



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.002>

· 综述与讲座 ·

# 代谢功能障碍相关脂肪性肝病的风险因素和发病机制

程蕊霏 刘金波 陈丽

**【摘要】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD),作为全球最常见的肝脏疾病,明确其发病的风险因素和发病机制,对于识别处于疾病进展风险中的患者并干预相关风险因素以延缓病程进展、减轻并发症显得尤为重要。肥胖、胰岛素抵抗及遗传易感性指明了 MASLD 的高风险人群;脂肪从头合成是 MASLD 的核心事件,在此基础上发生线粒体功能障碍、肝内微环境重塑及肠肝轴紊乱等,共同介导 MASLD 发生发展。本综述对 MASLD 的风险因素及目前研究较为明确的发病机制展开探讨,以期对 MASLD 早期管理和新型药物研发提供理论依据。

**【关键词】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 风险因素; 发病机制; 胰岛素抵抗; 线粒体功能障碍

**【中图分类号】** R575.5**【文献标识码】** A

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)诊断标准为在肝活检组织学、影像学或者血液生物标志物检查提示肝脂肪变性的基础上,同时合并有超重/肥胖、2型糖尿病(T2DM)或代谢功能障碍三者之一<sup>[1-2]</sup>。相较于非酒精性脂肪肝(NAFLD),这一新术语进一步强调了代谢因素在 MASLD 中的作用,并将 MASLD 视为全身性代谢疾病在肝脏的表现。MASLD 作为全球最常见的肝脏疾病,其全球估计患病率高达 32%<sup>[3]</sup>,并可逐渐进展至代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)、肝硬化和肝细胞癌(HCC)<sup>[4]</sup>等更为严重的阶段,对全球医疗和经济发展产生了日益沉重的负担。因此,早期识别 MASLD 相关风险因素并阐明发病机制,有助于及时识别肝病进展的高风险人群,从而实施适当的筛查和治疗干预措施,对于 MASLD 的早期预防和病程延缓十分必要。

## 一、MASLD 的风险因素

MASLD 是一种复杂的疾病,与遗传因素和环境密切相关。多种遗传变异与 MASLD 的发生和进展有关,patatin 样磷脂酶结构域蛋白 3(PNPLA3)、跨膜 6 超家族成员 2(TM6SF2)、跨膜 O-酰基转移酶结构域 7(MBOAT7)和葡萄糖激酶调节蛋白(GCKR)等基因多态性增加 MASLD 易感性。环境因素在 MASLD 进展

中起着关键作用,包括饮食习惯、运动状况和社会经济等因素。能量过剩饮食、久坐少动生活方式导致肥胖、胰岛素抵抗、T2DM、代谢综合征等。

1. 肥胖:肥胖是公认的 MASLD 重要风险因素。内脏脂肪组织增多、脂肪细胞增大及伴随的炎症细胞浸润均可导致体内炎症因子水平升高、瘦素分泌增加而脂联素分泌减少,进一步加重胰岛素抵抗和肝脂肪变性<sup>[5]</sup>,而胰岛素抵抗同时也会促进 MASLD 的发生发展<sup>[6]</sup>。患有 MASLD 的个体中,体重上下波动幅度在 5kg 左右时,肝脏的活动性和纤维化评分会同步改变<sup>[7]</sup>。一项基于 UK Biobank 的临床分析显示,内脏脂肪组织、全身脂肪质量(WFM)和 BMI 是脂肪肝、MASH 乃至肝纤维化的独立预测因子,且内脏脂肪组织体积(VAT)与肝脂肪变的相关性最强,其次是 BMI、腰臀比(WHR)和 WFM<sup>[8]</sup>。流行病学调查显示,近十年的 NAFLD 与肥胖有相似的增长趋势,且 90% 以上的病态肥胖症手术患者同时合并有 NAFLD<sup>[9-10]</sup>。值得注意的是,亦存在“瘦型 MASLD”的患者。全球非肥胖型 MASLD 的总体患病率在 5.1%~11.2%,其中在亚洲人群中比率最高<sup>[11]</sup>。最新的 MASLD 指南指出,亚洲人群 BMI 的临界值设定为 23 kg/m<sup>2</sup><sup>[12]</sup>。无论是肥胖还是瘦型 MASLD 患者,减重以及饮食干预均被视作治疗的关键。

2. 胰岛素抵抗和 T2DM:胰岛素抵抗亦是公认的 MASLD 重要的风险因素,这使得 T2DM 和 MASLD 的发病发展密切相关。多项研究证实 MASLD 患者体内

胰岛素抑制脂解的功能受损<sup>[13-14]</sup>;而胰岛素抵抗又可进一步导致肝细胞线粒体代谢功能障碍,影响脂肪从头合成(DNL),加重肝脂肪变性<sup>[15]</sup>。因此,T2DM与MASLD的双向关系不容忽视,约42%~70%的T2DM患者合并MASLD,而23% MASLD患者同时合并T2DM,且其患病率与MASLD严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>。与单纯T2DM个体相比,同时患有T2DM和MASLD的患者表现出更高的空腹胰岛素水平及更严重的胰岛素抵抗。MASLD增加了T2DM的患病风险,而T2DM和胰岛素抵抗又进一步促进了MASLD的发生发展<sup>[17]</sup>。近期研究发现,胰岛素抵抗可能是T2DM患者发生严重肝纤维化的重要预测因子,其预测能力甚至高于肥胖和肝脂肪变性<sup>[18]</sup>。此外,1型糖尿病患者MASLD患病率约为20%,胰岛素抵抗是其重要风险因素之一<sup>[19]</sup>。值得一提的是,即使是体重正常且无T2DM的MASLD患者,骨骼肌和肝脏胰岛素抵抗仍然存在,这进一步证实了胰岛素抵抗对MASLD发病的重要影响。许多降糖药物因其减轻胰岛素抵抗、改善肝脏代谢环境而被用于治疗MASLD,如胰高血糖素样肽(GLP)-1受体激动剂等,可在T2DM和MASLD患者中实现双重获益<sup>[20]</sup>。

3. 遗传易感性:MASLD具有显著的遗传易感性。MASLD肝硬化患者的直系亲属发生进展性MASLD的风险更高,且不受其他混杂因素的影响<sup>[21]</sup>。全基因组关联研究(GWAS)发现多个基因位点与MASLD相关,目前研究较为明确的有*PNPLA3*、*TM6SF2*、*17-β* 羟基类固醇脱氢酶13(*HSD17B13*)等基因中的特定遗传变异<sup>[22]</sup>。*PNPLA3*(I148M)位点突变可增加MASLD乃至进展期肝纤维化和HCC的易感性<sup>[23-25]</sup>; *TM6SF2*缺失突变则与更高的肝内甘油三酯含量密切相关<sup>[26]</sup>。随着对MASLD遗传风险的日益重视,越来越多的相关基因位点被发现。一项大规模对影像和诊断确定的MASLD进行GWAS Meta分析,研究人员确定了17个新变异位点(如*TOR1B*、*FTO*、*COBLL1/GRB14*、*INSR*、*SREBF1*和*PNPLA2*),这些变异影响线粒体和胆固醇代谢以及DNL<sup>[27]</sup>。近期,一项基于UK Biobank的大规模遗传学分析揭示了27个新的与MASLD相关的基因位点,其中6个在独立队列中得到验证,并开发了两种分隔的多基因风险评分(pPRS)。这种基于多基因的MASLD风险评分揭示了两种不同的MASLD亚型,分别是肝脏特异性亚型和全身性亚型,前者主要表现为更严重的肝病风险,但与心血管疾病风险无关,而后者则与心血管疾病结局密切相关<sup>[8]</sup>。基于基因的MASLD风险分型便于医务人员更准确地预测患者的疾病进程,并为个体化治疗提供指导。

4. 肠道菌群失调:肠道菌群(GM)在代谢稳态中起着关键作用,GM稳态破坏可导致多种代谢紊乱的发展,通过多种机制导致MASLD,包括肠道通透性增加引发的脂多糖易位、GM多样性降低、能量调节紊乱、微生物代谢物(如乙醇、乳酸和三甲胺-N-氧化物)和内毒素的生成,而细菌移位及细菌衍生物进入门静脉循环可能引发促炎级联反应,导致星状细胞活化和纤维化生成<sup>[28]</sup>。阿克曼氏菌、瘤胃球菌和拟杆菌的增加已被证实和MASLD相关<sup>[29]</sup>。GM通过对胆汁酸进行化学修饰,影响肝脏葡萄糖和脂质代谢,从而参与MASLD发病机制<sup>[30]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)已知参与多种代谢途径,并可能在肠道菌群失调与MASLD进展之间建立联系,因此也被认为是MASLD治疗的重要靶点<sup>[31]</sup>。

5. 生活习惯:高果糖和高脂饮食已被证实可促进MASLD的发生发展,而地中海饮食和摄入咖啡可能起到保护作用<sup>[32]</sup>。高脂饮食主要促进MASLD的进展,甚至在非肥胖MASLD患者中亦对MASH和HCC的发生起到推动作用<sup>[33]</sup>。地中海饮食以优质蛋白、不饱和脂肪酸、膳食纤维等为主,其抗氧化、抗炎、降脂以及在肠道菌群方面的益处是地中海饮食影响代谢和NAFLD的主要机制;且额外补充 $\omega$ -3 PUFA可降低NAFLD患者血浆中的 $\omega$ -6与 $\omega$ -3比率并改善肝脂肪变性<sup>[34]</sup>。此外,昼夜节律紊乱也可介导生物钟基因(如*BMAL1*)缺失和糖代谢紊乱从而加剧肝脏脂质过氧化<sup>[35]</sup>。

## 二、MASLD的发病机制

尽管MASLD的患病率不断增加,但是影响MASLD进展的因素尚不完全清楚。随着对MASLD研究的深入,“多重打击”学说逐渐替代了“二次打击”学说,能量过剩、线粒体功能障碍、炎症反应、肠肝轴紊乱等因素促进脂肪游离脂肪酸(FFAs)释放和肝脏DNL增加,进而损伤肝细胞,导致慢性炎症和纤维化。

1. 能量过剩与DNL:由于能量过剩和FFAs生成过多,超过肝脏代谢能力,进而导致MASLD。DNL是指葡萄糖、果糖及代谢中间产物(如乳酸、乙酸和氨基酸)转化为FFAs的过程。肥胖、胰岛素抵抗、高果糖饮食等因素导致体内DNL水平升高,进而通过胰岛素抵抗驱动的转录调控、关键酶激活、氨基酸代谢紊乱以及线粒体功能变化等多种机制加重肝脏脂质沉积并导致MASLD<sup>[36]</sup>。胰岛素通过结合受体激活蛋白激酶B(Akt),Akt进一步激活转录因子固醇调节元件结合蛋白1c(SERBP1c)、碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBPs)和肝脏X受体(LXRs),这些因子促进脂



肪生成相关基因的表达,驱动 DNL 进程<sup>[37]</sup>。Akt 还通过磷酸化抗心磷脂抗体 (ACLY)、抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 来提高乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 活性,ACC 进一步将乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A,后者为脂肪酸合成酶 (FAS) 提供骨架,延长脂肪酸链至 16 碳棕榈酸并进一步加工为甘油三酯<sup>[38]</sup>。氨基酸亦通过多种途径(如提供碳源、转氨作用、还原羧化和酮生成)参与 DNL。亮氨酸等支链氨基酸则通过激活 mTOR 信号通路,进一步增强 FAS 和 ACC 的表达,从而促进 DNL<sup>[39]</sup>。果糖也是 DNL 的关键底物,与葡萄糖不同的是,果糖代谢可绕过磷酸果糖激酶和果糖-1,6-二磷酸酶的限速步骤,从而快速生成柠檬酸和乙酰辅酶 A,促进肝脏 DNL;果糖还可通过增加 SERBP1c 和 ChREBP 的活性,增加 DNL 相关酶的表达,从而实现对肝脏的“双重打击”<sup>[40]</sup>。

2. 线粒体功能障碍与氧化应激:线粒体功能障碍在 MASLD 的发展中起着关键作用。过量沉积的 FFAs 造成过度的  $\beta$ -氧化和三羧酸循环,超出了线粒体的代谢能力,导致活性氧 (ROS) 释放增加,加剧线粒体氧化应激和肝细胞损伤<sup>[41]</sup>;同时过量的乙酰辅酶 A 又进一步推动了 DNL 进程<sup>[42]</sup>。线粒体受损使原本位于线粒体基质中的线粒体 DNA (mtDNA) 释放入胞质和细胞外环境,即可作为损伤相关分子模式 (DAMP) 分子激活 Toll 样受体 9 (TLR9)、干扰素基因刺激蛋白、NLRP3 炎症小体等通路促进炎症因子释放,从而损伤肝细胞并促进 MASLD 的发生发展<sup>[43-44]</sup>。当 mtDNA 损伤超过一定阈值,积累的受损 mtDNA 可通过编码呼吸链的缺陷亚基进一步增加 ROS 释放<sup>[41]</sup>,形成恶性循环,一方面促进氧化应激损伤肝细胞,另一方面又反馈性加剧 mtDNA 突变、mtDNA 链断裂和缺失<sup>[45]</sup>。此外,核因子-E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号轴作为体内重要的“防御屏障”对抗氧化应激,而 MASLD 患者肝内 Nrf2 信号失活,导致氧化-抗氧化失衡,最终促进炎症和纤维化<sup>[46]</sup>。

3. 炎症与免疫微环境重塑:肝脏脂质沉积和继而引起的氧化应激,以往被认为是 MASLD 发病的“双重打击”学说<sup>[47]</sup>。近年来,随着对 MASLD 病理生理机制研究的不断深入,Tilg 和 Moschen<sup>[48]</sup>提出的“多重打击”学说被广泛认可,即将 MASLD 视为多分子机制交互作用的结果。其中研究较明确的是免疫应答介导的 MASLD 进展。MASLD 患者肝内氧化应激与免疫系统的激活密切相关,如 ROS 刺激肝内 Kupffer Cells (KCs) 活化,而 KCs 又可产生 ROS<sup>[49]</sup>;同时 KCs M1/M2 极化改变激活卫星细胞,后者释放大 量胶原纤维,促进肝脏纤维化<sup>[50]</sup>。棕榈酸、硬脂酸、游离胆固醇和神经酰胺

等饱和脂肪酸被认为是脂毒性物质<sup>[51]</sup>,肝脏脂质沉积会导致内质网应激、自噬改变、释放细胞外囊泡 (EVs),最终激活细胞死亡途径<sup>[52-53]</sup>。因此,MASLD 并存的炎症反应又称为“代谢性炎症”,这一过程的特点是慢性低度免疫激活且持续存在<sup>[54]</sup>。此外,CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、Th17 细胞等适应性免疫细胞均已被证实在 MASLD 的发展中发挥重要作用,其通过分泌和释放炎症因子、趋化因子及各种细胞因子(如 IL),以自分泌和旁分泌方式相互调节,共同维持肝脏的稳态。然而,上述因子表达失调会导致肝细胞的坏死和凋亡,激活 KCs 及卫星细胞,促进了 MASLD 的发展<sup>[55]</sup>。

4. 肠肝轴功能紊乱:肝脏和肠道存在着的广泛而密切的相互交流,即为肠肝轴。肠肝轴调控营养物质、微生物抗原、代谢物和胆汁酸,调节肠道和肝脏中的代谢及免疫反应,并相互影响各自的微生物群落的结构与功能。肠道微生物群的微粒或细菌成分,如革兰氏阴性细菌细胞壁的脂多糖、革兰氏阳性细菌刚性层的肽聚糖和脂磷壁酸 (LTA),通过刺激 KCs 引发内毒素血症,通过肠肝轴触发肝脏免疫反应<sup>[56]</sup>。高脂、高胆固醇和高果糖饮食会扰乱肠道微生物群,导致肠道屏障功能受损及内毒素血症,从而促进 MASLD 的发生<sup>[57]</sup>。酒精是肝肠微环境炎症反应的主要驱动因素之一。酒精性肝病 (ALD) 患者肠道菌群紊乱、肠道屏障功能下降,其高内毒素血症与严重 ALD 患者的 30 天和 90 天死亡率有关<sup>[58]</sup>。此外,肠道微生物代谢产物如胆汁酸、三甲胺 N-氧化物 (TMAO) 等可通过多种途径影响肝脏代谢和免疫反应。胆汁酸通过激活核受体法尼醇 X 受体 (FXR) 和 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 调节肝脏代谢和免疫反应,在维持肠道屏障功能和预防细菌移位中发挥关键作用。胆汁酸代谢紊乱和肠道菌群屏障受损抑制 FXR 信号,促进肝脂肪变性<sup>[59]</sup>,同时微生物相关分子模式 (MAMPs) 被 Toll 样受体 (TLRs) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (NLRs) 识别,MAMPs 通过肠肝轴进入肝脏进一步加重肝细胞损伤。此外,肠道细菌还可将饮食中的胆碱或肉碱转化为 TMA,进而经黄素单加氧酶代谢为 TMAO。肝脏疾病的严重程度与较高的 TMAO 水平相关,而在 T2DM 患者中,TMAO 水平也与 NASH 的严重程度相关<sup>[60]</sup>。

### 三、总结

MASLD 作为一种与代谢紊乱密切相关的慢性肝病,是遗传易感性、环境因素和代谢失衡等多因素交互作用的结果。DNL 是 MASLD 发病的核心事件,而线粒体功能障碍、氧化应激、炎症信号通路的激活及肠肝轴紊乱则促进 MASLD 向 MASH 乃至 HCC 的进展。

MASLD 作为一种多系统性疾病,危害严重。基因-环境交互的具体调控节点、不同代谢器官(如脂肪组织、肠道)与肝脏的跨组织对话机制,以及疾病异质性背后的分子标志物筛选等问题仍需深入探索,或可为疾病的个体化诊疗及确定新型治疗靶点提供有力指导。

### 参 考 文 献

- [1] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [2] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
- [3] Schattenberg JM, Allen AM, Jarvis H, et al. A multistakeholder approach to innovations in NAFLD care[J]. *Commun Med*, 2023, 3(1): 1.
- [4] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 550-556.
- [5] Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease(MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 10(2): 329-338.
- [6] Watt MJ, Miotto PM, DeNardo W, et al. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1367-1393.
- [7] Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(2): 371-378.
- [8] Jamialahmadi O, De Vincentis A, Tavaglione F, et al. Partitioned polygenic risk scores identify distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3614-3623.
- [9] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [10] Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11(1): 137-141.
- [11] Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(8): 739-752.
- [12] Bernhard P, Kratzer W, Schmidberger J, et al. Laboratory parameters in lean NAFLD: comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 1-8.
- [13] Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(5): 1183-1192.
- [14] Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1389-1397.
- [15] Guo ZK, Hensrud DD, Johnson CM, et al. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes[J]. *Diabetes*, 1999, 48(8): 1586-1592.
- [16] Kosmalski M, Ziolkowska S, Czarny P, et al. The coexistence of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1375.
- [17] Chai SY, Pan XY, Song KX, et al. Differential patterns of insulin secretion and sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease versus patients with type 2 diabetes mellitus alone[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(1): 1-6.
- [18] Kalavalapalli S, Leiva EG, Lomonaco R, et al. Adipose tissue insulin resistance predicts the severity of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(5): 1192-1201.
- [19] de Vries M, El-Morabit F, van Erpecum KJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: identical etiologic factors in patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 100: 77-82.
- [20] Huang DQ, Wong VWS, Rinella ME, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 14.
- [21] Caussey C, Soni M, Cui J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2697-2704.
- [22] Lekakis V, Papatheodoridis GV. Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2024, 122: 3-10.
- [23] Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1096-1106.
- [24] Amangurbanova M, Huang DQ, Loomba R. The role of HSD17B13 on global epidemiology, natural history, pathogenesis and treatment of NAFLD[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(1): 37-51.
- [25] Ma Y, Belyaeva OV, Brown PM, et al. 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1504-1519.
- [26] Eslam M, Mangia A, Berg T, et al. Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in TM6SF2 on viral and metabolic liver disease phenotypes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 34-46.
- [27] Chen Y, Du X, Kuppa A, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 17 loci associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(10): 1640-1650.
- [28] Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 120-127.
- [29] Aron-Wisnewsky J, Vigiotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 279-297.
- [30] Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1877-1887.
- [31] Wu L, Li J, Feng J, et al. Crosstalk between PPARs and gut microbiota in NAFLD[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111255.
- [32] Lian CY, Zhai ZZ, Li ZF, et al. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 330: 109199.
- [33] Hymel E, Vlock E, Fisher KW, et al. Differential progression of unhealthy diet-induced hepatocellular carcinoma in obese and non-obese mice[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272623.
- [34] Montemayor S, Mascaró C, Ugarriza L, et al. Adherence to mediterranean diet and NAFLD in patients with metabolic syndrome: the FLIPAN study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3186.
- [35] Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(6): 550-561.
- [36] Steinberg GR, Valvano CM, De Nardo W, et al. Integrative Metabolism in MASLD and MASH: Pathophysiology and Emerging Mechanisms[J]. *J Hepatol*, 2025. [Epub ahead of print]
- [37] Jang C, Wada S, Yang S, et al. The small intestine shields the liver from fructose-induced steatosis[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(7): 586-593.
- [38] Guertin DA, Wellen KE. Acetyl-CoA metabolism in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(3): 156-172.
- [39] Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3): 224-236.
- [40] Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(12): 2329-2354.
- [41] Zhang X, Hu YY, Luo Y, et al. Research Progress on the Role of Mitochondrial DNA in the Pathogenesis of Chronic Liver Disease[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(4): 447-451.
- [42] Goedeke L, Shulman GI. Therapeutic potential of mitochondrial uncouplers for the treatment of metabolic associated fatty liver disease and NASH[J]. *Mol Metab*, 2021, 46: 101178.
- [43] Pan J, Ou Z, Cai C, et al. Fatty acid activates NLRP3 inflammasomes in mouse Kupffer cells through mitochondrial DNA release[J]. *Cell Immunol*, 2018, 332: 111-120.
- [44] Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen Y, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 859-864.
- [45] Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 629-647.
- [46] Li N, Hao L, Li S, et al. The NRF-2/HO-1 signaling pathway: a promising therapeutic target for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 8061-8083.
- [47] Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [48] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5): 1836-1846.
- [49] Delli Bovi AP, Marciano F, Mandato C, et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. An updated mini review[J]. *Front Med*, 2021, 8: 595371.
- [50] Dallio M, Sanginetto M, Romeo M, et al. Immunity as cornerstone of non-alcoholic fatty liver disease: the contribution of oxidative stress in the disease progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 436.
- [51] Masarone M, Rosato V, Dallio M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9547613.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.003

· 综述与讲座 ·

# 代谢功能障碍相关脂肪性肝病相关临床不良影响

陈小宇 张栩

**【摘要】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)旧称非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),是最常见的肝脏疾病,全球患病率超过 30%。MASLD 不仅会导致肝脏相关疾病的发病率和死亡率增加,近年来研究表明,MASLD 在疾病进程中还会累及全身多个系统。相关疾病谱包括心血管疾病、2 型糖尿病、代谢综合征、慢性肾脏病(CKD)、肝外恶性肿瘤、肌少症、尿石症等。这些肝外疾病的严重程度与 MASLD 的严重程度密切相关。全面认识和了解 MASLD 与这些疾病之间的相互关系对及时的筛查、诊断及启动多学科管理至关重要。本文对已发表的研究和文献进行了系统回顾,旨在全面分析 MASLD 的临床不良影响,包括对肝脏及心血管、糖代谢、肾脏等多系统/器官组织的影响。

**【关键词】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 肝癌; 心血管疾病; 糖尿病; 慢性肾脏病; 恶性肿瘤

**【中图分类号】** R575.5**【文献标识码】** A

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)旧称非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),是最常见的肝脏疾病,全球患病率超过 30%<sup>[1-2]</sup>。长期以来,MASLD 一直被认为是一种肝脏疾病。但近年来的研究逐步揭示了 MASLD 对心血管、糖代谢、肾脏、肝外恶性肿瘤等多系统/器官组织的显著影响<sup>[3-6]</sup>。这些靶器官/系统在代谢调节中发挥至关重要的作用,且通常对 MASLD 相关的代谢紊乱(如胰岛素抵抗、血脂异常、高血压等)有明显易感性<sup>[7-9]</sup>。MASLD 病理过程中的炎症和纤维化进程会对这些器官系统产生显著影响,包括心血管功能障碍、肾脏损害、糖代谢异常等,显著增加了相关

疾病的发病率和死亡率,进而影响患者的预后<sup>[8,10]</sup>。MASLD 的系统损害很大程度上归因于 MASLD 的代谢失调,包括肥胖、胰岛素抵抗、炎症反应、脂质代谢异常等,其可在心血管、肌肉、肾脏、糖代谢、肝外恶性肿瘤等并发症中发挥关键作用<sup>[11-12]</sup>。

## 一、肝脏并发症

MASLD 患者肝纤维化<sup>[13]</sup>、肝癌的风险明显增加。Kanwal 等<sup>[14]</sup>比较了近 60 万例 MASLD 组患者及其匹配的对照,随访期间发现 MASLD 患者肝癌的发生率显著高于对照组,其中肝硬化的 MASLD 患者肝癌的年发病率最高。多项基于人群的流行病学研究结果显示,MASLD 相关肝癌的发病率呈逐年上升趋势;相关模型预测显示,到 2030 年,美国、法国和我国 MASLD 相关肝癌的年发病例数将分别增加 137%、117% 和

基金项目:山东省重点研发计划(2021LCZX01)

作者单位:250021 济南,山东第一医科大学附属省立医院内分泌与代谢病科

通讯作者:张栩,E-mail:zhangxu@medmail.com.cn

[52] Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, et al. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 731-744.

[53] Carotti S, Aquilano K, Zalfa F, et al. Lipophagy impairment is associated with disease progression in NAFLD[J]. Front Physiol, 2020, 11: 850.

[54] Peiseler M, Tacke F. Inflammatory mechanisms underlying nonalcoholic steatohepatitis and the transition to hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2021, 13(4): 730.

[55] Torre P, Motta BM, Sciorio R, et al. Inflammation and fibrogenesis in MAFD: role of the hepatic immune system[J]. Front Med, 2021, 8: 781567.

[56] Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718.

[57] De Vos WM, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. Gut, 2022, 71(5): 1020-1032.

[58] Vujkovic-Cvijin I, Sklar J, Jiang L, et al. Host variables confound gut microbiota studies of human disease[J]. Nature, 2020, 587(7834): 448-454.

[59] Fuchs CD, Trauner M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(7): 432-450.

[60] Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2013, 368(17): 1575-1584.

(收稿日期:2025-04-14)

(本文编辑:高婷)