

· 热点·视点·观点 ·

DOI: 10.12449/JCH251106

## 代谢与酒精相关性肝病: 一个新的肝病实体

冯悦, 徐洪芹, 韩潘十力, 柳涛, 高沿航

吉林大学第一医院肝病科, 感染病与病原生物学中心, 吉林省代谢性肝病重点实验室, 长春 130021

通信作者: 高沿航, yanhang@mail.jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-8590-6706)

**摘要:** 近期提出的新术语“代谢与酒精相关性肝病”(MetALD), 强调了代谢障碍与酒精暴露在肝损伤进程中的协同作用。尽管该理论框架深化了对肝病多病因复杂构成的理解, 其临床应用仍面临诊断与治疗方面的诸多新挑战。本文综述了当前关于MetALD的流行现状、潜在发病机制、临床诊断标志物及治疗的最新证据, 特别强调了开发能够精准模拟该疾病多因素致病过程的可靠临床前模型的紧迫性, 并对粪菌移植和营养干预等新兴疗法进行了系统评估。最后, 文章展望了未来MetALD药物创新的发展方向。

**关键词:** 代谢与酒精相关性肝病; 诊断; 治疗学

**基金项目:** 国家自然科学基金(U24A20654, 82170602); 吉林省自然科学基金自由探索重点项目(YDZJ202401427ZYTS); 吉林省肝脏代谢重点实验室(YDZJ202502CXJD002)

### Metabolic and alcohol-associated liver disease: A novel liver disease entity

FENG Yue, XU Hongqin, HAN Panshili, LIU Tao, GAO Yanhang

Department of Hepatology, Center of Infectious Diseases and Pathogen Biology, Jilin Provincial Key Laboratory of Metabolic Liver Diseases, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: GAO Yanhang, yanhang@mail.jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-8590-6706)

**Abstract:** The term “metabolic and alcohol-related liver disease (MetALD)” recently proposed emphasizes the synergistic role of metabolic dysfunction and alcohol exposure in the progression of liver injury. Although this theoretical framework improves the understanding of the multifactorial and complex nature of liver disease, its clinical application still faces numerous new challenges in diagnosis and treatment. This article summarizes the latest evidence for the prevalence, potential pathogenesis, clinical diagnostic markers, and treatment of MetALD and particularly emphasizes the urgency to develop reliable preclinical models that can accurately simulate the intricate pathophysiology of this disease due to various factors. This article also provides a systematic evaluation of emerging therapies including fecal microbiota transplantation and nutritional interventions and proposes the future directions for drug innovation in MetALD.

**Key words:** Metabolic and Alcohol-Associated Liver Disease; Diagnosis; Therapeutics

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (U24A20654, 82170602); Natural Science Foundation for Self-exploration Research of Jilin Province (YDZJ202401427ZYTS); Jilin Provincial Key Laboratory of Metabolic Liver Diseases (YDZJ202502CXJD002)

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)与酒精性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)是全球慢性肝病最常见的原因,也是大多数肝脏相关住院和死亡的主要原

因<sup>[1]</sup>。近几十年来,随着西方饮食模式的普及,有害饮酒行为及超重人群增多,高血压和2型糖尿病等代谢相关疾病的发病率不断上升,MASLD与ALD的患病率也持续增长<sup>[2]</sup>。传统上认为,MASLD与ALD是两种独立的疾病。

然而,最近的研究表明,这两种疾病的风险因素常同时存在,对肝病的发生有着协同作用。因此,代谢综合征与饮酒的结合容易诱发晚期肝病的发生及发展。对于患有非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患者,“脂肪”一词可能与潜在的耻辱有关,而“非酒精性”并不能准确反映疾病病因。因此,为防止污名化和歧视,并更准确地描述这种情况,近期三大国际肝脏学会通过德尔菲共识研究提出了一个新的脂肪性肝病(steatotic liver disease, SLD)命名法<sup>[1]</sup>。将术语从NAFLD更名为较少污名化的SLD将允许考虑酒精的影响,以便可以公开讨论酒精使用,并可以使用频谱思维进行分级。此命名法将SLD患者分为MASLD、代谢与酒精相关性肝病(metabolic and alcohol-associated liver disease, MetALD)、ALD及隐性SLD。

新引入的疾病实体MetALD,强调了代谢和饮酒因素在肝损伤中的共同作用,代表了医学界对以代谢功能障碍和饮酒为标志的肝脏疾病认识的重大飞跃。但同时,这种新兴的患者类别也带来了临床挑战。目前其流行病学特征尚未完全明确,诊断是基于患者自我报告的饮酒量,治疗通常包括代谢靶向治疗、戒酒以及生活方式的改变等。本文旨在综述MetALD的流行病学、临床诊断与发病机制等方面的研究进展,以期促进该病的深入研究和临床实践,并为未来研究方向提供思路。

## 1 MetALD的流行病学

心血管代谢风险因素和饮酒是SLD最常见的两个原因,其发生在一般人群中不断增加<sup>[3]</sup>,从而导致MetALD的患病率增加。目前报道的MetALD患病率范围为0.6%~17%,一项针对12~18岁青少年的研究报道的患病率最低,为0.6%<sup>[4]</sup>。另一项在过度饮酒人群中进行的研究观察到最高的患病率为17%<sup>[5]</sup>,其次是在退伍军人肝病队列分析研究中报道的患病率为12.1%<sup>[6]</sup>。此外,几项来自同一个全国性队列的研究,纳入人群均来自在韩国接受健康体检者,其报道的患病率非常相似。笔者认为,患病率的变化与研究人群密切相关。

## 2 MetALD的发病机制

过量酒精摄入会通过多种途径放大代谢风险因素对肝脏的损害作用,其核心机制在于脂质代谢紊乱,特征是脂质摄入、合成、降解及游离脂肪酸输出的动态失衡<sup>[7]</sup>。胰岛素抵抗在MASLD的发生和进展中起关键作用,并与镁缺乏形成恶性循环,共同促进疾病进展<sup>[8-9]</sup>。肝细胞线粒体还原应激(NADH/NAD<sup>+</sup>比值升高)是MASLD

和ALD共同的病理特征,可通过促进脯氨酸代谢诱发肝纤维化<sup>[10-12]</sup>。酒精还可破坏肠道屏障完整性,导致内毒素和细菌通过门静脉进入肝脏,激活Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路,从而加剧炎症反应<sup>[13-14]</sup>。近期研究发现,高产酒精肺炎克雷伯杆菌与中国60%的MASLD患者相关,其内源性酒精生成推动疾病进展<sup>[15]</sup>。因此,深入理解MetALD的多重机制对开发相应的治疗药物具有重要意义。

## 3 MetALD诊断面临的挑战

MetALD的诊断需结合心血管代谢风险因素与饮酒史。尽管肝活检为金标准,但其有创性以及与MASLD/ALD组织学表现的相似性限制了临床应用。因此,目前亟需开发客观的非侵入性标志物,侧重于评估患者的代谢状态及过去和当前的饮酒量。代谢评估可采用身体质量指数(body mass index, BMI)、血糖及血脂等常规指标,而饮酒量评估因存在回忆偏倚,需借助磷脂酰乙醇(phosphatidyl ethanol, PEth)、乙基葡萄糖苷酸(ethyl glucuronide, EtG)等特异性酒精标志物进行客观量化。建立适用于MetALD的生物标志物解读标准是未来研究的重点。

3.1 间接生物标志物 酒精对身体化学成分和多种器官存在影响,可通过检测多种间接生物标志物来评估饮酒情况,如平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)和碳水化合物缺乏转铁蛋白(carbohydrate-deficient transferrin, CDT)等。MCV升高与酒精的骨髓毒性及营养缺乏相关<sup>[16]</sup>;AST/ALT比值有助于鉴别酒精性肝病;GGT水平在酗酒后可持续升高2~6周;CDT因酒精抑制肝细胞转铁蛋白唾液酸化而特异性升高<sup>[17]</sup>。研究表明,CDT与总转铁蛋白之比较GGT/MCV更能特异性地反映饮酒量<sup>[18]</sup>,但其应用数据主要来自欧洲,在亚洲人群中验证仍不充分。这些标志物需结合年龄、性别及基础疾病进行综合解读。

3.2 直接生物标志物 目前已有几种通过测量酒精或其代谢产物直接反映酒精使用的生物标志物,如PEth、EtG、EtS等,这些生物标志物在临床中的应用日益广泛<sup>[19]</sup>。相比之下,全血PEth是目前诊断MetALD最灵敏和特异的生物标志物(受试者操作特征曲线下面积为0.81),血PEth在20~200 ng/mL的浓度范围可有效识别符合MetALD诊断标准的饮酒量<sup>[20-21]</sup>。相比传统标志物

(AST/ALT、GGT等), PEth在诊断MetALD时展现出显著优势( $P<0.05$ ), 且不受性别或BMI影响<sup>[22]</sup>。

#### 4 MetALD的潜在治疗策略

值得关注的是, 新命名法已认识到MetALD是一个社会性问题, 并指出MetALD患者应与肥胖、糖尿病或吸烟引起的慢性阻塞性肺病等疾病的患者一样接受治疗, 但我国对于该疾病的重视程度尚不足。目前尚未有针对MetALD作为独特疾病治疗的药物。尽管处于研究阶段的MASLD药物可能对MetALD也有一定益处, 但这并不意味着可忽视饮酒的影响。戒酒仍是MetALD治疗的基石。

**4.1 戒酒及体质量管理** 约54.1%的美国人存在饮酒行为。2001—2002年与2012—2013年比较, 美国12个月内饮酒、高风险饮酒及酒精使用障碍的流行率均有升高(分别为65.4% vs 72.7%、9.7% vs 12.6%、8.5% vs 12.7%)<sup>[23]</sup>。鉴于饮酒本身可能促进代谢综合征的发展, 戒酒在一定程度上可能改善代谢异常并减少相关药物使用。

体质量管理在控制代谢功能障碍中起着关键作用。减肥可通过饮食限制与营养干预、运动及减肥手术等方法实现。在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)患者中, 体质量减轻 $\geq$ 总体质量的5%可缓解脂肪变性, 体质量减轻 $\geq$ 7%可缓解MASH, 体质量减轻 $\geq$ 10%则可改善肝纤维化分期<sup>[24]</sup>。因此, 对MetALD患者进行体质量管理是改善肝脂肪变性与肝纤维化的有前景的治疗方法。

#### 4.2 潜在治疗药物

**4.2.1 选择性甲状腺激素受体 $\beta$ 激动剂** Resmetirom是一种口服选择性甲状腺激素受体 $\beta$ 激动剂, 为目前美国食品药品监督管理局批准用于治疗非肝硬化期MASH的唯一药物<sup>[25]</sup>。研究显示, 其80 mg和100 mg剂量在改善MASH方面显著优于安慰剂, 且严重不良事件发生率与对照组相当, 主要副作用为短暂性轻度腹泻和恶心<sup>[26]</sup>。值得注意的是, 在通过CDT $>$ 2.5%和/或PEth $>$ 20 ng/mL筛选的MetALD患者亚组分析中, Resmetirom在改善肝纤维化和炎症方面显示出与整体人群相似的效果<sup>[27]</sup>, 为其在MetALD治疗中的应用提供了初步证据。

**4.2.2 过氧化物酶体增殖物活化受体 $\alpha$ (peroxisome-proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )激动剂** Pemafibrate作为一种选择性PPAR $\alpha$ 激动剂, 通过抑制促炎基因表达改善MASLD患者的肝功能。其促进脂肪酸降解的特性可能对抗酒精诱导的PPAR $\alpha$ 信号通路抑制<sup>[28]</sup>, 因

而成为MetALD的潜在治疗药物, 尤其适用于肾功能不全的患者。而双重PPAR $\alpha/\delta$ 激动剂Elafibranor虽在临床试验(NCT01694849)中未达到主要终点<sup>[29]</sup>, 但动物研究显示其能显著改善酒精性肝病小鼠的肠屏障完整性和肝纤维化<sup>[30]</sup>, 为MetALD治疗提供了理论依据。需注意, 这两种药物目前均未获批用于MASLD/MetALD的适应证, 其疗效与安全性尚需大规模随机对照试验进一步验证。

**4.2.3 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide, GLP-1)受体激动剂** GLP-1受体激动剂(如Liraglutide和Semaglutide)可通过多重机制改善MetALD, 显著降低BMI、血脂及ALT水平<sup>[31]</sup>; Semaglutide在72周试验中使59%的非酒精性脂肪性肝炎患者实现病理学缓解<sup>[32]</sup>, 其每周2.4 mg口服剂量在III期ESSENCE试验中进一步改善中晚期肝纤维化患者的肝组织学状况<sup>[33]</sup>。临床前研究还提示该类药物可减少酒精摄入、缓解炎症和肝脂肪变性, 甚至逆转肝纤维化。这种兼具减重、抗炎和控酒效应的特性, 使GLP-1受体激动剂成为阻断MetALD疾病进展的潜在靶向药物。

**4.2.4 法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)激动剂** 奥贝胆酸作为内源性FXR激动剂, 可改善MASLD和2型糖尿病患者的胰岛素敏感性, 并降低炎症和肝纤维化标志物表达<sup>[34]</sup>。Cilofexor是一种合成的FXR激动剂, 已证实可显著减少MASH患者的肝脂肪变性<sup>[35]</sup>。最近两项临床试验(NCT03987074、NCT03449446)探索了FXR激动剂与其他药物联合治疗MASH的潜力, 但其安全性与有效性仍需要进一步研究确认。

#### 4.3 其他潜在治疗策略

**4.3.1 粪菌移植** 酒精对肠道微生物多样性具有显著影响, 而粪菌移植是治疗相关疾病的一种新兴方法。目前尚未在MetALD中研究其应用, 关于肠道菌群改变的最有力证据来自重症酒精性肝炎的研究。与安慰剂相比, 粪菌移植安全性良好, 可短期内降低饮酒欲望及摄入量, 同时促进有益的微生物群变化<sup>[36]</sup>。由于粪菌移植对酒精摄入的调节作用、增强肠道屏障功能以及改善代谢模式的潜力, 粪菌移植已成为MetALD治疗研究的关键领域。

**4.3.2 膳食补充** 最新研究表明, 葡萄糖胺具有抗炎和抗氧化特性, 可能对肝病有益。研究发现, 在肝脂肪变性小鼠模型中, 葡萄糖胺可增强肠道屏障功能、减少脂多糖转移并减轻肝脏炎症<sup>[37]</sup>。一项大型队列研究揭示, 葡萄糖胺可能降低MetALD患者的心血管疾病风险<sup>[38]</sup>。因此, 葡萄糖胺补充剂可作为MetALD患者的潜在治疗

选择,其他相关膳食补充制剂的临床前研究也在积极开展中。

4.3.3 雌激素补充治疗 性激素在MetALD治疗中的应用引起广泛关注。考虑到雌激素具有保护作用<sup>[39]</sup>,补充雌激素成为激素治疗的主要策略。但需注意,使用口服避孕药或激素替代疗法时应避免过量饮酒,因为酒精可能干扰肝脏对激素的代谢,导致循环激素水平急剧升高,从而增加女性患激素敏感性乳腺癌和生殖系统恶性肿瘤的风险。

## 5 MetALD相关的动物模型

MetALD是一种涉及肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和长期饮酒等多因素交互作用的复杂疾病,建立其动物模型极具挑战性。目前该领域研究仍处于早期阶段:Benedé-Ubieto团队<sup>[40]</sup>开发的DUAL模型(ALD合并MAFLD)采用含40%脂肪、22%果糖和2%胆固醇的西方饮食,配合6.75%葡萄糖水添加10%乙醇,持续喂养23周。该方案操作简便且死亡率低,但由于小鼠快速代谢能力的影响,根据其饮水量估算每日酒精摄入量会高估其血液中酒精水平。Babuta等<sup>[41]</sup>开发了另一个用于研究MetALD的临床前模型,但该模型造模周期长、小鼠体质量降低以及高死亡率限制了其广泛应用。尽管现有模型为MetALD机制研究提供了关键线索,但模型需要标准化,期待跨实验室合作建立能够模拟该病慢性过程的可靠动物模型。此类模型的建立能为深入探索MetALD机制及新药研发提供关键平台与实验基础。

## 6 结论

MetALD作为脂肪性肝病谱系中的一种独特的疾病类型,自提出以来受到肝病及相关领域学者的高度重视。基于大型数据库的研究显示,MetALD不仅与肝硬化、肝细胞癌、结直肠癌等肝脏及肝外疾病风险相关,其实际患病率可能因饮酒量回忆偏倚和漏报而被低估,亟需寻找可靠且易检测的生物标志物以准确评估饮酒情况,目前必须通过前瞻性队列研究验证MetALD的酒精摄入诊断阈值。建立能够准确模拟MetALD多种肝损伤特征的动物模型,将显著促进对其病理生理机制的理解;未来研究应重点关注代谢危险因素与酒精共同导致肝损伤的机制。由于缺乏精准模拟MetALD发病机制的动物模型,现有治疗选择相对有限。阐明MetALD的发病机制不仅有助于理解疾病发生发展过程,还将推动新药研发,但潜在治疗药物仍需在特定临床试验中进一步验证。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 高沿航负责课题设计;高沿航、冯悦查阅文献并起草论文;高沿航、徐洪芹、韩潘十力、柳涛参与文章撰写及修改,校阅论文。

## 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] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/hep.0000000000000004.
- [3] MANTHEY J, SHIELD KD, RYLETT M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: A modelling study[J]. Lancet, 2019, 393(10190): 2493-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
- [4] SHI GX, QIAN YS, JIANG CM, et al. Prevalence of steatotic liver disease (MASLD, MetALD, ALD) and clinically significant fibrosis in US adolescents[J]. Sci Rep, 2024, 14: 25724. DOI: 10.1038/s41598-024-76922-9.
- [5] 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.
- [6] JOHN BV, BASTAICH D, MEZZACAPPA C, et al. Identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using natural language processing in a US national cohort[J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(11): 2583-2591. DOI: 10.14309/ajg.00000000000003321.
- [7] JEON S, CARR R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism[J]. J Lipid Res, 2020, 61(4): 470-479. DOI: 10.1194/jlr.r119000547.
- [8] FAN L, ZHU XZ, ZHANG XY, et al. Magnesium depletion score and mortality in individuals with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease over a Median follow-up of 26 years[J]. Nutrients, 2025, 17(2): 244. DOI: 10.3390/nu17020244.
- [9] GOMMERS LMM, HOENDEROP JGJ, BINDELS RJM, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle?[J]. Diabetes, 2016, 65(1): 3-13. DOI: 10.2337/db15-1028.
- [10] JOKINEN MJ, LUUKKONEN PK. Hepatic mitochondrial reductive stress in the pathogenesis and treatment of steatotic liver disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(4): 319-334. DOI: 10.1016/j.tips.2024.02.003.
- [11] DING ZB, ERICKSEN RE, ESCANDE-BEILLARD N, et al. Metabolic pathway analyses identify proline biosynthesis pathway as a promoter of liver tumorigenesis[J]. J Hepatol, 2020, 72(4): 725-735. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.026.
- [12] LUUKKONEN PK, DUFOUR S, LYU K, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(13): 7347-7354. DOI: 10.1073/pnas.1922344117.
- [13] JEW MH, HSU CL. Alcohol, the gut microbiome, and liver disease[J]. J Gastro And Hepatol, 2023, 38(8): 1205-1210. DOI: 10.1111/jgh.16199.
- [14] RAYA TONETTI F, EGUILEOR A, MRDJEN M, et al. Gut-liver axis: Recent concepts in pathophysiology in alcohol-associated liver disease[J]. Hepatology, 2024, 80(6): 1342-1371. DOI: 10.1097/hep.00000000000000924.
- [15] YUAN J, CHEN C, CUI JH, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Cell Metab, 2019, 30(4): 675-688. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.018.
- [16] DUAN HY, GONG MM, YUAN G, et al. Sex hormone: A potential target at treating female metabolic dysfunction-associated steatotic liver dis-

- ease?[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2025, 15(2): 102459. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102459.
- [17] STAUFER K, HUBER-SCHÖNAUER U, STREBINGER G, et al. Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 918-930. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.04.040.
- [18] MORINAGA M, KON K, UCHIYAMA A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(2): 348-358. DOI: 10.1007/s12072-022-10298-8.
- [19] NGUYEN VL, PAULL P, HABER PS, et al. Evaluation of a novel method for the analysis of alcohol biomarkers: Ethyl glucuronide, ethyl sulfate and phosphatidylethanol[J]. *Alcohol*, 2018, 67: 7-13. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.08.009.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] FINANGER T, MELBY K, SPIGSET O, et al. Relationship between alcohol intake based on daily smartphone-reported consumption and PETH concentrations in healthy volunteers[J]. *Alcohol Alcohol*, 2024, 59(4): agae040. DOI: 10.1093/alcalc/ague040.
- [23] GRANT BF, CHOU SP, SAHA TD, et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(9): 911-923. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2161.
- [24] RINELLA ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1797-1835. DOI: 10.1097/hep.0000000000000323.
- [25] SOOKOIAN S, PIROLA CJ. Resmetirom for treatment of MASH[J]. *Cell*, 2024, 187(12): 2897-2897. e1. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.009.
- [26] HARRISON SA, BASHIR MR, GUY CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10213): 2012-2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6.
- [27] HARRISON SA, BEDOSSA P, GUY CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6): 497-509. DOI: 10.1056/nejmoa2309000.
- [28] YU ST, RAO S, REDDY JK. Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis[J]. *Curr Mol Med*, 2003, 3(6): 561-572. DOI: 10.2174/1566524033479537.
- [29] RATZIU V, HARRISON SA, FRANQUE S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome Proliferator-Activated receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1147-1159. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038.
- [30] KOIZUMI A, KAJI K, NISHIMURA N, et al. Effects of elafibranor on liver fibrosis and gut barrier function in a mouse model of alcohol-associated liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(28): 3428-3446. DOI: 10.3748/wjg.v30.i28.3428.
- [31] ARMSTRONG MJ, HULL D, GUO K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 399-408. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.038.
- [32] NEWSOME PN, BUCHHOLTZ K, CUSI K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1113-1124. DOI: 10.1056/nejmoa20-28395.
- [33] SANYAL AJ, NEWSOME PN, KLIERI I, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction - associated steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(21): 2089-2099. DOI: 10.1056/nejmoa2413258.
- [34] MUDALIAR S, HENRY RR, SANYAL AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 574-582. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042.
- [35] PATEL K, HARRISON SA, ELKHASHAB M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: A phase 2 randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 58-71. DOI: 10.1002/hep.31205.
- [36] BAJAJ JS, GAVIS EA, FAGAN A, et al. A randomized clinical trial of fecal microbiota transplant for alcohol use disorder[J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1688-1700. DOI: 10.1002/hep.31496.
- [37] LI F, ZHANG ZY, BAI Y, et al. Glucosamine improves non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-sugar diet through regulating intestinal barrier function, liver inflammation, and lipid metabolism[J]. *Molecules*, 2023, 28(19): 6918. DOI: 10.3390/molecules28196918.
- [38] RYU T, CHANG Y, YOO JJ, et al. Glucosamine supplementation attenuates progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and related comorbidities[J]. *Clin Nutr*, 2025, 47: 119-128. DOI: 10.1016/j.clnu.2025.02.012.
- [39] NATARAJ K, SCHONFELD M, RODRIGUEZ A, et al. Protective role of 17 $\beta$ -estradiol in alcohol-associated liver fibrosis is mediated by suppression of integrin signaling[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(5): e0428. DOI: 10.1097/hc9.0000000000000428
- [40] BENEDÉ-UBIETO R, ESTÉVEZ-VÁZQUEZ O, GUO FF, et al. An experimental DUAL model of advanced liver damage[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(6): 1051-1068. DOI: 10.1002/hep4.1698.
- [41] BABUTA M, MOREL C, DE CARVALHO RIBEIRO M, et al. A novel experimental model of MetALD in male mice recapitulates key features of severe alcohol-associated hepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(7): e0450. DOI: 10.1097/hc9.0000000000000450

收稿日期: 2025-09-16; 录用日期: 2025-10-13

本文编辑: 刘晓红

引证本文: FENG Y, XU HQ, HAN PSL, et al. Metabolic and alcohol-associated liver disease: A novel liver disease entity [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2235-2239.

冯悦, 徐洪芹, 韩潘十力, 等. 代谢与酒精相关性肝病: 一个新的肝病实体[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2235-2239.