

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260426

代谢功能障碍与酒精相关性肝病:新概念与新进展

林儒焘^{1,2,3}, 徐 斐^{1,2,3}, 辛 鑫^{1,2,3}, 胡义扬^{1,2,3,4}, 冯 琴^{1,2,3}

1 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所, 上海 201203

2 上海中医药大学肝病研究所, 上海 201203

3 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海 201203

4 上海中医药大学附属曙光医院临床研究中心, 上海 201203

通信作者: 冯琴, fengqin@shutcm.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4641-1636); 胡义扬, yyhuliver@163.com (ORCID: 0000-0001-9127-7002)

摘要: 2023年,国际多学会提出了“代谢功能障碍与酒精相关性肝病(MetALD)”这一概念,用以指代同时存在代谢功能障碍和中等量饮酒的脂肪肝人群。近年来,该领域的证据体系正迅速发展完善。本文综述了MetALD的背景与定义、流行病学特征及自然史、临床表型、诊断评估方法以及治疗研究的最新进展,并对未来的研究方向进行展望。

关键词: 代谢功能障碍与酒精相关性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 酒精性肝病

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82174186,82174040); 上海扬帆计划(23YF1448200); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(中医肝胆病学)(zyydxk-2023060); 上海市东方英才计划拔尖项目(BJWS2025018)

Metabolic-dysfunction and alcohol-associated liver disease: A new concept and recent advances

LIN Rutao^{1,2,3}, XU Fei^{1,2,3}, XIN Xin^{1,2,3}, HU Yiyang^{1,2,3,4}, FENG Qin^{1,2,3}

1. Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Shanghai 201203, China; 4. Clinical Research Center, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding authors: FENG Qin, fengqin@shutcm.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4641-1636); HU Yiyang, yyhuliver@163.com (ORCID: 0000-0001-9127-7002)

Abstract: In 2023, multiple international societies proposed the concept of metabolic-dysfunction and alcohol-associated liver disease (MetALD) to characterize patients with steatotic liver disease who exhibit metabolic dysfunction and consume alcohol at a moderate level. In recent years, the evidence system in this field has been constantly developed and improved. This article reviews the latest research advances in MetALD from the aspects of background, definition, epidemiological characteristics, natural history, clinical phenotype, diagnostic and assessment methods, and treatment regimens, as well as the directions for future investigation.

Key words: Metabolic-Dysfunction and Alcohol-Associated Liver Disease; Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Alcohol-Related Liver Disease

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (82174040,82174186); Shanghai Sailing Program (23YF1448200); National Administration of Traditional Chinese Medicine(zyydxk-2023060); Shanghai Oriental Talent Top-notch Program (BJWS2025018)

代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)与酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)长期以来被视为两类相互独立的疾病^[1]。然而,随着肥胖、2型糖尿病等代谢风险因素与饮酒行为在全球范围内同步流行,临床上越来越多患者同时存在代谢异常与一定程度饮酒^[2]。在此背景下,学界逐渐认识到,MAFLD与ALD之间还存在一种具有交叉特征的疾病类型——代谢功能障碍与酒精相关性肝病(metabolic-dysfunction and alcohol-associated liver disease, MetALD)^[3]。该疾病同时受到代谢异常与酒精的叠加及协同损伤,可能具备独特的病理机制、临床结局与治疗需求,具有重要的研究与防治价值^[4]。

由于MetALD概念提出时间尚短,其证据体系仍在不断丰富与完善。本文将系统综述其背景与定义、流行病学特征、自然史、临床表型、诊断评估以及治疗研究的最新进展,并对未来研究方向进行展望。

1 疾病背景与定义

2023年,国际多学会通过德尔菲法达成共识,提出了“脂肪性肝病(steatotic liver disease, SLD)”的新命名与分类体系,以更准确地体现代谢异常与酒精摄入在疾病谱中的作用^[1]。新体系以SLD作为统称,在具备心血管代谢危险因素的前提下,根据日均酒精摄入量进一步细分为(1)MAFLD:女性酒精摄入量<20 g/d,男性酒精摄入量<30 g/d;(2)MetALD:女性酒精摄入量20~50 g/d,男性酒精摄入量30~60 g/d;(3)ALD:女性酒精摄入量>50 g/d,男性酒精摄入量>60 g/d(无论是否合并代谢异常)。

根据欧洲指南^[5],MetALD的诊断需满足以下四项标准:(1)肝脂肪变性(影像学或组织学证实);(2)至少存在一项心脏代谢危险因素;(3)中等量饮酒(女性酒精摄入量20~50 g/d,男性酒精摄入量30~60 g/d);(4)排除其他已知SLD病因。

简单而言,MetALD可定义为在满足MAFLD诊断标准的基础上合并中等量饮酒,强调了代谢因素与酒精因素的“双重打击”。这一概念的提出有助于识别出既往被归入MAFLD或ALD,但实际具有两方面危险因素的患者群体^[6]。

2 流行病学

总体而言,成年人中MetALD的患病率为2.0%~8.6%,而MAFLD为25%~30%,ALD约为1%或更低^[7]。

此外,MetALD在亚洲的患病率为2.8%~8.6%,欧美地区为2.0%~4.8%。在SLD总体人群中,MetALD约占10%^[8]。

人口学特征方面,MetALD以男性为主,且偏年轻化^[8]。与MAFLD患者相比,MetALD个体吸烟率更高、总能量摄入更多,同时收入水平与就业率也较高^[9]。

在肝纤维化负担方面,美国一项基于磁共振质子密度脂肪分数/磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)的社区人群研究发现,MetALD患者中进展期纤维化比例约为7.7%、肝硬化约为3.9%^[10]。目前关于MetALD的肝纤维化发生率是否显著高于MAFLD尚无定论,但多项研究提示其低于ALD^[11-13]。

3 自然史

3.1 肝脏相关事件和肝癌风险增加 总体而言, MetALD患者的肝脏相关事件风险高于无SLD人群。在SLD各亚型中, MetALD患者的肝脏相关事件风险通常介于MAFLD与ALD之间,即高于MAFLD而低于ALD。日本和丹麦的研究显示,失代偿事件风险呈MAFLD<MetALD<ALD的阶梯式上升趋势^[12,14]。美国研究也证实了这一趋势,并指出大量饮酒、酒精依赖及糖尿病是重要的危险因素^[15]。在肝脏相关死亡方面,无论是否合并肝硬化, MetALD的风险均高于MAFLD^[15]。

MetALD患者的肝癌风险亦显著增加^[16],在SLD亚型中,其风险通常高于MAFLD,但低于ALD^[17]。

3.2 心血管疾病 心血管事件是MAFLD患者的主要死亡原因之一, MetALD患者亦应被视为心血管高危人群^[18]。然而,在SLD不同亚型间的比较研究中,结果尚存在一定分歧:日本研究显示,与MAFLD相比, MetALD和ALD的心脏不良事件风险依次降低^[14];韩国研究则得出相反结论^[18];而美国研究则认为三者总体心血管风险无显著差异^[15]。以上研究结果不一致可能与人群特征、竞争风险等因素有关,但现有证据总体上支持将MetALD患者列为心血管高危人群。

3.3 其他肝外疾病风险增加 代谢紊乱与酒精的协同损害不仅限于肝脏与心血管系统,还可累及多个器官系统。在消化系统方面, MetALD是炎症性肠病的独立危险因素^[19],并增加消化道肿瘤风险^[20]。泌尿系统方面,患者慢性肾病和肾癌的发生风险升高^[21-22]。内分泌系统方面,与甲状腺癌及乳腺癌风险上升有关^[20,23]。神经系统方面,则与血管性痴呆风险升高相关^[24]。这些关联提示应关注MetALD患者的全身多系统健康管理。

3.4 代谢功能障碍和饮酒是影响MetALD疾病进展的重要因素 MetALD的疾病进展受到代谢功能障碍和酒精暴露的双重驱动。合并的代谢危险因素越多,预后越差。当患者合并 ≥ 3 个心脏代谢危险因素时,进展期肝纤维化的风险显著升高^[25-26]。

此外,饮酒可进一步加重肝损伤。饮酒量的增加与MetALD患者全因死亡率呈正相关^[27]。饮酒模式同样也影响疾病结局:有持续狂饮史的患者,其进展期肝纤维化及全因死亡率显著增加^[28]。

4 临床表型

MetALD兼具MAFLD与ALD的临床特征:一方面合并代谢异常,另一方面受饮酒影响,其肝酶谱部分呈现ALD特征,表现为天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)与 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)水平升高^[8]。有研究比较了MetALD、MAFLD和ALD患者的多项生化参数,结果显示,MetALD的丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)、AST、GGT及糖化血红蛋白水平介于MAFLD与ALD之间,而血压、高密度脂蛋白胆固醇、糖尿病患病率及胰岛素抵抗程度则与ALD接近^[29],提示其代谢表型与ALD更为相似。

组学研究为理解MetALD的分子特征提供了重要线索。研究发现,MetALD患者体内与高密度脂蛋白胆固醇相关的脂质代谢产物水平显著升高^[30]。另一项研究提示,MetALD可能存在“酒精主导型”和“心脏代谢主导型”两种亚型,其中前者的肝纤维化程度、肝硬化及死亡的发生率也更高^[31]。这表明MetALD并非均质性疾病群体,不同患者中酒精与代谢因素的相对贡献存在差异,识别其亚型有助于临床制定更具针对性的管理策略^[32]。

5 诊断评估

5.1 酒精摄入评估

5.1.1 客观评估酒精摄入的生物标志物——磷脂酰乙醇(phosphatidylethanol, PEth) 准确评估酒精摄入是诊断MetALD的关键。目前临床主要依赖患者自报饮酒量,但该方式常因社会期望偏倚、羞耻感或记忆偏差等因素而可靠性不足。因此,引入客观的酒精摄入生物标志物对提高MetALD诊断准确性具有重要意义。

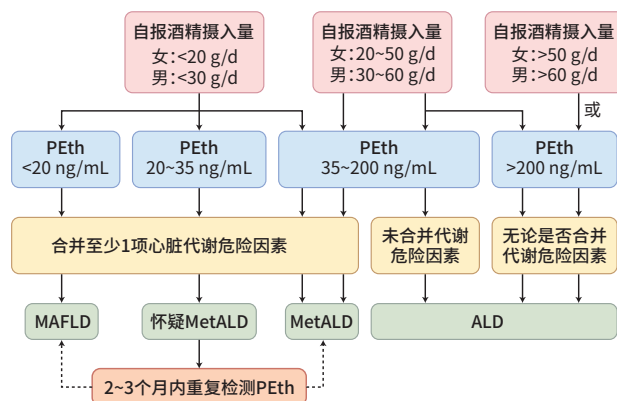
PEth是一种高特异性的血液标志物,可反映近期(检测窗口2~4周)的饮酒情况^[33]。有研究比较了多种

指标在识别MetALD中的效能,结果显示PEth的受试者操作特征曲线下面积为0.81,显著优于AST/ALT比值、平均红细胞体积等传统间接指标^[34]。目前,PEth被认为是评估酒精摄入最具前景的生物标志物^[35]。

在临床筛查中加入PEth检测,可提高隐匿饮酒的检出率,使MetALD的检出率提高4倍^[36]。PEth水平还与肝脏不良结局密切相关^[37],进一步支持其临床价值。

Loomba等^[35]提出了基于PEth水平的分层参考阈值:(1)PEth<20 ng/mL,支持饮酒量属于MAFLD范畴;(2)PEth 20~35 ng/mL,提示饮酒量处于MAFLD与MetALD之间的灰区;(3)PEth 35~200 ng/mL,支持饮酒量处于MetALD范畴;(4)PEth>200 ng/mL,支持饮酒量处于ALD范畴。在临床实践中,Loomba等^[35]建议应用自报饮酒与PEth结果及其他临床信息综合判断SLD亚型(图1)。

需要指出的是,尽管PEth能较好反映近期饮酒水平,但由于饮酒行为本身复杂多样,仍需结合其他评估工具进行综合判断。



注:PEth,磷脂酰乙醇;MAFLD,代谢相关脂肪性肝病;MetALD,代谢功能障碍与酒精相关性肝病;ALD,酒精性肝病。本图改编自文献^[35],经授权使用,许可号:6086371097660。

图1 应用自报饮酒与PEth结果及其他临床信息综合判断脂肪肝亚型

Figure 1 Comprehensive determination of steatotic liver disease subtypes using self-reported alcohol consumption and PEth results as well as other clinical information

5.1.2 酒精摄入的综合评估 近期国际共识强调,酒精摄入的评估应采取多维度框架,除当前饮酒量外,还需结合饮酒模式、酒精依赖情况及终身饮酒史^[38]。饮酒模式包括规律饮酒、狂饮等。研究显示,狂饮行为显著增加肝脏相关事件风险^[39];同时,既往持续狂饮史亦与MetALD患者的进展期肝纤维化及全因死亡率升高密切相关^[28]。酒精依赖通常提示预后更差。国际共识推荐

采用酒精使用障碍筛查量表(alcohol use disorder identification test, AUDIT)或其简化版 AUDIT-C 作为筛查有害饮酒与酒精依赖的有效工具。该量表简便易行、经过广泛验证,可作为评估 MetALD 患者酒精使用情况的常规工具^[38]。终身饮酒史的评估可考虑采用终身饮酒史访谈法或时间线回溯法,但二者耗时较长,不易在常规临床实践中推广。但在研究背景下,构建长期饮酒曲线有助于量化累积酒精暴露及其对疾病的影响^[38]。

有国际学者提出“三角评估”法^[33],即联合使用生化指标(如 PEth)、自我报告当前饮酒量以及问卷(如 AUDIT-C),从而多维度覆盖饮酒行为,获得更为全面的评估结果。

5.2 肝组织学评估 MAFLD 与 ALD 在组织学上均可见脂肪变性、炎症和纤维化等共同病理表现。ALD 中更常见泡沫样变、大量中性粒细胞浸润、卫星现象、丰富的 Mallory-Denk 小体、胆汁淤积、硬化性透明性坏死,以及以中央静脉闭塞为特征的全小叶性或桥接性细胞周围纤维化等病理改变。需强调的是,缺乏上述特征并不能排除酒精因素,因为目前尚缺乏针对 MetALD 的肝组织学特征的研究。在疑似 MetALD 的肝活检中,应详细记录这些酒精相关损伤表现,以辅助诊断并积累组织学证据^[40]。

5.3 无创评估 目前研究主要聚焦于肝纤维化的无创评估。多种已在 MAFLD 和 ALD 中得到验证的工具,也可考虑用于 MetALD^[41]。虽然肝纤维化 4 项指数(fibrosis-4 index, FIB-4)在 MAFLD 的纤维化评估中表现良好,但考虑到酒精摄入可能导致 AST 等关键参数水平升高, FIB-4 在 MetALD 中的有效性曾受到质疑。然而,近期证据显示 FIB-4 在 MetALD 中仍具较高的诊断效能。韩国一项基于体检人群的研究以 MRE 为参照,发现 FIB-4 ≥ 2.67 预测进展期纤维化的受试者操作特征曲线下面积为 0.85, 阴性预测值高达 99.4%, 提示 FIB-4 在 MetALD 中仍可作为有效的肝纤维化筛查工具^[12]。另一项研究以 MRE 为参照,验证了“先 FIB-4, 后振动控制瞬时弹性成像(vibration controlled transient elastography, VCTE)”的两步筛查策略在检测 MetALD 显著肝纤维化方面依然具有良好的性能^[42]。

此外, FIB-4、非酒精性脂肪性肝病纤维化评分及 AST/血小板比值指数等常用纤维化评分,也被证实与 MetALD 患者远期不良结局显著相关^[43]。

6 治疗

6.1 生活方式干预 总体而言,生活方式干预仍是 MetALD 治疗的基石。参照 MAFLD 与 ALD 的管理原则,改善生活方式可从病因层面改善疾病。对于 MetALD 患者,治疗策略应系统化、个体化,既要同时干预代谢异常与饮酒行为,也要依据具体表型实施差异化方案^[6]。

6.2 药物治疗探索 目前尚无针对 MetALD 的特异性获批药物。然而,随着针对代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)和 ALD 药物试验的不断推进,部分候选药物在 MetALD 中的应用前景逐渐显现。

首先,值得关注的是甲状腺激素受体- β 激动剂瑞美替罗(Resmetirom),这是首个获批治疗 MASH 的药物^[44]。有研究基于 PEth 等标志物,从 MAESTRO-NASH 试验中筛选出疑似 MetALD 患者进行疗效分析^[45]。结果显示, Resmetirom 在 MetALD 中的疗效与 MASH 基本相当,在改善 MASH 病理、减轻肝纤维化及降低肝脏脂肪含量方面均表现出良好效果。随着 Resmetirom 的上市,未来可考虑在真实世界中验证其对 MetALD 的疗效。

另一类备受关注的药物是胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA),如司美格鲁肽,其在 MASH 治疗中已展现出改善肝脏炎症和纤维化的潜力。对于 MetALD, GLP-1RA 可能带来双重获益:一方面,其改善胰岛素敏感性、促进减重,从而减轻代谢负担;另一方面有助于抑制饮酒欲望、减少酒精摄入^[46]。其在 MetALD 的基础研究已获得初步证据支持^[47]。目前,有学者将 GLP-1RA 称为“泛脂肪性肝病治疗剂”,认为其具备成为 MetALD 一线治疗选择的潜力^[46]。

其他在 MAFLD 中已展现潜力的药物同样也值得关注。过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂 Lanifibranor 在 MASH 试验中表现积极,并在 MetALD 动物模型中展示出潜力^[47];他汀类药物在针对 MetALD 的回顾性研究中也表现出临床获益^[48]。此外,成纤维细胞生长因子 21 类似物等药物亦是值得探索的方向^[49]。

总体来看,现有结果虽仍处于初步阶段,但提示代谢靶向药物在 MetALD 治疗中具有可观潜力。同时,部分在 ALD 中有效的药物亦值得在 MetALD 人群中进一步验证。

7 未来展望

作为新近提出并日益受到重视的疾病, MetALD 仍

存在诸多未解决问题。未来研究应重点关注以下几个方面。

7.1 酒精评估的优化 尽管已有研究建议将PEth与AUDIT-C等问卷联合用于评估MetALD,但目前尚未形成标准化方案,其临床意义亦有待进一步证实。另外,鉴于饮酒水平和模式可随时间变化,未来应通过纵向研究探讨其对疾病进展与结局的影响。

7.2 代谢异常与酒精损伤的协同机制与异质性的阐明 MetALD由代谢异常与酒精共同驱动,但二者之间的协同作用机制及其在致病通路中的相对贡献尚不明确。酒精可诱发高血压、高血糖及血脂异常,部分由酒精驱动的代谢损伤个体可能被归类为MetALD,其识别路径及临床表型值得深入探讨。此外,绝大多数ALD患者至少存在一个代谢危险因素,大量饮酒人群中代谢异常同样不容忽视^[12,50]。未来应系统研究代谢异常与酒精在不同患者中的相对权重及其对表型和预后的影响,以推动精准分型与风险分层。

7.3 诊断评估工具的完善 现行MetALD的饮酒阈值主要基于专家共识,其科学性仍有待进一步证实^[1]。同时,相同饮酒量在不同个体中可能造成不同程度的肝损伤,这种差异与性别、种族、遗传易感性、合并代谢危险因素等多种因素密切相关^[51]。因此,仅依赖固定阈值尚不能完全反映酒精在个体肝损伤中的实际作用。随着研究的深入,需开发更精确的诊断工具,以实现在MAFLD、MetALD与ALD之间更科学的分类。

此外,由于MetALD兼具MAFLD和ALD的特征,有必要验证既往在两者中广泛使用的纤维化评估工具(如VCTE、MRE等)在MetALD人群中的适用性,并探讨其阈值优化的可能性。同时,也应致力于开发基于MetALD病理生理特点的新型评估工具。

7.4 治疗药物的新探索 长期以来,临床试验多将存在饮酒史的脂肪肝患者排除在外,导致MetALD的循证医学证据不足。部分制药企业可能出于对饮酒者依从性差的担忧而回避相关研究。然而,GALA-RIF试验(评估利福昔明对ALD的疗效)已证实,饮酒人群同样能够实现长期随访并保持依从性,这为开展MetALD临床试验提供了可行性依据^[4]。

未来可回溯既往MASH药物试验中保存的血清样本(如通过检测PEth),识别潜在MetALD患者,或结合真实世界研究数据,初步评估相关药物在MetALD中的疗效与安全性。

7.5 中医药疗法的探索 中医药在MAFLD和ALD的

防治中已积累一定研究基础,在改善脂质代谢、减轻炎症和抗肝纤维化等方面显示出潜在价值^[52-54]。鉴于MetALD具有代谢与酒精双重致病机制,中医药多靶点、整体调节的特点可能更具优势。未来应在现有基础上开展高质量临床研究,建立具有代表性的中医药治疗方案,拓展中国特色干预路径。

7.6 加强中国本土研究 当前关于MetALD的流行病学与临床数据多来源于欧美国家,考虑到遗传背景、饮酒文化与代谢特征等方面的差异^[55],亟需开展针对中国人群的高质量研究,为制定符合我国国情的MetALD防治策略提供依据。

8 结论

MetALD研究尚处于起步阶段,仍有诸多未知领域亟待探索。从基础机制到临床实践,多学科和多领域的协作将有助于更全面地揭示其流行病学特征、发病机制及疾病转归规律,并推动制定更加精准的预防与治疗策略。MetALD概念的提出是提升认识、优化管理的新起点,当前亟需在循证医学框架下制定可执行的临床路径,以改善患者预后,减轻社会与医疗负担。同时,对MetALD的探索也将深化对SLD疾病谱的认识,促进肝病防治体系的整体发展。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 林儒焘负责设计论文框架,起草论文;徐斐负责数据收集,论文修改;辛鑫负责论文修改;胡义扬及冯琴负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。林儒焘和徐斐为共同第一作者。

参考文献:

- [1] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of metabolic-related (nonalcoholic) fatty liver disease (2024 edition)[J]. J Prac Hepatol, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163. 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]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [3] LOOMBA R, WONG VW. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 59(2): 150-156. DOI: 10.1111/apt.17846.
- [4] ISRAELSEN M, TORP N, JOHANSEN S, et al. MetALD: New opportunities to understand the role of alcohol in steatotic liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(10): 866-868. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00206-6.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- [6] JIANG ZY, ZHANG BB, LI J, et al. Interpretation of metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease: Position statement by an expert panel on alcohol-related liver disease(2024 edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(3): 442-445. DOI: 10.12449/JCH250308.
- 江臻遥, 张彬彬, 李婕, 等. 《2024年国际酒精相关性肝病专家小组立场声明: 代谢功能障碍和酒精相关性肝病》解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(3): 442-445. DOI: 10.12449/JCH250308.
- [7] KIM D, LOOMBA R, AHMED A. Current burden of MASLD, MetALD, and hepatic fibrosis among US adults with prediabetes and diabetes, 2017-2023[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(3): e235-e238. DOI: 10.3350/cmh.2024.1150.
- [8] TAMPAKI M, TSOCHATZIS E, LEKAKIS V, et al. Prevalence, characteristics and outcomes of patients with metabolic and alcohol related/associated liver disease (MetALD): A systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2025, 163: 156101. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156101.
- [9] YOON EL, PARK H, HONG HP, et al. Distinct characteristics of MetALD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with greater alcohol consumption) in the general population[J]. *Hepatol Res*, 2025, 55(3): 410-421. DOI: 10.1111/hepr.14133.
- [10] YANG AH, TINCOPA MA, TAVAGLIONE F, et al. Prevalence of steatotic liver disease, advanced fibrosis and cirrhosis among community-dwelling overweight and obese individuals in the USA[J]. *Gut*, 2024, 73(12): 2045-2053. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332917.
- [11] KIM D, DANPANICHKUL P, WIJARNPREECHA K, et al. Current burden of steatotic liver disease and fibrosis among adults in the United States, 2017-2023[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(2): 382-393. DOI: 10.3350/cmh.2024.0987.
- [12] ISRAELSEN M, TORP N, JOHANSEN S, et al. Validation of the new nomenclature of steatotic liver disease in patients with a history of excessive alcohol intake: An analysis of data from a prospective cohort study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(3): 218-228. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00443-0.
- [13] OH JH, AHN SB, CHO S, et al. Diagnostic performance of non-invasive tests in patients with MetALD in a health check-up cohort[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 772-780. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.042.
- [14] TAMAKI N, KIMURA T, WAKABAYASHI SI, et al. Long-term clinical outcomes in steatotic liver disease and incidence of liver-related events, cardiovascular events and all-cause mortality[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 60(1): 61-69. DOI: 10.1111/apt.18015.
- [15] OCHOA-ALLEMANT P, HUBBARD RA, KAPLAN DE, et al. Adverse liver outcomes, cardiovascular events, and mortality in steatotic liver disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2025, 185(8): 986-995. DOI: 10.1001/jamainternmed.2025.1809.
- [16] KIM GA, JEONG S, JANG H, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with increased alcohol intake increase the risk of developing hepatocellular carcinoma and incident or decompensated cirrhosis: A Korean nationwide study[J]. *Liver Cancer*, 2024, 13(4): 426-437. DOI: 10.1159/000535943.
- [17] YUN B, PARK H, AHN SH, et al. Liver cancer risk across metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and/or alcohol: A nationwide study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025, 120(2): 410-419. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002920.
- [18] MOON JH, JEONG S, JANG H, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: A nationwide cohort study[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 65: 102292. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102292.
- [19] ZHANG Q, XU F, WANG ZY, et al. Long-term risk of inflammatory bowel disease with MASLD: A large-scale prospective cohort study in UK biobank[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 40(4): 855-865. DOI: 10.1111/jgh.16880.
- [20] PENG Y, WANG P, LIU FB, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cancer risk: A cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(4): 1940-1949. DOI: 10.1111/dom.16186.
- [21] KIM DW, SON M, LEE HJ, et al. Chronic kidney disease risk associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A nationwide cohort study in Korea[J]. *Hepatol Res*, 2025, 55(9): 1239-1250. DOI: 10.1111/hepr.14226.
- [22] OH J, KIM BK, YOON JH, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with increased risk of kidney cancer: A nationwide study[J]. *Cancers*, 2024, 16(18): 3161. DOI: 10.3390/cancers16183161.
- [23] MOON SY, SON M, CHO JH, et al. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2025, 35(1): 79-86. DOI: 10.1089/thy.2024.0522.
- [24] SHIN WY, KANG ES, OH YH, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, metabolic alcohol-related liver disease, and incident dementia: A nationwide cohort study: MASLD, MetALD, and dementia risk[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 308. DOI: 10.1186/s12876-025-03814-1.
- [25] LEE BP, MOLINA J, KIM S, et al. Association of alcohol and incremental cardiometabolic risk factors with liver disease: A national cross-sectional study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(12): 2205-2213. DOI: 10.1016/j.cgh.2025.01.003.
- [26] LI MQ, CHEN WY, DENG Y, et al. Impacts of cardiometabolic risk factors and alcohol consumption on all-cause mortality among MASLD and its subgroups[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2024, 34(9): 2085-2094. DOI: 10.1016/j.numecd.2024.05.018.
- [27] JIA LY, RUI FJ, WU XY, et al. Exploration of the relationship between patients with MAFLD and MetALD for alcohol intake on all-cause mortality based on NHANES III data[J]. *Chin J Hepatol*, 2025, 33(9): 862-871. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241018-00547.
- 贾乐遥, 芮法娟, 吴翔宇, 等. 基于NHANES III数据探究饮酒量与代谢相关脂肪性肝病及代谢和酒精相关脂肪变性肝病患者的全因死亡率关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2025, 33(9): 862-871. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241018-00547.
- [28] XIONG ZK, LIN RT, CHEN BW, et al. Persistent binge drinking history associated with advanced liver fibrosis and all-cause mortality in MetALD[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 62(11-12): 1100-1107. DOI: 10.1111/apt.70286.
- [29] PETRIE E, GRAY M, BRIL F. Metabolic characteristics of patients with MetALD: Caveats of a new definition[J]. *Liver Int*, 2024, 44(11): 2929-2938. DOI: 10.1111/liv.16034.
- [30] SCHNEIDER KM, CAO F, HUANG HYR, et al. The lipidomic profile discriminates between MASLD and MetALD[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(8): 1357-1371. DOI: 10.1111/apt.70012.
- [31] LIU J, XIAO SH, HU SL, et al. Dissecting metabolic dysfunction- and alcohol-associated liver disease (MetALD) using proteomic and metabolomic profiles[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(5): 1035-1045. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.026.
- [32] CHEN HL, CHEN SY, LIU D, et al. Associations between multiple metabolic biomarkers with steatotic liver disease subcategories: A 5-year Chinese cohort study[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(1): 101884. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101884.
- [33] TORP N, ISRAELSEN M, THIELE M, et al. Phosphatidylethanol in steatotic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(5): 1189-1203. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.07.019.
- [34] TAVAGLIONE F, AMANGURBANOVA M, YANG AH, et al. Head-to-head comparison between phosphatidylethanol versus indirect alcohol biomarkers for diagnosis of MetALD versus MASLD: A prospective study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(6): 1043-1054. DOI: 10.1111/apt.18506.

- [35] LOOMBA R, HAGSTRÖM H, DÍAZ LA. Emerging role of phosphatidylethanol testing in clinical practice for the identification of steatotic liver disease subtypes: Is this the new standard?[J]. Gastroenterology, 2025, 169(6): 1103-1107. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.07.007.
- [36] TAVAGLIONE F, DÍAZ LA, AJMERA V, et al. Clinical utility of phosphatidylethanol to detect underreported alcohol use and enhance steatotic liver disease subclassification[J]. J Hepatol, 2025, 83(5): 1023-1034. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.030.
- [37] VAZ J, NASR P, HELANDER A, et al. Phosphatidylethanol levels distinguish steatotic liver disease subgroups and are associated with risk of major liver outcomes[J]. J Hepatol, 2025, 83(5): 1011-1022. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.04.019.
- [38] DÍAZ LA, AJMERA V, ARAB JP, et al. An expert consensus Delphi panel in metabolic dysfunction- and alcohol-associated liver disease: Opportunities and challenges in clinical practice[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 24(3): 633-645.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2025.02.017.
- [39] ÅBERG F, HELENIUS-HIETALA J, PUUKKA P, et al. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study[J]. Liver Int, 2017, 37(9): 1373-1381. DOI: 10.1111/liv.13408.
- [40] ARAB JP, DÍAZ LA, REHM J, et al. Metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease (MetALD): Position statement by an expert panel on alcohol-related liver disease[J]. J Hepatol, 2025, 82(4): 744-756. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.028.
- [41] FENG G, WONG VW, TARGHER G, et al. Non-invasive tests of fibrosis in the management of MASLD: Revolutionising diagnosis, progression and regression monitoring[J]. Gut, 2025, 74(10): 1741-1750. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335542.
- [42] DÍAZ LA, TAVAGLIONE F, MITTAL N, et al. Noninvasive pathway for stratifying fibrosis in suspected metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease (MetALD) [J]. Hepatol Commun, 2025, 9(6): e0718. DOI: 10.1097/HJC9.0000000000000718.
- [43] HYDES TJ, KENNEDY OJ, GLYN-OWEN K, et al. Liver fibrosis assessed via noninvasive tests is associated with incident heart failure in a general population cohort[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(8): 1657-1667. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.03.045.
- [44] LIN RT, SUN QM, XIN X, et al. Comparative efficacy of THR- β agonists, FGF-21 analogues, GLP-1R agonists, GLP-1-based polyagonists, and Pan-PPAR agonists for MASLD: A systematic review and network meta-analysis[J]. Metabolism, 2024, 161: 156043. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156043.
- [45] HARRISON SA, SCHATTENBERG JM, TAUB R, et al. SAT-263 Resmetirom treatment of a subgroup of patients with possible MetALD enrolled in MAESTRO-NASH, a phase 3 NASH/MASH serial liver biopsy study[J]. J Hepatol, 2024, 80: S141-S142. DOI: 10.1016/S0168-8278(24)00708-6.
- [46] CHRYSAVGIS L, MOURELATOU NG, CHOLONGITAS E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs): A pan-steatotic liver disease treatment? [J]. Biomedicines, 2025, 13(7): 1516. DOI: 10.3390/biomedicines13071516.
- [47] BRIAND F, DUBROCA C, WETTSTEIN G, et al. Lanifibranor and semaglutide demonstrate multiple metabolic benefits in free-choice diet induced obese *Hamster* models of MASH and MetALD[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1003: 177945. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177945.
- [48] YUN B, PARK H, LEE J, et al. Statin use and liver-related prognosis among patients with MASLD[J]. JHEP Rep, 2025, 7(4): 101313. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101313.
- [49] LI Q, CHEN L. Understanding of the new concept of MetALD and the research progress of related drugs[J]. Chin Hepatol, 2025, 30(1): 7-10. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2025.01.003. 李强, 陈良. 对MetALD新概念的认识以及相关药物研究进展[J]. 肝脏, 2025, 30(1): 7-10. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2025.01.003.
- [50] BAFFY G, MITTEN EK, PORTINCASA P. Is MetALD an all-inclusive term for liver disease caused by alcohol and metabolic dysfunction?[J]. J Hepatol, 2025, 83(3): e166-e168. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.012.
- [51] ACIERNO C, BARLETTA F, CATURANO A, et al. Alcohol consumption and liver metabolism in the era of MASLD: Integrating nutritional and pathophysiological insights[J]. Nutrients, 2025, 17(13): 2229. DOI: 10.3390/nu17132229.
- [52] CHEN ST, YANG D, LI QJ, et al. Ameliorative effect of puerarin on non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in mice and its mechanism[J]. J Jilin Univ (Med Edit), 2026, 52(1): 44-55. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20260106. 陈思童, 杨丹, 李庆杰, 等. 葛根素对高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪性肝病的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2026, 52(1): 44-55. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20260106.
- [53] PAN YQ, MAO AJ, YU CC, et al. Active components of traditional Chinese medicine and their compound prescriptions in prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Current status and prospects[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 1933-1941. DOI: 10.12449/JCH241002. 潘雨晴, 毛傲洁, 于楚楚, 等. 中药有效成分及其复方防治非酒精性脂肪性肝病的现状与展望[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 1933-1941. DOI: 10.12449/JCH241002.
- [54] YAN XL, YANG L, LI Y. Application of Xiaozhi Shugan decoction in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2026, 42(2): 211-215. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2026.02.018. 严贤亮, 杨磊, 李莹. 消脂舒肝汤在非酒精性脂肪肝患者中的应用[J]. 长春中医药大学学报, 2026, 42(2): 211-215. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2026.02.018.
- [55] WANG WJ, GAO YH. The increasing burden of alcoholic liver disease in China[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(9): 2044. 王文君, 高沿航. 中国日益增加的酒精性肝病负担[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2044.

收稿日期: 2025-08-12; 录用日期: 2025-09-12

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LIN RT, XU F, XIN X, et al. Metabolic-dysfunction and alcohol-associated liver disease: A new concept and recent advances[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 950-956. 林儒熹, 徐斐, 辛鑫, 等. 代谢功能障碍与酒精相关性肝病: 新概念与新进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 950-956.