

[6] Hong Y, Lee JH, Jeong KW, et al. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(4):903-918.

[7] Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents [J]. *Metabolism*, 2020, 103:154044.

[8] Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017 [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4):492-498.

[9] Chen W, Abramowitz MK. Advances in management of chronic metabolic acidosis in chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(5):409-416.

[10] Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(4):529-541.

[11] 黄飞. 亮氨酸对抗阻运动引起的骨骼肌损伤和疼痛的保护作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(1):396-403.

[12] Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, et al. The Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review [J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(2):145-150.

[13] Bennett BT, Mohamed JS, Always SE. The Effects of Calcium- β -Hydroxy- β -Methylbutyrate on Aging-Associated Apoptotic Signaling and Muscle Mass and Function in Unloaded but Nonatrophied Extensor Digitorum Longus Muscles of Aged Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:3938672.

[14] Lattanzi B, Giusto M, Albanese C, et al. The Effect of 12 Weeks of β -Hydroxy- β -Methyl-Butyrate Supplementation after Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9):2259.

[15] Verzola D, Barisione C, Picciotto D, et al. Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3):506-517.

[16] Bataille S, Chauveau P, Fouque D, et al. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(11):1986-1993.

[17] Ge Z, Liu D, Shang Y, et al. Magnolol inhibits myotube atrophy induced by cancer cachexia through myostatin signaling pathway in vitro [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(4):741-749.

[18] Petrocelli JJ, Drummond MJ. PGC-1 α -Targeted Therapeutic Approaches to Enhance Muscle Recovery in Aging [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22):8650.

[19] 布海霞, 徐可, 王树龙. 慢性肾脏病患者血清微小 RNA-210 表达水平及其与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(3):174-177.

[20] 张瑾, 史仍飞. microRNAs 在衰老性骨骼肌萎缩中的作用 [J]. *生命的化学*, 2019, 39(6):1120-1126.

[21] Wang B, Zhang A, Wang H, et al. miR-26a Limits Muscle Wasting and Cardiac Fibrosis through Exosome-Mediated microRNA Transfer in Chronic Kidney Disease [J]. *Theranostics*, 2019, 9(7):1864-1877.

[22] Querfeld U, Mak RH, Pries AR. Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(12):1333-1356.

[23] Zhang L, Chen Q, Chen Z, et al. Mechanisms Regulating Muscle Protein Synthesis in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(11):2573-2587.

[24] Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *Blood Purif*, 2020, 49(1-2):202-211.

[25] Zhang Y, Liu Y, Bi X, et al. Therapeutic Approaches in Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, and Autophagy in Uremic Cachexia: Role of Aerobic Exercise. [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:2789014.

[26] Wilkinson TJ, Gould DW, Nixon DGD, et al. Quality over quantity? Association of skeletal muscle myosteatosis and myofibrosis on physical function in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(8):1344-1353.

[27] Shen L, Meng X, Zhang Z, et al. Physical Exercise for Muscle Atrophy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1088:529-545.

[28] He N, Ye H. Exercise and Muscle Atrophy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1228:255-267.

[29] Beetham KS, Howden EJ, Fassett RG, et al. High-intensity interval training in chronic kidney disease: A randomized pilot study [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2019, 29(8):1197-1204.

[30] Chen L, Chen L, Wan L, et al. Matrine improves skeletal muscle atrophy by inhibiting E3 ubiquitin ligases and activating the Akt/mTOR/FoxO3 α signaling pathway in C2C12 myotubes and mice [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2):479-494.

[31] 伍晓辉. 当归多糖改善 TNF- α 诱导的 C2C12 骨骼肌细胞损伤的作用及机制研究 [D]. 广州:南方医科大学, 2020.

[32] 许焯, 远方, 李志明. 四君子汤对慢性肾脏病模型小鼠骨骼肌萎缩影响及其作用机制 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(4):27-31.

[33] Wang M, Hu R, Wang Y, et al. Atractylenolide III Attenuates Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease via the Oxidative Stress-Mediated PI3K/AKT/mTOR Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1875471.

(收稿日期:2022-06-03)
(本文编辑:李昊阳)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.023
<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.023>

• 继续教育园地 •

肥胖对代谢相关脂肪性肝病血清学影响的研究进展

何腾飞 闫婉玉 刘凯歌

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)在全球范围内已逐渐成为最常见的肝病之一,尤其是与肥胖相关的代谢综合征人群。目前诊断 MAFLD 的金标准是肝活检,但存在诸多弊端,我们需要高准确性的血清学方法和评分模型来识别及评估早期肝脏病变。我国的肥胖人群以腹型肥胖为主,而肥胖会影响 MAFLD 人群血清标志物及评分模型,本文着重论述血清学标志物、评分模型在肥胖 MAFLD 人群中的影响。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 肥胖; 血清学; 差异

[中图分类号] R575.1 **[文献标识码]** A

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是基于肝组织活检、影像

基金项目:陕西省科技厅科研资助项目(2016SF-327);西安医学院博士科研启动基金(2020DOC07)

作者单位:710004 西安,西安医学院第一附属医院消化内科(何腾飞、刘凯歌);宁夏医科大学总医院消化内科(闫婉玉)

通讯作者:刘凯歌, E-mail:kaigeliu007@163.com

学、血清学标志物均提示存在脂肪肝,且同时满足以下三项条件之一:超重/肥胖、2 型糖尿病(T2DM)、代谢功能障碍,并明确提出 MAFLD 可与病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤或自身免疫性肝炎等其他肝病共存^[1-2]。2020 年初,以 Eslam 等^[3]学者倡议将 NAFLD 的疾病命名更改为 MAFLD。NAFLD 作为排他性诊断,定义中“非酒精性”的含义是指无过量饮酒史且无

其他原因导致脂肪肝^[4]。而 MAFLD 是一个包含性诊断,是指 NAFLD 中由于代谢功能障碍所致的群体,尽管两者有交集,但分别具有不同流行病学特征和临床表现。有报道显示 MAFLD 合并年老、饮酒量多的患者肝硬度值较 NAFLD 高,ALT、AST、 γ -谷氨酰转氨酶水平更加显著,肝脏纤维化比例更高^[5]。因此,可认为 MAFLD 较 NAFLD 更能准确反映脂肪性肝病的本质,但两者不能完全等同。MAFLD 可导致肝功能受损、肝硬化,最终发展为肝癌。因此,应对 MAFLD 患者进行早期筛查,及早进行干预治疗。肝组织活检是目前诊断 MAFLD 的“金标准”及可明确肝损伤程度及纤维化存在的唯一可靠方法,但由于有创性及取样误差,有一定的感染率、死亡率,临床应用受限性^[6]。

一、血清学标志物

1. 炎症血清标志物:MAFLD 人群血清中有许多炎症标志物,包括肿瘤坏死因子(TNF- α)、IL-6、IL-8 和 IL-18 等因子在代谢相关脂肪性肝炎(MASH)的炎症反应中起作用^[7]。

(1) TNF- α :TNF- α 主要是库普弗细胞激活时产生,具有向肝脏招募外周巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞的能力,可加剧肝脏炎症。Jorge 等^[8]发现,肥胖 MAFLD 人群脏器中白色脂肪组织 TNF- α 的信使 RNA 水平表达更高。

(2) IL-18:IL-18 与胰岛素抵抗、肥胖和代谢综合征(MS)有关。在肥胖型 MAFLD 儿童中,自身的内在影响因素小,IL-18 可作为肥胖儿童早期肝脂肪变性的标志物。Marta 等^[9]对肥胖儿童的研究结果显示,晚期肝脂肪变性肥胖儿童的血清 IL-18 水平显著升高,证实了肥胖型儿童 MAFLD 与 IL-18 的关系。

(3) α -酮戊二酸: α -酮戊二酸是柠檬酸循环中产物,其改变反映了肝功能缺陷。Rodri 等^[10]的研究发现,在肝细胞中脂肪经过 β 氧化使 α -酮戊二酸显著增加。故提出 α -酮戊二酸可作为诊断 MAFLD 的生物标志,筛查肥胖人群是否存在 MAFLD。

(4) 成纤维细胞生长因子 21 (FGF21):FGF21 主要由肝组织产生。Li 等^[11]的研究结果显示,肥胖、MS、T2DM 及 MAFLD 人群中血清 FGF21 水平均明显升高,且在 MAFLD 患者中随着肝脏脂肪变性的加重而逐步升高,提示 FGF21 可作为 MAFLD 早期筛查的标志物,血清和肝组织的 FGF21 水平与肝内脂肪含量均呈正相关。

2. 纤维化血清标志物:随着 BMI 的升高,MAFLD 患者代谢异常的比例、肝脏炎症程度及纤维化程度升高^[12]。纤维化血清标志物主要包括 III 型胶原(PC III)、前体 C3 蛋白(PRO-C3)、透明质酸(HA)和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)。其中 TIMP 在肥胖型 MAFLD 患者中出现差异,其余三个尚未发现相关研究。

TIMP 分为 TIMP-1 和 TIMP-2,均反映了肝纤维化和纤溶过程中组织基质重构。Abdelaziz 等^[13]的研究表明,血清 TIMP-1 在所有肥胖人群(包括肥胖型 MAFLD 患者)中升高,但 TIMP-2 仅在肥胖型 MAFLD 人群中升高。Kwok 等^[14]在对 MAFLD 肥胖型儿童的研究中发现,TIMP-1 和 TIMP-2 都可反映 MAFLD 儿童肝纤维化的状态,以血清 TIMP-1 更可靠。

二、评分模型

1. 肝脏脂肪变性的评分模型:在进行筛查是否存在肝脏脂肪变性时,脂肪肝指数、肝脏脂肪变性指数均受体重的影响,对肥胖的 MAFLD 人群的筛查有了更高效能(表 1)。

表 1 肝脏脂肪变性的评分模型

评分模型	优点	不足
FLI	(1)高度可行性; (2)费用低; (3)重复性强; (4)对于肥胖人群有筛查意义	(1)计算复杂; (2)对轻度脂肪肝不敏感; (3)不能很好区分轻度脂肪肝与中重度脂肪肝; (4)受种族、性别影响
HSI	同上	(1)对合并病毒性肝炎的患者诊断 cut-off 值有差异; (2)对轻度脂肪肝不敏感; (3)不能很好区分轻度与中重度脂肪变性
LFS	同上	(1)需 FINS 水平,胰岛素非常规检查,因此可获得性有限; (2)不能区分单纯性脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化

(1) 脂肪肝指数 (FLI):FLI 由 BMI、腰围(WC)、血清甘油三酯(TG)和 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)组成。FIL ≥ 30 则诊断为 MAFLD,FLI 的计算公式较繁琐,可参考该文献^[15]。根据模型发现,BMI、WC、TG、CCT 水平越高,患者 FLI 值越高,即患者发生 MAFLD 的风险越大。

(2) 肝脏脂肪变性指数 (HSI):包括血清 AST、ALT、BMI、性别和是否患有糖尿病,HSI = $8 \times (\text{ACT}/\text{GOT}) + \text{BMI}$ ^[16]。张德发等^[17]研究 HSI 在不同人群中的诊断阈值均有所差别,考虑可能与合并疾病以及长期应用药物造成糖脂代谢异常、胰岛素抵抗,脂蛋白合成障碍等因素有关。

(3) NAFLD 肝脂评分 (LFS):LFS 是一种更灵敏评估肝脏脂肪含量的模型,LFS = $-2.89 + 1.18 \times \text{MS} + 0.45 \times \text{T2DM} + 0.15 \times \text{空腹胰岛素 (FINS, mU/L)} + 0.04 \times \text{AST (U/L)} - 0.94 \times \text{AST/ALT}$ ^[18]。该模型增加了 FINS 水平这一指标,提高了肥胖人群 MAFLD 的筛查率。

2. 纤维化的评分模型:NAFLD 纤维化评分(NFS)、FIB-4、AST/PLT 比值(APRI)、BARD 对于纤维化均有较高的阴性预测值,提示可排除没有晚期纤维化的患者,避免不必要的肝活检。但在肥胖人群中,评分产生了一些变化,应该将这些指标重新量化,制定新的 cut-off 值衡量肥胖型 MAFLD 患者(表 2)。

表 2 肝纤维化的评分模型

评分模型	优点	不足
FIB-4	(1)高度可行性; (2)费用低; (3)重复性强	(1)两个 cut-off 值不能区分纤维化的中期; (2)受年龄的影响
NFS	同上	(1)两个 cut-off 值不能区分纤维化的中期; (2)受年龄、BMI、糖尿病、胰岛素的抵抗等因素的影响,诊断效能和筛查性能相对较差
BARD	(1)(2)(3)同上; (4)易变因素少	(1)诊断显著纤维化和肝硬化特异性低; (2)受 BMI、T2DM 影响
APRI	(1)(2)(3)同上; (4)不受 BMI 的影响; (5)排除 MAFLD 进展期肝纤维化	(1)晚期纤维化特异性低; (2)应用两个 cut-off 值不能区分纤维化中期

注:年龄超过 65 岁非肥胖者,建议将 FIB-4 cut-off 值调整为 25,以不受 BMI 影响;NFS 准确性随年龄增加而下降,建议 65 岁以后 MAFLD 人群将 NFS cut-off 值调整至 0.12^[19]

(1) FIB-4: 最初是预测丙型和 HIV 合并感染者肝脏晚期纤维化而开发的评分, 目前在 MAFLD 中得到证实^[20]。FIB-4 = 年龄(岁) × AST(U/L) / [PLT(× 10⁹/L) × ALT(U/L) 1/2]^[21]。然而, Ooi 等^[22]研究发现 cut-off 值应由 3.25 下调到 0.74, 显著纤维化的阴性预测值(NPV)从 78.0% 到 88.1%, 从而更好地预测显著纤维化, 此观点与 Meneses 等^[23]的研究结论相似, cut-off 值下调到 0.92, 显著纤维化的 NPV 从 85.4% 上升到 89.2%。

(2) NFS: NFS = -1.675 + 0.037 × 年龄(岁) + 0.094 × BMI + 1.13 × 空腹血糖异常/糖尿病 + 0.99 × AST/ALT - 0.013 × PLT(10⁹/L) - 0.66 × 白蛋白(g/dl)^[24]。Ooi 等^[22]的研究中 NFS cut-off 值下调, 从 0.676 下调到 -1.292, 显著纤维化的 NPV 从 76.7% 到 85.3%, 同时与 Meneses 等^[23]的结论相同, NFS cut-off 值由 0.676 下调到 -1.174, NPV 从 82.5% 到 86.7%。因此使用较低的李FS cut-off 值将会决定肥胖者是否需要进行治疗。

(3) BARD: 计算简单、易于获得。BMI ≥ 28 kg/m² 为 1 分、AST/ALT ≥ 0.8 为 2 分、有 T2DM 为 1 分, 上述三者相加得分 ≥ 2 分, 即考虑严重肝脏纤维化^[25]。在肥胖人群的研究, BARD 发生了微小的变化, Meneses 等^[23]建议 BARD cut-off 值由 2 到 3, 显著纤维化的 NPV 从 94.1% 到 95.5%。

(4) APRI: APRI = [(AST(IU/L)/AST 正常值上限(IU/L))/PLT(× 10⁹/L)] × 100。最初用于评估丙肝的肝纤维化严重程度, 逐渐被应用于 MAFLD 研究^[20]。在肥胖人群中, Meneses 等^[23]建议 APRI cut-off 值由 0.98 下调到 0.22, 显著纤维化的 NPV 从 85.4% 到 90.3%。与 Ooi 等^[22]的研究一致, cut-off 值由 0.7 下降到 0.2, NPV 从 76.8% 上升到 88.6%。

三、总结

目前, MAFLD 的血清学及评分模型研究广泛, 主要优点是随时间推移易于重复、费用低, 对治疗前病情评估和监测疾病进展有不可替代作用。肥胖是 MAFLD 的高危因素, 且在 MAFLD 群体中普遍存在, 因此需要对肥胖型 MAFLD 人群进行筛查。大量的血清标志物及评分模型因 MAFLD 患者存在肥胖的原因, 致使血清标志物及评分模型产生与非肥胖人群不一样的结果, 因此对于不同的人群, 需要将某些评分模型的 cut-off 值进一步细化, 对于不同的个体选用针对该个体最优的血清标志物或评分模型, 特别是儿童、老年人群、肥胖人群, 排除肥胖因素对于 MAFLD 的患者产生误差的血清标志物或评分模型, 在不同肥胖人群中筛查 MAFLD 时, 应该选用不同的血清标志物, 在肥胖型儿童患者中, 着重可采用 TNF-α、TIMP-1、IL-18 等血清标志物筛查 MAFLD。肥胖成年人筛查 MAFLD 的标志物有 TNF-α、IL-18、α-酮戊二酸、FGF21。在评分模型中, 对于肥胖 MAFLD 患者及老年人群(> 65 岁)制定新的 cut-off 值筛查纤维化。对于肥胖型 MAFLD 患者的非侵入性评分中最准确的无创性评分检查是 APRI 和 FIB-4, 两者均不受 BMI 的影响。学者们建立了多种评分模型(HIS、FLI、NFS、APRI、BARD 等), 然而这些模型都有局限性, 单独使用不适合取代肝脏活检。

参 考 文 献

[1] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介

[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1224-1227.

[2] 杜文晋, 邢华冰, 白秀平. 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的血清总胆汁酸水平变化及其相关因素研究[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1657-1661.

[3] Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease [J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014.

[4] 师强伟, 于蕊. 非酒精性脂肪性肝病合并肝纤维化与心血管疾病常见危险因素的关系[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 745-747.

[5] Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD[J]. Liver Int, 2020, 40(12): 3018-3030.

[6] 桑潮, 梁丹丹, 谢国祥, 等. 非酒精性脂肪性肝病血清学无创诊断的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(1): 112-117.

[7] Arab J P, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13(1): 321-350.

[8] Jorge ASB, Andrade JMO, Paraiso AF, et al. Body mass index and the visceral adipose tissue expression of IL-6 and TNF-alpha are associated with the morphological severity of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with class III obesity [J]. Obes Res Clin Pract, 2018, 12(Suppl 2): 1-8.

[9] Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Tarasów E, et al. Predictive Role of Interleukin-18 in Liver Steatosis in Obese Children [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018: 3870454.

[10] Rodriguez-gallego E, Guirro M, Riera-borrull M, et al. Mapping of the circulating metabolome reveals α-ketoglutarate as a predictor of morbid obesity-associated non-alcoholic fatty liver disease [J]. Int J Obes (Lond), 2015, 39(2): 279-287.

[11] Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat [J]. Nature communications, 2018, 9(1): 1-16.

[12] 易维, 陈一思, 夏秦. 非酒精性脂肪性肝病患者体重指数与代谢异常及肝脏炎症程度的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(1): 49-51.

[13] Abdelaziz R, Elbasel M, Esmat S, et al. Tissue Inhibitors of metalloproteinase-1 and 2 and obesity related non-alcoholic fatty liver disease; is there a relationship [J]. Digestion, 2015, 92(3): 130-137.

[14] Kwork R, Tse YK, Wong LH, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(3): 254-269.

[15] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048.

[16] 郭芸蕾, 阮骝韬, 莹莹, 等. 实时剪切波弹性成像技术测量肝脾硬度联合肝脂肪变性指数在诊断脂肪肝中的应用价值研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(6): 416-420.

[17] 张德发, 李爽, 宓余强, 等. 无创模型对人类免疫缺陷病毒感染肝细胞脂肪变性的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(9): 790-793.

[18] Yanavich C, Pacheco AG, Cardoso SW, et al. Diagnostic value of serological biomarkers for detection of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or advanced liver fibrosis in people living with HIV [J]. HIV Med, 2021, 22(6): 445-456.

[19] Mcpherson S, Hardy T, Dufour J, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(5): 740-751.

[20] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease; practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328-357.

[21] Mallet V, Parlati L, Vallet-pichard A, et al. FIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients [J]. Presse medicale, 2019, 48(12): 1484-1488.

[22] Ooi GJ, Burton PR, Doyle L, et al. Modified thresholds for fibrosis risk scores in nonalcoholic fatty liver disease are necessary in the obese [J]. Obesity Surgery, 2017, 27(1): 115-125.

[23] Meneses D, Oliveira A, Corripio R, et al. Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Scores in the Morbid Obese Patient, Same Scores but Different Thresholds [J]. Obesity Surgery, 2020, 30(7): 2538-2546.

[24] Castera L, Friedrich-rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1264-1281.

[25] Campos-Murguía A, Ruiz-Margain A, Gonzalez-regueiro JA, et al. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(39): 5919-5943.

(收稿日期: 2022-02-25)

(本文编辑: 高婷)