

指南与规范

代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介

薛 芮, 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: 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 科学术语(主题); 共识

中图分类号:R575.5

文献标志码:B

文章编号:1001-5256(2020)06-1224-04

Brief introduction of an international expert consensus statement: A new definition of metabolic associated fatty liver disease

XUE Rui, FAN Jiagao. (Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; metabolic associated fatty liver disease; terminology as topic; consensus

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 的明确诊断至今仍需排除过量饮酒等其他原因所导致的慢性肝病^[1]。然而, 鉴于对 MAFLD 发病机制的深入理解及其患病率的不断攀升, 诊断该病亟需“肯定性标准”。2020年初, 由22个国家30位专家组成的国际专家小组发布的有关 MAFLD 新定义的国际专家共识声明^[2], 提出全面又简便的 MAFLD 诊断标准, 该标准与饮酒量无关, 可应用于任何临床情境。新的诊断标准基于肝活检组织学或影像学甚至血液生物标志物检查提示存在脂肪肝, 同时满足以下三项条件之一: 超重/肥胖、2型糖尿病、代谢功能障碍。专家组建议, 取消当前有无脂肪性肝炎的二分类法则, 建议根据肝脏炎症活动度和肝纤维化程度进行 MAFLD 炎症程度评估和危险分层管理。该小组还提出了 MAFLD 相关肝硬化的诊断标准, 以及其他原因相关脂肪性肝病的概念框架。最后, 新的专家共识还明确了诊断标准与临床研究和临床试验纳入标准的区别。

1 MAFLD 诊断标准更新的背景

MAFLD, 曾用名非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 全球患病率高达 25%, 严重危害人类健康并对社会造成巨大经济负担, 至今在美国和欧盟尚无药物获批用于治疗该病。久坐少动等不健康生活习惯, 膳食热量过高、膳食结构不合理等不健康饮食习惯与 MAFLD 发病率不断增高密切相关。此外, 在发达国家在体质量正常群体中代谢正常人群的比例很低。然而, 至今仍缺乏非酒精使用障碍导致肝脏疾病的明确命名, 缺乏确诊该疾病的“肯定性”诊断标准。为此, 当前亟需明确 MAFLD 的疾病内涵, 并制订简便易行的临床诊断标准。

为了应对这一挑战, 国际专家小组详细阐述了 NAFLD 更名为 MAFLD 的临床意义, 并建议将 MAFLD 作为更合适的疾病

命名用于描述与代谢功能障碍相关的肝脏疾病。与曾用名 NAFLD 相同, MAFLD 作为多系统代谢功能紊乱累及肝脏的表现, 其发病机制、临床表现、病理改变及自然转归均存在一定异质性。鉴于 MAFLD 复杂的病理生理学特征, 通过单一的检测方法或指标诊断 MAFLD 往往略显偏颇, 需要制订类似代谢综合征多种工作定义来明确 MAFLD 的定义和诊断标准。越来越多的有关 MAFLD 发病机制的研究发现, MAFLD 起源于代谢功能紊乱的基础状态, 故理应将其作为一种独立疾病进行积极的肯定性诊断。此外, MAFLD 在普通人群中的高流行状态使其与其他慢性肝病并存成为趋势, 这使得既有的排他性诊断策略受到挑战。为此, 专家组建议使用一套肯定性标准取代原先的排他性标准来诊断 MAFLD。

2 MAFLD 的诊断标准

目前, 大多数指南和文献报道的 NAFLD 的定义为无过量饮酒和其他已知肝损因素存在的情况下, 超过 5% 的肝细胞发生脂肪变性。在此, 国际专家组提出了一套新的更为积极的 MAFLD 肯定性诊断标准, 不再考虑饮酒或合并其他肝脏疾病。推荐意见: MAFLD 的诊断标准是基于肝脏脂肪积聚 (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 (表 1, 图 1)。

推荐目前广泛使用的超声作为诊断肝脂肪变的首选方法。值得注意的是, 超声诊断脂肪肝的灵敏度有限, 当肝细胞脂肪变程度 <20% 时超声的准确性降低; 并且在 BMI >40 kg/m² 的受试者中, 超声的检测性能不佳。基于瞬时弹性成像的受控衰减参数或类似参数诊断肝活检组织学 >5% 肝脂肪变的受试者工作特征曲线下面积为 0.70。CT 或 MRI 可用于诊断中度和重度肝脂肪变性。磁共振波谱可定量评估肝脂肪含量, 但其价格昂贵且需要特殊的软件, 临床难以推广使用。磁共振成像衍生的质子密度脂肪分数的评估效果与磁共振波谱非常接近, 但更实用, 可以作为临床无创评估肝脂肪变的首选方法。至今尚无

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.007

收稿日期:2020-05-12;修回日期:2020-05-12。

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0908900)

作者简介:薛芮(1998-), 女, 主要从事代谢性疾病方面的研究。

通信作者:范建高, 电子信箱:fattyliver2004@126.com。

[本文首次发表于实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): s55-s58]

表 1 代谢异常风险因素聚集的诊断标准

存在下面两种及以上代谢异常风险因素定义为心血管代谢异常风险和 MAFLD 风险增加

腰围: 亚洲人男性和女性分别 ≥ 90 cm 和 80 cm

血压: $\geq 130/85$ mm Hg 或接受降血压药物治疗

血液甘油三酯: ≥ 1.7 mmol/L 或接受降血脂药物治疗

血浆高密度脂蛋白胆固醇: 男性和女性分别 <1.0 和 1.3 mmol/L 或接受调脂药物治疗

糖尿病前期: 空腹血糖 $5.6\sim6.9$ mmol/L 或餐后 2 h 血糖 $7.8\sim11.0$ mmol/L 或糖化血红蛋白为 $5.7\%\sim6.4\%$

稳态模型评估胰岛素抵抗指数: ≥ 2.5

血液超敏 C 反应蛋白: >2 mg/L

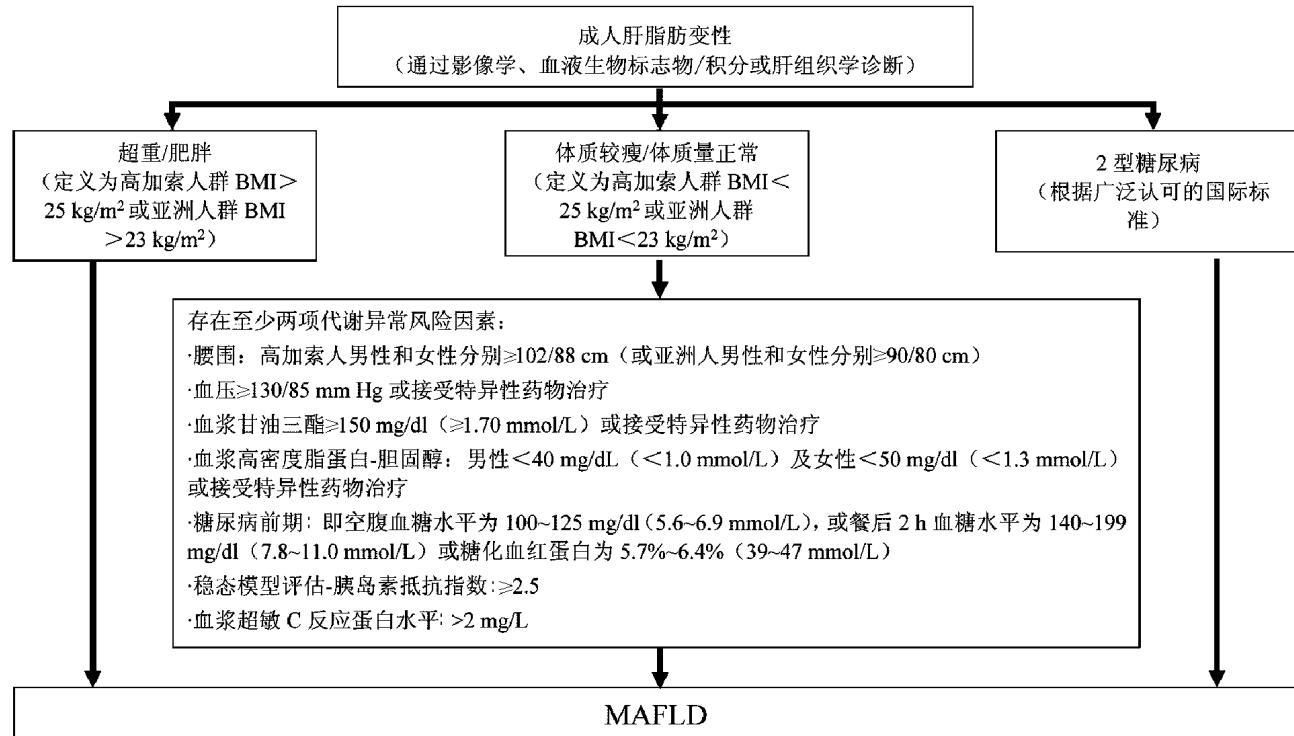


图 1 MAFLD 诊断标准流程图

证据显示血液生物标志物可能替代影像学检查诊断脂肪肝, 目前仅在大型流行病学调查或特殊临床情况时才使用血液生物标志物或肝脂肪指数等评分诊断脂肪性肝病。

推荐理由: 虽然至今就反映心血管代谢疾病风险高低的“代谢健康状态”的分类尚无共识, 但许多指南对此提出了基于循证医学证据的风险评估建议。现有定义“代谢健康”状态的标准通常基于美国国家健康胆固醇教育计划成人治疗小组第 3 次指南推荐的代谢综合征工作定义。

鉴于超重和肥胖与 MAFLD 有很强的病理学联系, 并且是预测临床不良结局的关键因素之一, 新的定义将超重和肥胖纳入诊断 MAFLD 的三大标准之一。最近一项涵盖 239 项前瞻性研究的荟萃分析表明, 在控制多种混杂因素后, 与正常体重人群(高加索人群 BMI 为 $18.5\sim25$ kg/m²)相比, 超重和肥胖人群有更高的全因死亡率。尽管代谢健康型肥胖和代谢不健康型肥胖心血管结局风险不同, 但现有大样本队列研究不支持代谢健康型肥胖个体(至少符合目前定义标准)将免于发生心血管代谢并发症的观点。最近有研究显示, 合并代谢健康型

肥胖的 MAFLD 患者存在进展为显著肝纤维化的高风险, 超重和代谢功能障碍是 MAFLD 和心血管代谢不良结局的独立危险因素。由于在临床实践中 MAFLD 通常与超重和肥胖相关, 新的标准可识别临床实践和流行病学研究中大多数 MAFLD 患者。此外, 鉴于 MAFLD 和 2 型糖尿病存在密切关联, 超过 70% 的 2 型糖尿病患者合并 MAFLD, 2 型糖尿病由此也被纳入 MAFLD 的诊断标准之一(图 1)。

脂肪肝患者如果存在表 1/图 1 中 2 种及以上代谢异常风险因素也应作为非超重/肥胖人群 MAFLD 的诊断标准。临幊上, 有代谢功能障碍的“瘦人”MAFLD 风险也显著增加, 有研究表明 6%~20% 的 MAFLD 患者 BMI 在正常范围。最近有一项纳入 1000 例肝活检组织学证实的 MAFLD 研究显示, BMI <23 kg/m² 患者的肝组织学严重程度与 BMI >25 kg/m² 患者并无显著差异。近来越来越多证据表明, 代谢健康的重要性超出了肥胖定义所反映的内涵。研究表明, 不论 BMI 是否正常, 代谢不健康人群心血管疾病风险高于代谢健康人群。需要注意的是, 代谢不健康的瘦人可能有更多的内脏脂肪积聚。相似地, 与代谢

健康人群相比,代谢不健康的非肥胖 MAFLD 患者发生肝损伤和心血管疾病的风险增高。更为复杂的是,代谢健康是一个贯穿生命周期的动态状态,需要考虑代谢健康向不健康表型转化的决定因素。一些研究表明,肝脂肪积聚是非常敏感地反映代谢功能障碍的早期指标之一。因此,新的标准将捕获 MAFLD 从代谢不健康非肥胖型到代谢不健康肥胖型过渡的整个疾病谱。

3 MAFLD 是唯一的总括术语

推荐意见: MAFLD 应作为描述这种疾病的唯一的总括术语。与其他慢性肝病类似,MAFLD 的病情进展是连续性的,因此应舍弃有无脂肪性肝炎的二分类法则,建议根据肝脏炎症活动度和肝纤维化程度进行 MAFLD 的严重程度评估。

推荐理由: 肝脂肪变向脂肪性肝炎的转变是导致肝硬化和肝癌等进展性肝病的主要特征。从单纯肝脂肪变性或肝脂肪变性伴轻度炎症向脂肪性肝炎转变,可以与其向肝纤维化的转变同步进行。除定性关联外,一些基于疾病自然史的和临床干预的纵向研究发现,疾病活动度(脂肪性肝炎分级)和肝纤维化程度之间存在半定量关系。基于 NAFLD 活动性积分(NAS)的病理评分体系对肝脂肪变、炎症和损伤程度进行分级显示,在脂肪性肝炎持续存在情况下,NAS 评分增加与肝纤维化进展相关,而 NAS 评分降低与纤维化消退相关。药物临床试验和疾病自然史的长期随访研究表明,NAS 评分、肝脏炎症变化与肝纤维化进展/消退之间具有同向性。

有研究表明,有无脂肪性肝炎的分类可能无法全面反映 MAFLD 疾病进程中潜在代谢功能障碍或药物干预的效果。因此,国际专家组建议以肝脏炎症活动度和纤维化程度取代既往二分类法则(单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎)来描述 MAFLD 的疾病进程。

从临床和病理学角度出发,新的命名和定义更有助于提高 MAFLD 的确诊率,而进一步的疾病分层和亚组分析更能捕获疾病发生发展过程中肝组织学变化及其对病程的影响。一旦非侵人性检测手段能够评估疾病活动和肝纤维化程度,肝活检组织学检查就将仅用于疑难或复杂病例 MAFLD 的诊断,例如排除其他类型的肝病、捕获疾病进展的隐匿特征。肝活检病理学评分应不仅描述数量或程度,还应描述病变的位置和肝脏血管等其他组织学改变。

4 MAFLD 相关肝硬化:不再是一种隐源性肝硬化

推荐意见: 无或低于 5% 肝脂肪变性的肝硬化患者只要符合 MAFLD 的新定义,就应将其诊断为 MAFLD 相关肝硬化,而避免使用“隐源性肝硬化”这一术语。MAFLD 相关肝硬化诊断标准的推荐意见详见表 2。

表 2 MAFLD 相关肝硬化的诊断标准

缺乏脂肪性肝炎典型组织学特征的肝硬化患者,应至少符合以下标准之一:

既往或当前存在符合 MAFLD 诊断标准的代谢异常风险因素聚集(表 1),且至少符合以下条件之一:

- (1) 既往肝活检组织学检查证实存在 MAFLD*
- (2) 既往肝脏影像学检查提示脂肪肝*

注: * 应询问既往饮酒史以评估是否并存 MAFLD 和酒精性肝病。

推荐理由: 越来越多证据表明,“隐源性肝硬化”和“MAFLD 肝硬化”隶属两个不同概念,具有不同的肝脏相关结局,不应混为一谈。在一些已经发展为脂肪性肝硬化患者中,随着疾病的进展其肝脂肪变可以完全消退。这部分患者应该被纳入 MAFLD 疾病谱,因其与典型 MAFLD 相关肝硬化患者具有相同的代谢功能障碍表型。这部分患者很可能是在肝脂肪变性、炎症和肝细胞损伤的典型组织学征象消失后的晚期才被确诊。

5 多重病因:MAFLD 合并其他肝病

推荐意见: 在基线或随访时,是否存在酒精性肝病(基于目前酒精使用障碍标准)、病毒感染(HIV、HBV、HCV)、药物性肝损伤或自身免疫性肝炎等其他肝病不应作为诊断 MAFLD 的先决条件。符合 MAFLD 诊断标准的患者如果伴有上述肝病之一,就应定义为具有双重或多重病因脂肪性肝病或 MAFLD 合并其他肝病。

美国国家酒精中毒与酒精滥用研究所规定,过去的 12 个月平均每天饮用酒精量男性 >42 g(女性 >28 g),或狂饮(男性 2 h 内饮酒量 >70 g 酒精,女性 >56 g)为酒精使用障碍。

推荐理由: 随着全球 MAFLD 患病率的急剧上升,其可以且往往与病毒性肝炎、酒精性肝病等其他肝脏疾病并存。这部分患者的自然病程和对治疗的反应可能与单一病因的肝病患者不同。此外,针对疑似 MAFLD 患者,目前推荐的过量饮酒阈值以及戒酒时间并不科学。更为复杂的是,考虑到患者通常低估饮酒情况以及缺乏对“社交性饮酒”和“狂饮”等术语的标准化定义,使得难以确定真正饮酒量及其对肝脏疾病的长期影响,当前无创诊断方法(例如病史询问和检测血液生物标志物)判断酒精滥用的可靠性较低。国际专家组认为,与既往指南相比,双重病因标准最大获益是 MAFLD 不再是排他性诊断。通过病史询问排除过量酒精摄入并非必须,因为双重病因脂肪性肝病将成为日益常见的趋势。

疾病亚型: 虽然国际专家组建议使用唯一术语“MAFLD”来总括性描述该病,但未来可能基于研究进展进一步对 MAFLD 作亚型分类。新进展可能揭示一组肝活检组织学特征(肝细胞脂肪变性、气球样变、炎症和纤维化)相似但临床结局不同的病理生理途径。鉴于 MAFLD 的异质性,这种亚型分类对疾病诊治很有价值。例如,亚型分类可依据遗传易感基因变异(如 Patatin 样磷脂酶域蛋白 3、跨膜蛋白 6 超家族成员 2、膜结合 O-酰基转移酶结构域含 7 和羟类固醇 17-β 脱氢酶-13)以及疾病表观遗传或其他修饰因子改变。总之,MAFLD 具有复杂的疾病特征,可能受到一系列独立修饰因子的影响,但这些修饰因子单独可能不足以导致疾病的发生。MAFLD 推荐诊断标准的实施还将衍生一个新的脂肪性肝病的类别,包括既往相对少见但被认为是 NAFLD 的患者,这部分患者既不是 MAFLD 也不是酒精性肝病,也可能不是已知的罕见原因。新的定义可能会推动脂肪性肝病领域病因、发病机制、疾病分类和治疗的研究进展。

6 其他原因相关脂肪性肝病

推荐意见: 国际专家组建议避免使用“原发性”和“继发性”脂肪性肝病这一术语,因为所有肝细胞脂肪变都是继发性的。相

反,专家组建议使用其他原因相关脂肪性肝病来描述后者,包括药物相关性脂肪肝(皮质类固醇、丙戊酸、他莫昔芬、甲氨蝶呤、胺碘酮)、乳糜泻、饥饿、全胃肠外营养、重度减肥手术、脂质代谢紊乱(β 脂蛋白缺乏症、低 β 脂蛋白血症、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、家族性混合型高脂血症、脂肪营养不良、Weber-Christians 综合征、糖原贮积病、肝豆状核变性)。这些原因导致的脂肪性肝病可能与代谢功能障碍相关,或是其他罕见原因相关脂肪性肝病。

推荐理由:将肝脂肪变性分为原发性和继发性存在偏颇。肝脂肪变性超过5%不是生理现象,而是继发于肝细胞脂质的摄取、合成、氧化和分泌等途径的功能障碍。其他原因相关脂肪性肝病的分类提示存在罕见导致肝脂肪变性的其他原因,同时说明在临床实践中绝大多数脂肪肝病例为MAFLD。

7 诊断标准与临床试验纳入标准的区别

至少就其预期目的而言,用于任何疾病或综合征的临床诊断标准与临床研究或试验的纳入标准不同。诊断标准通常是在常规临床诊疗中使用的一组广泛反映疾病特定的症状、体征和辅助检查的整合,其目的是尽可能准确地识别患病个体以制订治疗和随访方案。相比之下,临床试验或研究的纳入标准是为了解决某一特定临床问题而规定了某类主要属性的研究对象。诊断标准和纳入标准之间的差异取决于多种因素,包括临床研究或试验设计或药物作用机制的特性,但不一定取决于患者的临床病理特征。因此,根据肯定性标准设定MAFLD定义,并排除与代谢功能障碍无关的脂肪性肝病患者,将使研究队列更具同质性,从而更有可能取得阳性研究结果。随着MAFLD新术语和工作定义的普及,正在或将要进行的相关临床试验的纳入标准和治疗终点可能会发生一系列变化。

每项临床试验都会针对受试者制订一组独特的纳入或排除标准。在此背景下,是否纳入多重病因患者(例如有饮酒史的MAFLD患者,而不考虑酒精摄入量以及当前或既往饮酒史)完全取决于临床试验设计的目的。例如,在测试药物作用机制的试验中需要采取更严格的纳入标准。临床试验时兼顾考虑这些病例或因素并不影响临床研究顺利开展,也不影响当前提出的MAFLD新定义的推广。类似情况在慢性病毒性肝炎的临床试验中做得很好,所有临床试验的受试者都存在病毒血症,同时根据有无饮酒和胰岛素抵抗进行亚组分析。

最近多项研究表明,MAFLD临床试验受试者招募极具挑战性,各大制药公司因研究对象招募困难而不得不推迟或缩减

正在进行的临床试验。然而,临床研究的理念和试验设计的创新策略可以在不增加研究中心的情况下加快招募速度。基于上述概念化诊断标准和现实人群患者实际情况,对于饮酒量可能比目前建议的酒精阈值高的MAFLD患者可能需要有一种更实用的设计方法。此外,由于全球普通人群MAFLD患病率和习惯性饮酒率都非常高,当前临床试验纳入的研究人群是否能够反映总体人群特征值得关注。事实上,临床诊断始终面临着区分单纯酒精相关性肝病与单纯代谢功能障碍相关性肝病的挑战,这两种疾病的表现相似且临床病理特征重叠。从病毒性肝炎领域吸取经验,直接抗病毒药物的影响正带来临床试验革命性变化,已有临床试验开始探索丙型肝炎病毒合并人类免疫缺陷病毒感染患者以及混合性冷球蛋白血症亚组的治疗获益。

综上所述,国际专家小组提出了明确而简单的MAFLD诊断标准,将其从“排除性”疾病转变为“包含性”疾病。新的诊断标准基于潜在代谢性异常,并认同MAFLD通常与其他疾病合併存在(图1)。国际专家组认为推荐的MAFLD及其相关肝硬化的诊断标准新颖实用。未来将通过前瞻性研究对诊断标准进行临床验证,评估其在临床试验招募中的可行性,特别是在常规临床实践中的效用。国际专家小组指出,为了推动患者的精准诊疗和随访管理需要对MAFLD患者进行亚型分类。最后,就MAFLD诊断标准达成共识将有助于术语规范化(如纳入ICD编码),有助于提高临床实践和临床试验的合法性以及完善临床治疗方案,从而推动肝脏病学临床和科学研究进展。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] ESLAM M, RATZIU V, GEORGE J, et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020. [Online ahead of print].

引证本文:XUE R, FAN JG. Brief introduction of an international expert consensus statement: A new definition of metabolic associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(6) : 1224 - 1227. (in Chinese)

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.

(本文编辑:邢翔宇)