

淺談代謝相關脂肪肝病 (MASLD) 中的器官串聯

臺北榮民總醫院¹ 教學部² 家庭醫學部³ 內科部⁴ 新光吳火獅紀念醫院內科部
楊盈盈^{1,3} 侯明志³ 葉筱芸^{1,2} 沈曉津¹ 黃加璋^{1,3} 黎子豪⁴

代謝功能障礙相關脂肪肝疾病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, 簡稱MASLD)，以前被稱為代謝相關脂肪肝病(MAFLD)或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，於1980年首次被命名為“NAFLD”，用於描述在沒有大量飲酒的情況下發生的脂肪肝疾病。過去幾十年，MASLD的全球盛行率持續上升，目前已影響38%的人口。在MASLD患者中，估計有20%至30%會進展為代謝功能障礙相關性脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, 簡稱MASH)，而MASH患者中又有10%至20%會發展為肝硬化。在MASLD誘發的肝硬化病例中，肝細胞癌(HCC)的發生率約為0.5%至2.6%。MASLD與癌症的關聯不僅限於眾所周知的HCC，還包括多種惡性腫瘤，例如大腸直腸癌、食道癌、胃癌、胰腺癌和腸外癌。MASLD/MASH也與心血管疾病(CVD)風險增加有關，而CVD是MASLD患者發病和死亡的主要原因¹。

近年來在MASLD患者有諸多的器官串聯被討論，首先血循中的腸道代謝物短鏈脂肪酸(SCFAs)和色氨酸，是與MASLD發病相關機轉中的腸肝軸串聯的代表性標記²。近期的研究將血中短鏈脂肪酸/色氨酸代謝產物濃度納入預測MASLD的脂肪肝嚴重度的新模型顯示，除患者的腰圍、三酸甘油酯-葡萄糖指數 (胰島素抗性標記)、AST/ALT比值 (發炎標記) 和Lipopolysaccharide-Binding Protein (LBP, 血中細菌移位標記) 外，此新的複合式模型對MASLD患者併有嚴重肝脂肪變性的預測能

力，可進一步提高至AUC=0.958和0.938。此研究結果為MASLD腸肝軸串聯的代表，故建議血中SCFAs和色氨酸代謝產物濃度，可加入預測脂肪肝嚴重度的新模型中³。近期研究表現，血循中IgG糖基化和糞便微生物群落可能參與MAFLD的發生和發展。該研究強調了將糞便微生物群和血清IgG糖基化特徵相結合在識別MASLD嚴重程度 (肝脂肪變性和纖維化) 方面的有效性，其效果不遜於目前常用的模型，此結果也暗示糖基化的干預是MASLD的一種具有潛力的治療方法⁴。

代謝功能障礙相關性脂肪肝(MASLD)是由複雜的內臟脂肪免疫串聯相關免疫和發炎機制所驅動的⁵。內臟脂肪堆積是關鍵因素，會加劇發炎、免疫失調和胰島素抗性。本土研究探討了MASLD患者內臟脂肪水平與發炎基因、胰島素抗性標記和發炎標記物之間的相關性。近期橫斷面MASLD患者的研究，評估指標包括身體質量指數(BMI)、內臟脂肪指數(VAI)、體型指數(ABSI)、發炎標記、周邊白血球基因表現、血清發炎蛋白。此研究計算了胰島素抗性標記物，例如穩態模型評估-胰島素抗性指數(HOMA-IR)、三酸甘油酯/高密度脂蛋白膽固醇(TG/HDL-C)比值、三酸甘油酯-葡萄糖(TyG)指數以及嗜中性球/高密度脂蛋白(NHR)比值。並採用Pearson相關係數評估了低VAI組和高VAI組以及ABSI組之間各參數的相關性。與低VAI組相比，高VAI組患者體內的HOMA-IR、TG/HDL-C、TyG、NHR等指標，及周邊血循中的免疫細胞中的MCP-1和

IL-6基因間呈現強度的正相關性，顯示高VAI組患者體內的高胰島素抗性和全身發炎狀態。這些台灣本體研究結果突顯了內臟脂肪堆積程度不同的MASLD患者的免疫變化差異，也建議臨床上不同的內臟脂肪堆積程度的MASLD患者，需要根據內臟脂肪免疫串聯程度制定個人化的介入措施⁶。

近期肝脂肪組織串聯的研究表現，內臟脂肪組織來源的細胞外泌體參與了非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的致病機制。NASH小鼠內臟脂肪組織，高細胞外泌體的釋放，與嚴重的全身/內臟脂肪組織/腸道發炎、內臟脂肪組織毛細血管網絡減少，以及腸道通透性增加有關⁷。內臟脂肪組織發炎的變化，伴隨著肝臟和心臟脂肪生成/發炎/損傷/凋亡/纖維化標記的增加、心臟收縮標記的抑制以及心臟功能障礙，與對照組小鼠相比，肥胖的MASLD動物會表現出全身和肝臟脂肪變性/發炎、內臟脂肪組織發炎以及腸系膜脂肪組織發炎/腸系膜淋巴管通透性增加。因此，近期研究強調了MASLD患者不同程度的內臟脂肪堆積，與免疫狀態的改變引起的發炎基因和標記表現量變化相關。尤其值得注意的是，腸道菌叢的改變和免疫轉錄組的改變共同介導了MASLD中胰島素抗性和內臟脂肪堆積之間的相互作用。新發現的胰島素抗性相關基因可能透過粒線體功能障礙和細胞激素受體失調參與肥胖相關的肝臟病理過程，這為靶向內臟脂肪組織堆積和代謝紊亂的精準治療策略提供了支持⁶⁻⁸。

已有研究通報呼吸道通氣氣流受限與代謝

症候群(MetS)和脂肪肝(FL)均有關聯。MetS與FL和週邊呼吸道通氣阻力增加有顯著相關⁹。多個單核苷酸多型態(SNP)與MetS有顯著相關。近期台灣本土研究發現，ApoE-rs429358和TM6SF2-rs58542926的T等位基因(allele)會累積性地增加了脂肪肝的風險。代謝症候群及脂肪肝患者帶有LEPR-rs1805096與週邊呼吸道通氣阻力增加和肺功能下降呈趨勢性相關，在無MetS或氣流受限的患者中具有顯著意義。肝脂肪變性與週邊呼吸道通氣阻力增加有關。免疫失調[高中性粒細胞與淋巴細胞比值(NLR)/低淋巴細胞與單核細胞比值(LMR)]是肝脂肪患者，週邊呼吸道通氣阻力增加的獨立相關因素。建議患有肝脂肪變性的患者定期監測其全血球計數/分類計數，並進行肺功能檢查，包括脈衝震盪肺功能檢查(Impulse Oscillometry System, IOS)以持續追蹤週邊呼吸道通氣阻力是否增加¹⁰。

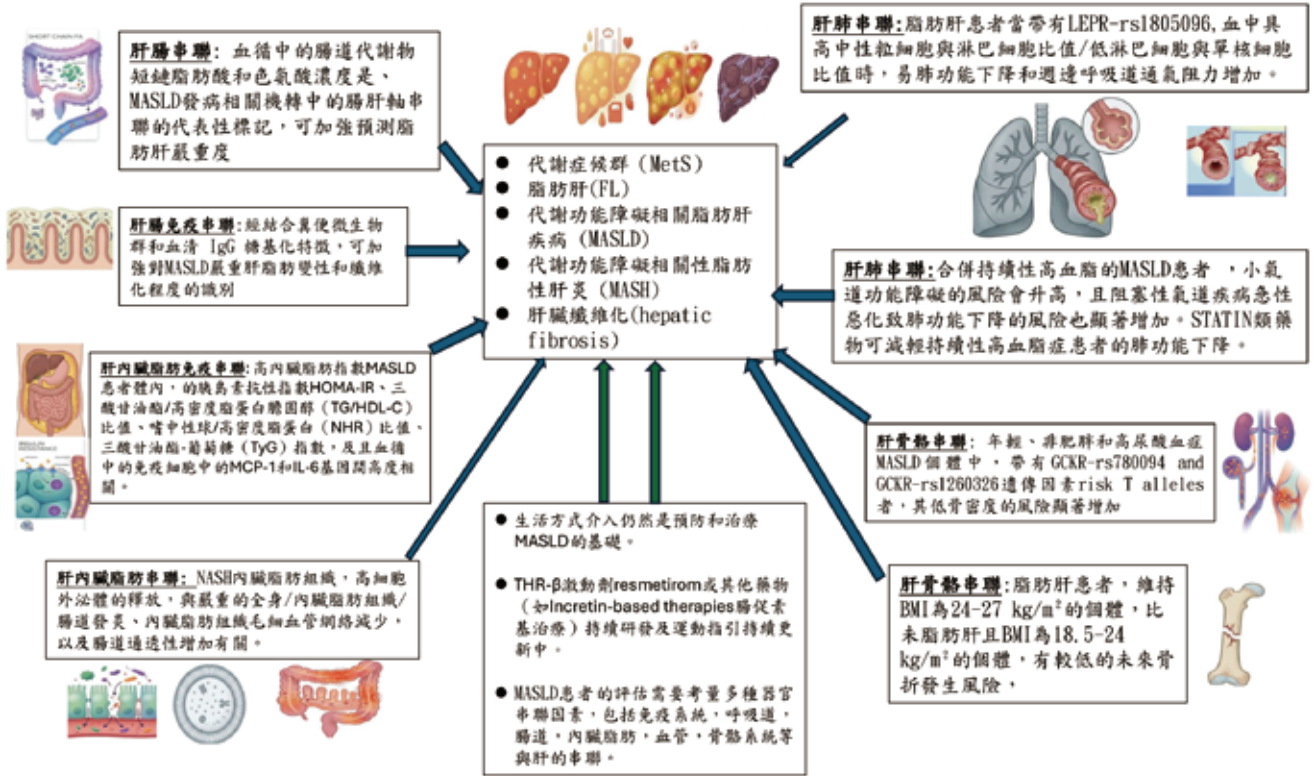
阻塞性氣道疾病(OAD)的特徵是慢性氣道炎症，小氣道功能障礙(SAD)被認為是早期指標。合併持續性高血脂及脂肪肝的MASLD患者，小氣道功能障礙SAD的風險會升高，且共同顯著增加OAD急性惡化(AE)致肺功能下降的風險。肝脂肪變性似乎是這種風險的主要驅動因素。這些發現強調了對MASLD患者進行全面管理的必要性，需要同時關注肝臟和呼吸系統健康以改善預後。高血脂症是一種常見的代謝性疾病，與肺功能下降有關。STATIN類藥物是降低高血脂症患者血脂水平的重要療法，台灣本土研究發現在持續性高

血脂MASLD患者中，與未使用者相比，使用STATIN類藥物與更高的預測一秒用力呼氣容積(FEV1)百分比有關。最近的研究表現，無論劑量如何，使用STATIN類藥物均可獨立減輕持續性高血脂症患者的肺功能下降。對於患有高血脂且肺功能下降的MASLD患者，依適應症持續使用STATIN類藥物治療¹¹。

近來研究顯示低骨密度(BMD)和高尿酸血症(HUA)是代謝相關性脂肪肝病(MASLD)常見的合併症，MASLD通常會導致全身發炎。台灣本土研究利用Taiwan Biobank生物庫的巨量資料，對150,709名參與者進行篩檢，發現年輕、非肥胖個體或患有MASLD和高尿酸血症的個體中，帶有GCKR-rs780094 and GCKR-rs1260326遺傳因素risk T alleles顯著增加低骨密度的風險。隨著人們對骨密度下降的認識不斷提高，必須對這些看似低風險的亞群人群保持高度警惕，並實施更積極的骨密度篩檢和治療管理策略¹²。近期研究也發現肝骨骼串聯存在於MASLD患者¹³，故建議在評估脂肪肝(FL)與骨質疏鬆症之間的關係時，應考慮體重指數(BMI)。在患有脂肪肝的男性和女性中，維持BMI為24-27kg/m²的個體，比未患脂肪肝且BMI為18.5-24kg/m²的個體，有較低的未來骨折發生風險，故建議脂肪肝個體維持BMI為24-27kg/m²，預期具有預防未來骨折的作用。此研究揭示在脂肪肝存在的情況下，不同體重指數範圍對骨折風險的整體影響趨勢，並確定了在脂肪肝疾病背景下預防骨折的潛在最佳

BMI閾值¹⁴。儘管MASLD已成為全球性的健康問題，但由於其異質性，目前針對MASLD的藥物治療仍有很多難以開發突破性的部分。迄今為止，生活方式介入仍然是預防和治療MASLD的基礎，而藥物，例如已批准的THR-β激動劑resmetirom或其他潛在藥物（包括FXR激動劑、PPAR激動劑和incretin-based therapies腸促素基治療藥物），則發揮輔助作用。尤其對於非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的消退或纖維化階段的改善，中等強度的體能活動，包括有氧運動和阻力運動，可能比運動的持續時間或總運動量更為重要。美國肝病研究協會(AASLD)和美國胃腸病學會(AGA)建議，對於代謝相關脂肪性肝病(MAFLD)的管理，應逐步減重，減重幅度為總體重的5%至10%，另外堅持地中海飲食與代謝相關脂肪性肝病(MAFLD)表型盛行率的顯著降低有關^{1,15,16}。

MASLD（代謝相關脂肪肝病）一詞涵蓋了一系列非常複雜且異質性極高的肝臟疾病，這些疾病在個體間存在顯著差異。在MASLD致病機轉中，以發炎、脂肪變性和細胞損傷為特徵的MASH（代謝相關脂肪肝病）可導致肝纖維化、肝硬化和肝細胞癌(HCC)，並且與心血管疾病(CVD)風險密切相關。MASLD患者的評估需要綜合考慮多種包括免疫系統，呼吸道，腸道，內臟脂肪，血管，骨骼系統等與肝的串聯因素（圖一），及包括臨床、生化、荷爾蒙、基因突變和組織學等因素^{1,15,16}。



圖一 MASLD患者多器官及系統串聯的簡圖

參考文獻

1. HY Yeh, SW Lin, HC Shen, et al: Complexity of Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): state of art review. J Chin Med Assoc 2025; 88: 662-71.
2. C Cui, S Gao, J Shi, et al: Gut-Liver Axis: The Role of Intestinal Microbiota and Their Metabolites in the Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. Gut Liver 2025; 19(4): 479-507.
3. YH Lin, CH Wang, YH Huang, et al: Models incorporating physical, laboratory and gut

- metabolites markers can be used to predict severe hepatic steatosis in MAFLD patients. Kaohsiung J Med Sci 2024; 40: 1095-105.
4. TH Li, CC Ma, JW Ruan, et al: Microbial consortia-IgG glycosylation combination scores identify severe hepatic steatosis and significant fibrosis in MASLD patients. Clin Transl Gastroenterol 2026 Feb 1; 17(2): e00957.
5. Y He, Y Chen, S Qian, et al: Immunopathogenic mechanisms and immunoregulatory therapies in MASLD. Cell

- Mol Immunol 2025; 22(10): 1159-77.
6. YH Lin, CC Ma, SY Tsai, et al: Inflammatory gene expression, insulin resistance, and circulating markers vary by visceral adiposity in MASLD patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2026 Mar 10: 15578518261427179.
 7. WH Lee, ZA Kipp, EA Bates, et al: The physiology of MASLD: molecular pathways between live and adipose tissues. *Clin Sci (Lond)* 2025; 139(18): 1015–46.
 8. CC Huang, CH Wang, HY Yeh, et al: Chronic PPAR α /g and CB2R agonist treatments attenuated visceral adipose tissue (VAT)-derived extracellular vesicle-related VAT and intestinal abnormalities in NASH mice. *Am J Pathology* 2025; 195: 188-203.
 9. B Liu, Y Jia, Z Gu, et al: Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease is associated with an increased risk of multiple respiratory system diseases. *Sci Rep* 2025; 15: 15937.
 10. HC Shen, MH Pan, CJ Huang, et al: Multiple genetic polymorphisms are associated with the risk of metabolic syndrome, fatty liver, and airflow limitation: A Taiwan Biobank study. *Gene* 2024; 927: 148660.
 11. CH Tseng, BY Jou, H Shen, et al: Increased Risk of Acute Exacerbation in Obstructive Airway Disease: The Impact of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Small Airway Dysfunction. *BMJ Open Respiratory Research* 2025; 12: e003352.
 12. TH Li, YS Huang, CC Ma, et al: GCKR polymorphisms increase the risks of low bone mineral density in young and non-obese patients with MASLD and hyperuricemia. *Kaohsiung J Med Sci* 2025; 41: e70017
 13. GM Goldscheitter, M Seneshaw, F Mirshahi, et al: Sexual dimorphism of MASLD-driven bone loss. *Sci Rep* 2025; 15: 23090.
 14. HY Yeh, HTH Wu, Shen HC, et al: Optimal body mass index for protecting middle-aged and elderly patients with fatty liver from future fractures. *Endocr. Connect* 2024; 13: e240089.
 15. G Targher, L Valenti, CD Byrne: Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease. *N Engl J Med* 2025; 393: 683-98.
 16. H Tilg, S Petta, N Stefan, et al: Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Adults. *JAMA* 2026; 335(2): 163-74. 