专家述评

代谢相关脂肪性肝病更名的困境与挑战

范建高，金　倩
上海交通大学医学院附属新华医院 消化内科（上海200092）

【摘　要】鉴于非酒精性脂肪性肝病这一旧术语存在诸多缺陷，2020年国际专家小组建议将其更名为代谢（功能障碍）相关脂肪性肝病，并对其诊断进行全新而详尽的定义。代谢相关脂肪性肝病是指基于超重/肥胖或2型糖尿病亦或存在两个及以上代谢心血管危险因素，强调了肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、2型糖尿病和全身炎症等在脂肪性肝病发病中的重要作用。越来越多的临床和流行病学研究证实，这一新命名不仅诊断标准简单、实用，还有助于识别肝脏和肝外不良结局的高危人群。本文就代谢相关脂肪性肝病更名的困境与挑战做一述评。

【关键词】脂肪性肝病；非酒精性脂肪性肝病；代谢相关脂肪性肝病；命名
【中图分类号】R575.5　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.002

A great dilemma and challenge of renaming metabolic associated fatty liver disease

FAN Jiangao, JIN Qian
Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

【**Abstract**】Given the deficiencies of the old term nonalcoholic fatty liver disease, the international panel of experts in 2020 recommended renaming it to metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease and proposing a novel and comprehensive redefinition of its diagnosis. Metabolic associated fatty liver disease is a relatively positive diagnosis based on the presence of overweight/obesity, or diabetes mellitus type 2, or the existence of two or more metabolic risk factors, highlighting the important role of obesity, insulin resistance, dyslipidemia, diabetes mellitus type 2 and systemic inflammation in the pathogenesis of fatty liver disease. An increasing number of clinical and epidemiological studies have indicated that this new definition is simple and practical, and it contributes to identify patients at high risk for future hepatic and extrahepatic outcomes. This article reviews the dilemma and challenges of renaming metabolic-related fatty liver disease.

【**Key words**】Fatty liver; Non-alcoholic fatty liver disease; Metabolic associated fatty liver disease; Terminology



专家简介：范建高，上海交通大学医学院附属新华医院消化内科主任，主任医师，二级教授，博士研究生导师，中国医药生物技术协会慢病管理分会主任委员，中国医师协会肝病科普专业委员会主任委员，《实用肝脏病杂志》总编辑，*Hepatology*等10本SCI期刊编委、副主编。至今承担国家自然科学基金和科技部重点课题10余项，主编专著和科普读物19本，发表论文800余篇，第一或通讯作者（含共同）SCI论文130余篇，H指数57，多次入选爱思维尔中国高被引学者。E-mail：fanjiangao@xinhuamed.com.cn

医学上许多疾病的名称随着科学技术的进步在不断改变，更改后的病名通常更好地反映了疾病的病因、病理生理机制、临床特征和疾病自然史。新的病名如果比原先疾病名称更加科学、合理、易读、易写且无污名嫌疑，往往迅速被权威专业学会以及国际疾病编码组织等广泛接受。近30年肝脏病学领域成功更名的案例包括将“非甲非乙型肝炎、非乙非丙型肝炎、原发性胆汁性肝硬化”分别改为“丙型肝炎、戊型肝炎、原发性胆汁性胆管炎”，这些更名后的疾病与原先命名疾病的内涵基本相同。本文就非酒精性脂肪性肝病更名为代谢相关脂肪性肝病的困境与挑战做一述评。

1 历史沿革

1845年，从事尸体解剖研究的Thomas Addision首先将术语“脂肪肝”用于描述肝细胞脂肪异常蓄积。1958年随着肝活检开始用于肝酶异常和肝脏肿大等肝脏疾病的鉴别诊断，肝细胞脂肪变或脂肪性肝炎逐渐成为肝活检组织常见的病理改变。1970年，

基金项目：国家自然科学基金（81872565，82170593）；国家科技部重点研发计划子课题（2021YFC2700802）；上海市领军人才评优项目（2017019）
并列第一作者简介：金　倩，博士研究生。
引用本文：范建高，金倩. 代谢相关脂肪性肝病更名的困境与挑战[J]. 西南医科大学学报.2022，45（5）：373-376.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.002

BERINGER和THALER报道在有肝活检资料的465例2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)病人中脂肪肝的检出率高达75%,并且T2DM病人肝硬化患病率(2.6%)显著高于普通人群(0.84%)[1]。1980年LUDWIG博士等将20例无酒精滥用及其他损肝因素个体肝活检发现的脂肪性肝炎命名为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)[2]。这些NASH病人合并肥胖18例、T2DM和高脂血症各5例、高血压病3例,7例有冠心病和/或心脏瓣膜病,6例因胆囊炎胆囊结石行胆囊切除术。鉴于很多肝活检证实的脂肪肝病人并无肝脏炎症损伤(非酒精性单纯性脂肪肝),1986年SCHAFFNER和THALER提出非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的概念,并建议将NASH作为NAFLD的严重亚型[3]。1999年MARCHESINI等对46例葡萄糖耐量正常但肝酶持续异常的NAFLD病人进行1:2性别和年龄配对的病例对照研究,结果发现胰岛素稳态模型评估的胰岛素抵抗指数、空腹血清甘油三酯水平和糖负荷3 h血糖水平独立于超重和肥胖与NAFLD密切相关[4],提示胰岛素抵抗是NAFLD的重要发病机制。进入21世纪以后,随着肥胖、糖尿病和代谢综合征的流行,NAFLD逐渐成为全球最为重要的慢性肝病之一[5-6]。根据全球疾病负担研究数据,2017年全球死于肝硬化和肝细胞癌的人数较2012年增加了11.4%[7]。尽管乙型肝炎、丙型肝炎至今仍是肝病死亡的最重要的原因,但NAFLD是肝脏相关死亡率和发病率增长最快的病因[8]。除了肝脏受累外,NAFLD与T2DM、心血管疾病、脑血管疾病、慢性肾脏疾病和肝外肿瘤的风险增加也相关[6,9]。基于体质量指数(body mass index,BMI)诊断超重和肥胖的标准,全球约40%的NAFLD病人BMI并未达到肥胖标准,甚至有19.2%病人BMI在正常范围(瘦人)[10]。非肥胖或瘦人NAFLD同样是代谢功能障碍累及肝脏的表现,亦可进展为脂肪性肝炎和进展期纤维化,特别是在并存代谢综合征和T2DM时[11]。此类NAFLD人群潜在的各种疾病风险与肥胖NAFLD相似,因此也需要得到临床的高度重视[12]。

目前,诊断NAFLD仍需要排除其他导致肝脏脂肪变性或脂肪性肝炎的疾病。几十年来大量相关研究表明,“NAFLD”这一疾病名称过分强调了酒精的作用,却低估了代谢功能障碍对疾病发生发展的重要性[9,12-13]。NAFLD发病机制存在异质性,且疾病相关术语及定义不能准确反映疾病本质。因此,重新对该类疾病命名被提上日程,以便提升疾病相关认知、更好地预防疾病并指导无创诊断及新药研发[13]。2020年,ESLAM等牵头的一个国际专家小组提出对脂肪性肝病(fatty liver disease,FLD)进行全新而详尽的重新定义。他们建议将NAFLD更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MAFLD),MAFLD的诊断应基于脂肪肝病人有代谢功能障碍[14-15]。为此,MAFLD可以与酒精性肝病(alcoholic liver disease,ALD)和其他原因的慢性肝病合并存在,临床上合并其他肝病的MAFLD并不少见。MAFLD相关肝硬化不再是隐源性肝硬化[16]。

2 NAFLD和MAFLD诊断标准的异同

NAFLD和MAFLD的诊断标准存在异同[17-18]。这两个诊断标准都涵盖了病理学显著的肝脂肪变和影像学弥漫性脂肪肝。除此之外,NAFLD需要排除过量饮酒和其他原因的肝脏疾病,而MAFLD的诊断是基于超重/肥胖或T2DM亦或存在两个及以上代谢心血管危险因素。“MAFLD”这一命名强调了肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、T2DM和系统性全身低度炎症反应在FLD发生发展中的重要作用[15,19]。因此,需要根据不同的标准和定义重新对FLD进行临床分类。尽管大多数病人同时符合MAFLD与NAFLD的诊断标准(MAFLD+NAFLD+),但是仍有部分病人仅符合NAFLD诊断标准(MAFLD-NAFLD+)或仅符合MAFLD诊断标准(MAFLD+NAFLD-)[20]。也就是说,并不是所有的NAFLD都可以直接归类为MAFLD,反之亦然。

在大多数临床流行病学研究中NAFLD和MAFLD患病率略有不同,MAFLD患病率通常高于NAFLD[9,18]。我们的一项全国多中心横断面研究纳入了246例经肝活检证实的NAFLD病人,结果显示84%的病人符合NASH的诊断标准,97%的病人符合MAFLD的诊断标准[21]。随着代谢综合征分组数量的增加,NAFLD病人NASH和显著肝纤维化的比例均显著增加。NAFLD + MAFLD - 组病人NASH占比显著低于NAFLD + MAFLD + 组。在MAFLD组中,超重与脂肪性肝炎相关,而T2DM与显著肝纤维化相关。更重要的是,胰岛素抵抗指数是MAFLD病人肝脏炎症和纤维化的最强预测指标。我们还对中国上海9980名中老年居民进行了T2DM和FLD的流行病学调查[22]。NAFLD和MAFLD患病率分别为36.9%和40.3%。5.2%的MAFLD + NAFLD-组病人合并其他肝脏疾病。正如TARANTINO所述,我们的流行病学调查发现10%以上的MAFLD病人并不符合NAFLD诊断标准,主要是由于大多数MAFLD病人有过量饮酒史[23],高达94.6%的酒精性脂肪肝病人符合MAFLD的诊断标准,提示大多数ALD既是酒精相关也是代谢相关的FLD。此外,181名MAFLD - NAFLD+病人中,83%合并一种代谢心血管危险因素,不禁让人怀疑这些隐源性或特发性FLD可能是MAFLD的早期阶段,如果不及时干预很快会发展为MAFLD。当然,对于临床表现明显和肝病进展快的“隐源性”FLD个体,还需警惕肝豆状核变性等其他原因导致的脂肪肝。香港一项关于普通成人FLD的流

行病学研究发现，NAFLD和MAFLD患病率几乎相同（都是26.0%）[24]，但是随访中MAFLD的发病率（25%）显著低于NAFLD发病率，可能是因为该研究群体中瘦人比例较高以及随访中包含NAFLD向MAFLD的演变。

在一项入组765名患有FLD的日本成人的临床研究中，NAFLD和MAFLD占比分别为70.7%和79.6%[25]。与NAFLD病人相比，通过剪切波弹性成像测得的肝脏硬度在MAFLD病人中更高。在逻辑回归分析中，MAFLD、饮酒和NAFLD与非侵入法诊断的显著肝纤维化独立相关。通过决策树分析，MAFLD是显著肝纤维化的初始分类，MAFLD预测脂肪肝病人显著肝纤维化的敏感性高于NAFLD，提示MAFLD的诊断标准更容易早期发现脂肪肝相关纤维化群体。韩国全国健康营养调查数据库显示，MAFLD患病率显著高于NAFLD（37.3%对28.0%）[26]，对近900万受试者中位随访10年心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）事件发现，NAFLD和MAFLD均与较高的CVD事件风险增加相关。相较于无FLD组，从MAFLD−NAFLD+组、MAFLD+NAFLD+组到MAFLD+NAFLD−组CVD事件的多变量调整风险比逐渐增加。NIRIELLA等在另一项纳入对2985名FLD病人中位随访7年的前瞻性研究发现，与CVD事件相关的是MAFLD+NAFLD−组而不是MAFLD−NAFLD+组[27]。因此，从NAFLD到MAFLD诊断标准的变化不仅有助于识别更多的FLD个体，而且可以更好纳入CVD事件的危险人群。

为了比较MAFLD与NAFLD病人的临床和肝脏组织学特征，HUANG等对175名经活检证实有FLD的病人和10名隐源性肝硬化病人进行研究[28]，结果有76例诊断为MAFLD+NAFLD+，81例为MAFLD+NAFLD−，9例为MAFLD−NAFLD+，其中39%的MAFLD病人合并其他慢性肝病或可引起脂肪肝的其他原因。从肝脏组织学和实验室指标来看，MAFLD+NAFLD−组病人比MAFLD−NAFLD+组肝脏疾病程度更重，MAFLD+NAFLD−病人的进展性肝纤维化占比显著高于MAFLD+NAFLD+病人，而MAFLD−NAFLD+病人均未出现进展性肝纤维化。来自日本的一项临床研究也显示，MAFLD组显著肝纤维化的风险显著高于NAFLD组[25]。因此，与NAFLD标准相比，MAFLD的诊断标准能够更好地识别需要早期干预的严重肝病病人。

众所周知，慢性乙型肝炎（CHB）病人肝脏脂肪变性很常见，CHB病人肝脂肪变性主要与代谢功能障碍有关，病毒感染本身甚至对脂肪肝有保护作用。血液乙型肝炎核心抗体（HBcAb）被用于检测既往HBV感染。一项对香港489名经活检证实的NAFLD病人和69名NAFLD相关肝细胞癌病人的多中心研究表明，血液HBcAb阳性与较轻的肝脂肪变，但较重的肝纤维化相关[29]。在平均6年的随访期间，HBcAb阳性的NAFLD病人发生肝细胞癌或肝硬化并发症的概率显著高于对照组。符合MAFLD诊断标准的CHB病人进展性肝纤维化的患病率显著高于仅仅符合NAFLD诊断标准的CHB病人[30]。在来自我国多中心的1 000名经活检证实有明显肝纤维化的初治CHB病人中，NASH患病率为18.0%[31]。在恩替卡韦抗病毒治疗72周后，43%的NASH病人在肝纤维化未进展的情况下实现了脂肪性肝炎的消退。基线无NASH的病人中，4.0%的病人在第二次活检时发生脂肪性肝炎。多元回归分析显示基线体重超标和随访期间体重的细微变化与CHB病人NASH的患病率、缓解率和发病率独立相关。

在美国退伍军人管理局的一项纳入271 906例NAFLD病人平均随访9年的回顾性队列研究中，基线时平均BMI为31.6 kg/m^2，28.7%合并T2DM，70.3%有高血压病，62.3%有血脂紊乱，随访中22 794例发生肝硬化、253例出现肝细胞癌[32]。NAFLD病人肝病进展风险随着代谢心血管危险因素分组的增多而增加。与没有代谢相关危险因素的NAFLD病人（非MAFLD）相比，同时合并高血压和血脂异常（即MAFLD）病人进展为肝硬化和肝细胞癌的风险增高1.8倍，同时合并T2DM、肥胖、血脂异常、高血压的NAFLD病人肝病进展风险增高2.6倍。此外，在这些病人中，T2DM与肝细胞癌发病的相关性最强。提示两种或多种代谢组分异常显著增加了FLD相关肝硬化和肝细胞癌，MAFLD比NAFLD更能预测进展性肝病风险。

总之，旧术语“NAFLD”过分强调酒精滥用和排除其他损肝因素，而忽略了代谢功能障碍在FLD及其相关疾病发生发展中的作用。MAFLD的诊断标准简单、实用，在识别远期肝脏和肝外不良结局高危病人方面优于NAFLD，并可提高临床医生和公众对FLD形成原因和发病机制的认识。2020年以来，拉丁美洲肝脏研究协会、亚太肝脏研究学会、中华肝病学会等专业协会以及许多临床医生、护士、病人、医药企业代表等利益相关者纷纷发表声明支持MAFLD的更名及其诊断标准。由于MAFLD的诊断可以合并酒精滥用和其他肝脏疾病，全球MAFLD的患病率应该略高于NAFLD。

3 小结与启示

MAFLD这一新的命名定义不仅仅是名称上的改变，NAFLD不能完全等同于MAFLD，临床上需要对FLD病人的诊断和管理重新分类。2022年4月，美国肝脏病研究协会和欧洲肝脏研究协会联合成立包括全球37名核心专家的NAFLD命名共识工作小组，拟就NAFLD当前和未来可能的命名法等热点问题形成共识。该共识将会评估当前的命名法、与命名法相关的

污名化、评估饮酒作为FLD危险因素的作用、评估更名对新药研发和治疗的影响、评估更名对疾病认知的影响、评估MAFLD替代NAFLD命名法的可接受性，以及评估营养过剩相关FLD/脂肪性肝炎等其他替代NAFLD命名的可能性。范建高教授作为中国大陆唯一全程参与NAFLD更名和MAFLD新定义制定的国际专家，将会与国内外学者一起共同努力认真解决FLD命名新老交替过程中的有关问题。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] BERINGER A, THALER H. [Relationships between diabetes mellitus and fatty liver] [J]. Dtsch Med Wochenschr, 1970, 95(15):836-838.

[2] LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease[J]. Mayo Clin Proc, 1980, 55(7):434-438.

[3] SCHAFFNER F, THALER H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. Prog Liver Dis, 1986, 8:283-298.

[4] MARCHESINI G, BRIZI M, MORSELLI-LABATE AM, *et al*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance[J]. Am J Med, 1999, 107(5):450-455.

[5] YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, *et al*. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2019, 69(6):2672-2682.

[6] 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]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):177-186.

[7] 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.

[8] FAN JG, KIM SU, WONG VWS. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. J Hepatol, 2017, 67(4):862-873.

[9] 王梦雨，杨蕊旭，范建高. 重视代谢相关脂肪性肝病的特征与预后临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(3):308-311.

[10] ESLAM M, FAN JG, MENDEZ-SANCHEZ N. Non-alcoholic fatty liver disease in non-obese individuals: the impact of metabolic health[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(8):713-715.

[11] ZOU ZY, WONG VWS, FAN JG. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles[J]. J Dig Dis, 2020, 21(7):372-384.

[12] 卓莉莉，施军平. 正常体重非酒精性脂肪性肝病的临床特征及防治[J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(2):114-117.

[13] 金倩，黄磊杰，范建高. 非酒精性脂肪性肝病的更名之争[J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(2):93-96.

[14] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J, *et al*. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7):1999-2014.e1.

[15] 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]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3):457-460.

[16] SHIHA G, ALSWAT K, AL KHATRY M, *et al*. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and North Africa[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(1):57-64.

[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] ALHARTHI J, GASTALDELLI A, CUA IH, *et al*. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a year in review[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2022, 38(3):251-260.

[19] TILG H, EFFENBERGER M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(7):387-388.

[20] KANG SH, CHO Y, JEONG SW, *et al*. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: big wave or ripple?[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(2):257-269.

[21] YANG RX, ZOU ZS, ZHONG BH, *et al*. The pathologic relevance of metabolic criteria in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease: a multicenter cross-sectional study in China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2021, 20(5):426-432.

[22] 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.

[23] TARANTINO G. NAFLD or MAFLD: that is the conundrum [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(2):103-105.

[24] WONG VWS, WONG GLH, WOO J, *et al*. Impact of the new definition of metabolic associated fatty liver disease on the epidemiology of the disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10):2161-2171.e5.

[25] 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.

[26] LEE H, LEE YH, KIM SU, *et al*. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10):2138-2147.e10.

[27] NIRIELLA MA, EDIRIWEERA DS, KASTURIRATNE A, *et al*. Outcomes of NAFLD and MAFLD: results from a community-based, prospective cohort study[J]. PLoS One, 2021, 16(2):e0245762.

[28] 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.

[29] CHAN TT, CHAN WK, WONG GLH, *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.

[30] MAK LY, YUEN MF, SETO WK. Letter regarding "A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement"[J]. J Hepatol, 2020, 73(6):1573-1574.

[31] 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.

[32] 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.

（2022-04-22 收稿，2022-06-16 修回）