



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.004

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.004>

· 综述与讲座 ·

# 代谢功能障碍相关脂肪性肝病的诊断及评估指标进展

李思童 韩学尧 邹显彤

**[摘要]** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)是目前全球最常见的慢性肝病,与2型糖尿病、肥胖等代谢异常密切相关,早期诊断和精准评估对延缓疾病进展至关重要。本文回顾现阶段MASLD的诊断路径和评估体系,重点关注影像学技术、血清学评估工具及风险分层模型的临床应用价值,关注未来多学科协作诊疗模式的发展方向。

**[关键词]** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 诊断; 无创评估

**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)是一种以肝脂肪变性为核心,合并至少一项代谢紊乱的慢性肝病,疾病谱涵盖单纯性脂肪变性、代谢相关脂肪性肝病(MASH)、肝纤维化、肝硬化及肝癌<sup>[1-3]</sup>。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)》<sup>[3]</sup>提出的MASLD诊断标准与2024年欧洲肝病学会(EASL)、欧洲糖尿病学会(EASD)、欧洲肥胖症学会(EASO)联合指南<sup>[1]</sup>和2025年亚太肝病学会(APASL)指南<sup>[4]</sup>基本相同,对于肥胖及代谢综合征组分的定义稍有差别,具体如下:①通过影像学诊断脂肪肝和(或)病理学证实 $\geq 5\%$ 肝细胞脂肪变性;②具有至少一项代谢综合征组分[包括超重/肥胖(含中心性肥胖)、动脉血压升高或高血压病、糖尿病前期或2型糖尿病(T2DM)、血清甘油三酯(TG)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降]。同时应注意,MASLD可能同时合并其他导致脂肪肝的因素,如过量饮酒、药物性肝病、肝豆状核变性、病毒性肝炎、自身免疫性肝病等<sup>[1,3-4]</sup>。我国指南推荐,对于肥胖、T2DM、代谢综合征、过量饮酒、无症状的转氨酶升高人群,应该筛查脂肪肝和纤维化<sup>[3]</sup>。目前我国指南推荐采用两步法筛查:首先通过无创且简便的方式(如血清学指标)初步评估纤维化风险,再结合影像学技术定

量评估肝脂肪变性及纤维化程度,可减少不必要的肝脏组织病理活检<sup>[3]</sup>。MASLD患者心血管事件风险较普通人群升高近2倍,系统性筛查相关疾病(如颈动脉斑块、冠状动脉粥样硬化等)同样不可或缺<sup>[1,5]</sup>。本文基于最新指南及高质量研究证据,整理MASLD相关诊断、评估指标,同时探讨临床应用挑战及未来方向。

## 一、肝脏组织病理学评估

肝脏组织病理学评估是MASLD分型分期的金标准。病理学报告中,需要明确描述肝细胞脂肪变性、气球样变、小叶炎症坏死、纤维化的程度和分布及有无肝实质结构重建、假小叶等肝硬化相关重要病变。病理显示“显著肝脂肪变性”(即5%及以上肝细胞出现以大泡或大泡为主的脂肪变性)可诊断MASLD;同时存在肝细胞气球样变和肝脏炎症活动时,诊断为MASH。我国指南目前采用的纤维化和脂肪变性分级术语为:根据纤维化程度,可分为早期纤维化(F0~1)、显著纤维化( $\geq F2$ )、进展期纤维化( $\geq F3$ )及肝硬化(F4)<sup>[3]</sup>。根据HE染色光镜下视野内脂肪变性肝细胞占肝细胞总数的5%~33%、34%~66%、 $\geq 67\%$ ,分别定义为轻度(S1)、中度(S2)、重度(S3)肝脂肪变性。目前存在的积分系统主要有美国非酒精性脂肪性肝病(NASH)临床研究协作网推荐的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)活动性积分(NAS,肝脂肪变性、气球样变、小叶内炎症的未加权总和)和欧洲脂肪肝协作组提出的肝脂肪变性-炎症活动度-肝纤维化评分(SAF,肝脂肪变性、炎症活动、肝纤维化各自评分之和),通过半定量方法评估脂肪肝的病理特征,依赖观察者的判断,

基金项目:国家科技重大专项青年专项基金(2023ZD0508801);国家自然科学基金资助项目(T2341011);北京大学人民医院研究与发展基金资助项目(RZ2024-03)

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院内分泌科 北京大学糖尿病中心

通讯作者:韩学尧, E-mail: xueyaohan@sina.com; 邹显彤, E-mail: eva2172@163.com

仍会存在误差<sup>[3]</sup>。

肝活检属于有创检查,其风险要与明确病因、评估预后进而指导治疗带来的获益相权衡,目前各指南推荐的 MASLD 患者肝活检指征主要包括:(1)两种及以上无创检测判断纤维化的结果不一致,或无创检测结果与患者临床特征不一致;(2)两种及以上肝损伤因素并存时,判断血清肝酶升高或进展期纤维化原因;(3)合并不典型表现:血液免疫球蛋白显著升高、自身免疫性肝病相关自身抗体高滴度阳性、转氨酶中至重度升高或减重后转氨酶持续异常;(4)腹腔镜减重代谢手术;(5)MASH 新药研发和无创检测的临床研究,用以明确治疗效果和诊断效能<sup>[3,4]</sup>。人工智能技术的应用能够辅助病理学家阅片,提升效率和准确性。基于卷积神经网络(CNN)的肝组织病理学自动分析系统,对肝脂肪变性和纤维化的识别与病理学家高度一致,评分能反映治疗后纤维化改善程度,但需要进一步外部验证<sup>[6]</sup>。由于识别要求细致,病理学家对于肝脏病理气球样变的识别存在一定差异,基于二次谐波产生/双光子激发荧光成像的人工智能技术可用于训练图谱,辅助气球样变标准化识别<sup>[7]</sup>。

## 二、MASLD 血清学标志物及评分

一些肝细胞损伤、纤维化及炎症标志物的检测,正逐渐探索出其在肝纤维化、MASH 评价方面的作用。增强肝纤维化(ELF)通过检测透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)和金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1),反映细胞外基质沉积来预测肝纤维化,对于 F3 及以上的 NAFLD 患者,其受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)达 0.80;丹麦一项前瞻性队列研究表明,若在肝纤维化 4 项(FIB-4 指数)检测后序贯应用 ELF,可在保持较高检出率的情况下明显减少不必要的进一步肝病专科检查<sup>[8]</sup>。然而 ELF 的成本效益、可及性及 FIB-4 指数,暂时难以成为常规筛查手段<sup>[9]</sup>。

3 型前胶原氨基末端肽(PRO-C3)是Ⅲ型胶原合成的标志物,与肝纤维化活动度密切相关。ADAPT 评分结合年龄、糖尿病状态、PRO-C3 和 PLT 计数,对 NASH(AUC = 0.78)、 $\geq$ F2(AUC = 0.76)和 $\geq$ F3(AUC = 0.80)的诊断效能更高,适用于临床试验的患者筛选;然而,PRO-C3 的检测标准化尚未普及,效能有待进一步验证<sup>[10-11]</sup>。

细胞角蛋白(CK)-18 是一种中间丝蛋白片段,肝细胞凋亡后进入血液,对评估脂肪性肝炎组织学变化相关的疾病严重程度有一定作用<sup>[12]</sup>。醛糖还原酶家族 1 成员 B10(AKR1B10)是一种多功能还原酶,还有促进脂肪生成的作用。AKR1B10、CK-18 联合 AST、ALT 的复合模型预测 MASH、 $\geq$ F3 的 AUC 均超过 0.90<sup>[13]</sup>。

$\alpha$ 2-巨球蛋白是一种主要由肝细胞和巨噬细胞合成的大分子糖蛋白,目前也被一些肝纤维化评分纳入计算,对于慢性肝病晚期纤维化区分效果较好,包括 Hepascore[总胆红素(TB)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、透明质酸、 $\alpha$ 2-巨球蛋白、年龄和性别]、FibroMeter(由年龄、性别、AST、PLT 计数、尿素、凝血酶原指数、透明质酸和  $\alpha$ 2-巨球蛋白计算得出)、FibroTest(由年龄、性别、GGT、TB、结合珠蛋白、 $\alpha$ 2-巨球蛋白、载脂蛋白 A1 计算得出)等<sup>[14]</sup>。

microRNA 34a-5p 表达水平升高和 MASH 进展风险相关,YKL-40 是一种分泌型糖蛋白,属于哺乳动物壳质酶家族,被认为与炎症反应有关。NIS4 评分整合 miR-34a、 $\alpha$ 2-巨球蛋白、YKL-40 和糖化血红蛋白,专为“高危 MASH”(NAS  $\geq$  4 及  $\geq$  F2)设计,AUC 达 0.81<sup>[15]</sup>。基于蛋白组学、适配体技术的 SomaSignal 检测血液中与纤维化相关的蛋白标志物,对于  $\geq$ F3 的诊断效能高(AUC = 0.90)<sup>[11]</sup>。

这些标志物检测成本普遍较高,目前仍以临床研究为主,推广受限,其效能和实用性有待进一步验证。而传统的血清学检测相关评分具有便捷性和低成本的突出特点,成为 MASLD 初步筛查和分期的重要工具。

FIB-4 指数基于年龄、AST、ALT 和 PLT 计数计算,起初用于评估慢性丙型肝炎合并 HIV 感染患者的纤维化,后也广泛用于 MASLD 患者肝纤维化评估<sup>[16]</sup>。FIB-4 指数  $<$  1.3 提示进展期纤维化风险低, $>$  2.67 提示进展期纤维化风险高;在排除  $\geq$ F3 方面表现突出,阴性预测值(NPV)高达 90%<sup>[17]</sup>,对预测肝脏相关事件(如肝硬化、肝细胞癌)和死亡结局方面也具有较高的准确性,其时间依赖性 AUC 与组织学类似,可达 0.74<sup>[18]</sup>。FIB-4 指数所需参数获取成本低、计算简便,尤其适用于基层医疗机构初步排查肝纤维化。然而,FIB-4 指数对年轻患者、早期纤维化者可能出现假阴性,而老年人群、合并炎症性疾病或其他肝病可能导致假阳性;对于 65 岁以上人群,有研究建议将 FIB-4 指数排除进展期纤维化的临界值调整为 2.0<sup>[19-20]</sup>。

NAFLD 纤维化评分(NFS)整合年龄、BMI、糖尿病状态、AST、ALT、PLT 计数、白蛋白等实验室检查指标,在 MASLD 领域的临床用途和效果与 FIB-4 指数类似,但所需参数更多,对于晚期纤维化的特异性达 94%,对肝脏相关事件(如肝硬化、肝细胞癌)和死亡结局预测的 AUC 在 0.70 左右。其计算过程包含年龄和 BMI,在肥胖或老年人群中特异性较差,且可能低估年轻患者晚期纤维化风险<sup>[21]</sup>。脂肪变性相关纤维化估计评分(SAFE)整合年龄、BMI、糖尿病状态、PLT 计数、ALT、AST 及球蛋白,对  $\geq$ F2 诊断的 AUC 达 0.80,优于 FIB-4 指数和 NFS,可用于基层医疗机构识别低

风险患者,但仍需前瞻性研究进一步验证,尤其需要亚洲人群证据<sup>[22]</sup>。AST 与 PLT 比值指数(APRI 指数)和 AST 与 ALT 比值计算简便,但对晚期纤维化诊断效能稍低,并不单独作为主要筛查工具<sup>[16]</sup>。

人工智能技术可用于辅助整合血清学指标,得出高效能的预测评分,但性能需要更大规模的验证。随机森林(RF)模型整合年龄、AST、ALT、空腹血糖、PLT 计数、肝肾功能、血脂等特征,在亚洲 MASLD 人群中识别 $\geq F2$ 的 AUC 达 0.85,较 FIB-4 指数(AUC = 0.72)显著提升,且减少了 28% 的不必要转诊和 78% 的漏诊<sup>[23]</sup>。一种基于人口统计学变量、血清学指数的集成机器学习模型在验证集中识别 $\geq F2$ 的 AUC 达 0.79,与 SAFE 评分相当,优于 FIB-4 指数和 APRI 指数<sup>[24]</sup>。

### 三、MASLD 影像学评估

1. 超声技术:超声是筛查 MASLD 的一线工具,因其成本低、操作简便而广泛应用。传统的超声通过肝脏回声强度定性评估肝脂肪变性,但敏感性较低,难以检测到 20% 以下的少量肝脂肪变性,且准确性受操作者经验等影响较大<sup>[25]</sup>。FibroScan 通过振动控制瞬时弹性成像(VCTE)技术测量剪切波在肝组织中的传播速度,计算肝硬度(LSM)和受控衰减参数(CAP),同步评估肝纤维化和脂肪变性。CAP 值判断肝脂肪变性分级 $\geq S1$ 、 $\geq S2$  和  $S3$  的最佳临界值分别为 248 db/m、268 db/m 和 280 db/m。总体上 CAP 诊断肝脂肪变性的 AUC 超过 0.80,对轻度脂肪变性效果更优异,但其准确度受肥胖、转氨酶升高、胆汁淤积、操作者经验等因素影响,检测结果的四分位距  $> 30$  db/m 提示准确度下降<sup>[25]</sup>。一项系统综述认为,CAP 用于诊断 $\geq S1$ 、 $\geq S2$  和  $S3$  的临界值在肥胖患者(BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)中分别比非肥胖患者(BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>)高 30.7 db/m、28.2 db/m 和 27.9 db/m,和皮下脂肪含量、皮肤到肝包膜距离等有关<sup>[26]</sup>。LSM  $> 12$  kPa 提示进展期纤维化高风险, $< 8$  kPa 基本排除进展期纤维化,对 $\geq F3$  和  $F4$  的 AUC 均超过 0.80<sup>[27]</sup>。一项研究回顾了四项纳入肝活检证实的 MASH 伴晚期纤维化受试者的随机对照试验,结果提示 VCTE 测量的 LSM  $\geq 30.7$  kPa 与肝脏相关结局密切相关,随访中 LSM 增加超过 20% 与 $\geq F3$  纤维化患者的肝硬化进展相关<sup>[28]</sup>。但 LSM 对 $\geq F2$  的准确性较低;此外,LSM 结果准确性也同样与肥胖、转氨酶升高、操作者经验等因素相关,炎症活动期(如 NASH)可能因肝细胞水肿导致 LSM 假性升高<sup>[29]</sup>,质控标准指出 LSM 测量值四分位距与中位数的比值  $\geq 0.30$  提示结果不可靠,应重新测量<sup>[16]</sup>。iLivTouch (原名 FibroTouch)无创肝脏检测系统通过类似的方法

测量得到超声衰减参数(UAP)和 LSM,UAP 诊断肝脂肪变性的 AUC 达 0.88,临界值分别为 244 db/m( $\geq S1$ )、269 db/m( $\geq S2$ )和 296 db/m( $S3$ ),LSM 诊断各期纤维化的 AUC 达 0.71<sup>[30]</sup>。

二维剪切波弹性成像(2D-SWE)和点剪切波弹性成像(pSWE)是替代 VCTE 的超声弹性技术,检测肝纤维化、肝硬化的准确性不劣于 VCTE,不受肝脏炎症活动干扰<sup>[29]</sup>。但这两类检测缺乏经过验证的可靠临界值,仍需进一步研究证据支持<sup>[31]</sup>。定量超声(QUS)通过频谱分析等技术综合分析反向散射信号、声速等信息,定量评估肝脂肪变性,标准化测量下,其 AUC (0.92) 优于 CAP(0.79),且无需专用设备<sup>[32]</sup>。超声脂肪分数(UDFF)基于 QUS 的原理,通过衰减系数和反向散射系数的组合定量评估肝脏的脂肪含量。一项多中心研究表明,UDFF 结果与磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF,目前比较精确的无创肝脂肪变性评估指标)显著相关,以 MRI-PDFF 为标准,检测肝脂肪变性的 AUC 达 0.90,效果优于 CAP<sup>[33]</sup>。然而,QUS 检查的标准化检测流程尚未统一,对操作者依赖性较高,效能仍需进一步验证<sup>[25]</sup>。

2. MRI 技术:通过直接测量水和脂肪中的质子信号,MRI-PDFF 能较为精确地定量检测肝脏脂肪含量,测量不受肥胖影响,对 $\geq S1$ 、 $\geq S2$  和  $S3$  脂肪变性的 AUC 均达到 0.90<sup>[34]</sup>。MRI-PDFF 也可用于 MASLD 患者治疗反应的监测,认为 30% 的 MRI-PDFF 下降与组织学改善、MASH 缓解相关,可作为临床试验终点<sup>[35]</sup>。但 MRI-PDFF 成本高、耗时长(且要求受检者保持固定姿势、平静呼吸),临床应用不及 VCTE 广泛实用<sup>[36]</sup>。

磁共振弹性成像(MRE)通过对在肝脏组织中传播的剪切波分析、成像、转换,得出组织弹性图检测肝脏纤维化,对纤维化的 AUC 超过 0.90,在区分 $\geq F3$  时表现优异,受脂肪变性和炎症干扰较小,随访中 MRE 的升高与失代偿期肝硬化等肝脏结局进展有关。但 MRE 需要普通 MRI 之外的其他硬件,可及性有限,且肝脏炎症活动仍可能导致高估早期纤维化患者<sup>[37-38]</sup>。

### 四、多模态综合评分系统

血清学标志物(如 FIB-4 指数和 NFS)常与影像学测量结果综合使用,能够在影像学检查的基础上提高诊断效率,如 FibroScan-AST (FAST) 评分、MRI-AST (MAST) 评分、MRE 联合 FIB-4 指数(MEFIB)评分、Agile 评分等。FAST 整合 FibroScan 测量的 LSM、CAP 和 AST,主要用于识别“高危 MASH”,在验证队列中 FAST 的 AUC 超过 0.70,可以明显减少不必要的肝活检<sup>[39]</sup>。MAST 评分结合 MRI-PDFF、MRE 和 AST,对

“高危 MASH”的 AUC 为 0.93<sup>[40]</sup>,是失代偿期肝硬化、肝癌及肝脏相关死亡等结局事件的预测因子<sup>[41]</sup>。MEFIB 联合 MRE 和 FIB-4 指数,对于 ≥F2 的 MASLD 患者识别效能优于 MAST 和 FAST,是患者失代偿期肝硬化的预测因子,尤其适合临床试验中高风险人群的筛选<sup>[42-43]</sup>。Agile 评分综合 VCTE 测量 LSM 值、AST 与 ALT 比值、PLT 计数、性别、年龄、糖尿病状态,在验证队列中识别晚期纤维化(Agile 3<sup>+</sup>评分, ≥F3)和肝硬

化(Agile 4 评分, F4)的 AUC 分别达到 0.89 和 0.86, Agile 3<sup>+</sup>排除和怀疑进展期肝纤维化的临界值分别为 0.451 和 0.679, Agile 4 排除和怀疑肝硬化临界值分别为 0.251 和 0.565。Agile 评分可明显减少不必要的肝活检<sup>[44]</sup>,在预测肝脏相关事件方面的 AUC 高于组织学纤维化分期和其他无创肝纤维化检查<sup>[45]</sup>。

根据目前指南,整理其中列举的 MASLD 常用的无创评估手段的临界值,见表 1<sup>[1,34]</sup>。

表 1 常用 MASLD 血清学评分、标志物及影像学指标

类别	无创检查	组成部分	评价指标	临界值	AUC	敏感性,特异性	预测值
血清学评分	FIB-4 指数 <sup>[16]</sup>	年龄、AST、ALT、PLT 计数	纤维化	1.3(≥F3 低风险), 2.67(≥F3 高风险) (对于 65 岁以上人群:FIB-4 指数临界值下限调整为 2.0)	0.74 ~ 0.77	敏感性:54%, 特异性:91%	PPV:72%, NPV:82%
	NFS <sup>[16]</sup>	年龄、BMI、糖尿病状态、AST、ALT、PLT 计数、白蛋白	纤维化	-1.455(≥F3 低风险), 0.676(≥F3 高风险)	0.71 ~ 0.75	敏感性:47%, 特异性:91%	PPV:69%, NPV:80%
	APRI <sup>[16,46]</sup>	AST, AST 正常值上限, PLT 计数	纤维化	EASL-EALSD-EASO: 0.5(≥F3 低风险), 1.5(≥F3 高风险)	0.69 ~ 0.72	敏感性:32.9%, 特异性:90.5%	PPV:55.5%, NPV:79.1%
血清学标志物评分	ELF 评分 <sup>[8]</sup>	透明质酸、Ⅲ型前胶原氨基端肽和金属蛋白酶抑制剂-1	纤维化	EASL-EALSD-EASO: 7.7(≥F3 低风险), 9.8(≥F3 高风险)	0.79 ~ 0.92	敏感性:67%, 特异性:78%	PPV:58%, NPV:83%
	ADAPT 评分 <sup>[47]</sup>	PRO-C3、年龄、糖尿病状态和 PLT 计数	纤维化	EASL-EASD-EASO: 4.46(≥F3 低风险), 7.15(≥F3 高风险) APASL:6.328(≥F3 高风险)	0.77 ~ 0.95	敏感性:97%, 特异性:97%	PPV:94.4%, NPV:93.3%
影像学-瞬时弹性成像	FibroScan-VCTE: LSM <sup>[48]</sup>		纤维化	8 kPa(≥F3 低风险), 12 kPa(≥F3 高风险)	0.76 ~ 0.85	敏感性:93%, 特异性:88%	PPV:52%, NPV:99%
	FibroScan-VCTE: CAP <sup>[49]</sup>		脂肪变性	EASL-EASD-EASO, APASL: ≥S1:248 db/m, ≥S2:268 db/m, S3:280 db/m 中华医学会肝病学会: S3:294 db/m	(≥S1, ≥S2, S3) 0.81 ~ 0.84, 0.85 ~ 0.88, 0.86 ~ 0.91	(≥S1, ≥S2, S3) 敏感性:68.8%, 77.3%, 88.3% 特异性:82.3%, 81.2%, 77.6%	PPV:53%, NPV:97%
影像学-磁共振成像	MRE <sup>[37]</sup>		纤维化	EASL-EASD-EASO: ≥F2:3.14 kPa, ≥F3:3.53 kPa, F4:4.45 kPa APASL: ≥F3:3.6 kPa	(≥F2, ≥F3, F4) 0.90 ~ 0.94, 0.90 ~ 0.94, 0.92 ~ 0.96	(≥F2, ≥F3, F4) 敏感性:79%, 87%, 88% 特异性:89%, 88%, 89%	(≥F2, ≥F3, F4) PPV:30.8%, 11.5%, 6.3% NPV:98.1%, 99.6%, 99.7%
	MRI-PDFF <sup>[50]</sup>		脂肪变性	≥S1:5%; ≥S2:11% ~ 18%; S3:16% ~ 23%	(≥S1, ≥S2, S3) 0.96 ~ 0.98, 0.88 ~ 0.93, 0.88 ~ 0.93	(≥S1, ≥S2, S3) 敏感性:93%, 79%, 76% 特异性:93%, 90%, 89%	(≥S1, ≥S2, S3) 阳性似然比: 13.3, 8.1, 7.2 阴性似然比: 0.08, 0.23, 0.27
血清学联合影像学评分	FAST <sup>[51]</sup>	FibroScan-VCTE, AST	“高危 MASH”	0.35(低风险), 0.67(高风险)	0.73 ~ 0.81	敏感性:89%, 特异性:89%	PPV:65%, NPV:92%
	MAST <sup>[40]</sup>	MRI-PDFF, MRE, AST	“高危 MASH”	0.165(低风险), 0.242(高风险)	0.88 ~ 0.97	敏感性:89.3%, 特异性:90.3%	PPV:50.0%, NPV:98.1%
	MEFIB <sup>[43]</sup>	MRE 和 FIB-4 指数	显著纤维化(≥F2)	MRE < 3.3 kPa 和 FIB-4 指数 < 1.6(低风险), MRE ≥ 3.3 kPa 和 FIB-4 指数 ≥ 1.6(高风险)	0.87 ~ 0.93	敏感性:92.0%, 特异性:96.7%	PPV:95.3%, NPV:90.1%

注:PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值;FIB-4 指数:肝纤维化 4 项;NFS:NAFLD 纤维化评分;ELF:增强肝纤维化;ADAPT:年龄-糖尿病-Pro-C3-PLT 计数;VCTE:振动控制瞬时弹性成像;LSM:肝硬度;MRE:磁共振弹性成像;CAP:受控衰减参数;MRI-PDFF:磁共振质子密度脂肪分数;FAST: FibroScan-AST;MAST:MRI-AST;MEFIB:MRE 联合 FIB-4 指数;≥F2:显著纤维化;≥F3:进展期纤维化;F4:肝硬化;≥S1:显著肝脂肪变性;≥S2:中-重度肝脂肪变性;S3:重度肝脂肪变性;高危 MASH:NAFLD 活动评分 ≥4 合并显著纤维化

## 五、总结与展望

MASLD 高危人群的筛查以及早期诊断评估对于防止 MASLD 进展到晚期肝纤维化、肝硬化及肝癌至关重要。目前诊断的金标准仍为肝脏组织病理学检查,但越来越多的无创评估技术用于 MASLD 纤维化及脂肪变性的评估,血清学标志物效能不及影像学检查,但更加简便易得,更适用于初步筛查场景,更多侧重排除纤维化进展高危患者。除了传统的血清学生物标志物及各种影像学方法,出现了一些基于基因组、蛋白质组、代谢及肠道微生物的 MASLD 肝脏纤维化评估术,但相较组织学诊断准确度提升幅度有限,且成本较高,缺乏大规模验证证据<sup>[34]</sup>。目前我国指南<sup>[3]</sup>推荐的分级筛查策略较为简洁有效,先通过 FIB-4 指数初步筛查,认为 FIB-4 指数 < 1.3 提示肝纤维化进展风险较低,定期随访即可;FIB-4 指数位于 1.3 ~ 2.67 之间则建议完善影像学指标(如 FibroScan-LSM)评估肝纤维化风险;FIB-4 指数 > 2.67 或影像学指标评估中或高危的患者,建议至肝病科就诊。值得注意的是,目前指南推荐、临床广泛应用的评分大多数基于简便易得的血清学检查,肝脏纤维化相关标志物距离临床推广仍有一定距离;现有的单纯基于血清学检查的评分及标志物对短期纤维化进展不敏感,难以评估治疗反应,评价药物疗效的可靠手段仍是肝活检组织病理学检查,影像学检查(VCTE、MRE、MRI-PDFF 等)独立应用或联合无创评分(如 FIB-4 指数联合 VCTE 或 MRE)也能发挥一定的疗效评估作用<sup>[4,20]</sup>。对 MASLD 发病机制的深入研究及肝纤维化标志物检测的优化,有望发现更多新标志物,并推动现有标志物检测方法的简便化和普及化,从而发展出新的无创、精准的临床诊断手段,提升 MASLD 诊断、评估和随访的便捷性与准确性。

## 参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *J Hepatol*, 2024, 81 (3): 492-542.
- [2] Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (3): 842-852.
- [3] 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) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32 (5): 418-434.
- [4] Eslam M, Fan JG, Yu ML, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *Hepatol Int*, 2025, 19 (2): 261-301.
- [5] Zhou XD, Targher G, Byrne CD, et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17 (4): 773-791.
- [6] Taylor-Weiner A, Pokkalla H, Han L, et al. A machine learning approach enables quantitative measurement of liver histology and disease monitoring in NASH [J]. *Hepatology*, 2021, 74 (1): 133-147.
- [7] Brunt EM, Clouston AD, Goodman Z, et al. Complexity of ballooned hepatocyte feature recognition: Defining a training atlas for artificial intelligence-based imaging in NAFLD [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (5): 1030-1041.
- [8] Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease [J]. *J Hepatol*, 2023, 79 (2): 277-286.
- [9] Hinkson A, Lally H, Gibson H, et al. Meta-analysis: Enhanced liver fibrosis test to identify hepatic fibrosis in chronic liver diseases [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57 (7): 750-762.
- [10] Nielsen MJ, Leeming DJ, Goodman Z, et al. Comparison of ADAPT, FIB-4 and APRI as non-invasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR screening population [J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (6): 1292-1300.
- [11] Vali Y, Lee J, Boursier J, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8 (8): 714-725.
- [12] Abdelhameed F, Kite C, Lagojda L, et al. Non-invasive scores and serum biomarkers for fatty liver in the era of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A comprehensive review from NAFLD to MAFLD and MASLD [J]. *Curr Obes Rep*, 2024, 13 (3): 510-531.
- [13] Choi SJ, Yoon S, Kim KK, et al. A composite blood biomarker including AKR1B10 and cytokeratin 18 for progressive types of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48 (4): 740-751.
- [14] Boursier J, Guillaume M, Leroy V, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD [J]. *J Hepatol*, 2019, 71 (2): 389-396.
- [15] Sanyal AJ, Shankar SS, Yates KP, et al. Diagnostic performance of circulating biomarkers for non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (10): 2656-2664.
- [16] Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis [J]. *Gut*, 2022, 71 (5): 1006-1019.
- [17] Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (9): 1877-1885.
- [18] Mózes FE, Lee JA, Vali Y, et al. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8 (8): 704-713.
- [19] Crossan C, Majumdar A, Srivastava A, et al. Referral pathways for patients with NAFLD based on non-invasive fibrosis tests: Diagnostic accuracy and cost analysis [J]. *Liver Int*, 2019, 39 (11): 2052-2060.
- [20] Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2 (2): 100067.
- [21] Stern C, Castera L. Identification of high-risk subjects in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29 (Suppl): S196-S206.
- [22] Sripongpun P, Kim WR, Mannalithara A, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care [J]. *Hepatology*, 2023, 77 (1): 256-267.
- [23] Verma N, Duseja A, Mehta M, et al. Machine learning improves the prediction of significant fibrosis in Asian patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-The Gut and Obesity in Asia (GO-ASIA) Study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59 (6): 774-788.
- [24] Charu V, Liang JW, Mannalithara A, et al. Benchmarking clinical risk prediction algorithms with ensemble machine learning for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in NAFLD [J]. *Hepatology*, 2024, 80 (5): 1184-1195.
- [25] Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, et al. Quantification of liver fat content with ultrasound: A WFUMB position paper [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47 (10): 2803-2820.
- [26] Cao YT, Xiang LL, Qi F, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 51: 101547.
- [27] Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (6): 1717-1730.
- [28] Loomba R, Huang DQ, Sanyal AJ, et al. Liver stiffness thresholds to predict disease progression and clinical outcomes in bridging fibrosis and cirrhosis [J]. *Gut*, 2023, 72 (3): 581-589.
- [29] Mendoza YP, Rodrigues SG, Delgado MG, et al. Inflammatory activity affects the accuracy of liver stiffness measurement by transient elastography but not by two-dimensional shear wave elastography in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2022, 42 (1): 102-111.
- [30] Qu Y, Song YY, Chen CW, et al. Diagnostic performance of FibroTouch ultrasound attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing hepatic steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12 (4): e00323.
- [31] Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (4): 770-785.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.005

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.005

· 综述与讲座 ·

# 代谢功能障碍相关脂肪性肝病的治疗进展

肖瑞 万沁

**[摘要]** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)已成为全球最常见的慢性肝病之一。近年来,我国 MASLD 的患病率呈逐年上升趋势,带来了沉重的疾病负担,但其治疗方法仍极为有限。生活方式干预被视为治疗的基础,中西医及手术治疗是 MASLD 的常用治疗手段。然而 MASLD 的发病机制复杂,目前的药物治疗主要针对并发症,特异性药物的研究正在迅速推进。本文重点围绕现有的治疗方法及药物进展进行阐述,以期为临床医生提供更全面的视角。

**[关键词]** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 治疗

**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)被定义为存在至少一种与胰岛素抵抗(IR)相关的心血管代谢风险因素的脂肪性肝病(SLD),曾被称为非酒精性

脂肪性肝病(NAFLD),是当前全球公共卫生领域面临的重大挑战之一<sup>[1]</sup>。MASLD 是一种复杂的代谢性疾病,源于遗传易感性、宿主代谢紊乱和环境因素的相互作用,其发病率近年来呈急剧攀升趋势,不仅引发脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌,甚至已成为肝衰竭及肝脏相关死亡的主要原因。MASLD 作为全球慢性肝病的主要致病因素,其治疗方法仍然有限,因此,有

基金项目:四川省自然科学基金资助项目(24NSFSC0594);四川省卫生健康委员会科技项目(23LCYJ026)

作者单位:646000 四川泸州,西南医科大学附属医院内分泌科

通讯作者:万沁,E-mail:wanchin3@163.com

- [32] Jung J, Han A, Madamba E, et al. Direct comparison of quantitative US versus controlled attenuation parameter for liver fat assessment using MRI proton densityfat fraction as the reference standard in patients suspected of having NAFLD[J]. *Radiology*, 2022, 304(1):75-82.
- [33] Huang Y, Li J, Liu C, et al. Noninvasive quantification of hepatic steatosis using ultrasound-derived fat fraction (CHESS2303): A prospective multicenter study[J]. *MedComm*, 2025, 6(3):e70123.
- [34] Huang DQ, Wong VW, Rinella ME, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1):14.
- [35] Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(11):2274-2283.
- [36] Tamaki N, Ajmera V, Loomba R. Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(1):55-66.
- [37] Liang JX, Ampuero J, Niu H, et al. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD-fibrosis staging with magnetic resonance elastography[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3):592-604.
- [38] Gidener T, Dierkhising RA, Mara KC, et al. Change in serial liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography and outcomes in NAFLD[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1):268-274.
- [39] Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST(FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(4):362-373.
- [40] Nouredin M, Truong E, Gornbein JA, et al. MRI-based(MAST) score accurately identifies patients with NASH and significant fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4):781-787.
- [41] Truong E, Gornbein JA, Yang JD, et al. MRI-AST(MAST) score accurately predicts major adverse liver outcome, hepatocellular carcinoma, liver transplant, and liver-related death[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(10):2570-2577.
- [42] Nouredin N, Ajmera V, Bergstrom J, et al. MEFIB-Index and MAST-Score in the assessment of hepatic decompensation in metabolic dysfunction-associated steatosis liver disease-Individual participant data meta-analyses[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(9):856-865.
- [43] Kim BK, Tamaki N, Imajo K, et al. Head-to-head comparison between MEFIB, MAST, and FAST for detecting stage 2 fibrosis or higher among patients with NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6):1482-1490.
- [44] Sanyal AJ, Fouquier J, Younossi ZM, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2):247-259.
- [45] Lin H, Lee HW, Yip TC, et al. Vibration-controlled transient elastography scores to predict liver-related events in steatotic liver disease[J]. *JAMA*, 2024, 331(15):1287-1297.
- [46] Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(5):1486-1501.
- [47] Eslam M, Wong GL, Hashem AM, et al. A sequential algorithm combining ADAPT and liver stiffness can stage metabolic-associated fatty liver disease in hospital-based and primary care patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5):984-993.
- [48] Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5):1109-1116.
- [49] Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):1022-1030.
- [50] Azizi N, Naghibi H, Shakiba M, et al. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2025, 35(4):1794-1807.
- [51] Ravaioli F, Dajti E, Mantovani A, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST(FAST) score for the non-invasive identification of patients with fibrotic non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2023, 72(7):1399-1409.

(收稿日期:2025-04-22)

(本文编辑:高婷)