肾功能不全、合并严重感染以及需使用碘化造影剂和过量饮酒的患者,应谨慎使用或暂停使用二甲双胍^[25]。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是由肠道细胞分泌的一种内分泌激素。有研究显示 GLP-1 可以减少肝脏脂肪积累,改善肝脏炎症及纤维化。还有研究显示该类物质中的利拉鲁肽治疗 MASLD 具有良好的安全性和耐受性,但仍需大样本研究验证^[26]。

2.3 抗氧化剂 氧化应激是 MASLD 发病的重要机制,维生 E 可调节细胞信号转导,并可防止自由基引起的损伤,其已被用于代谢性脂肪性肝炎一线治疗。维生素 E 可以改善患者肝脏的脂肪变性、小叶炎症、

气球样变和 MASLD 活动评分,但改善肝脏纤维化效果并不理想。长期服用维生素 E 可能会增加全因死亡率、心血管疾病死亡率及前列腺癌风险,因此,维生素 E 使用受限^[27]。

2.4 调脂类药物 MASLD 常伴随血脂代谢异常。目前对于调脂类药物治疗 MASLD 意见不一致。一项荟萃分析显示,他汀类药物可以降低与 MASLD 相关的心血管疾病的发病率和死亡率。其还具有多效性,可以减少与 MASLD 相关的炎症和纤维化,可用于治疗和预防 MASLD,但是需要大型临床试验进一步验证^[28]。长期使用调脂类药物产生不良反应(如肝脏损伤、横纹肌溶解等),因此,伴有高脂血症患者应根据个体情况使用他汀类药物或贝特类药物进行调脂治疗。

2.5 降血压药物 对于伴有高血压的 MASLD 患者,低危、中危患者在生活方式干预数周后血压仍 $\geq 140/90$ mmHg 时,建议考虑使用降血压药物治疗。对高危、很高危患者则应立即使用降血压药物治疗。药物选择可根据个体化情况及药物药理综合选择,其中血管紧张素 II 受体拮抗剂可以安全用于 MASLD 患者高血压病的治疗^[25]。

2.6 益生菌制剂 越来越多研究证实,肠道菌群失衡与 MASLD 的发生、发展密切相关^[29-30]。益生菌可使 MASLD 患者丙氨酸氨基转移酶、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和腰围明显下降,超声检查分级改善^[31]。有荟萃分析显示,调节肠道菌群可作为改善 MASLD 患者肝功能和降低血脂水平的有效方法^[32]。这些研究显示,以肠道菌群为靶点对治疗 MASLD 有较好前景,但目前临床研究数据不足,仍需要进一步研究来验证。

2.7 其他药物 胆汁酸类法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)激动剂奥贝胆酸具有抗胆汁淤积和保肝特性^[33]。临床试验表明,奥贝胆酸可以增加胰岛素敏感性并改善肝脏炎症及纤维化,还可以降低血脂和减少药物不良反应。一项临床试验显示,奥贝胆酸可能会成为治疗 MASLD 的理想药物^[34]。其他新药物(如 CCR2/CC-R5 双重抑制剂、非胆汁酸 FXR 激动剂、选择性甲状腺激素受体- β 激动剂、凋亡信号调节激酶 1 抑制剂、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶抑制剂等)也在进行临床试验^[35]。

3 MASLD 手术治疗

3.1 减重手术 对于重度肥胖、经生活方式管理及保守药物治疗效果不佳者,在身体条件允许情况下,可考虑减重手术。目前减重手术主要有旁路手术、袖状手术、转流术等,其中转流术的效果较好。近年来,

国内外减重手术的数量不断增多。有研究显示,减重手术可以显著改善肝脏组织学,甚至可逆转肝脏疾病的进展,能降低心血管及全因死亡率,而且术后病死率和并发症发生率较低^[36]。肝硬化患者减重手术的围手术期并发症风险较高,失代偿期肝病患者减重手术后病死率高达 16.3%^[35],提示肝硬化患者谨慎采用减重手术。另一项荟萃研究显示,减重手术导致 12% 的患者出现新的或恶化的 MASLD 特征(如肝炎、纤维化等)^[37],但证据质量总体分级低,有待进行更多随机对照试验来进一步验证。

3.2 肝移植 对于进展至肝硬化晚期患者或早期肝癌患者,肝移植是重要治疗手段。虽然肝移植可以从根源上解决问题,但并不能完全解决,因为导致 MASLD 的病因未清除。一项研究显示,患者接受肝移植术(4 ± 1)年后,分别有 31%、56% 和 43% 的患者观察到新发糖尿病、复发 MASLD 和新发 MASLD^[38],故术后继续加强生活方式管理尤为重要。另外, MASLD 患者肝移植仍存在诸多挑战(术后感染、心血管疾病发生、术后复发等),临床医师应进一步规范术前评估及术后管理方案。

4 结语

MASLD 患病率逐渐升高,目前尚无特效药物治疗,因此,提高全民预防意识尤为重要,加强相关知识宣教,提倡健康生活方式,治疗上重视生活方式管理、减重及适当运动等。因 MASLD 发病机制复杂,临床医师需根据患者个体情况应用不同的治疗方法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 薛 芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1224–1227.
- [3] 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.
- [4] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73–84.
- [5] Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389–398.
- [6] 中华中医药学会肝胆病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1041–1048.
- [7] 杨小雄, 杨 帆, 魏小果. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(12): 1911–1915.

- [8] 王银银,李 鹏.非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 贵州医药,2022,46(2):182-184.
- [9] 谢 思,黎乐群.非酒精性脂肪性肝病相关性肝细胞癌治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(2):105-109.
- [10] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会,中国医师协会脂肪肝肝病专业委员会.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.
- [11] Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation[J]. Nutr Rev, 2017,75(5):307-326.
- [12] Lampignano L, Donghia R, Sila A, et al. Mediterranean diet and fatty liver risk in a population of overweight older Italians: a propensity score-matched case-cohort study[J]. Nutrients, 2022,14(2):258.
- [13] Šmíd V, Dvořák K, Šedivý P, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome and NAFLD[J]. Hepatol Commun, 2022,6(6):1336-1349.
- [14] Musazadeh V, Dehghan P, Khoshbaten M. Efficacy of omega-3-rich *Camelina sativa* on the metabolic and clinical markers in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2022,34(5):537-545.
- [15] Wijampreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017,29(2):e8-e12.
- [16] Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: a 1-year follow-up study[J]. Diabetes Obes Metab, 2017,19(2):284-289.
- [17] Zhang Y, Lv J, Zhang J, et al. Lipidomic-based investigation into the therapeutic effects of polyene phosphatidylcholine and Babao Dan on rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biomed Chromatogr, 2022,36(2):e5271.
- [18] Lu Y, Feng T, Zhao J, et al. Polyene phosphatidylcholine ameliorates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via remodeling metabolism and inflammation[J]. Front Physiol, 2022,13:810143.
- [19] Li H, Liu NN, Peng ZG. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2020,10(12):e039700.
- [20] Li H, Xu Q, Xu C, et al. Bicyclol regulates hepatic gluconeogenesis in rats with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting inflammation[J]. Front Pharmacol, 2021,12:644129.
- [21] Vecchione G, Grasselli E, Voci A, et al. Silybin counteracts lipid excess and oxidative stress in cultured steatotic hepatic cells[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(26):6016-6026.
- [22] Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016,165(5):305-315.
- [23] He L, Liu X, Wang L, et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine(Baltimore), 2016,95(42):e4947.
- [24] Zhou J, Massey S, Story D, et al. Metformin: an old drug with new applications[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(10):2863.
- [25] 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会,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,后插 1-后插 4.
- [26] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis(LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. Lancet, 2016,387(10019):679-690.
- [27] Beaton MD. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Can J Gastroenterol, 2012,26(6):353-357.
- [28] Ahsan F, Oliveri F, Goud HK, et al. Pleiotropic effects of statins in the light of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Cureus, 2020,12(9):e10446.
- [29] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity?[J]. Gastroenterology, 2020,158(7):1881-1898.
- [30] Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. The role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: a new insight into therapeutic strategies[J]. Nutrients, 2019,11(11):2642.
- [31] Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017,64(3):413-417.
- [32] Yang R, Shang J, Zhou Y, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021,15(12):1401-1409.
- [33] 陈立新,林创珍,郁冰清,等. 奥贝胆酸治疗非酒精性脂肪肝的疗效和机制:胆汁酸药物的利和弊[J]. 中国临床新医学,2021,14(8):756-761.
- [34] Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, et al. Obeticholic acid: a new era in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Pharmaceuticals(Basel), 2018,11(4):104.
- [35] 肖倩倩,王梦雨,范建高. 亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南(治疗部分)简介[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(1):41-45.
- [36] Zhou H, Luo P, Li P, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis[J]. Obes Surg, 2022,32(6):1872-1883.
- [37] Lee Y, Doumouras AG, Yu J, et al. Complete resolution of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(6):1040-1060.
- [38] Andrade AR, Bittencourt PL, Codes L, et al. New onset diabetes and non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation[J]. Ann Hepatol, 2017,16(6):932-940.

[收稿日期 2022-08-24][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

李福建,宋怀宇,黄定贵.代谢功能障碍相关脂肪变性肝病治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学,2024,17(3):351-354.