

欧洲代谢相关脂肪性肝病临床管理实践指南简介

杨蕊旭, 范建高

DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2024.05.004

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD), 既往称为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD), 是指合并一项或多项心血管代谢危险因素且无过量酒精摄入的脂肪性肝病, 其疾病谱包括单纯性肝脂肪变性、代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH)、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。2024 年 6 月, 欧洲肝病学会联合欧洲糖尿病学会和欧洲肥胖学会更新了 2016 年版《非酒精性脂肪性肝病临床管理实践指南》。新版《代谢相关脂肪性肝病临床管理实践指南》的内容包括 MASLD 的定义、预防、筛查、诊断和治疗的最新信息^[1]。本文节译该指南的 72 条推荐意见、33 条科学声明以及亟需解决的关键问题。除非特指, 这些推荐意见和科学声明仅适用于 18 岁以上成人, 临床医师在处理 MASLD 患者时需要参考中华医学会肝病学分会今年 5 月正式发布的《代谢相关 (非酒精性) 脂肪性肝病防治指南》^[2]。

1 推荐意见

- 1.1 一旦发现脂肪肝就应通过相关检查明确病因并筛查进展期肝纤维化, 从而评估肝脏和/或心血管不良结局风险并给予相应的治疗。
- 1.2 尽管 MASLD、酒精性肝病 (alcohol related liver disease, ALD) 以及两者共同导致的肝病 (MetALD) 是脂肪肝最常见的病因, 但也应酌情考虑药物和单基因性缺陷等可导致脂肪肝的其他原因。
- 1.3 不建议对一般人群筛查脂肪肝。
- 1.4 应调查并记录所有脂肪肝患者的饮酒史、饮酒模

式和饮酒量。

- 1.5 通过质量可控的仪器和/或特定生物标志物可以定性和定量评估脂肪肝患者的酒精摄入。
- 1.6 鼓励脂肪肝患者不要饮酒, 特别有中度或重度饮酒史者。
- 1.7 进展期肝纤维化或肝硬化患者应该彻底且永久地停止饮酒。
- 1.8 推荐普通人群通过改变生活方式等非药物措施预防 MASLD 及其并发症 (包括 HCC), 并强化高风险人群的预防措施。
- 1.9 医疗保健工作者可考虑对具有心血管代谢危险因素、肝酶异常和/或影像学证实的脂肪肝患者规范筛查 MASLD 和肝纤维化。
- 1.10 医疗保健工作者应对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、腹型肥胖伴 1 项额外的心血管代谢危险因素、肝功能生化指标异常的患者筛查 MASLD 和肝纤维化。
- 1.11 对于 MASLD 患者, 应通过基于血液实验室检查或与影像学检测的肝脏脂肪含量和肝脏硬度检测 (liver stiffness measurement, LSM) 组合的非侵入性评分评估肝纤维化, 这些指标评估纤维化的准确性高于血液转氨酶水平。
- 1.12 建议采用多步骤方法评估 MASLD 患者肝纤维化, 首先使用肝纤维化 4 因子 (FIB-4) 等血液学指标评分, 对疑似或高危肝纤维化患者进一步采用瞬时弹性成像等影像学技术明确纤维化分期。
- 1.13 与胶原形成或降解相关的血液学指标的组分可以作为影像学评估肝纤维化的替代方法, 用于识别进展期肝纤维化。
- 1.14 由于大部分 MASLD 患者并非在肝病专科就诊, 基于非侵入性评分和影像学检查的临床序贯评估路径可用于 MASLD 及其高风险群体肝纤维化的评估。
- 1.15 血液生物标志物评分和肝脏弹性成像可用于

作者单位: 200092 上海市 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科

第一作者: 杨蕊旭, 女, 33 岁, 医学博士, 主治医师。E-mail: ruixu.yang@hotmail.com

通讯作者: 范建高, E-mail: fatty liver2004@126.com

排除进展期肝纤维化,而 LSM 预测进展期纤维化的效能优于血液生物标志物。

1.16 使用非侵入性工具序贯评估有助于 MASLD 患者排除肝纤维化进展。

1.17 非侵入性工具有助于预测 MASLD 患者肝脏相关事件和全因死亡风险。

1.18 脂肪肝专病中心的医生可以通过 PNPLA3I148M 基因多态性和/或多基因风险评分对 MASLD 患者进行个性化风险分层,但这一理念应在更大样本的前瞻性研究中进行证实。

1.19 在临床研究中,可以将遗传风险评估用于 MASLD 的分型和疾病进展风险分层。

1.20 对于一级亲属有 MASLD 相关严重疾病家族史或早期表现为严重肝脏表型的脂肪肝患者,尤其是在体质量正常等无代谢驱动因素情况下,临床医生应通过二代测序明确有无可以治疗的遗传性肝病。

1.21 临床医生应对 MASLD 患者评估 T2DM、血脂紊乱、高血压、慢性肾脏疾病、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征等合并症以及心血管疾病风险。

1.22 临床医生在 MASLD 的首次诊断和定期随访时,应针对相关合并症进行体格检查和实验室检查。

1.23 建议根据现有指南对 MASLD 患者筛查与肥胖和 T2DM 相关的肝外恶性肿瘤。

1.24 对于未确诊为 T2DM 的 MASLD 或疑似 MASLD 的患者,建议通过胰岛素抵抗稳态模型的胰岛素抵抗指数或口服葡萄糖耐量试验评估糖代谢异常。

1.25 目前不推荐对肝活检证实的 MASH 但无进展期纤维化(<F3)患者或非侵入性标记物提示的非硬化性 MASLD 患者监测 HCC。

1.26 对于肝活检证实的 MASH 并进展期纤维化或非侵入性标志物评估存在进展期纤维化的 MASLD 患者,可以根据个体风险评估监测 HCC。

1.27 根据现有指南应对 MASLD 相关肝硬化患者监测 HCC。

1.28 风险分层有助于优化 HCC 高风险群体肝癌监测策略。

1.29 鉴于超声监测早期 HCC 的敏感性低,尤其是在 MASLD 相关肝硬化和肥胖患者中,建议高风险群体采用超声联合甲胎蛋白的监测方案。

1.30 对于超声显像阴性的高危患者,尤其是针对肝脏形态异常或再生结节时,可以考虑行磁共振横断面成像评估。

1.31 非侵入性试验的动态检查可在个体层面评估肝

纤维化进展,但评估治疗应答的证据有限。

1.32 肝活检可用于 MASLD 患者和临床试验监测疾病进展或治疗应答。

1.33 鉴于 MASLD 与心血管代谢合并症之间的多向关联,建议通过多学科诊疗模式确保代谢综合征的所有组分得到针对性的管理,以改善肝脏和非肝脏不良结局。

1.34 推荐有减重作用的饮食和行为治疗用于 MASLD 患者改善非侵入性试验的检测结果和肝组织学损伤。

1.35 对于超重的 MASLD 患者,通过饮食和行为治疗旨在持续减重 5% 以上以减少肝脏脂肪含量,减重 7% ~ 10% 以改善肝脏炎症,减重 10% 以上以改善肝纤维化。

1.36 对于 MASLD 患者,建议调整饮食结构(类似于地中海饮食模式),限制超加工食品(富含糖、饱和脂肪)的摄入,避免饮用含糖饮料,以改善组织学或非侵入性试验评估的肝损伤。

1.37 MASLD 患者应该根据个人爱好和能力进行体力活动和锻炼(建议每周 150 min 以上中等强度或 75 min 以上高强度体力运动),以减少肝脏脂肪含量。

1.38 对于体质量正常的 MASLD 患者,应推荐节食和运动治疗以减少肝脏脂肪含量。

1.39 不推荐 MASLD 患者使用营养品保健,因无足够证据表明其可安全有效减少 MASLD 组织学/非侵入性评估的肝损伤或纤维化以及肝脏相关结局。

1.40 鉴于一项大型 III 期注册临床试验证实瑞美替罗(resmetirom)显著改善脂肪性肝炎和纤维化且具可接受的安全性和耐受性,如果该药在当地已获批准,应该考虑应用瑞美替罗治疗非肝硬化的 MASH 患者。

1.41 如果瑞美替罗在当地已获准使用,符合以下条件之一的非肝硬化性 MASLD 患者可以处方该药:(1)肝活检或非侵入性试验提示进展期纤维化;(2)MASH 合并显著纤维化;(3)肝脏弹性成像或生物标志物阈值提示肝脏相关事件风险增加。

1.42 目前暂无药物推荐用于治疗 MASH 相关肝硬化。

1.43 鉴于缺乏改善脂肪性肝炎和纤维化组织学证据的大型 III 期临床试验以及潜在的长期用药风险,不推荐维生素 E 作为针对 MASH 的治疗药物。

1.44 鉴于大样本且实施良好的 III 期临床试验未能

发现显著的肝脏组织学改善作用,暂时不推荐胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂作为针对 MASH 的治疗药物。

1.45 根据药物批准的适应证, GLP-1 受体激动剂可安全用于治疗 MASH (包括代偿期肝硬化) 患者的 T2DM 和肥胖, 并且可以改善心血管代谢结局。

1.46 尽管无肝硬化的 MASH 患者可以安全应用吡格列酮, 但缺乏改善脂肪性肝炎和纤维化组织学证据的大型 III 期临床试验, 不推荐吡格列酮作为针对 MASH 的治疗药物。

1.47 没有足够的证据推荐使用二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 抑制剂作为针对 MASH 的治疗药物, 但其可安全用于治疗 MASLD 患者并存的 T2DM、心力衰竭和慢性肾脏疾病。

1.48 肠促胰岛素以外的减肥药不被推荐作为针对 MASH 的治疗药物。

1.49 如果非肝硬化的 MASLD 患者具有代谢手术的适应证, 就应考虑此手术, 因其对肝脏有长期获益, 主要与 T2DM 的缓解和心血管代谢危险因素改善相关。

1.50 若代偿期慢性进展期肝病或肝硬化的 MASLD 患者有代谢手术指证也可考虑手术治疗, 但需由有实战经验的多学科团队详细评估手术适应证、手术类型以及是否并存临床显著门静脉高压。

1.51 代谢/减重内镜手术作为 MASH 的治疗措施尚不成熟, 暂不推荐其用于治疗 MASH。

1.52 对于 MASH 肝硬化患者, 饮食和生活方式的干预措施应根据患者肝病严重程度、营养状况及肌少症/肌少性肥胖等作适当调整。

1.53 对于合并肌少症、肌少症性肥胖或失代偿期肝硬化的 MASLD 患者, 建议高蛋白饮食并且夜间加餐。

1.54 对于合并肥胖的代偿期肝硬化患者, 建议适当减轻体质量, 需要高蛋白饮食和增加体力活动以维持肌肉质量及降低肌少症发生风险。

1.55 二甲双胍可以安全用于肾功能正常的代偿期肝硬化患者, 但失代偿期肝硬化尤其是伴有肾功能损害患者禁用二甲双胍, 因为存在乳酸性酸中毒风险。

1.56 肝脏失代偿的 MASLD 患者应避免使用磺脲类药物, 因为有低血糖风险。

1.57 肝硬化 Child-Pugh A 级患者可安全应用 GLP-1 受体激动剂。

1.58 肝硬化 Child-Pugh A 级和 B 级患者可安全应用 SGLT-2 抑制剂。

1.59 包括代偿期肝硬化在内的慢性肝病患者可安全应用他汀类药物, 有心血管风险的患者需要用他汀类药物减少心血管事件。

1.60 瞬时弹性成像测定的 LSM ≤ 15 kPa 并且血小板计数 $\geq 150 \times 10^9/L$ 可以排除 MASLD 患者存在临床显著门脉高压。

1.61 除非有禁忌证, 对于存在临床显著门脉高压的 MASLD 患者应处方非选择性 β -受体阻滞剂。

1.62 对于代偿期慢性进展期肝病患者, LSM ≥ 20 kPa 和/或血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ 时应通过胃镜筛查静脉曲张, 除非患者已满足处方非选择性 β -受体阻滞剂的标准。

1.63 对于适合肝移植的 MASLD 患者, 应由多学科团队评估心血管代谢合并症, 以减少移植术前、术中和术后主要心血管事件风险。

1.64 在肝移植术前, 应全面筛查 MASLD 相关合并症, 包括风险调整的序贯心脏评估算法, 以优化患者肝移植围手术期的管理。

1.65 对于列入肝移植名单的合并肥胖的终末期 MASLD 患者, 应接受旨在减轻体质量但不恶化肌少症的治疗方案, 从而改善围手术期预后。

1.66 首选的治疗方案是调整饮食结构和有监督的体育锻炼, 治疗目标是将体质指数减少至 40 kg/m^2 以下, 理想的目标是 35 kg/m^2 以下 (中国成人应该更低)。

1.67 对于列入肝移植名单的终末期 MASLD 患者, 在进行仔细的风险-效益评估 (如是否存在肌少症、肝功能不全) 后, 可考虑药物减肥治疗。

1.68 对于代偿期肝硬化且无临床显著门脉高压的 MASLD 患者, 肝移植术前的袖状胃切除术可作为饮食或药物减肥的替代选择。

1.69 失代偿期肝硬化患者禁忌代谢手术, 除非在考虑肝移植的情形下充分讨论。

1.70 建议 MASLD 相关终末期肝病患者在肝移植术后采取相关措施控制肥胖及其相关心血管代谢并发症。

1.71 对于肝移植术后的患者, 应实施标准的饮食处方和生活方式干预, 并存的高血压、T2DM、血脂紊乱的药物治疗应参照相关指南。

1.72 可考虑使用 GLP-1 受体激动剂控制体质量和肥胖相关合并症, 尽管其需要在肝移植受试者中进

行相应的临床试验。

2 科学声明

2.1 虽然在一般人群中肝脂肪变性的严重程度并不与肝脏相关事件独立相关,但肝纤维化分期和血清转氨酶持续升高与肝脏相关事件风险增加密切相关。

2.2 肥胖(尤其是腹型肥胖)和 T2DM 是促进 MASLD 发生和进展的最重要的代谢性疾病。

2.3 年龄>50 岁的男性、绝经后的女性,以及合并多种心血管代谢危险因素的 MASLD 患者肝纤维化进展以及肝硬化及其并发症发生风险增加。

2.4 越来越多的证据表明,饮酒和心血管代谢危险因素对慢性肝病的发生和发展不但有独立的致病作用而且还有协同效应。

2.5 在不同的研究中对于"适度饮酒可能有益健康"的结论具有争议,而越来越多新证据并不支持少量或适量饮酒对健康存在益处的说法,尤其是在具有心血管代谢危险因素的群体中。

2.6 早期诊断并及时治疗肝纤维化有可能预防 MASLD 进展至肝硬化及其并发症,现已证明在 T2DM、代谢综合征、MASLD 等患者中筛查肝纤维化的合理性。

2.7 非侵入性的检测方法无法评估肝细胞气球样变、小叶内炎症等 MASLD 相关组织学特征。

2.8 FAST 等基于血液生物标志物的评分可能有助于识别有肝病进展风险的 MASH 患者。

2.9 血液生物标志物评分(如 FIB-4)和肝脏弹性成像(如 LSM、Agile 3+/Agile4)有助于临床结局的风险分层,因为已有观察性研究报导了其肝脏相关事件和肝病相关死亡有关的诊断阈值。

2.10 在大多数情况下 MASLD 患者并不需要肝活检。然而,肝活检对于明确 MASH 的诊断仍然是必须的,并且有助于排除肝病的原因。

2.11 合并进展期肝纤维化或肝硬化的 MASLD 患者,肝纤维化的消退与肝脏相关事件风险降低密切相关。

2.12 MASLD 活动性评分的下降和脂肪性肝炎的消退与肝纤维化的逆转有关。

2.13 一些药物干预的临床研究发现,肝脂肪变程度的减轻与脂肪性肝炎的组织学(特别是炎症坏死)改善有关。

2.14 由现有临床试验中的各种药物诱导的组织学改善都没有发现能够降低 MASLD 患者的死亡率,当前

需要进一步长期随访研究证明阻止疾病进展和/或减轻肝脂肪变性、缓解脂肪性肝炎或逆转纤维化能够降低不良临床结局风险。

2.15 非侵入性试验与肝活检组织学评估的治疗反应具有相关性,但最合适的非侵入性试验可能取决于干预的类型和患者的个体因素。

2.16 随访中非侵入性试验检测结果的变化与 MASLD 队列或群体不良结局风险的变化相关。

2.17 在随机对照临床试验中,有效干预后非侵入性标志物的变化(例如磁共振技术质子密度脂肪分数相对降低 $\geq 30\%$,血清 ALT 降低 ≥ 17 U/L)与组织学脂肪性肝炎的缓解相关。

2.18 由于肝活检的侵入性和局限性,肝活检不适合在常规临床实践中监测疾病进展和评估治疗效果。

2.19 需要进一步的长期随访研究确定通过减重的饮食治疗和行为治疗减重(包括减重幅度)对肝脏相关结局和肝脏相关死亡的疗效。

2.20 当前,基本上没有证据表明改善饮食质量会对肝脏临床结局产生有益影响。

2.21 与证据充分的心血管代谢获益相比,几乎没有证据表明体力活动和体育锻炼对改善肝组织学结局或非侵入性试验评估的肝脏损伤和纤维化以及肝脏相关临床结局有益。

2.22 对于体质量正常的 MASLD 患者,目前没有证据表明饮食治疗和/或运动对肝脏组织学、以及肝纤维化和肝脏相关临床结局具有有益影响。

2.23 在观察性研究中,饮用咖啡与 MASLD 患者其肝损伤改善和肝脏相关临床结局减少有关。

2.24 对于接受瑞美替罗治疗的 MASLD 患者,目前尚无关于肝组织学持续获益、个体治疗应答预测、以及肝脏相关结局和长期安全性的数据。

2.25 对于 GLP-1 受体激动剂治疗后显著减重的 MASLD 患者,可以预计存在肝脏组织学获益,但是至今并无大量研究数据证实。

2.26 目前没有足够证据支持使用任何其他种类的降血糖药物作为针对 MASH 的治疗药物。

2.27 尽管肥胖可能影响 LSM 的检测结果,但现有研究证据尚不足以为肥胖的 MASLD 成人患者提供理想的筛查临床显著门脉高压的非侵入性检测方案。LSM ≥ 25 kPa 的阈值仅适用于非肥胖 MASLD 成人。

2.28 MASLD 患者在肝脏移植前、移植期间和移植后发生主要心血管事件的风险增加。

2.29 在肝脏移植术前减轻体质量和优化治疗合并

症,可能有助于降低心血管疾病的发病率和肝移植术后严重 MASLD 复发率,并增加长期生存率。

2.30 MASLD 相关终末期肝病接受肝移植的成人,移植术后 MASLD 复发风险很高,尤其是具有多种代谢危险因素的患者。

2.31 MASLD 相关终末期肝病患者肝移植术后发生心血管事件和肾脏疾病风险增加,且可能对长期生存产生负面影响。

2.32 目前尚未发现 MASLD 相关因素会影响肝移植术后患者的用药选择及其治疗的目标值,有必要加强心血管代谢危险因素的控制以预防严重的纤维化性脂肪性肝炎复发。

2.33 控制体质量和肥胖相关合并症有助于降低肝移植术后 MASLD 和进展期肝纤维化的复发,但需要在特定的临床试验中证明。

3 拟解决的关键问题

3.1 一般管理、自然史、预防和筛查

3.1.1 为疾病筛查开发可广泛实施、高效且具有成本效益的诊断策略,以确定不同国家医疗背景下具有心血管代谢危险因素患者的转诊流程。

3.1.2 了解 MASLD 患者肝纤维化进展、肝硬化病程和 HCC 发生的个体易感性和决定因素。

3.1.3 更好地描述脂肪肝人群中 MetALD 患者的自然史,并开发可靠的定量饮酒量的生物标志物,以检查代谢功能障碍和饮酒量与肝损伤进展之间的关系。

3.1.4 制定和执行国家政策,提高包括儿童青少年在内的所有年龄段人群对脂肪肝和 MASLD 预防的认识。

3.2 非侵入性试验评估 MASLD

3.2.1 针对 MASLD 患者不同的应用场景(诊断、监测、预后和治疗反应)确定最有效的生物标志物。

3.2.2 在药物治疗的背景下,确定肝脏组织学替代标记物的改善是否等同于临床获益,非侵入性试验结果的变化是否反映肝组织学变化,以及未来的临床试验是否可以使用非侵入性试验作为评估治疗应答

的替代终点。

3.2.3 确定肝硬化和非肝硬化 MASLD 和 MetALD 患者的个性化、基于发病风险的 HCC 监测策略。

3.2.4 了解人工智能辅助诊断(包括数字病理学)如何改善风险分层、确定治疗反应,并促进临床试验的开展。

3.2.5 评估临床显著门脉高压的 Baveno VII 标准以及脾脏硬度值在 MASLD 患者临床显著门脉高压筛查中的作用。

3.3 治疗 MASLD 及其相关合并症

3.3.1 通过个性化的生活方式干预和饮食治疗减轻体质量和避免体重反弹,并确定哪类患者可以从单独的非药物干预中获益。

3.3.2 确定药物干预无应答的早期预测因素,并为 MASH 靶向药物治疗无应答者的制定明确的停药原则。

3.3.3 评估控制心血管代谢合并症对 MASLD 肝病进程的影响。

3.3.4 确定肠促胰岛素、基于减重或降血糖药物治疗改善 MASLD 的非减重相关的机制。

3.3.5 确定肝脂肪变性相关肝损伤的改善是否会对代谢功能障碍和 MASLD 合并症的控制产生有益影响。

3.3.6 前瞻性研究评估 MASH 和/或心血管代谢合并症治疗药物联用叠加或协同作用。

3.3.7 开发有效治疗 MASH 相关肝硬化的药物。

【参考文献】

- [1] European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Obes Facts, 2024,7;1-70.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版). 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510.

(收稿:2024-07-02)

(本文编辑:陈从新)