

## 综述

## NAFLD/MAFLD 临床不良结局事件的研究进展

胡鑫鑫<sup>1,2</sup>, 田利民<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; <sup>2</sup>甘肃省人民医院内分泌科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R589.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1196.2025.0304  
[声明] 本文所有作者声明无利益冲突  
[引用本文] 胡鑫鑫, 田利民. NAFLD/MAFLD 临床不良结局事件的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1608-1617.  
[收稿日期] 2024-08-07 [录用日期] 2024-09-09 [上线日期] 2025-03-04

**[摘要]** 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种多系统疾病, 具有广泛的肝外表现, 包括心血管疾病、肾脏疾病、骨骼肌肉疾病和肿瘤性疾病等。代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是NAFLD的新定义, 主要被定义为伴有肥胖、糖尿病或综合代谢功能障碍的肝脂肪沉积。尽管两者诊断标准有所重叠, 但患病人群并不完全相同。NAFLD和MAFLD在临床特征方面存在差异, 本文综述了二者与肝外疾病的关联及不良结局事件预测和高危个体识别方面的异同, 旨在为及时筛查和多学科管理脂肪性肝病提供参考。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 临床结局

## Research progress on clinical adverse outcome events in NAFLD/MAFLD

Hu Xin-Xin<sup>1,2</sup>, Tian Li-Min<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

\*Corresponding author, E-mail: tlm7066@sina.com

This work was supported by the Research Fund of Gansu Provincial Hospital (22GSSYD-10)

**[Abstract]** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multisystem disease with a wide range of extrahepatic manifestations, including cardiovascular disease, kidney disease, musculoskeletal disease, and neoplastic disease. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a new definition of NAFLD and is primarily defined as fatty deposits in the liver associated with obesity, diabetes, or metabolic dysfunction. Although the diagnostic criteria overlap, the people affected are not exactly the same. There are differences in clinical features between NAFLD and MAFLD. This article reviews the association between NAFLD/MAFLD and extrahepatic diseases, as well as the similarities and differences in predicting adverse outcomes and identifying high-risk individuals, which is of great significance for timely screening and multidisciplinary management of fatty liver disease.

**[Key words]** nonalcoholic fatty liver disease; metabolic-associated fatty liver disease; clinical outcomes

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除饮酒和其他明确导致肝损伤因素外所致的以肝细胞脂肪过量累积为主要特征的临床病理综合征<sup>[1]</sup>, 目前已成为全球患病率最高的慢性肝病, 影响着超过25%的普通成年人及70%的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者<sup>[2]</sup>。NAFLD与代谢综合征密切相关, 但目前NAFLD的定义并未考虑代谢功能障碍的主要预测因素, 如肥胖和糖尿病等<sup>[3]</sup>。2020年3月, 国际专家共识建议将

NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD), 其定义为肝脂肪变性同时合并肥胖、T2DM或≥2个与代谢功能障碍相关的因素。重要的是, 诊断MAFLD不再需要排除慢性肝病的原因, 如酒精性肝病或病毒性肝炎<sup>[4-5]</sup>。MAFLD的定义更好地反映了其作为代谢驱动疾病潜在的病理生理学过程, 并转向“阳性”诊断标准而不是排除标准<sup>[6]</sup>。有研究发现, 30%~40%的慢性乙型肝炎患者同时存在肝脂肪变性<sup>[7-8]</sup>, 然而这

[基金项目] 甘肃省人民医院内科研基金项目(22GSSYD-10)

[作者简介] 胡鑫鑫, 博士研究生, 主要从事内分泌与代谢性疾病方面的研究

[通信作者] 田利民, E-mail: tlm7066@sina.com

些患者既往被排除在NAFLD的定义之外。NAFLD定义中要求的排除大量饮酒的阈值通常并不明确,且患者和人群中饮酒量往往受到回忆偏倚的影响<sup>[9]</sup>。因此,对于学术界以及治疗与代谢性疾病和大量饮酒相关的肝脂肪变性患者的临床医师而言,MAFLD命名法的转变可能有助于减少异质性和困惑。

近期一项荟萃分析显示,MAFLD与NAFLD的全球患病率分别为39%和33%<sup>[10]</sup>,这可能是由于伴有代谢功能障碍和其他慢性肝病的脂肪肝患者被纳入了MAFLD。脂肪肝与多种疾病有关,包括心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、肾脏疾病、骨骼肌肉疾病和肿瘤性疾病等。其中CVD是脂肪肝患者死亡的主要原因<sup>[11]</sup>。既往研究报道,NAFLD可致肝外终末器官损伤的风险明显增加<sup>[12]</sup>。MAFLD与NAFLD在临床特征方面具有明显差异,在存在肝脂肪变性的情况下,MAFLD的定义可能更有利于不良事件的预测<sup>[13]</sup>。本文阐述NAFLD与MAFLD在CVD、肾脏疾病、骨骼肌肉疾病、肿瘤性疾病及死亡率方面的影响,旨在明确MAFLD的定义在预测不良结局事件及识别高危个体方面是否较NAFLD更具优越性。

## 1 NAFLD/MAFLD对相关疾病的影响

**1.1 CVD** CVD是一类涉及心脏或血管的疾病,主要包括动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心力衰竭(heart failure, HF)、心肌病、心律失常等。MAFLD被认为在人群中较NAFLD更能识别出CVD风险较高的患者。一项使用健康筛查数据库的大型队列研究根据NAFLD和MAFLD的定义重新评估了脂肪肝的患病率和相关的CVD风险,结果表明,MAFLD的患病率较NAFLD高9.3个百分点(37.3% vs. 28.0%),在中位随访10.1年后,NAFLD及MAFLD均与CVD事件的风险明显增加有关,且与NAFLD( $HR=1.09$ , 95%CI 1.03~1.15)相比,MAFLD发生CVD事件的风险更高( $HR=1.43$ , 95%CI 1.41~1.45)<sup>[14]</sup>,提示从NAFLD到MAFLD标准的改变可能有助于识别出更多脂肪肝和CVD风险增加的个体。

**1.1.1 动脉粥样硬化性疾病** 亚临床动脉粥样硬化(subclinical atherosclerosis, SAS)被认为是临床AS的前兆,与CVD的发生风险增高明显相关。颈动脉内-中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)、冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)等是SAS的替代标志物。一项纳入了26项横断面研究的荟萃分析显示,NAFLD是SAS的独立危险因素( $OR=1.60$ , 95%CI 1.45~1.78)<sup>[15]</sup>。MAFLD相比于NAFLD突出了伴随脂肪肝的系统性代谢紊乱。一项基于横断面研究和全国健康检查的回顾性队列研究探索了MAFLD

与亚临床颈动脉粥样硬化(subclinical carotid atherosclerosis, SCA)的相关性,横断面研究中MAFLD与SCA明显相关( $OR=1.31$ , 95%CI 1.12~1.54),而这种关联在队列中也是一致的,且基线MAFLD与SCA之间的相关性随着肝脂肪变性的严重程度加重而增加<sup>[16]</sup>。江北三星健康研究(Kangbuk Samsung Health Study, KSHS)在横断面和纵向队列中比较了NAFLD或MAFLD发生CAC的风险,在横断面分析中,NAFLD组或MAFLD组发生CAC的风险分别高于无NAFLD组或无MAFLD组(NAFLD:  $OR=1.34$ , 95%CI 1.29~1.39; MAFLD:  $OR=1.44$ , 95%CI 1.39~1.48);在对基线未发生CAC的参与者进行纵向分析时,这些关联与横断面研究一致<sup>[17]</sup>。有趣的是,该研究的横断面研究发现,MAFLD是CAC的独立危险因素( $OR=1.6$ , 95%CI 1.52~1.69),而NAFLD则是CAC的保护因素( $OR=0.76$ , 95%CI 0.66~0.87),队列研究也发现MAFLD与CAC的发病风险呈强相关( $HR=2.03$ , 95%CI 1.62~2.55),而NAFLD与CAC的发病风险没有相关性( $HR=0.88$ , 95%CI 0.44~1.78)<sup>[17]</sup>。可能的原因是NAFLD与T2DM、动脉粥样硬化性血脂异常和其他心脏代谢危险因素的发展有关,但NAFLD状态本身与CAC的发生无关,而共存的心脏代谢危险因素可能在很大程度上介导了CAC的发展,即NAFLD是一个中间状态,会随着时间的推移向MAFLD过渡。

**1.1.2 心律失常** 心律失常表现为心脏节律紊乱,在心脏病患者中较为常见,具有潜在的严重后果,包括增加HF、卒中和猝死的风险。新出现的证据表明,NAFLD与心律失常的发生风险密切相关<sup>[18]</sup>。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是常见的心律失常形式,目前大多数证据集中在NAFLD与AF的关系上。近期一项基于韩国国民健康保险局(National Health Insurance Service, NHIS)数据库的全国性队列研究使用脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)评估了NAFLD与AF发生风险的关系,在调整混杂因素后,与 $FLI \leq 30$ 的受试者相比,  $30 < FLI \leq 60$ 和 $FLI > 60$ 的受试者表现出更高的AF风险,提示使用FLI评估的NAFLD与AF的发生呈正相关<sup>[19]</sup>。几项横断面研究表明,使用肝酶诊断的NAFLD或基于影像学诊断的NAFLD与AF的风险增加有关<sup>[20-21]</sup>。另外一些大型队列研究也表明,与健康对照组相比,NAFLD患者AF的患病率更高,且随着时间的推移更有可能发生AF<sup>[22-23]</sup>。然而,也有研究是采用轻度升高的血清 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$  glutamyl transpeptidase, GGT)水平来定义NAFLD的,因此对结果的解释应谨慎<sup>[24]</sup>。

虽然大多数研究侧重于NAFLD与AF之间的关系,但也有学者报道了NAFLD与室性心律失常、心

脏传导阻滞的关联。QT间期延长是室性心律失常和心源性猝死的重要危险因素，目前越来越多的证据表明NAFLD及其严重程度与T2DM患者和一般人群中QT间期延长的风险增加有关<sup>[25-27]</sup>。Hung等<sup>[26]</sup>对中国台湾健康管理项目中30 000多名参与者进行横断面分析发现，与无NAFLD者相比，超声检查显示为轻、中、重度NAFLD与QT间期延长的风险增加相关，在调整了已知危险因素后该相关性仍然存在。与这些发现一致的是，在一组接受24 h动态心电图监测的T2DM患者中，超声诊断的NAFLD与室性心律失常(定义为非持续性室性心动过速、室性早搏>30个/h，或两者都有)的风险增加相关，且独立于多种CVD危险因素、并发症及药物的使用<sup>[25]</sup>。一些证据也证实NAFLD与心脏传导阻滞之间存在联系。一项回顾性病例对照研究显示，NAFLD与心脏传导阻滞独立相关<sup>[28]</sup>。在751例T2DM住院患者中，超声诊断的NAFLD及其严重程度与标准心电图上心脏传导阻滞的风险增加相关( $OR=3.04$ , 95%CI 1.81~5.10)，特别是I度房室传导阻滞、右束支传导阻滞和左前束支传导阻滞，且调整混杂因素后仍相关<sup>[29]</sup>。关于MAFLD与CVD的国际多学科共识声明指出，MAFLD与心律失常(主要是永久性房颤和快速性室性心律失常)的风险增加有关<sup>[30-31]</sup>，这与NAFLD的不良结局一致，然而目前仍未见有关于两者之间比较的研究。

**1.1.3 心脏结构重塑或功能异常** 心脏功能异常和不良结构重塑是HF的关键。越来越多的证据表明，NAFLD患者表现出心肌功能和结构的变化，可导致心脏重塑和HF风险增加。如2356例弗雷明翰心脏研究(Framingham heart study, FHS)参与者接受超声心动图和标准化计算机断层扫描(computed tomography, CT)测量肝脏脂肪，在调整了年龄、性别、队列和心血管危险因素后，肝脂肪与左心室质量( $\beta=1.45$ , 95%CI 0.01~2.88)、左心室壁厚度( $\beta=0.01$ , 95%CI 0.00~0.02)、质量体积比( $\beta=0.02$ , 95%CI 0.01~0.03)、二尖瓣峰速度( $\beta=0.83$ , 95%CI 0.31~1.36)、左心室充盈压( $\beta=0.16$ , 95%CI 0.09~0.23)呈正相关，与舒张期环速度( $\beta=-0.12$ , 95%CI -0.22~-0.03)和舒张早期/晚期心室充盈速度比率(E/A)( $\beta=-0.01$ , 95%CI -0.02~-0.00)呈负相关<sup>[32]</sup>。近期一项包括41项研究33 891参与者的荟萃分析也表明，NAFLD与心脏收缩和舒张功能受损伴结构、功能改变有关<sup>[33]</sup>，具体表现为与非NAFLD患者相比，NAFLD患者的射血分数较低( $MD=-0.693$ , 95%CI -1.112~-0.274)、左心室充盈压(E/e')比值较高( $MD=1.575$ , 95%CI 0.924~2.227)、左心室质量增加( $MD=34.484$ , 95%CI 26.236~42.732)以及心外膜脂肪增厚( $MD=0.1343$ , 95%CI 0.055~0.214)。MAFLD可根据纳入标准分为不同的亚

型，部分亚型可能具有较高的全因死亡风险。一项将MAFLD进行亚组分析的研究表明，与正常组比较，左心室舒张功能障碍在MAFLD患者中更为普遍，且进一步亚组分析发现，超重和糖尿病与室间隔厚度、左心室后壁厚度、左心房内径、左心室质量指数等心脏重塑征象明显相关<sup>[34]</sup>。其可能的机制是MAFLD与胰岛素抵抗之间的相互作用增加了极低密度脂蛋白颗粒和三酰甘油的水平，导致胰岛素受体功能障碍，从而动员肝脏脂肪转移到外周组织，造成心脏结构和功能改变，从而增加了HF风险。

**1.1.4 HF** HF具有较高的患病率和病死率，且随着年龄增长不断增高，尤其是在>60岁的人群中。已有的证据支持NAFLD与新发HF风险之间存在强烈且独立的关联。一些基于社区的大型前瞻性研究发现，轻度肝酶升高(作为NAFLD的指征)与HF发生风险较高有关<sup>[35-37]</sup>。FHS研究对3544例受试者进行分析发现，血清GGT水平高于中位数的受试者HF患病风险是GGT水平低于中位数者的1.7倍<sup>[37]</sup>。平均随访9年的英国地区性心脏研究(the British Regional Heart Study, BRHS)也发现，GGT升高与<70岁老年男性HF的发生风险增加有关<sup>[36]</sup>。瑞典一项基于肝脏组织学的全国性大型队列研究提供了进一步的证据，发现与对照组相比，活检证实的NAFLD患者心血管不良事件发生率较高( $HR=1.63$ , 95%CI 1.56~1.70)，其中包括更高的HF发生率( $HR=1.75$ , 95%CI 1.63~1.87)，且随着肝病严重程度的增加而增高，提示NAFLD可能是新发HF的危险因素<sup>[38]</sup>。近期一项纳入了11项队列研究的荟萃分析表明，NAFLD与新发HF的长期风险增加相关( $HR=1.5$ , 95%CI 1.34~1.67)，且这种风险与糖尿病、肥胖、高血压和其他常见的心血管危险因素无关<sup>[39]</sup>。目前仍未见新定义的MAFLD与HF之间关联的研究，因此，尚不清楚MAFLD与NAFLD对HF的影响是否一致。有关NAFLD和MAFLD对心血管疾病的影响见表1。

**1.2 肾脏疾病** 在过去的几十年中，一些流行病学研究和荟萃分析发现，NAFLD(通过肝酶检测、影像学检查和肝活检诊断)与慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)的发病风险增加有关，而与已确定的CKD危险因素、糖尿病相关变量和其他潜在混杂因素无关<sup>[40-41]</sup>。由于MAFLD和NAFLD的诊断标准不同，一些观察性研究评估了MAFLD与NAFLD在识别CKD患者方面的差异。其中，在韩国接受国民健康保险服务健康检查的268 946名参与者被纳入研究，经过中位数5.1年的前瞻性随访，尽管基线时NAFLD与MAFLD的患病率相似(27.4% vs. 33.0%)，但MAFLD患者CKD的发生风险明显高于NAFLD患者( $HR=1.64$ , 95%CI 1.44~1.88)，且在调整混杂因素后

**表 1** NAFLD 和 MAFLD 对心血管疾病的影响  
**Tab.1** Effects of NAFLD and MAFLD on cardiovascular disease

疾病	年份	国家	研究类型	研究来源	临床结局	参考文献
动脉粥样硬化性疾病	2018	中国	荟萃分析	数据库	NAFLD 与 SAS 表现出明显独立关联	Zhou 等 <sup>[15]</sup>
	2023	中国	横断面研究, 回顾性队列研究	全国健康检查人群	MAFLD 与 SCA 的存在与发展显著相关	Lei 等 <sup>[16]</sup>
	2023	韩国	横断面研究, 队列研究	KSHS 队列	MAFLD 与 CAC 风险的相关性比 NAFLD 更强	Sung 等 <sup>[17]</sup>
心律失常	2021	韩国	队列研究	NHIS 数据库	使用 FLI 评估的 NAFLD 与房颤的发生风险呈正相关	Lee 等 <sup>[18]</sup>
	2022	意大利	回顾性队列研究	T2DM 门诊患者	NAFLD 与室上性和室性心律失常风险增加有关	Mantovani 等 <sup>[19]</sup>
	2015	德国	横断面研究	SHIP 研究	血清肝酶中度升高与 AF 患病率增加有关	Markus 等 <sup>[20]</sup>
	2018	中国	横断面研究	健康体检人群	NAFLD 与中国老年人群 AF 风险增加有关	Zhang 等 <sup>[21]</sup>
	2022	韩国	队列研究	健康体检人群	使用 FLI 评估的 NAFLD 与年轻人 AF 风险呈正相关	Choi 等 <sup>[22]</sup>
	2023	中国	荟萃分析	数据库	NAFLD 与年轻人和儿童 AF 的发生风险增加有关	Liao 等 <sup>[23]</sup>
	2014	美国	前瞻性队列研究	ARIC 研究	肝酶尤其是 GGT 与 AF 的风险增加相关	Alonso 等 <sup>[24]</sup>
	2016	美国	回顾性研究	T2DM 门诊患者电子记录	NAFLD 与 T2DM 患者室性心律失常风险增加独立相关	Mantovani 等 <sup>[25]</sup>
	2015	中国	横断面研究	台湾健康管理项目	NAFLD 严重程度与 QT 间期延长风险增加有关	Hung 等 <sup>[26]</sup>
	2023	伊朗	回顾性队列研究	FACS 患者	NAFLD 患者 QT 间期时长明显高于无 NAFLD 者	Naderi 等 <sup>[27]</sup>
	2017	美国	病例对照研究	佛罗里达州奥兰治医疗中心	NAFLD 与心脏传导阻滞存在独立关联	Mangi 等 <sup>[28]</sup>
	2017	意大利	回顾性研究	维罗纳大学附属医院	NAFLD 及其严重程度与 T2DM 患者心脏传导阻滞风险增加独立相关	Mantovani 等 <sup>[29]</sup>
	2023	意大利	回顾性研究	T2DM 门诊患者	MAFLD 与 T2DM 患者室上性和室性心律失常风险增加有关	Mantovani 等 <sup>[31]</sup>
心脏结构重塑或功能异常	2020	美国	横断面研究	FHS 研究	肝脏脂肪增加与亚临床心功能障碍指标有关	Chiu 等 <sup>[32]</sup>
	2022	中国	荟萃分析	数据库	NAFLD 与收缩期及舒张期功能受损伴心脏结构改变有关	Yong 等 <sup>[33]</sup>
	2022	中国	横断面研究	代谢性疾病中心就诊患者	MAFLD 与左室舒张功能及心脏重塑有关	Peng 等 <sup>[34]</sup>
HF	2013	芬兰	前瞻性队列研究	芬兰健康调查研究	中高水平的血清 GGT 与 HF 发生率显著相关	Wang 等 <sup>[35]</sup>
	2012	英国	前瞻性队列研究	BRHS 研究	GGT 升高与 <70 岁老年男性 HF 发生风险增加有关	Wannamethee 等 <sup>[36]</sup>
	2010	美国	前瞻性队列研究	FHS 研究	较高的血清 GGT 浓度与较高的 HF 风险相关	Dhingra 等 <sup>[37]</sup>
	2022	瑞典	前瞻性队列研究	肝脏组织学大型队列数据	活检证实的 NAFLD 患者 HF 发病率更高	Simon 等 <sup>[38]</sup>
	2022	意大利	荟萃分析	数据库	NAFLD 与新发 HF 长期风险增加相关	Mantovani 等 <sup>[39]</sup>

NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病; MAFLD. 代谢相关脂肪性肝病; SAS. 亚临床动脉粥样硬化; SCA. 亚临床颈动脉粥样硬化; CAC. 冠状动脉钙化; FLI. 脂肪肝指数; GGT.  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; HF. 心力衰竭; AF. 心房颤动; KSHS. 江北三星健康研究; NHIS. 国民健康保险局; SHIP. 波美拉尼亚健康研究; ARIC. 社区动脉粥样硬化风险队列研究; FACS. Fasa 队列研究; FHS. 弗雷明翰心脏研究; BRHS. 英国地区性心脏研究; T2DM. 2 型糖尿病

仍然较高( $HR=1.18$ ,  $95\%CI 1.01\sim 1.39$ )<sup>[42]</sup>。基于美国第三次全国健康和营养调查(the Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES-III)数据库的观察性研究也证实, MAFLD 在识别 CKD 高风险患者方面优于 NAFLD, 与 NAFLD 相比, MAFLD 患者肾小球滤过率较低[( $74.96\pm 18.21$ ) ml/(min $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>) vs. ( $76.46\pm 18.24$ ) ml/(min $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>),  $P<0.001$ ], 且 CKD 患病率较高( $29.60\%$  vs.  $26.56\%$ ,  $P<0.05$ ), 在调整混杂因素后发现, MAFLD 而非 NAFLD 与 CKD 的发生风险

独立相关[( $OR=1.12$ ,  $95\%CI 1.01\sim 1.24$ ) vs. ( $OR=1.06$ ,  $95\%CI 0.96\sim 1.17$ )]<sup>[43]</sup>。Tanaka 等<sup>[44]</sup>对接受年度健康检查后招募的 13 159 名日本受试者调查了脂肪肝、NAFLD、MAFLD 与 CKD 发展的相关性, 在 10 年随访期间发现 MAFLD 是新发 CKD 的独立危险因素, 在传统危险因素中加入 MAFLD 比加入脂肪肝或 NAFLD 能更好地预测 CKD 的发展。也有研究显示, MAFLD 与 CKD 无关, 而 T2DM、高血压和高尿酸血症是 MAFLD 的独立预测因子, 提示 MAFLD 与 CKD

之间的潜在关系可能因特定的代谢异常而被部分减弱<sup>[45]</sup>。未来仍需通过更大规模的前瞻性研究来确定

MAFLD与CKD之间的关系。有关NAFLD和MAFLD对慢性肾脏疾病的影响见表2<sup>[42-45]</sup>。

表2 NAFLD和MAFLD对慢性肾脏疾病的影响

Tab.2 Effects of NAFLD and MAFLD on chronic kidney disease

年份	国家	研究类型	研究来源	临床结局	参考文献
2022	韩国	队列研究	NHIS数据库	MAFLD发生CKD风险高于NAFLD患者	Jung等 <sup>[42]</sup>
2021	美国	横断面研究	NHANES-III数据库	MAFLD对CKD患者的识别高于NAFLD	Sun等 <sup>[43]</sup>
2023	日本	队列研究	年度健康检查人群	MAFLD与新发CKD独立相关,且比NAFLD更能预测CKD的发生风险	Tanaka等 <sup>[44]</sup>
2021	美国	横断面研究	NHANES 2017-2018数据库	MAFLD与CKD没有独立相关性	Deng等 <sup>[45]</sup>

NHIS. 国民健康保险局; NHANES. 全国健康和营养调查; CKD. 慢性肾脏病; NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病; MAFLD. 代谢相关脂肪性肝病

### 1.3 骨骼肌肉疾病

**1.3.1 骨质疏松** 肝性骨营养不良被定义为由慢性肝病引起的多因素起源的骨骼疾病,其中骨质疏松症(osteoporosis, OP)占肝性骨营养不良病例的大多数<sup>[46]</sup>。一些横断面研究试图阐明NAFLD与骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)、OP及相关骨折之间的关系<sup>[47-51]</sup>。毫无疑问,这些研究存在许多相互矛盾的发现,因为包括年龄、性别、种族、营养和月经状况在内的各种因素均可能影响骨代谢,因而使一些荟萃分析的结果、结论出现了不一致。一项纳入8项横断面研究的荟萃分析探讨了NAFLD与BMD之间的关系,结果显示,有或无NAFLD的青少年或儿童在全身或腰椎BMD Z评分方面存在明显差异<sup>[52]</sup>。然而,另一项研究发现,在有或无NAFLD的个体之间,不同骨骼部位(全身、腰椎或股骨)的BMD无明显差异,而NAFLD与骨质疏松性骨折的发生概率增高有关,尤其是在老年男性中<sup>[53]</sup>。Su等<sup>[54]</sup>纳入21项研究进行荟萃分析发现,NAFLD与BMD降低、OP及OP性骨折风险增加有关,且亚组分析显示这种不利影响在男性中更为明显,而对种族进行分层后发现,在非亚洲人群中,NAFLD与BMD、OP或OP性骨折无关。

有关MAFLD与BMD关系的研究目前仍然较少。已发表的两项研究出现了令人惊讶的结果。其中,对2017-2018年美国NHANES中2031名50岁以上参与者进行的横断面研究发现,MAFLD与股骨(包括股骨总体、股骨颈、转子及转子间)BMD呈正相关<sup>[55]</sup>。另外一项研究也得出了相似的结论,MAFLD患者的股骨BMD高于无MAFLD者,尤其是在>50岁的男性和≥65岁的女性中<sup>[56]</sup>;与无MAFLD者相比,MAFLD患者具有较高的体重指数(body mass index, BMI),将BMI纳入回归模型时,MAFLD与股骨BMD之间的关联变得微弱,提示MAFLD对BMD的有益作用可能是由于受试者的BMI较高,导致患者的骨负荷增加,从而刺激了骨量积累。然而这些研

究均为横断面设计,并不能建立MAFLD与OP的时间或因果关系,且目前仍未见针对MAFLD或NAFLD与BMD、OP及骨折风险之间差异进行比较的研究,未来仍需要通过更多的研究来明确不同的脂肪肝定义对结局指标是否存在不同的影响。

**1.3.2 肌少症** 肌少症定义为骨骼肌质量、力量或功能的进行性丧失,并伴有躯体残疾、住院或死亡等不良结局的风险。一些横断面和纵向研究揭示了肌少症与NAFLD的联系。有研究发现,肌少症与NAFLD可通过几种共同的机制(包括胰岛素抵抗、激素失衡、全身炎症、肌肉生长抑制素和脂联素失调、营养缺乏及缺乏身体活动等)联系起来<sup>[57]</sup>。韩国一项包括1595例70-84岁社区居民的多中心研究调查了NAFLD对低肌肉质量(low muscle mass, LMM)和低肌肉力量(low muscle strength, LMS)风险的影响,其中NAFLD的定义及其严重程度是根据肝脂肪变性指数(hepatic steatosis index, HSI)和FLI四分位数来进行评估的,结果表明,随着HSI四分位数的增加,与无NAFLD的人群相比,患NAFLD的人群LMM(OR=1.65, 95%CI 1.19~2.31)和LMS(OR=2.29, 95%CI 1.61~3.26)发生风险较高<sup>[58]</sup>。在另一项研究中,与无NAFLD的受试者相比,患NAFLD的受试者骨骼肌质量(appendicular skeletal muscle mass, ASM)损失更快,按纤维化严重程度进行分层分析发现,中高度纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)的NAFLD受试者ASM损失较低NFS者快得多<sup>[59]</sup>。尽管已有研究分析了LMM与NAFLD之间的关系,但关于MAFLD与肌少症之间关系的研究仍然有限。韩国一项研究调查了MAFLD与肌肉质量的关系,该研究通过ASM/体重(ASM/wt)或ASM/体重指数(ASM/BMI)来定义低肌肉质量,多因素分析结果显示,MAFLD与ASM/wt(OR=1.8, 95%CI 1.38~2.35)或ASM/BMI(OR=1.31, 95%CI 1.01~1.70)定义的低肌肉质量发生风险增加有关,亚组分析显示,MAFLD糖尿病亚组ASM/wt(OR=2.11, 95%CI 1.51~2.96)或ASM/BMI

(OR=1.51, 95%CI 1.08~2.13)定义的低肌肉质量发生风险明显增加,且MAFLD代谢功能障碍亚组也观察到低肌肉质量的风险增加[ASM/wt(OR=1.73, 95%CI 1.31~2.28)]<sup>[60]</sup>。目前仅有一项比较MAFLD或NAFLD与肌少症发生风险的研究,结果显示,MAFLD组发生肌少症的风险明显高于NAFLD组(OR=2.71, 95%CI

1.27~5.78);亚组分析发现,与NAFLD组相比,MAFLD组中超重/肥胖(OR=3.18, 95%CI 1.50~6.72)及糖尿病(OR=3.39, 95%CI 1.57~7.32)者发生肌少症的风险更高<sup>[61]</sup>。然而上述研究样本量较小,未来仍需基于大规模的队列研究进行结果验证。有关NAFLD和MAFLD对骨骼肌肉疾病的影响见表3<sup>[47-56,58-61]</sup>。

表3 NAFLD和MAFLD对骨骼肌肉疾病的影响

Tab.3 Effects of NAFLD and MAFLD on bone and muscle diseases

疾病	年份	国家	研究类型	研究来源	临床结局	参考文献
骨质疏松	2016	韩国	横断面研究	首尔大学附属医院	NAFLD对男性股骨颈BMD有不利影响,对绝经后妇女腰椎BMD有积极影响	Lee等 <sup>[47]</sup>
	2022	美国	横断面研究	NHANES数据库	NAFLD与腰椎BMD呈负相关	Xie等 <sup>[48]</sup>
	2022	美国	横断面研究	NHANES数据库	NAFLD与青少年BMD呈正相关	Xie等 <sup>[49]</sup>
	2012	美国	病例对照研究	圣地亚哥儿童医院	NAFLD肥胖患儿BMD评分低于无NAFLD的肥胖患儿	Pardee等 <sup>[50]</sup>
	2023	丹麦	横断面研究	西南大学医院	NAFLD患者腰椎和髌部BMD与对照组相比无差异	Hansen等 <sup>[51]</sup>
	2019	意大利	荟萃分析	数据库	NAFLD及其严重程度与儿童和青少年全身BMD评分降低相关	Mantovani等 <sup>[52]</sup>
	2019	意大利	荟萃分析	数据库	NAFLD与骨质疏松性骨折有关,与中老年人低BMD无关	Mantovani等 <sup>[53]</sup>
	2023	中国	荟萃分析	数据库	NAFLD与BMD降低、骨质疏松症风险增加和骨质疏松性骨折风险增加有关	Su等 <sup>[54]</sup>
	2023	美国	横断面研究	NHANES数据库	MAFLD人群BMD更高、骨质疏松风险更低	Liu等 <sup>[55]</sup>
	2022	美国	横断面研究	NHANES数据库	MAFLD与BMD呈正相关	Li等 <sup>[56]</sup>
肌少症	2022	韩国	前瞻性队列研究	全国性多中心研究	NAFLD患者发生LMM和LMS的风险更高	Roh等 <sup>[58]</sup>
	2022	韩国	前瞻性队列研究	三星医疗中心	NAFLD参与者患肌少症的风险增加	Sinn等 <sup>[59]</sup>
	2023	韩国	回顾性队列研究	首尔国立大学医院	MAFLD与低肌肉质量风险增加明显相关	Seo等 <sup>[60]</sup>
	2023	韩国	回顾性队列研究	NHANES数据库	MAFLD组肌少症发生风险明显增加	Han等 <sup>[61]</sup>

NHANES. 全国健康和营养调查; BMD. 骨密度; LMM. 低肌肉质量; LMS. 低肌肉力量; NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病; MAFLD. 代谢相关脂肪性肝病

## 1.4 其他代谢性疾病

### 1.4.1 糖尿病

NAFLD可能增加糖尿病的发生风险。有研究发现,NAFLD尤其是伴有非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)时可加剧胰岛胰岛素抵抗,并导致多种促炎介质和促糖尿病肝因子的释放,从而促进糖尿病的发展<sup>[62]</sup>。既往的一些研究表明,NAFLD与糖尿病的发病风险增加有关<sup>[63-64]</sup>,其中NAFLD的诊断基于血清肝酶水平异常,但该指标只是NAFLD的替代标志物。近年来,越来越多的研究评估了影像学定义或活检证实的NAFLD对糖尿病长期风险的影响。2021年一项纳入33项队列研究501 022名成年人的荟萃分析揭示了NAFLD(通过肝活检或超声检查诊断)与糖尿病之间的关系,发现NAFLD与糖尿病的发生风险增加有关(HR=2.19, 95%CI 1.93~2.48),当按研究设计、随访时间、纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评分、协变量调整程度或NAFLD诊断方式进行分层分析后,这种风险的大小基本不变;随着

NAFLD严重程度的增加,糖尿病的发生风险进一步增高<sup>[65]</sup>。虽然MAFLD与NAFLD存在着大量重合,但仍有8%~25%的NAFLD患者不符合MAFLD的标准,这意味着没有MAFLD的NAFLD可能是一种“良性”疾病。在一项评估MAFLD及NAFLD与T2DM发病风险的队列研究中,5439例NAFLD患者和56 939例MAFLD患者平均随访5.5年,结果显示,MAFLD患者发生T2DM的风险高于NAFLD患者,且这种关联在女性中(MAFLD: HR=5.75, 95%CI 5.17~6.36; NAFLD: HR=2.39, 95%CI 1.63~3.51)比在男性中(MAFLD: HR=2.60, 95%CI 2.44~2.76; NAFLD: HR=1.53, 95%CI 1.25~1.88)更强<sup>[66]</sup>。由此可见,MAFLD标准可更好地预测糖尿病的发病风险。

### 1.4.2 高血压

已发表的包含11项队列研究的荟萃分析表明,NAFLD与平均5.7年随访期间新发高血压的发生风险增加有关,但调整NAFLD诊断方法、研究国家及基线血压值后进行分析发现,NAFLD与高血压的发生风险无明显相关<sup>[67]</sup>。关于MAFLD与高

血压之间的相关性研究极少,这可能是由于血压被纳入MAFLD的定义,因此很难关联。在最近的一项研究中, Mori等<sup>[68]</sup>使用线性混合效应模型分析证实了MAFLD与血压之间的关系,发现MAFLD患者收缩压随时间推移的增长率高于无MAFLD的患者,且MAFLD与血压的相关性较NAFLD更强。这种方法

的优势在于可评估长时间重复测量的值,且可评估缺失值的存在。然而这是一项单中心研究,因此需要更大规模的数据集来验证MAFLD与血压之间的联系。关于NAFLD与MAFLD对糖尿病、高血压等代谢性疾病的影响见表4<sup>[63-68]</sup>。

### 1.5 肿瘤性疾病 肿瘤性疾病是NAFLD患者第二

表4 NAFLD和MAFLD对其他代谢性疾病的影响

Tab.4 Effects of NAFLD and MAFLD on other metabolic diseases

疾病	年份	国家	研究类型	研究来源	临床结局	参考文献
糖尿病	2011	意大利	荟萃分析	数据库	NAFLD患者患糖尿病的风险增加2倍	Musso等 <sup>[63]</sup>
	2016	意大利	荟萃分析	数据库	通过肝酶和超声检查的NAFLD在中位时间5年的随访中明显增加了发生T2DM的风险	Ballestri等 <sup>[64]</sup>
	2021	意大利	荟萃分析	数据库	NAFLD与糖尿病发病风险增加2.2倍有关	Mantovani等 <sup>[65]</sup>
	2023	韩国	病例对照研究	三星医疗中心	NAFLD患者发生T2DM的风险增加	Cho等 <sup>[66]</sup>
高血压	2022	意大利	荟萃分析	数据库	NAFLD与患高血压的风险增加1.6倍相关	Ciardullo等 <sup>[67]</sup>
	2023	日本	队列研究	日本札幌医科大学医学院	MAFLD与SBP随时间推移的增高明显相关	Mori等 <sup>[68]</sup>

T2DM. 2型糖尿病; SBP. 收缩压; NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病; MAFLD. 代谢相关脂肪性肝病

常见的死亡原因。据报道, NAFLD与新发癌症(包括肝细胞癌、男性结肠癌和女性乳腺癌)呈正相关<sup>[69]</sup>。尽管MAFLD与癌症发生风险的关系数据较少,但仍有几项研究报道了MAFLD与癌症发病率和病死率之间的关联。先前使用英国生物样本库数据的研究报道称, MAFLD与总体癌症风险增加7%、肝癌风险增加59%有关<sup>[70]</sup>。另外一项涉及970万韩国受试者的人群队列研究发现, MAFLD受试者的患癌风险和癌症死亡风险增加,且在与MAFLD相关的特定癌症中,发生风险最高的是肝癌(HR=1.63),之后依次是子宫体癌(HR=1.47)、肾癌(HR=1.37)、食管癌(HR=1.25)、喉癌(HR=1.24)和胆管癌(HR=1.22)<sup>[71]</sup>。基于英国生物样本库数据的研究也有类似的发现: MAFLD与10种癌症的发病率明显相关,包括子宫体癌(HR=2.36)、胆囊癌(HR=2.20)、肝癌(HR=1.81)、肾癌(HR=1.77)、甲状腺癌(HR=1.69)、食管癌(HR=1.48)、胰腺癌(HR=1.31)、膀胱癌(HR=1.26)、乳腺癌(HR=1.19)以及结直肠癌和肛门癌(HR=1.14)<sup>[72]</sup>。目前, MAFLD与癌症发生风险增加相关的机制尚未完全阐明,可能的原因是胰岛素抵抗作为MAFLD病理学改变的关键因素,可引起胰岛素样生长因子失调,并可能导致肝脏、胰腺、结肠和乳房等各个部位的恶性转化。此外,超重/肥胖是MAFLD的另一个主要原因,可导致慢性全身性低度炎症状态,这可能通过增加活性氧的形成和降低肿瘤抑制功能来影响癌症风险。然而, MAFLD涉及的范围广泛,不仅包括代谢功能障碍,还可能是一种多系统疾病,需要进一步的研究来揭示MAFLD相关癌症发展的潜在机制。目前仍未见关于MAFLD、NAFLD在肝细胞癌

与肝外癌之间风险比较的研究,未来应进一步关注。

## 2 NAFLD/MAFLD与死亡率

美国使用国家生命统计系统数据描述了美国成人NAFLD的死亡率,结果发现,美国成年人中与NAFLD相关的死亡人数正在增加,其中前6大病因(肝硬化、CVD、非肝癌、肝细胞癌、糖尿病、肺部相关疾病)占成人NAFLD患者死亡人数的67.5%<sup>[73]</sup>。英国生物样本库研究使用新定义的MAFLD进行了多系统疾病和死亡轨迹分析,将疾病发病率限制在 $\geq 1\%$ 时, MAFLD被证实与113种疾病和8种死亡原因有关;其中,与MAFLD相关的死亡以恶性肿瘤、CVD、呼吸系统疾病为主<sup>[74]</sup>,与美国的研究结果一致。2021年,一项研究比较了MAFLD和NAFLD对美国成人全因死亡率和特定原因死亡率的影响,在对第三次全国健康和营养调查的7761名参与者的数据分析后发现,在中位时间23年的随访期间, MAFLD患者的全因死亡风险增高了17%(HR=1.17, 95%CI 1.04~1.32),此外, MAFLD与较高的心血管死亡风险相关,而NAFLD本身不会增加全因死亡的风险。符合两种定义的个体全因死亡风险较高(HR=1.13, 95%CI 1.00~1.26),且符合MAFLD定义但不符合NAFLD定义的个体全因死亡风险更高(HR=1.66, 95%CI 1.19~2.32)<sup>[75]</sup>。有研究发现,有10%的MAFLD参与者存在大量饮酒史,根据定义,这些患者被排除在NAFLD之外;而大量饮酒的MAFLD参与者谷草转氨酶水平较高,晚期更有可能发生纤维化,且非NAFLD的MAFLD患者更易患乙型或丙型病毒性肝炎<sup>[76]</sup>。因此,结合饮酒、病毒性肝炎和更高的代

谢失调负担, MAFLD 参与者的全因死亡率、CVD 相关死亡率和其他原因死亡率明显高于 NAFLD 者。

### 3 总结与展望

MAFLD 这一术语的引入提出了一套简单的阳性标准来诊断和评估个体疾病, 诊断标准强调了代谢失调在驱动肝病中的作用。自引入该术语以来, MAFLD 相对于传统术语 NAFLD 的优越性已在一些关键领域得到证实, 包括肝脏和肝外死亡风险、疾病相关性以及在识别高危个体等方面。然而, MAFLD 的概念自 2020 年才引入, 目前仅 800 多篇研究应用了新的诊断标准, 且关于 NAFLD 与 MAFLD 不良结局事件比较的研究仍然较少, 未来需在全国范围内开展大样本、长时间的真实世界研究。建立并完善适宜的诊断和治疗技术, 制定基于脂肪肝临床分型分期的精准诊疗和分层管理方案, 改善广大患者的预后, 这仍然是一个比较新的探索领域。

#### 【参考文献】

- [1] 魏元元, 黄启超, 许小君, 等. 运动干预非酒精性脂肪性肝病进程的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(10): 1207-1212.
- [2] Allen AM, Lazarus JV, Younossi ZM. Healthcare and socioeconomic costs of NAFLD: a global framework to navigate the uncertainties[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 209-217.
- [3] Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews[J]. JAMA, 2014, 312(9): 943-952.
- [4] 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.
- [5] 庄颖洁, 刘文徽, 刘正一, 等. 代谢相关脂肪性肝病的流行病学现状 & 诊治研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(12): 1457-1466.
- [6] 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.
- [7] Zheng Q, Zou BY, Wu YK, et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(9): 1100-1109.
- [8] 王子谦, 王士旭, 刘艺行, 等. 代谢功能障碍相关脂肪性肝病非侵入性诊断研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(7): 807-816.
- [9] Cherpitel CJ, Ye Y, Stockwell T, et al. Recall bias across 7 days in self-reported alcohol consumption prior to injury among emergency department patients[J]. Drug Alcohol Rev, 2018, 37(3): 382-388.
- [10] Li J, Zou B, Ye Y, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389-398.
- [11] Lin H, Yip TCF, Zhang X, et al. Age and the relative importance of liver-related deaths in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2023, 77(2): 573-584.
- [12] Quek J, Ng CH, Tang ASP, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases the risk of systemic complications and mortality. A meta-analysis and systematic review of 12 620 736 individuals [J]. Endocr Pract, 2022, 28(7): 667-672.
- [13] Nguyen VH, Le MH, Cheung RC, et al. Differential clinical characteristics and mortality outcomes in persons with NAFLD and/or MAFLD[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10): 2172-2181.e6.
- [14] 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.
- [15] Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(4): 376-392.
- [16] Lei F, Wang XM, Wang CQ, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increased the risk of subclinical carotid atherosclerosis in China[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1109673.
- [17] Sung KC, Yoo TK, Lee MY, et al. Comparative associations of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with coronary artery calcification: a cross-sectional and longitudinal cohort study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(3): 482-491.
- [18] Lee SR, Han KD, Choi EK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of atrial fibrillation stratified by body mass index: a nationwide population-based study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3737.
- [19] Mantovani A, Csermely A, Taverna A, et al. Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and supraventricular and ventricular tachyarrhythmias in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2023, 49(2): 101416.
- [20] Markus MR, Meffert PJ, Baumeister SE, et al. Association between hepatic steatosis and serum liver enzyme levels with atrial fibrillation in the general population: The Study of Health in Pomerania (SHIP) [J]. Atherosclerosis, 2016, 245: 123-131.
- [21] Zhang Y, Li P, Miao M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased atrial fibrillation risk in an elderly Chinese population: A cross-sectional study [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 5628749.
- [22] Choi J, Lee SR, Choi EK, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of incident atrial fibrillation in young adults: A nationwide population-based cohort study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 832023.
- [23] Liao YL, Zhu GY, Chang C. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1291438.
- [24] Alonso A, Misialek J R, Ammin M A, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort [J]. Heart, 2014, 100(19): 1511-1516.
- [25] Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring[J]. Diabetes Care, 2016, 39(8): 1416-1423.
- [26] Hung CS, Tseng PH, Tu CH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(7): e001820.

- [27] Naderi A, Farjam M, Mojarrad Sani M, *et al.* The association between nonalcoholic fatty liver disease and corrected QT interval prolongation among generally healthy Iranian population: Fasa Cohort Study (FACS)[J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(6): 615-621.
- [28] Mangi MA, Minhas AM, Rehman H, *et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with conduction defects on electrocardiogram[J]. *Cureus*, 2017, 9(3): e1107.
- [29] Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185459.
- [30] Zhou XD, Targher G, Byrne CD, *et al.* An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD[J]. *Hepato Int*, 2023, 17(4): 773-791.
- [31] Mantovani A, Csermely A, Taverna A, *et al.* Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and supraventricular and ventricular tachyarrhythmias in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2023, 49(2): 101416.
- [32] Chiu LS, Pedley A, Massaro JM, *et al.* The association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiac structure and function-Framingham Heart Study[J]. *Liver Int*, 2020, 40(10): 2445-2454.
- [33] Yong JN, Ng CH, Lee CW, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction: a meta-analysis[J]. *Hepato Int*, 2022, 16(2): 269-281.
- [34] Peng D, Yu Z, Wang M, *et al.* Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with left ventricular diastolic function and cardiac morphology[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 935390.
- [35] Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, *et al.* Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and the risk of heart failure in men and women in Finland[J]. *Heart*, 2013, 99(3): 163-167.
- [36] Goya Wannamethee S, Whincup PH, Gerald Shaper A, *et al.*  $\Gamma$ -glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 830-835.
- [37] Dhingra R, Gona P, Wang TJ, *et al.* Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1855-1860.
- [38] Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort[J]. *Gut*, 2022, 71(9): 1867-1875.
- [39] Mantovani A, Petracca G, Csermely A, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals[J]. *Gut*, 2022, 72(2): 372-380.
- [40] Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease [J]. *J Hepato Int*, 2020, 72(4): 785-801.
- [41] Wang TY, Wang RF, Bu ZY, *et al.* Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(4): 259-268.
- [42] Jung CY, Koh HB, Park KH, *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: a nationwide cohort study[J]. *Diabetes Metab*, 2022, 48(4): 101344.
- [43] Sun DQ, Jin Y, Wang TY, *et al.* MAFLD and risk of CKD[J]. *Metabolism*, 2021, 115: 154433.
- [44] Tanaka M, Mori K, Takahashi S, *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(3): 700-711.
- [45] Deng Y, Zhao Q, Gong R. Association between metabolic associated fatty liver disease and chronic kidney disease: a cross-sectional study from NHANES 2017-2018[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1751-1761.
- [46] Choudhary NS, Tomar M, Chawla YK, *et al.* Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(11): 3323-3327.
- [47] Lee SH, Yun JM, Kim SH, *et al.* Association between bone mineral density and nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(11): 1329-1336.
- [48] Xie R, Liu M. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and degree of hepatic steatosis and bone mineral density[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 857110.
- [49] Xie R, Zhang Y, Yan T, *et al.* Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in adolescents[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(41): e31164.
- [50] Pardee PE, Dunn W, Schwimmer JB. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low bone mineral density in obese children [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(2): 248-254.
- [51] Hansen SG, Wernberg CW, Grønkjær LL, *et al.* Are nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density associated? - A cross-sectional study using liver biopsy and dual-energy X-ray absorptiometry[J]. *JBMR Plus*, 2023, 7(3): e10714.
- [52] Mantovani A, Gatti D, Zoppini G, *et al.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and reduced bone mineral density in children: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 812-823.
- [53] Mantovani A, Dauriz M, Gatti D, *et al.* Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic fatty liver disease is associated with a history of osteoporotic fractures but not with low bone mineral density[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(4): 375-388.
- [54] Su YH, Chien KL, Yang SH, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with decreased bone mineral density in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(8): 1092-1103.
- [55] Liu J, Tang Y, Feng Z, *et al.* Metabolic associated fatty liver disease and bone mineral density: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2018[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(4): 713-724.
- [56] Li H, Luo H, Zhang Y, *et al.* Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver stiffness with bone mineral density in American adults[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 891382.
- [57] Joo SK, Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepato Int*, 2023, 29(Suppl): S68-S78.
- [58] Roh E, Hwang SY, Yoo HJ, *et al.* Impact of non-alcoholic fatty liver disease on the risk of sarcopenia: a nationwide multicenter prospective study[J]. *Hepato Int*, 2022, 16(3): 545-554.
- [59] Sinn DH, Kang D, Kang M, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and accelerated loss of skeletal muscle mass: a longitudinal cohort study[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1746-1754.
- [60] Seo JY, Cho EJ, Kim MJ, *et al.* The relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and low muscle mass in an asymptomatic Korean population[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(6): 2953-2960.

- [61] Han E, Chun HS, Lee YH, *et al.* MAFLD might be better in identifying subjects with sarcopenia or cardiovascular risk than NAFLD: a nationwide study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(9): 1598-1609.
- [62] Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 509-520.
- [63] Musso G, Gambino R, Cassader M, *et al.* Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity[J]. *Ann Med*, 2011, 43(8): 617-649.
- [64] Ballestri S, Zona S, Targher G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(5): 936-944.
- [65] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals[J]. *Gut*, 2021, 70(5): 962-969.
- [66] Cho Y, Chang Y, Ryu S, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease without overlapping metabolic-associated fatty liver disease and the risk of incident type 2 diabetes[J]. *Liver Int*, 2023, 43(11): 2445-2454.
- [67] Ciardullo S, Grassi G, Mancina G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(4): 365-371.
- [68] Mori K, Tanaka M, Hosaka I, *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with an increase in systolic blood pressure over time: linear mixed-effects model analyses[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(5): 1110-1121.
- [69] Kim GA, Lee HC, Choe J, *et al.* Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(1): 140-146.
- [70] Liu Z, Suo C, Shi O, *et al.* The health impact of MAFLD, a novel disease cluster of NAFLD, is amplified by the integrated effect of fatty liver disease-related genetic variants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): e855-e875.
- [71] Chung GE, Yu SJ, Yoo JJ, *et al.* Differential risk of 23 site-specific incident cancers and cancer-related mortality among patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a population-based cohort study with 9.7 million Korean subjects[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(8): 863-876.
- [72] Liu ZQ, Lin CQ, Suo C, *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers[J]. *Metabolism*, 2022, 127: 154955.
- [73] Paik JM, Henry L, de Avila L, *et al.* Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States[J]. *Hepatol Commun*, 2019, 3(11): 1459-1471.
- [74] Jia Y, Li DZ, You Y, *et al.* Multi-system diseases and death trajectory of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: findings from the UK Biobank[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 398.
- [75] Kim D, Konyon P, Sandhu KK, *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1284-1291.
- [76] Sogabe M, Okahisa T, Kurihara T, *et al.* Comparison of the role of alcohol consumption and qualitative abdominal fat on NAFLD and MAFLD in males and females [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16048.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®