

# 代谢相关脂肪性肝病的治疗进展

李红红\*, 沈小雅, 郑惠, 延照, 张永莉#

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年8月21日; 录用日期: 2022年9月15日; 发布日期: 2022年9月22日

## 摘要

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发病率逐年增加, 成为目前全球最常见的慢性肝脏疾病。本文总结了国内外最新指南及研究, 旨在探讨当前MAFLD的治疗进展, 主要涉及生活方式管理、药物治疗、减重手术、肝移植等多学科的治疗, 其原则包括: 一是针对肥胖和代谢性疾病进行的生活方式管理, 二是针对不同代谢疾病和病理类型进行的个体化药物治疗和外科手术等。前者包含调整饮食结构、减轻体重、适量运动以及对血压、血脂、血糖异常等指标进行控制; 后者包括二甲双胍、维生素C和E、利拉鲁肽、吡格列酮、他汀类药物及减重手术、肝移植等。但对于MAFLD患者来说, 无论伴或不伴有肥胖, 保持健康饮食和运动仍然是防治的根本。

## 关键词

代谢相关脂肪性肝病, 饮食, 运动, 治疗

# Progress in the Treatment of Metabolism-Related Fatty Liver Disease

Honghong Li\*, Xiaoya Shen, Hui Zheng, Zhao Yan, Yongli Zhang#

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

The incidence of metabolism-related fatty liver disease (MAFLD) is increasing year by year and has become the most common chronic liver disease in the world. This paper summarizes the latest

\*第一作者。

#通讯作者。

guidelines and research at home and abroad, explores the current MAFLD treatment progress, mainly involving lifestyle management, drug therapy, weight-loss surgery, liver transplantation, such as multi-disciplinary collaboration, the therapeutic principles include: one is to control management for obesity and metabolic disease, the second is according to different pathological types of individualized drug therapy and surgery, etc. The former includes adjustment of diet, weight loss, moderate exercise and control of blood pressure, blood lipid, blood sugar and other indicators. The latter include metformin, vitamins C and E, liraglutide, pioglitazone, statins, bariatric surgery, liver transplantation, etc. However, for patients with MAFLD, maintaining a healthy diet and exercise are still essential for prevention and treatment, with or without obesity.

## Keywords

Metabolism-Related Fatty Liver Disease, Diet, Movement, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由胰岛素抵抗和遗传易感所致,以肝细胞内脂肪过度蓄积为主要特征的临床病理综合征[1]。因其命名及诊断具有一定的局限性,因此,2020年于亚太肝病学会指南[2]中,正式将NAFLD重新命名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD),其诊断为肝脂肪变性,以及三个标准中的至少一个,包括超重或肥胖,2型糖尿病(T2DM)或代谢功能障碍的临床证据,例如亚洲人群腰围男 $\geq 90$  cm(女 $\geq 80$  cm),血压 $\geq 130/85$  mmHg或已使用降压药,异常的脂质(血甘油三酯 $\geq 1.70$  mmol/L或已使用降脂药物),糖尿病前期,胰岛素抵抗指数 $\geq 2.5$ , hs-CRP $> 2$  mg/L。包括肝硬化病例中不再存在肝脂肪的情况在新标准中被确认为特殊类别。研究表明[3] [4], MAFLD不仅可导致慢性肝炎、肝硬化甚至肝细胞癌(HCC)的发生,还与T2DM、心血管疾病(CVD)、代谢综合征(MetS)及结直肠肿瘤等的发生密切相关。调查数据显示,目前MAFLD已经成为全球最常见的慢性肝脏疾病,亚洲国家总患病率约为27.4%,成为重要的健康问题[5]。然而,MAFLD发病机制复杂,胰岛素抵抗(IR)、脂肪组织激素、营养和遗传等多种因素促成了MAFLD的发生与发展,目前,MAFLD的治疗方法存在较多争议,新药研发主要以单靶点为主,难以达到预期的临床效果。因此,老旧药物的临床试验和综合各靶点优缺点的新型药物研发仍是MAFLD的研究热点与难点[6]。本文就MAFLD的治疗进展作一综述。

## 2. 非药物治疗

### 2.1. 生活方式管理

国内外MAFLD诊疗指南一致认为改变不良生活习惯、控制目标体重及腰围是治疗MAFLD的基本措施。建议所有脂肪肝患者无论是否合并超重或肥胖都需要长期坚持生活方式管理,均以达到减轻体质量和控制目标体重为目标。

#### 2.1.1. 调整饮食结构

根据目前饮食习惯,患有MAFLD的人更倾向于摄入富含饱和脂肪酸、胆固醇和含糖饮料等能量密

集的食物,但缺乏新鲜水果、纤维素和绿色蔬菜中的微量营养素[7]。来自国内一项高脂高糖饮食诱导 MAFLD 小鼠模型与完全模拟人类膳食习惯的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)小鼠模型对比分析研究[8]显示,高脂高果糖饮食喂饲4、8、16周可诱导小鼠出现可模拟 NASH 的疾病进程,出现典型的 NASH 肝组织学和肥胖等代谢表型。上述结果表明高脂高糖饮食不仅可导致 MAFLD 的发生,还能加速 MAFLD 向 NASH 的进展。近年来,大量新的膳食模式被提出并尝试用于 MAFLD 的治疗,包括限制能量均衡膳食、低碳水化合物膳食、低游离糖膳食、轻断食膳食、高蛋白饮食、地中海饮食(Mediterranean diet, MD 或医学饮食)等,这些膳食模式用于临床效果不一,各有利弊,也存在一定争议。非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版) [1]推荐患者每日摄入 500~1000 kcal 热量,适量碳水化合物,限制糖分摄入,增加全谷类、 $\omega$ -3 脂肪酸及膳食纤维,保持均衡膳食;三餐定时适量,严格控制晚餐热量摄入,避免夜间进食行为,应维持体重下降 0.5~1 kg/周,旨在减轻体质量从而减轻肝脏脂肪蓄积,避免 MAFLD 发生发展。同时,研究再次证实了的这种饮食方式在降低 MAFLD 的患病率的同时,可降低无 MAFLD 患者癌症发生风险和全因死亡率,而且对于促进脂肪肝缓解、甚至逆转脂肪肝的程度具有一定作用。但重要的是患者能否长期坚持这种膳食习惯是具有挑战性的。

2020 年 *nutrients* 的一篇文章[9],将 MD 和低脂饮食对 MAFLD 患者的肝脏状况和脂肪酸谱的影响进行双盲对比分析。结果显示,这两种饮食方式均可减轻体重,改善内脏肥胖指数(VAI)、脂肪肝和肝脂肪变性指数(HSI)等,但与低脂饮食相比,MD 可导致饱和脂肪酸降低,不饱和脂肪酸增加状态,并能改善 MAFLD 患者的脂肪肝。也有研究表明[10],MD 可减低 HCC 的患病风险。但 MD 在长期改善肝脂肪变与低脂饮食相比是否更胜一筹,仍有待考究。目前 MD 模式并未在我国普遍应用,主要在于其推荐使用橄榄油和深海鱼等不符合国人的饮食特点,同时缺乏与其他膳食模式疗效的长期对比,无法证实其是否获益。另外,经常饮用茶水、咖啡也能够减轻体质量和肝脏脂肪堆积,明显降低 MAFLD 及相关肝纤维化的发生[11]。但制定患者依从性高、能够长期坚持且合理的饮食方案,仍需临床医生根据不同个体做出指导。

### 2.1.2. 有氧运动

肥胖是 MAFLD 的重要危险因素,所有指南均建议 MAFLD 患者长期坚持有氧运动或抗阻训练,以降低内脏脂肪指数、预防骨质疏松和减轻体质量。指南[12]推荐无心肺疾病的成人每周进行 5 次以上中等量有氧运动,总时间大于 150 分钟,或 8~10 组抗阻训练,2~3 次/周和 2 次以上柔韧性(灵活性)训练。其中抗阻训练对有其他合并症的患者仍适用。对于实现短期目标的患者,应达到逐渐减重并维持标准体重的长期目标。同时,欧洲指南推荐每周体重减少不超过 1.0 kg,如果体重减低过快,反而会加重脂肪肝的发生与发展。对于超重和肥胖患者,起初 6 个月内减轻目前体重的 5%~10%能够改善 MAFLD 患者的肝组织学情况,从而阻止肝纤维化的发生发展[5] [13]。但迄今为止,无任何指南明确指出脂肪肝患者的运动处方。因此,调动患者的积极性,制定适宜、灵活的运动方案且长期坚持,可使其受益。

### 2.1.3. 调整生物钟

生物钟影响肝脏的合成代谢功能,生物钟紊乱则会导致一系列代谢障碍,继而引起内分泌紊乱,进一步导致体重增加[14]。比如:缺乏足够的睡眠时间、较差的睡眠质量、工作时间昼夜颠倒、夜间进食等,均可导致人体生物钟紊乱。因此,改变不良生活方式应包括保证每晚 7 h~8 h 的有效睡眠时间、避免熬夜及夜间进食,同时治疗可能影响睡眠的原发性疾病。

### 2.1.4. 建立良好心理状态

高强度的工作、微薄的收入和不良的人际关系等因素导致大部分人处于焦虑、抑郁的情绪状态,这种应激会引起饮食行为的改变,即增加高热量食物满足机体对高代谢的需要。2020 年《Nature》杂志发

表的一篇文章[15]分析了情绪化进食与 BMI 及代谢危险因素之间的关系, 该研究共纳入接受饮食行为评估的 259 例患者, 结果显示, 情绪化进食者的 BMI 明显较高, 并且与伴有代谢疾病的关联性更强。上述结果表明, 情绪调节策略可能对情绪化饮食者有益, 但对于非情绪化进食能否同样获益缺乏相关研究。因此, 放松心情、闲暇时间去阅读、散步、保持健康休息、以积极的心态去面对生活等方式有助于患者保持良好情绪并维持健康的生活方式, 有利于 MAFLD 及其他代谢性疾病的康复。

### 3. 药物治疗

虽然 FDA 至今尚未批准任何药物用于 MAFLD 的治疗, 但是老旧药物的临床试验和新型药物研发从未停止, 以下几种是近年来常用于治疗 MAFLD 的药物。

#### 3.1. 维生素 E 和 C

维生素 E 和 C 是一种抗氧化剂, 国外肝病研究协会专家建议[16]在无 T2DM 和肝硬化但肝活检确诊为 NASH 的患者, 可每天服用 800 mg 维生素 E 治疗。研究证实[17]维生素 E 可以显著改善 MAFLD 的活动度评分, 但成人长期使用可能会增加出血性脑卒中和前列腺癌的发生风险。日本一项研究[18]显示, 连续 2 年使用 300 mg/d 维生素 E 可使 41.2% NASH 患者的肝纤维化程度得到改善。在临床试验中, 维生素 E 剂量的应用对肝脏脂肪含量的疗效结论不一。来自欧美一项测试膳食维生素 E 和 C 摄入量与 MAFLD、NASH 和纤维化标志物之间关系的横断面研究[19]结果显示, 这两种维生素都与肝脂肪变有关, 而且摄入维生素 E 和 C 对 MAFLD 相关性肝损伤患者获益, 但维生素 E 达到推荐剂量可使患者最大程度获益。国外最近一项研究[20]结论表示, 只有维生素 E (800 IU/天)和吡格列酮(45 mg/天)的联合疗法才能达到减少肝细胞损伤和炎症的目标, 但纤维化并未得到改善。当前国内也正在开展的一项随机、双盲临床对照实验, 每天使用 300 mg 维生素 E 治疗 MAFLD 不合并 T2DM 的 NASH 患者, 观察其有效性和安全性, 期待临床结果。目前, 维生素 E 仍然是儿科 NASH 患儿的首选治疗方法[21]。

#### 3.2. 二甲双胍

美国 2017 年非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[3]中指出, 服用二甲双胍 500 mg 2 次/日, 不能改善 MAFLD 患者的肝组织学病变程度, 它对肝脂肪作用微弱且缺乏治疗 MAFLD 的组织学疗效证据, 从短期来看它并不能恢复血清脂联素水平, 但其可以改善 IR、降低血糖和辅助减肥。一项非队列观察性研究显示[19], 二甲双胍可降低 MAFLD 患者 HCC 的发生风险。尽管二甲双胍存在腹胀、腹泻等胃肠道不适, 但截止目前使用二甲双胍均未报告任何重大副作用, 如低血糖或乳酸酸中毒。因此, 建议用于 MAFLD 合并 T2DM 患者的治疗。

#### 3.3. 吡格列酮

吡格列酮作为 PPAR- $\gamma$  激动剂, 能够改善胰岛素敏感性、脂肪变性和炎症。有研究显示[22], 连续服用 18 个月吡格列酮能显著减轻糖尿病前期或 T2DM 的 NASH 患者肝纤维化程度, 而无糖尿病的 NASH 患者治疗中可明显改善肝脂肪变和小叶炎症。一项荟萃分析[23]也表明, 无论是否存 T2DM, 服用吡格列酮 30~45 mg QD 与晚期纤维化逆转和 NASH 消退显著相关。但需注意体质量增加、充血性心衰、水肿、骨密度降低及膀胱癌等安全隐患。

#### 3.4. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)是一种肠道激素, 通过 GLP-1 受体(GLP1R)起作用。利拉鲁肽作为一种 GLP-1 受体激动剂, 在增加胰岛素敏感性的同时, 可减轻肝脂肪变性、延缓肝纤维化进程、延迟胃排空,

且在几项心血管结局研究(CVOT)中证实具有心脏保护作用[24]。因此,指南推荐被用于治疗合并 CVD 或心血管疾病危险因素的糖尿病。多项研究数据表明[25], GLP-1 RA 可能是治疗 NASH 的新选择,并将其作为 MAFLD 改善的替代终点。但在研究 GLP-1 受体激动剂是否能够使 NASH 患者的肝脏问题得到系统性的改善问题上依旧存在争议。有研究结果显示[26], GLP-1 通过抑制肝脏 FFA 流入和氧化应激来抑制肝脏脂肪变性和炎症。但也有研究发现[27]利拉鲁肽治疗并不能使肝脏  $\beta$  氧化,脂肪生成或餐后 FFA 浓度改善。而且该药使用不便,需皮下注射及药物引起的胃肠道反应可能会影响患者的依从性。

### 3.5. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)抑制剂

SGLT-2 抑制剂通过减少肾脏中葡萄糖的重吸收而达到降糖作用。与吡格列酮相比,达格列净在血糖控制方面表现为非劣效,在 T2DM 患者体重减轻方面具有优势[28]。累积的数据表明,达格列净不仅能够改善 MAFLD 患者的 BMI、肝脂肪变性以及肝酶,还可以改善自主神经调节功能,对 MAFLD 患者具有心血管保护作用[29]。另外发现肝脂肪变性和纤维化程度与自主神经功能受损有关。因此,达格列净可通过降低交感神经活性来延缓肝脂肪变。Han T 等人的研究显示[30],达格列净能提高脂肪利用和脂肪组织褐变,改善局部氧化应激,从而抑制脂肪堆积和肝脂肪变性,而不受体重或血浆糖脂水平的干扰。因此,SGLT-2 抑制剂在预防肥胖和代谢相关性疾病(如 IR, MAFLD 和糖尿病)中有潜在临床应用价值。美国国立卫生研究院通过小鼠实验研究表明[31],达格列净能够显著改善通过 AMPK/mTOR 途径介导的肝脂肪变性,因此可能是治疗 MAFLD 的潜在候选药物。

### 3.6. 保肝降酶药

对于慢性病毒性肝炎、药物性肝损伤及活检确诊为 NASH 等肝脏疾病,肝纤维化严重且无法逆转的患者,则需要应用保肝药物来减轻肝脏炎症反应乃至纤维化。建议依据肝损伤程度及性质选择一种保肝药物,疗程至少 1 年时间;对于转氨酶增高的患者,选择一种保肝药物,半年后复查肝功,若转氨酶无明显改善,需换用另一种保肝药物[10]。

### 3.7. 他汀类药物

研究显示,他汀类药物对 MAFLD 患者并无明显的肝组织学改善,但其对 IR、纤维化和血管生成和门静脉压力产生有显著作用[32],同时可减轻 MAFLD 患者 CVD 的发生风险。因此,建议所有合并高脂血症的 MAFLD 患者使用他汀类药物或其他降脂药物改善血脂情况。

## 4. 手术治疗

### 4.1. 减重手术

MAFLD 患者本身无需行减重手术,但是 65%~90%的肥胖患者存在 MAFLD,且通过生活方式改变无法减肥,需行减重手术。近期一项荟萃分析[33]显示,减重手术可以明显改善肝脏组织学,包括肝脂肪变、继发于 NASH 的纤维化,此外还有其他益处,包括改善或缓解 T2DM, MAFLD、CVD、血脂异常、高血压、性功能和肺功能,以及降低多种癌症风险、全因死亡率等。然而,减重手术也增加了自残、情绪化进食等不良事件的发生风险,与一般人群相比,肝硬化患者的发病率和围手术期死亡率更高。因此,对于重度肥胖的 T2DM 患者,以及中度肥胖且经过药物治疗血糖仍无法控制的 T2DM 患者均可考虑手术治疗。但是,NASH 的患者手术治疗是否能改善肝组织学表现,目前仍缺乏足够的证据,仍需进一步考证。

### 4.2. 肝脏移植

肝移植适用于各种原因所致的肝癌、慢加急性肝衰竭(ACLF)等患者,但我国肝脏供体十分匮乏,肝

移植术后 MAFLD 的复发率较高。而且肝移植的时机和指征尚无统一标准, 缺乏肝移植患者长期预后的研究资料, 并且存在较高 CVD 的发病风险[34]。对于患有糖尿病等基础疾病较多的患者, 移植后原发病的复发率及病死率会进一步增加。因此, 对此类患者肝移植等待期需认真评估与细心管理, 才能为后期肝移植创造一定的条件。

## 5. 转归和预后

MAFLD 在肝病的进展中较 NASH 缓慢, 其肝纤维化程度约 14 年进展一级, 而 NASH 患者仅需一半时间。美国一项基于健康营养检查调查及死亡率随访队列研究[35]结果分析得出, 在美国大约 8% 的全因死亡率和超过 1/3 的乳酸脱氢酶(LD)和糖尿病特异性死亡与 MAFLD 有关, 这些高分比, 造成了 MAFLD 成为社会负担。指南[36]指出, MAFLD 所致的肝癌成为肝移植的第二大病因, 因此建议 MAFLD 患者每 6 个月进行一次腹部超声筛查肝癌。

综上所述, 从 NAFLD 改名为 MAFLD, 是脂肪性肝病从认知到诊疗领域的突破性飞跃, 将会很大程度提高临床医师对脂肪肝的认知水平, 从而达到个体化防治。但至今国内外指南未批准任何药物用于 MAFLD 的治疗, 由于 MAFLD 是一种多系统的代谢性疾病, 与 MetS、血糖及血脂异常等的发生密切相关。因此, 单纯依靠一种药物治疗无法达到理想结果, 必须结合良好健康的生活方式管理, 即控制饮食、进行适量科学的运动、保持良好心理状态, 一些改善 IR 的药物如: 二甲双胍片, 吡格列酮, 以及一些新型降糖药 GLP-1 受体激动剂、SGL-T2 抑制剂也被尝试用于 MAFLD 治疗, 同时防治相关危险因素, 治疗伴发疾病。多学科协作, 积极探索抑制肝病进展或逆转纤维化的药物亦至关重要, 这将成为我国肝脏疾病和代谢疾病领域的新挑战。

## 参考文献

- [1] 万燕萍, 马雄, 王炳元, 等. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. 临床肝胆杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- [2] Eslam, M., Sarin, S.K., Wong, V.W., *et al.* (2020) The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Hepatology International*, **14**, 889-919. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10094-2>
- [3] 常彬霞, 李保森, 邹正升. 《2016 年欧洲肝病学会、欧洲糖尿病学会和欧洲肥胖学会临床实践指南: 非酒精性脂肪性肝病》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1450-1454.
- [4] 郑海兰, 李凡, 丁维, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的相关性分析[J]. 安徽医学, 2020, 41(5): 562-566.
- [5] Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., *et al.* (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, **64**, 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- [6] Sookoian, S. and Pirola, C.J. (2019) Review Article: Shared Disease Mechanisms between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome—Translating Knowledge from Systems Biology to the Bedside. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 516-527. <https://doi.org/10.1111/apt.15163>
- [7] Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., *et al.* (2017) Long-Term Nutritional Intake and the Risk for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population Based Study. *Journal of Hepatology*, **47**, 711-717. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.020>
- [8] 刘静, 柳银兰, 杨文君, 等. 高脂高果糖饮食诱导非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型的建立和鉴定[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(6): 445-450.
- [9] Ristic-Medic, D., Kovacic, M., Takic, M., *et al.* (2020) Calorie-Restricted Mediterranean and Low-Fat Diets Affect Fatty Acid Status in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, **13**, Article No. 15. <https://doi.org/10.3390/nu13010015>
- [10] Ma, Y., Yang, W., Simon, T.G., *et al.* (2019) Dietary Patterns and Risk of Hepatocellular Carcinoma among U.S. Men and Women. *Hepatology*, **70**, 577-586. <https://doi.org/10.1002/hep.30362>

- [11] Torres, L.F., Cogliati, B. and Otton, R. (2019) Green Tea Prevents NAFLD by Modulation of miR-34a and miR-194 Expression in a High-Fat Diet Mouse Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 4168380. <https://doi.org/10.1155/2019/4168380>
- [12] Yuichiro, E., Yochiro, K., Hideyuki, H., *et al.* (2015) Pilot Study of Liraglutide Effects in Non-Alcoholic Steatohepatitis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Glucose Intolerance in Japanese Patients (LEAN-J). *Hepatology Research*, **45**, 269-278. <https://doi.org/10.1111/hepr.12351>
- [13] 肖倩倩, 王梦雨, 范建高. 亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南(治疗部分)简介[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 41-45.
- [14] Golden, S.H., Brown, A., Cauley, J.A., *et al.* (2012) Health Disparities in Endocrine Disorders: Biological, Clinical, and Nonclinical Factors—An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **9**, E1579-E1639. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2043>
- [15] Park, J.H., Kim, J.Y., Kim, S.H., *et al.* (2020) A Latent Class Analysis of Dietary Behaviours Associated with Metabolic Syndrome: A Retrospective Observational Cross-Sectional Study. *Nutrition Journal*, **19**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00636-7>
- [16] Miller, E.F. (2020) Nutrition Management Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Treatment and Prevention. *Clinical Liver Disease*, **15**, 144-148. <https://doi.org/10.1002/cld.918>
- [17] Younossi, Z.M. (2019) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. *Journal of Hepatology*, **70**, 531-544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- [18] Bifari, F., Manfrini, R., Dei, C.M., *et al.* (2018) Multiple Target Tissue Effects of GLP-1 Analogues on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Pharmacological Research*, **137**, 219-229. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.025>
- [19] Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss-Isakov, N., Salomone, F., *et al.* (2019) Dietary Vitamin E and C Intake Is Inversely Associated with the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*, **51**, 1698-1705. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.06.005>
- [20] Bril, F., Biernacki, D.M., Kalavalapalli, S., *et al.* (2019) Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, **42**, 1481-1488. <https://doi.org/10.2337/dc19-0167>
- [21] Vos, M.B., Abrams, S.H., Barlow, S.E., *et al.* (2017) NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- [22] Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., *et al.* (2016) Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **165**, 305-315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
- [23] Majzoub, A.M., Nayfeh, T., Barnard, A., *et al.* (2021) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Pharmacologic Therapies for Fibrosis Improvement and Resolution of NASH. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 880-889. <https://doi.org/10.1111/apt.16583>
- [24] Cheen, A.J. (2018) Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circulation Research*, **122**, 1439-1459. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311588>
- [25] Smati, S., Canivet, C.M., Boursier, J., *et al.* (2021) Anti-Diabetic Drugs and NASH: From Current Options to Promising Perspectives. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **30**, 813-825. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1951701>
- [26] Rakipovski, G., Rolin, B., Nohr, J., *et al.* (2018) The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLr<sup>-/-</sup> Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC: Basic to Translational Science*, **3**, 844-857. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.09.004>
- [27] Matikainen, N., Soderlund, S., Bjornson, E., *et al.* (2019) Liraglutide Treatment Improves Postprandial Lipid Metabolism and Cardiometabolic Risk Factors in Humans with Adequately Controlled Type 2 Diabetes: A Single-Centre Randomized Controlled Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **21**, 84-94. <https://doi.org/10.1111/dom.13487>
- [28] Cho, K.Y., Nakamura, A., Omori, K., *et al.* (2021) Favorable Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Compared with Pioglitazone. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 1272-1277. <https://doi.org/10.1111/jdi.13457>
- [29] Mantovani, A., Petracca, G., Csermely, A., *et al.* (2020) Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*, **11**, Article No. 22. <https://doi.org/10.3390/metabo11010022>

- 
- [30] Han, T., Fan, Y., Gao, J., *et al.* (2021) Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Depressed Adiposity and Ameliorated Hepatic Steatosis in High-Fat Diet Induced Obese Mice. *Adipocyte*, **10**, 446-455. <https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1979277>
- [31] Luo, J., Sun, P., Wang, Y., *et al.* (2021) Dapagliflozin Attenuates Steatosis in Livers of High-Fat Diet-Induced Mice and Oleic Acid-Treated L02 Cells via Regulating AMPK/mTOR Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **907**, Article ID: 174304. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174304>
- [32] Yuichiro Yshino, T., Mamoru, Y., *et al.* (2017) Atorvastatin Reduces Cardiac and Adipose Tissue Inflammation in Rats with Metabolic Syndrome. *International Journal of Cardiology*, **240**, 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.103>
- [33] 胥媚, 张铭烜, 张倩, 等. 减重手术与多种健康相关结局: 一项伞状评价[J]. 中国全科医学, 2021, 24(29): 3742-3750.
- [34] Kwong, A.J., Devuni, D., Wang, C., *et al.* (2020) Outcomes of Liver Transplantation among Older Recipients with Non-Alcoholic Steatohepatitis in a Large Multicenter U.S. Cohort (REALT). *Liver Transplantation*, **26**, 1492-1503. <https://doi.org/10.1002/lt.25863>
- [35] Alvarez, C.S., Graubard, B.I., Thistle, J.E., *et al.* (2020) Attributable Fractions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease for Mortality in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey with 27 Years of Follow-Up. *Hepatology*, **72**, 430-440. <https://doi.org/10.1002/hep.31040>
- [36] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., *et al.* (2018) The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **67**, 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>