

· 指南与规范 ·

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

肖倩倩, 王梦雨, 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

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 治疗学; 诊疗准则(主题)

中图分类号: R575.5 文献标志码: B 文章编号: 1001-5256(2021)01-0041-05

Brief introduction of APASL clinical practice guidelines on metabolic associated fatty liver disease (Treatment Part)

XIAO Qianqian, WANG Mengyu, FAN Jianguo. (Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Therapeutics; Guidelines as Topic

亚太地区 55 个国家包含全球半数以上人口, 2015 年调查显示 62.6% 的全球肝脏相关死亡发生在亚太地区。尽管地区之间在经济、政治及教育领域发展速度差异显著, 但是整个亚太地区都在向城市化发展, 都面临饮食结构的西化(从农耕文明饮食向能量密集但营养缺失的饮食变化)以及久坐和缺乏锻炼的生活习惯。与欧美发达国家相同, 这些转变导致了亚太地区代谢紊乱及其相关疾病患病率升高, 当前代谢相关脂肪性肝病(MAFLD, 曾用名非酒精性脂肪性肝病)患病率已升高到令人担忧的水平, 给患者本人及整个医疗体系都带来巨大的疾病负担。为此, 亚太肝病研究学会(APASL)邀请包括我国范建高教授在内 23 位专家, 广泛检索了 2020 年 4 月前在 PubMed 上发布的相关领域文献, 撰写系统综述并将其转化为临床实践指南的科学依据, 以优化 MAFLD 患者的评估和管理。指南包含了 MAFLD 的流行病学、诊断、筛查、评估和治疗等多方面, 并依照 GRADE 系统对证据进行分级。指南旨在指导 MAFLD 临床实践, 提供成人 MAFLD 最新研究信息, 并为特殊群体的治疗提供参考。最终目的是改善患者护理质量、提高疾病认识水平, 通过提供以证据为基础的研究数据指导相关决策及减轻医疗保健部门的临床管理负担。

限于篇幅, 本文节译指南的治疗部分以供临床医生防治 MAFLD 参考。MAFLD 理想的治疗方法不仅要有效减轻肝脂肪变及其相关肝损伤, 还应该改善 MAFLD 患者并存的代谢和心血管危险因素及并发症。因此, 通过节制饮食、调整饮食结构并增加运动的结构化干预方案改变生活方式依然是治疗 MAFLD 的一线措施和基石。

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.009

收稿日期: 2020-11-30; 修回日期: 2020-11-30

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC0908900)

作者简介: 肖倩倩(1996—), 女, 主要从事代谢性肝病的研究

通信作者: 范建高, fanjianguo@xinhua.med.com.cn

[本文首次发表于 *Hepatology International*, 2020]

1 改变生活方式

1.1 饮食治疗 减重和改变生活方式可以减少肝脂肪含量, 逆转脂肪性肝炎和肝纤维化, 并呈剂量依赖方式改善 MAFLD 患者的生活质量。最近一项改变生活方式治疗 293 例 MAFLD 的研究显示, 减重 5% 以上者脂肪性肝炎改善率为 58%, 减重 10% 以上者脂肪性肝炎改善率高达 90%, 同时伴有纤维化程度降低。来自亚洲的研究发现, 减重与脂肪性肝炎改善之间存在剂量效应关系, MAFLD 患者减重的目标为体质量减轻 7% ~ 10%。即使体质量只减轻 3% ~ 5% 也有 40% 的 MAFLD 患者肝组织学不同程度的改善。

生活方式干预的总体目标是通过每天减少 500 ~ 1000 kcal 热量摄入的节制饮食疗法逐步减重, 每周体质量下降不超过 1 kg。由于证据有限, 没有特定的饮食配方推荐用于治疗 MAFLD。最近一项荟萃分析发现, 膳食热量和蛋白质基本相同但碳水化合物和脂肪比例不同的饮食疗法对 MAFLD 的治疗效果差异不大, 提示在饮食治疗中减少热量摄入最为重要, “卡路里就是卡路里”。

鉴于 MAFLD 患者喜欢进食富含饱和脂肪和胆固醇的高热量食物及含糖饮料, 较少食用新鲜水果、绿色蔬菜以及富含纤维和 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸的食物, 饮食治疗应该鼓励患者低碳水化合物、低脂肪的地中海式饮食。地中海式饮食不但是减少心血管疾病发生的一级预防措施, 而且有助于减少肝脏、心脏和胰腺等内脏的脂肪蓄积。最近有研究报道, 富含动物或植物蛋白的等热量食谱可以减少 2 型糖尿病(T2DM) 患者的肝脂肪含量及肝脏炎症损伤程度。然而, 这些不同的饮食方案对 MAFLD 长期治疗效果的差异值得怀疑。一项系统综述和荟萃分析显示, 经常喝咖啡可以显著降低 MAFLD 及其相关肝纤维化的发病风险。

减重后防止体质量反弹是具有挑战性的工作。多学科管理模式可以提高患者参与干预计划的积极性和持续性, 对于有效控制体质量至关重要。建议增加门诊就诊频率, 并利用基于

互联网的方法改变生活方式,从而最大限度地提高 MAFLD 患者减重效果。政府和政策制定者、医生、患者协会及科研人员等不同利益团体之间的合作可以有效促进健康生活方式,从而使广大 MAFLD 患者获益。

1.2 体育锻炼 在不减轻体质量的情况下,不同的运动方式、运动强度和运动量对 MAFLD 患者肝脏获益的大小仍存争议。运动指南推荐普通成人每天 30 min 中等强度有氧运动、每周 5 d 以上,或者每周运动总时间 150 min 以上,或者每天 20 min 以上高强度运动、每周 3 d 以上,或者每周 2~3 次阻抗训练和 2 次以上柔韧性训练。当前有关 MAFLD 患者运动的数据相对有限,并且难以实施以肝组织学改善为主要结局的运动干预试验。最近,一项系统综述和荟萃分析表明,在不改变饮食的情况下,运动可以减少肝脂肪变性。此外,体育锻炼和生活方式干预能降低肥胖的肝硬化患者肝弹性值以及肝细胞癌(HCC)和门静脉高压症的发病风险。一项包括 220 例 MAFLD 的随机对照试验表明,高强度运动和中等强度运动都可有效降低肝脏甘油三酯含量,并且疗效似乎主要与减重有关。一项对 2002 年—2014 年 233 676 例受试者的职业健康筛查计划的 5 年随访研究显示,中度和高强度运动有利于脂肪肝的改善及降低脂肪肝发病风险。另一项研究报道,运动量与肝脂肪变改善程度之间存在剂量效应关系,每周锻炼 250 min 以上的人比每周锻炼少于 150 min 的人有更好的治疗效果。最近一项系统综述表明,MAFLD 患者无论是有氧运动还是阻抗运动都可同等程度地减少肝脂肪含量,而阻抗运动能以更少的能量消耗做到这一点。因此,对于体能较差的 MAFLD 患者或不能耐受或参与有氧运动的患者,阻抗运动可能比有氧运动更可行。

总之,运动类型和运动时间的选择必须基于患者的爱好以确保能够长期坚持。饮食治疗与运动治疗相结合的策略在改善肝酶水平、减少肝脂肪含量及改善肝组织学方面比单独使用任何一种方法更有效。

推荐意见 1:建议 MAFLD 患者通过结构化方案改变生活方式,努力执行健康饮食和体力活动的标准(C2)。

推荐意见 2:没有脂肪性肝炎或纤维化的 MAFLD 患者需要通过健康宣教指导饮食和运动,无需应用针对肝病的药物治疗(B2)。

推荐意见 3:超重/肥胖和非肥胖 MAFLD 患者均可从减重中获益。超重/肥胖患者需要通过改变生活方式使体质量减轻 7%~10%,从而降低肝酶和改善肝组织学损伤(B1)。

推荐意见 4:饮食治疗应该限制能量摄入,避免深加工食品、富含果糖的食品和饮料等诱因,建议采用地中海式饮食(B1)。

推荐意见 5:饮食治疗与运动治疗相结合的策略对降低肝酶、减轻肝脂肪变和改善肝组织学的效果更好(B1)。

推荐意见 6:有氧运动和阻抗训练都可以有效减少肝脂肪含量,建议患者选择自己喜欢且能长期坚持的运动方式。对于体能较差的 MAFLD 患者,阻抗运动比有氧运动的可行性好(B2)。

2 减重和代谢治疗(内镜和外科手术)

目前认为将前肠减重手术作为治疗 MAFLD 的既定选择还为时过早。传统认为只有存在肥胖相关并发症时才会为 MAFLD 患者进行减重手术。虽然 MAFLD 本身不是减重手术

的适应证,但是 65%~90% 接受减重手术的患者存在 MAFLD。许多回顾性和前瞻性观察队列研究显示减重手术对 MAFLD 有潜在获益。最近多项系统综述和荟萃分析显示,减重手术后 75% 以上的患者肝脂肪变消退,脂肪性肝炎患者在减重后则观察到气球样变和小叶内炎症程度的改善。在探讨减重手术前后肝活检纤维化评分变化的 18 项研究中,有 16 项研究发现减重术后肝纤维化逆转。最近一项前瞻性肝活检随访研究表明,减重术后 5 年脂肪性肝炎和肝纤维化的改善率分别为 84% 和 70.2%,肝纤维化程度的减轻始于减重术后第 1 年并可持续改善。然而,至今缺乏将减重手术及手术类型与其他干预措施进行比较的随机对照试验,当前难以准确评估减重手术治疗 MAFLD 的利弊,在将减重手术推荐用于治疗 MAFLD 之前需作相关临床研究。减重手术的肝硬化患者围手术期并发症风险高,失代偿期肝病者减重手术后病死率高达 16.3%,提示肝硬化患者需要谨慎做减重手术。

基于现有的研究证据,只有在满足以下 2 个标准时才能考虑对 MAFLD 患者施行减重手术治疗:(1)存在其他适应证,例如 BMI > 35 kg/m²(亚洲人 > 30 kg/m²);(2)没有肝硬化或代偿期肝硬化且不伴有门静脉高压症。减重手术治疗 BMI < 35 kg/m²(亚洲人 < 30 kg/m²) MAFLD 患者的可行性及效果有待进一步的临床研究证实。值得注意的是,既往报道脂肪性肝炎和肝纤维化是减重的空肠-回肠短路手术的潜在并发症。除了常规减重手术外,胃内球囊、内镜袖状胃成形术等内镜减重和代谢治疗(EBMT)对 MAFLD 的潜在效果是当前研究的热点。EBMT 比腹腔镜下减重手术更安全且创伤更小,对于有其他合并症而符合减重适应证的 MAFLD 患者来说是一个有吸引力的选择。短期研究表明胃内球囊可改善 MAFLD 相关指标,从长远来看内镜袖状胃成形术可能使 MAFLD 得到缓解,当前亟需做随机对照试验评估 EBMT 治疗 MAFLD 的效果。

推荐意见 1:减重(代谢)手术可以减轻肝脂肪变程度,改善包括肝纤维化在内的 MAFLD 的组织学病变(B1)。

推荐意见 2:肝硬化患者减重(代谢)手术并发症的发生风险高,建议术前对患者进行个体化的评估(C1)。

3 现有药物治疗证据

多个治疗 T2DM 的药物对 MAFLD 患者有益。Belfort 等通过随机对照试验发现,吡格列酮治疗 6 个月可改善合并糖尿病前期或 T2DM 的脂肪性肝炎患者的肝脂肪变性、气球样变和小叶内炎症,吡格列酮治疗 18 个月还可显著改善肝纤维化。多项研究报道,吡格列酮对脂肪性肝炎患者肝组织学的改善作用不受有无糖尿病的影响。治疗过程中患者体质量增加、水肿、膀胱癌和骨密度降低等副作用限制了吡格列酮的广泛使用。随机对照试验和荟萃分析发现,胰高血糖素样肽 1 受体激动剂可以减轻体质量并改善 MAFLD 患者包括肝纤维化在内的组织学病变,但该药引起的食欲不振等胃肠道反应可能会影响患者症状的改善。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂可以减少 MAFLD 患者肝脂肪含量,一项小样本的探索性临床试验显示 SGLT2 抑制剂显著改善脂肪性肝炎患者肝脂肪变、气球样变和纤维化程度,治疗效果高

于既往安慰剂组。此外,胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和 SGLT2 抑制剂对 T2DM 患者还有心血管获益。尽管二甲双胍不能改善 MAFLD 患者的肝组织学病变,但其改善胰岛素抵抗,并在回顾性非队列观察性研究中可降低 MAFLD 患者肝癌的发病风险。

他汀类药物对 MAFLD 患者的肝组织学没有任何有益的影响,但其降低 MAFLD 患者心血管疾病的发病率。为此,所有合并高脂血症的 MAFLD 患者都应考虑服用他汀类药物。然而,MAFLD 患者高脂血症的治疗现状并不理想。在一项多中心研究中,58.9% 服用他汀类药物的 MAFLD 患者没有达到降血脂的治疗目标,而 74.1% 没有服用他汀类药物的患者本应接受降血脂治疗。

维生素 E 能显著改善 MAFLD 患者脂肪性肝炎的程度,然而也有研究未能证明其有益作用。最近一项倾向得分匹配分析提示,维生素 E 可以降低合并晚期肝纤维化的代谢相关脂肪性肝病患者的死亡、移植及肝脏失代偿的风险。然而,维生素 E 可能增加前列腺癌的发病风险。己酮可可碱是一种具有抗炎作用的磷酸二酯酶抑制剂,荟萃分析证明其可以改善 MAFLD 患者肝小叶炎症和 NAS 积分,然而肝脂肪变、气球样变或纤维化以及血脂紊乱并无明显改善。

鉴于 MAFLD 患者肝硬化、心血管事件以及肝脏和肝外恶性肿瘤的发病风险增加,对于任何治疗这些患者的内科医生来说,控制代谢危险因素以改善长期结局是整体管理的重要组成部分。

4 新药临床试验

近来随着对 MAFLD 发病的分子机制理解的加深,MAFLD 药物靶点数量稳步增加。截至 2019 年底,在研的作用于 MAFLD 疾病不同阶段的药物有 196 种,其中奥贝胆酸 (obeticolic acid, OCA)、elafibranor、selonsertid、cenicriviroc、resmetirom 和 aramchol 等已进入 3 期临床试验阶段。由于 MAFLD 疾病的巨大异质性以及临床试验实施偏移或霍桑效应,批准某种药物治疗 MAFLD 面临不少挑战。在临床试验中,给予对照组改变生活方式和定期医疗方面的建议会影响 MAFLD 患者的肝组织学应答和血液生物化学应答。

OCA 是法尼醇 X 受体激动剂,可能具有减轻肝脂肪变、改善肝脏炎症和纤维化程度以及增加胰岛素敏感性等作用。一项正在进行的名为 REGENERATE 的 OCA 3 期全球临床试验使用 2 种不同剂量(10 mg/d 和 25 mg/d)的 OCA 治疗 NASH 和肝纤维化。这项随机对照实验招募了 2400 例患者,主要研究终点包括 NASH 缓解且无纤维化恶化或者肝纤维化程度至少改善 1 级且无 NASH 恶化。REGENERATE 试验中期结果表明,OCA 25 mg 使 21% 患者肝纤维化改善且不伴有 NASH 恶化,14.9% 患者 NASH 缓解且不伴有纤维化恶化。OCA 的主要不良事件是瘙痒,在 25 mg 组、10 mg 组、对照组发生率分别为 51%、28% 和 19%,在 25 mg 组中有 9% 患者因为瘙痒而停药。在 18 个月的试验期间,胆石症、胆囊炎在 25 mg 组、10 mg 组、对照组发生率分别为 3% ($n=19$)、1% ($n=7$)、<1% ($n=2$)。此外,OCA 治疗使血清低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降

低,可以被它汀类药物作用部分抵消。虽然肝硬化是 REGENERATE 试验的排除标准,一项正在进行的研究探讨了脂肪性肝炎合并代偿期肝硬化患者应用不同剂量 OCA 的有效性和安全性。鉴于 OCA 的预期益处仍不明确,美国 FDA 不支持加速批准 OCA 用于非酒精性脂肪性肝炎(NASH)伴肝纤维化的治疗。

Elafibranor 是一种过氧化物酶体增殖物激活受体双重激动剂,在 2b 期临床试验的 GOLDEN 研究中发现,Elafibranor 可介导脂肪性肝炎的缓解而无纤维化恶化。在正在进行的 Elafibranor 3 期临床试验 (RESOLVE - IT) 中同样以此作为主要结局。不幸的是,尽管实验正在进行中,该研究并未达到 NASH 缓解且纤维化无恶化的预定主要替代疗效终点。这项研究还将提供包括全因死亡率、肝硬化和肝脏相关并发症等临床终点的长期结局数据。

Selonsertid 是一种凋亡信号调节激酶 1 抑制剂,在动物模型中显示出改善肝脏炎症和纤维化的潜力,并进行了 3 期临床实验 (STELLAR - 3 和 STELLAR - 4),由于在 2 项临床试验中的结局均不优于对照组而中止研究。Cenicriviroc 是一种 CCR2/CCR5 趋化因子受体拮抗剂,可以缓解模式动物肝脏炎症和纤维化,目前正在进行一项 Cenicriviroc 治疗 MAFLD 肝纤维化的多中心随机双盲安慰剂对照的 AURORA 研究,主要研究终点是肝纤维化改善且无脂肪性肝炎恶化。Resmetirom 是一种口服活性的靶向肝脏的选择性甲状腺激素受体 - β 激动剂,旨在通过增加肝脂肪代谢和降低脂毒性来改善脂肪性肝炎。MAESTRO - NASH 研究的 3 期临床试验以晚期肝纤维化患者为研究对象,以 1 年后脂肪性肝炎的缓解为主要治疗终点。Aramchol 是一种硬脂酰辅酶 A 去饱和酶抑制剂,最初用于治疗胆结石。目前正在进行的 3 期临床试验 (ARMOR 研究) 拟评估应用 Aramchol (600 mg) 治疗伴有超重/肥胖和糖尿病前期/T2DM 的脂肪性肝炎并 2~3 期纤维化患者的有效性和安全性。

除了上述 3 期临床试验外,更多早期试验在顺利开展中。MAFLD 的新药研发前途光明,基于新的病理生理机制的靶向治疗药物正在开发中,然而现有的临床试验结果显著低于预期。由于冗余在生物系统中很常见,针对同时参与的多种疾病驱动因素的联合药物治疗策略可能比针对单一驱动因素更为有效。未来的临床试验应该考虑药物的作用机制,以及更好地对患者进行分层,并给予所有研究对象标准化的生活方式干预、运动和饮食指导。此外,还应该思考菜篮子试验、适应性试验、保护伞试验等创新性临床试验对策。

5 MAFLD 相关 HCC 的防治

MAFLD 相关 HCC 患者存活率与其他病因所致肝癌相似。虽然 MAFLD 相关肝癌多无肝硬化背景,非硬化性 MAFLD 相关 HCC 患者死亡风险与其他原因所致的伴有肝硬化的 HCC 患者相似。因此,防控代谢心血管危险因素对 MAFLD 相关 HCC 患者预后的改善至关重要。

超重/肥胖是诊断 MAFLD 的三大条件之一,西方国家病例队列研究显示 BMI 增高增加 HCC 患者的病死率。然而,在荟萃分析或队列研究中,高 BMI 与亚洲患者 HCC 病死率之间没

有相关性。造成这种差异的原因尚不清楚,但骨骼肌衰减综合征(肌少症)是一种可能的解释。肌少症可能影响亚洲肝癌患者的预后,而体力活动与肝癌患者更好的生存相关。因此,在治疗 HCC 患者时,应重点关注包括体脂和骨骼肌含量在内的身体成分的变化。

在存在肝脂肪变的情况下,T2DM 是 MAFLD 的另一个诊断标准。一项国际队列研究表明,二甲双胍显著降低血液糖化血红蛋白 A1c 水平高于 7.0% 的 MAFLD 患者 HCC 的发病风险。荟萃分析还显示二甲双胍延长了合并 T2DM 的 HCC 患者在癌症治疗后的生存期。因此,二甲双胍联合生活方式的干预可能是治疗伴有 T2DM 的 MAFLD 相关肝癌患者的有益治疗方法。然而至今没有前瞻性的随机对照研究的数据来支持这一论点,因此暂时不能给出明确的建议。

日本 MAFLD 研究小组进行了一项全国性的研究,并为 MAFLD 相关 HCC 患者创建了一种基于数据挖掘的预后算法。决策树显示 MAFLD 相关 HCC 转归好的预测指标包括肝癌切除手术、射频消融治疗以及血清白蛋白水平 ≥ 3.7 g/dl。然而,这些需要在其他国际队列中得到证实。

推荐意见 1:控制糖尿病和肥胖症对防治 MAFLD 相关 HCC 可能有益(B1)。

推荐意见 2:二甲双胍对合并 2 型糖尿病的 MAFLD 相关 HCC 患者可能有益(C2)。

推荐意见 3:血清白蛋白水平可以反映患者预后,基于蛋白质代谢的营养治疗对 MAFLD 相关 HCC 患者的治疗很重要(C2)。

6 肝移植

在过去的 10 年里,无论是作为单一病因还是与其他肝病共存,MAFLD 已经成为亚太地区肝移植的一个越来越常见的适应证。随着越来越有效的乙型肝炎疫苗接种计划的实施和抗病毒药物的应用,MAFLD 作为肝移植的适应证可能会继续增加。与非 MAFLD 肝移植受者相比,MAFLD 受者年龄更大、BMI 更高、更有可能患 T2DM 和高血压病。为此,MAFLD 患者潜在心血管疾病的可能性更高,在北美接受肝移植前冠状动脉造影的患者比例高达 53%。心血管疾病和年龄可以预测移植后心血管事件的发生,移植前需详细进行心血管疾病评估。肝移植后 30 d 内,MAFLD 患者发生主要不良心血管事件的风险达 60%,这预示着肝移植后存活率较低。因此,器官共享联合网络的数据显示,移植后 MAFLD 患者的心血管特异性事件病死率相对于其他原因而增加,并且与先前存在的 T2DM、肾损伤和既往存在的心血管疾病有关。MAFLD 也可能与促凝血状态有关,有报道称移植后门静脉血栓形成的风险增加。

重要的是,MAFLD 患者的肝移植后存活率与其他病因的存活率相当,5 年总存活率为 73% ~ 79%。感染(22% ~ 25%)和心血管疾病(5% ~ 22%)是肝移植后死亡的最常见原因。据欧洲肝移植注册中心报道,高龄(> 60 岁)、女性、终末期肝病模型评分 > 23 和极端 BMI (< 18.5 kg/m² 和 > 40 kg/m²)可预测肝移植后死亡风险。

肝移植后 MAFLD 复发很常见,高达 90% 受者会复发。少数患者肝病进展加快,2% ~ 4% 的患者在不到 10 年内发展为

移植物肝硬化,然而由于移植物肝硬化导致的死亡并不常见(0.2% ~ 3%)。皮质类固醇和钙调神经磷酸酶拮抗剂是肝移植术后常用的免疫抑制方案,有加剧高血糖、高血压和血脂紊乱的风险。因此,MAFLD 受者的最佳抗排斥治疗方案尚不清楚。对于那些血脂异常和/或既往存在心血管疾病的患者,移植后应鼓励服用他汀类药物,他汀类药物可能与生存获益相关。

推荐意见 1:MAFLD 患者肝移植后的存活率与适当选择的其他肝病患者相同。患有失代偿性肝脏疾病或 HCC 的 MAFLD 患者应考虑行肝移植(B1)。

推荐意见 2:MAFLD 肝硬化患者的心血管疾病患病率很高,应在排入移植名单之前彻底评估心血管疾病(B1)。

7 特殊人群

BMI 正常(“瘦人”)的 MAFLD 患者通常合并腹型肥胖、肌少症和近期体质量增加史。瘦人 MAFLD 患者代谢综合征患病率以及进展为脂肪性肝炎和晚期纤维化的比率显著高于无脂肪肝的对照组。香港的一项随机对照试验表明,生活方式干预对非肥胖 MAFLD 患者同样有效,并且达到脂肪肝缓解所需减轻的体质量比肥胖患者要少;随访到第 6 年,非肥胖患者更有可能维持体质量不反弹和正常的 ALT 水平。土耳其的一项研究也观察到类似现象,肥胖和非肥胖 MAFLD 患者减重 5% 都可以减轻肝脂肪沉积。一项基于肝活检的小型研究显示,体质量减轻 5% 可以改善非肥胖患者的脂肪性肝炎,与肥胖者的减重 10% 的效果相似。需要更大规模的基于肝活检的研究来证实这一发现。从长远来看,非肥胖者比肥胖者更有可能维持体质量不反弹和肝酶水平正常化。因此,无论基线 BMI 如何,包括定期运动的生活方式干预在治疗 MAFLD 以及改善整体健康和代谢合并症方面是有效的。对于瘦人 MAFLD,体质量减轻 3% ~ 5% 就足够了。

MAFLD 是儿童肝病最常见的原因,可能代表了一种更严重的表型,早期干预将使其受益。儿童 MAFLD 的管理包括治疗肝病本身,但更重要的是治疗并存的肥胖及相关合并症。总体目标是提高儿童的生活质量,减少代谢、心血管和肝脏远期并发症的发生率。通过节制饮食、体育锻炼以及营养和心理指导等措施改变生活方式可以显著减少患儿的 BMI、血清转氨酶水平以及肝脂肪变程度。二甲双胍、维生素 E、 ω -3 脂肪酸补充剂、益生菌等药物在儿童 MAFLD 治疗中的疗效并不肯定,至今生活方式干预仍然是儿童 MAFLD 唯一的预防和治疗策略。

推荐意见 1:包括定期锻炼的生活方式干预措施可以有效治疗 MAFLD,并独立于基线体质量显著改善总体健康状况和代谢合并症(B1)。

推荐意见 2:生活方式改变(饮食干预、体育锻炼以及营养和心理咨询)是防治儿童 MAFLD 的唯一策略,即使对肝纤维化的获益尚未证明。目前尚无治疗药物证明对儿童 MAFLD 纤维化安全有效(B1)。

8 监测肝病进展和治疗效果

目前尚无公认的监测 MAFLD 患者自然转归及其对治疗反应的最佳策略。理想的监测计划应包括常规检测血液生化指

标、无创评估肝纤维化以及系统评估合并症。考虑到肝纤维化程度是肝病并发症和死亡率的主要决定因素,合并晚期肝纤维化的患者需要密切监测。鉴于 MAFLD 患者平均每年肝纤维化预计进展 0.12(0.07~0.18)单位,可以提出以下时间表作为一般指导:(1)无肝纤维化且代谢危险因素无恶化的 MAFLD 患者每 2~3 年进行无创评分和肝弹性值(LSM)监测;(2)合并肝纤维化的 MAFLD 患者每年进行无创评分和 LSM 的监测;(3)肝硬化患者每隔 6 个月随访 1 次,监测项目包括 HCC 的筛查。在肝病进展风险较高的患者中,除这些常规检测项目外,应每 5 年进行 1 次肝活检,除非患者已明确进展为肝硬化。最近一项研究表明,虽然 T2DM 患者 MAFLD 患病率和发病率很高,但很少有患者在 MAFLD 诊断后 3 年内进展为晚期肝纤维化。

虽然肝活检组织学改变仍然是临床试验的主要终点,但由于其已知的局限性(成本高、侵袭性检查、并发症风险、主观性解释),不可能常规使用肝活检来连续监测 MAFLD 患者肝纤维化的动态变化。然而,目前还没有一种简单实用的无创方法可以在临床实践中准确预测或区分不同阶段的肝纤维化。临床上,对肝纤维化进展的监测可能依赖于有待验证的肝纤维化无创评分模型(NFS、FIB-4 和 ADAPT)与 LSM 的有机组合。越来越多的证据支持磁共振弹性成像无创评估肝纤维化用于 MAFLD 临床试验的早期阶段,但其价格昂贵难以常规用于临床实践。

推荐意见 1:对于代谢功能障碍相关指标稳定且无肝纤维化的 MAFLD 患者,建议每 2~3 年通过肝纤维化评分和肝弹性值无创监测纤维化(C2)。

推荐意见 2:合并肝纤维化的 MAFLD 患者应该每年进行无创评分和 LSM 的监测(C2)。

推荐意见 3:肝硬化患者应该每 6 个月监测 HCC 等并发症(A2)。

推荐意见 4:有肝纤维化进展高风险的患者可以每 5 年接受 1 次肝活组织检查,除非已经明确进展为肝硬化(C2)。

9 患者报告结局的作用

MAFLD 管理的多维复杂性突出了通过患者报告结局从患者角度理解疾病的重要性。因为开发中的新药可能会有明显的副作用,需要建立经济和成本效益模型来确定理想的治疗目标。评估总体健康相关的生活质量问卷(health-related quality of life, HRQOL)包括健康调查简表、多维健康量表、慢性肝病问卷(chronic liver disease questionnaire, CLDQ),以及最近已在 MAFLD 患者中得到验证的疾病特异性问卷(CLDQ NASH 和 NASH-CHECK),这些问卷已被翻译成各种文字在全球进行验证。其他更加特异的评价疲劳和工作效率的量表也已用于 MAFLD 患者的研究。MAFLD 患者 HRQOL、身体、精神、疲劳评分似乎都比乙型肝炎、丙型肝炎等慢性肝病患者更差。尽管

MAFLD 本身是一个独立的危险因素,与低 HRQOL 评分相关的人口统计学指标或代谢合并症还包括年龄、女性、抑郁、吸烟、T2DM 和 BMI。当考虑到肝病严重程度时,几项使用不同量表的研究认为肝硬化是 HRQOL 和身体健康评分较低的独立危险因素。欧洲的一项研究发现,肝活检小叶内炎症而非气球样变或肝硬化与较低的 HRQOL 评分相关。至今鲜见亚洲 MAFLD 的患者报告结局的研究数据,亦不清楚文化差异如何影响患者报告结局。

在开发以患者为中心并可以改变 MAFLD 结局的治疗方法时,了解患者对生活质量 and 生活方式的满意度、依从性的看法至关重要。因为生活方式在疾病发病机制中起着不可或缺的作用。需要在亚洲人群中进行研究以评估患者报告结局的改善情况和治疗期间副作用的权衡阈值,从而更好地指导和制订 MAFLD 的治疗策略。

推荐意见 1:在开发以患者为中心并可以改变 MAFLD 结局的治疗方法时,了解患者对生活质量、满意度和依从性的看法至关重要(B2)。

推荐意见 2:与乙型肝炎、丙型肝炎等其他慢性肝病患者相比,MAFLD 患者的健康相关生命质量评分、以及身体、精神和疲劳评分似乎更差(B2)。

总之,APASL 指南旨在为 MAFLD 普通人群和特殊人群提供评估和管理建议。MAFLD 的疾病负担在亚太地区正在迅速增加,并且该地区 MAFLD 合并病毒性肝炎、酒精性肝病等双病因肝病很常见。一方面,MAFLD 是慢性肝病和 HCC 日益增加的主要原因,另一方面 MAFLD 还促进 2 型糖尿病、心血管疾病和慢性肾脏病等全身各系统并发症的发病。肝纤维化是 MAFLD 各种并发症的主要决定因素,肝活检仍然是诊断的金标准。各种生物标志物和影像学技术可用于且正在越来越多地被用于无创评估肝纤维化。肝硬化患者应考虑监测胃食管静脉曲张和 HCC。生活方式干预至今仍然是 MAFLD 治疗的基石,预计在接下来的 10 年将有药物被批准用于治疗 MAFLD。需要以患者为中心的、多学科的全面管理模式,这种模式旨在兼顾治疗全身代谢功能障碍和改善肝损伤,并重视患者自我报告结局的重要性。

引证本文: XIAO QQ, WANG MY, FAN JG. Brief introduction of APASL clinical practice guidelines on metabolic associated fatty liver disease (Treatment Part) [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(1): 41-45. (in Chinese)

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.

(本文编辑:林 姣)