

• 综 述 •

代谢相关脂肪性肝病诊治进展

罗 跃¹, 李永强¹综述, 周成会^{2△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院健康管理中心, 重庆 400016; 2. 重庆市中医院肝胆脾胃科, 重庆 400011)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一组临床综合征,其病理特征与酒精性肝病相似,但患者没有过量饮酒史。NAFLD 包括多种疾病,如单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化以及肝细胞癌。非酒精性脂肪性肝炎是该病程发展的重要环节。此类疾病现已正式命名为代谢相关脂肪性肝病,并普遍认为该病的进程可以通过活动度和纤维化程度来精准描述。肝纤维化的出现对这类患者的预后有着重要影响。若不及时诊治,病情可能会逐步恶化,导致肝硬化及其相关并发症,甚至有可能发展成肝细胞癌。有效地预防和治疗代谢相关脂肪性肝病,有望进一步阻止慢性肝病的恶化,并降低肝硬化和肝病相关残疾及死亡的风险。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 单纯性脂肪肝; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.029 **中图法分类号:**R575.5

文章编号:1009-5519(2024)19-3387-05

文献标识码:A

Advances in diagnosis and treatment of metabolic-associated fatty liver disease

LUO Yue¹, LI Yongqiang¹, ZHOU Chenghui^{2△}

(1. Health Management Center, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Liver, Gallbladder, Spleen and Stomach, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) is a clinical syndrome that exhibits similar histopathological changes in the liver as alcoholic liver disease, despite the absence of a history of excessive alcohol consumption in patients. It encompasses a range of conditions, including simple fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis(NASH), fatty liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. NASH represents a critical stage in the progression of this disease. Such diseases have been officially named as metabolic-associated fatty liver disease, and there is a general consensus that the progression of this disease can be accurately described by its activity and degree of fibrosis. The emergence of liver fibrosis has a significant impact on the prognosis of these patients. Without timely diagnosis and treatment, the condition may gradually deteriorate, leading to liver cirrhosis and its associated complications, and there is even a possibility of developing hepatocellular carcinoma. Effective prevention and treatment of MAFLD have the potential to further halt the progression of chronic liver diseases and reduce the risks of liver cirrhosis, liver-related disabilities, and fatalities.

[Key words] Metabolic-related fatty liver disease; Nonalcoholic fatty liver disease; Simple fatty liver; Review

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一组临床综合征,其病理特征与酒精性肝病相似,但患者没有过量饮酒史。NAFLD 包括多种疾病,如单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝硬化及肝细胞癌。尤为重要的是, NASH 作为该疾病进程中的一个关键阶段,其重要性不容忽视。依据 2020 年 4 月国际权威专家达成的共识, NAFLD 被重新命名为代谢相关脂肪性肝病(MAFLD),强调 MAFLD 的疾病轨迹更适合通过其活动度及纤维化阶段的评估来阐述^[1]。肝纤维化的显现是评估 MAFLD 患者预后不可忽视的重要风险标志^[2]。若未能得到及时的医疗干预, MAFLD 的病情可能逐步恶化,最终导致肝硬

化及其一系列并发症,甚至诱发肝细胞癌的发生^[3]。值得注意的是,在常规健康检查中, MAFLD 常是导致血清转氨酶水平异常升高的主要因素之一。因此,对 MAFLD 的有效预防与治疗策略,对于遏制慢性肝病进程、降低肝硬化风险及减少由此引发的残疾与死亡病例具有重大意义。以下将对 MAFLD 的诊断与治疗领域的最新进展进行全面综述。

1 MAFLD 的现状

随着生活品质的提升,日常身体活动量普遍下降,全球范围内代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发病率急剧攀升。每年,健康人群中有 3%~4% 的新增 MAFLD 病例。全球成人 MAFLD 患病率已触及

△ 通信作者, E-mail: zch7116@126.com。

25%的高位,而在超重与肥胖群体中,这一比例更是跃升至 39%^[4]。亚洲地区尤为显著,MAFLD 患病率超越了全球平均水平,达到 29.62%,且在超重与肥胖群体中的比例更是惊人,高达 52.27%^[5-6]。

国内 MAFLD 的患病率为 29.2%,其中性别差异明显:绝经前女性发病率低于男性,但绝经后因雌激素对代谢风险及肝纤维化保护作用的减弱,NAFLD(非酒精性脂肪性肝病,MAFLD 的前身)发病率激增,导致绝经后女性 MAFLD 患病率显著高于男性,并伴随肝纤维化风险的提升^[7]。特别地,我国女性中,MAFLD 发病率随年龄增长而显著上升,45 岁以下女性发病率为 5.3%,而 55 岁以上女性则高达 27.8%,已超越全球平均水平。

MAFLD 现已跃居全球慢性肝病之首,其高发率与肝硬化、肝细胞癌及肝衰竭等严重疾病的发生紧密相关^[8]。此外,MAFLD 与代谢综合征、2 型糖尿病之间存在密切的协同作用,这种相互作用进一步加剧了动脉硬化性心脑血管病及多种肝外恶性肿瘤的风险^[9]。鉴于此,MAFLD 已成为全球公共卫生领域亟待解决的重要议题之一。

2 病因及发病机制

MAFLD 的发病机制至今尚不完全清楚,研究人员提出了“二次打击”“三次打击”和“多重打击”等多种假说。认为炎症反应、氧化应激、基因因素、表观遗传学因素、肠道菌群失衡等在 NAFLD 发生中共同具有重要作用,多个并行因素会产生协同作用。

2.1 脂质代谢异常 脂肪肝的共同病理根源在于肝脏脂质代谢的失衡,具体表现为脂肪酸摄入及内源性合成增多,以及脂肪酸在肝脏内的转运障碍。胰岛素抵抗(IR)现象加剧了这一过程,其通过促进脂肪细胞释放脂肪酸,同时糖尿病状态又增强了脂肪酸的合成能力。此外,高水平的胰岛素还会抑制线粒体内的 β -氧化过程,干扰肝脂肪酸的正常转运路径^[10]。

在 MAFLD(代谢相关脂肪性肝病)患者体内,甘油三酯成为肝脏脂肪积累的主要形式,其形成源于甘油与游离脂肪酸(FFAs)的酯化反应。研究表明,MAFLD 患者肝脏脂质含量的显著升高,很大程度上归因于肝脏内脂质新生(DNL)的增强^[11],这一过程受到固醇调节元件结合蛋白(SREBP)、碳水化合物反应元件结合蛋白及过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)等分子的精密调控。值得注意的是,高糖饮料的过量摄入,特别是蔗糖、果糖与葡萄糖的混合物,能够刺激 DNL 过程,进而诱发氧化应激,上调肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平,最终增加脂肪变性、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)及肝纤维化的风险。

有研究认为,肝脏 FFAs 蓄积是 NASH 发病的核心机制^[12]。FFAs 进入肝细胞形成脂酰辅酶 A,进而发生酯化反应或参与线粒体 β 氧化。当 FFAs 产生过多或清除减少时,可引起肝细胞损伤甚至死亡等,进

一步可能导致肝硬化和肝细胞癌。

2.2 胰岛素抵抗(IR) IR 不仅是 MAFLD 的普遍特征,也是其发病机制中的关键环节,其在脂肪毒性、氧化应激和炎症级联反应的激活中扮演着重要角色。在肝细胞内,FFAs 的累积可通过丝氨酸激酶途径激活,进而干扰胰岛素信号通路,形成 IR 状态。这种状态下,脂肪组织的脂质分解失去平衡,导致更多 FFAs 被转运至肝脏。MAFLD 患者常伴随显著的 IR,其促进了外周脂肪的分解和肝脏对脂肪的摄取,同时上调了 CYP2E1 的表达。此外,IR 还伴随着瘦素和细胞因子如 γ 干扰素、白细胞介素-10(IL-10)等水平的改变。在 MAFLD 患者中,血清瘦素水平异常升高,r 干扰素产生增加,而 IL-10 的分泌则受到抑制,这些变化共同促进了肝脂肪变性、炎症反应及纤维化的进程。

2.3 遗传与表观遗传学的协同作用 MAFLD 的易感性及其疾病进程受到遗传因素、环境因素及其复杂交互作用的共同调控。研究揭示,特定基因变异如含 patatin 样磷脂酶域 3(PNPLA3)的 rs738409 G 等位基因,在遗传层面上增加了 NAFLD 的发病风险。全基因组关联分析确认了 PNPLA3 单核苷酸多态性对肝细胞脂滴分解的调控作用,使其成为与 NASH 最为相关的遗传变异之一^[11]。特别是 PNPLA3-1148M 变异,通过抑制蛋白酶正常降解功能,促进脂滴积累并干扰其代谢,进而加剧脂肪变性。值得注意的是,这一遗传风险在 NASH 患者伴随肥胖时表现尤为显著,凸显了遗传与环境因素间的协同作用。

另一方面,芳香烃受体(AhR)作为关键的转录因子,其激活不仅参与平面芳烃的生物反应,还调控异种代谢酶如细胞色素 P450(特别是 P450 1A1)的表达。研究表明,AhR 途径的激活可干扰雌激素稳态及其受体信号通路,通过诱导 CYP1A1 酶在雌性小鼠和 HepG2 细胞中的过表达,导致雌激素水平下降,进而促进有利于脂肪变性表型的基因表达,加速肝脂肪变性的进程。因此,AhR 被视为 MAFLD 发展中的新型调节因子^[13]。

2.4 性激素动态平衡与 MAFLD 性激素水平的变化,特别是雌激素的减少,在 MAFLD 的发病中扮演重要角色。绝经后妇女 NAFLD 患病率的上升,以及绝经时间与肝纤维化严重程度之间的正相关关系,均提示雌激素缺乏可能是 MAFLD 的一个重要风险因素^[14]。卵巢功能的改变,如卵巢切除术或多囊卵巢综合征,进一步支持了雌激素在 MAFLD 进展中的关键作用。雌激素具有抗氧化、抑制脂质合成与过氧化、以及抑制肝星状细胞活化的功能,从而有助于防止肝纤维化。此外,激素替代疗法(HRT)在降低绝经后妇女 MAFLD 患病率方面的积极作用,也进一步证实了雌激素的保护作用^[15]。

值得注意的是,绝经后妇女体内雌激素的减少与雄激素相对过剩,促进了腹部脂肪的重新分布,增加

了内脏脂肪积累及 IR 的风险。高游离睾酮水平与 IR 的关联,在围绝经期 MAFLD 的发病中尤为重要^[16]。

2.5 肠道微生态与 MAFLD 的关联 肠道微生物群在 NAFLD 的发病机制中扮演着复杂而关键的角色。一种假说认为,肠道微生物区系的失衡可能通过促进能量吸收或产生有毒代谢物(如乙醇、甲胺),增加肝脏负担并促进 NASH 的发生。另一种机制则强调菌群失调可能加剧肠道炎症,削弱肠道屏障功能,导致细菌内毒素移位,引发全身免疫反应,进而参与 MAFLD 的进展^[17]。现有研究支持肠道微生物通过“肠-肝轴”途径,在影响胃肠道内壁屏障功能、胆碱酸与胆汁酸代谢、以及短链脂肪酸(SCFAs)生成等多个方面,对 NAFLD 的发生与发展产生多因素作用^[18]。

3 病理学改变

肝脏活检作为 MAFLD 诊断的金标准及预后评估的关键手段,当非侵入性检查提示显著肝纤维化时,需进一步行活检以精确界定肝病根源。

MAFLD 的病理特征涵盖脂肪变性、炎症坏死及纤维化等层面,依据病理表现可细分为非酒精性肝脂肪变性(单纯性脂肪肝)、NASH 及 NASH 相关肝硬化。单纯性脂肪肝特征为肝腺泡 3 区肝细胞脂肪变性 $\geq 5\%$,无或轻微肝细胞损伤,可能伴随炎症坏死但无纤维化。NASH 则在脂肪变性的基础上,伴有肝细胞损伤、小叶及汇管区炎症坏死,纤维化程度从早期 F0F1 至纤维化性 NASH 的 F2F3 不等。NASH 肝硬化则标志着全面的病理改变,包括脂肪变性、肝细胞损伤、炎症坏死及 F4 级纤维化。值得注意的是,NASH 的确诊需同时满足脂肪变性、肝细胞气球样变及肝脏炎症的存在。

4 辅助检查

4.1 血清学指标

4.1.1 血清铁蛋白 血清铁蛋白水平升高与肝细胞损伤程度正相关^[11],可能通过诱导氧化应激介导损伤。在 MAFLD 肝纤维化诊断中,其 ROC 曲线下面积为 0.688, cut-off 值为 93 g/L 时,具有较高的诊断效能,提示为肝纤维化的重要预警指标。

4.1.2 血清尿酸 尿酸水平与 NAFLD 脂肪变性和小叶炎症正相关^[11],尿酸每升高 1mg/dL, MAFLD 风险显著增加。

4.1.3 角蛋白-18(CK18) CK18 作为细胞凋亡标志物,CK18-M3 和 CK18-M65 在 NASH 诊断中展现出高灵敏度和阴性预测值,是有效的筛查工具。

4.1.4 透明质酸 透明质酸作为细胞外基质成分之一,其增加反映胶原合成加速,是肝损伤进展的标志。

4.1.5 III 型前胶原氨基端肽(Pro-C3) Pro-C3 水平与 NASH 纤维化紧密相关,诊断准确性高,是评估纤维化的有力指标。

4.2 影像学检查

4.2.1 瞬时弹性成像(TE) TE 基于超声技术,无

创评估肝脏硬度,适用于肝纤维化程度的定量与分类,具备无创、安全、客观及可重复等优点,是肝活检前的有效筛查手段。

磁共振弹性成像(MRE):通过捕捉组织弹性变化评估病变,在脂肪肝纤维化诊断中表现优异,预测晚期纤维化的准确性高。

4.2.2 磁共振弹性成像(MRE) MRE 在脂肪肝纤维化诊断领域展现出显著优越性,其核心原理在于疾病进程会导致肝脏组织及邻近区域的弹性特性发生变化,而 MRE 技术则巧妙地利用这些弹性参数的变动作为评估病变程度的基础。一项针对 102 例经病理活检确认的 MAFLD 患者的前瞻性研究表明,MRE 在预判晚期肝纤维化阶段时,展现出了极高的精准度。

4.2.3 声辐射力脉冲成像(ARFI) ARFI 技术作为前沿的评估手段,在测定与评估组织弹性特征方面发挥着关键作用。该技术在避免侵入性检查的前提下,对于慢性肝病患者肝纤维化程度的评估至关重要。其运作核心在于发射经过调制的聚焦低频声波脉冲,这些脉冲在组织内诱导产生声剪切波。随后,采用特定技术捕获并分析这些剪切波信号,从而精确测量其在组织中的传播速率及反映的组织硬度。简而言之,这一过程通过测量剪切波传播速度来间接评估组织的弹性属性。据相关研究表明,ARFI 在识别进展期纤维化时展现出高度的灵敏性(80.2%)与特异性(85.2%)^[19],进一步证实了其在该领域的应用价值。

5 诊断

目前,国际上已经为 MAFLD 提出了若干诊断标准,主要包含以下 3 个核心组成部分:(1)需要通过影像学或组织学检查来提供脂肪肝的证据,即显示出肝细胞的弥漫性脂肪变性;(2)必须排除那些可能导致肝脂肪变性的其他因素,例如病毒性肝炎、药物性肝病和肝豆状核变性等;(3)还需要排除由于大量或持续性饮酒所导致的因素,也就是说,患者应该没有饮酒史,或者男性每日饮酒的乙醇当量应低于 30 g,女性则应低于 20 g。

6 治疗进展

6.1 治疗的基本原则 治疗的基本原则可归纳为四大要点:首要任务是消除致病因素,并同步治疗原有的基础疾病及其伴随症状;其次,实施基础治疗策略,涵盖行为干预、饮食调控及运动疗法;再者,根据患者的具体病理生理特点,实施个性化、阶段性的药物治疗作为辅助;最后,对于终末期肝病患者,肝移植手术是重要的治疗选项。

6.2 病因根除与基础疾病管理 治疗 MAFLD 的首要策略聚焦于减轻体重与改善胰岛素抵抗(IR),积极防控代谢综合征、糖尿病及其并发症,彻底清除 MAFLD 的各类诱因。通过调整营养平衡、强化 IR 改善、减少肝脏脂肪累积,可有效避免 NASH 及慢加

急性肝功能衰竭的发生,从而阻断 NASH 向肝硬化乃至肝癌的恶性进展。研究显示,为期一年的行为干预可使 NASH 患者体重减轻 7%~10%,并显著改善肝脏组织学状况^[20]。

6.3 基础性治疗 基础治疗策略紧密围绕行为干预、饮食调整及运动疗法展开。行为疗法通过教育引导,使患者认识到不良生活习惯与 MAFLD 之间的紧密联系,从而主动采纳健康的生活方式。合理的低热量饮食是治疗的基石,有助于体重控制、IR 改善及肝脏脂肪减少,建议的热量摄入调整范围及地中海饮食模式均被证明有效。同时,运动疗法能够增强饮食疗法的效果,通过促进脂肪代谢、增强胰岛素敏感性等途径,对 MAFLD 产生积极影响。

6.4 特殊人群的关注与干预 围绝经期女性作为 MAFLD 防治的重点群体,需特别关注其饮食习惯与生活方式。研究表明,低碳水化合物、高纤维饮食有助于降低糖化血红蛋白水平和肝内脂肪含量。有研究显示,持续 6 个月的低碳水化合物和高纤维的膳食能降低 MAFLD 患者的糖化血红蛋白水平和肝内脂肪含量^[21]。此外,胆碱作为肝脏代谢的关键营养素,其适量摄入亦不容忽视。尽管胆碱补充的具体效果尚需进一步研究,但合理的胆碱摄取与定期的肝纤维化评估对于减缓更年期女性肝纤维化进程具有重要意义。尽管现有研究^[22]显示,持续 24 周的运动锻炼能够增强绝经后女性的心肺功能,但在改善转氨酶水平及肝内脂肪积累方面效果并不明显。鉴于绝经后女性面临晚期肝纤维化风险上升的情况,推荐采用如 MAFLD 纤维化评分(NFS)等无创检测方法,每年或每两年一次,对更年期及绝经后女性的肝纤维化状况进行密切跟踪与评估。据此,对于处于更年期的女性而言,保持适宜的胆碱摄入量以及定期进行肝纤维化评估,将是有效策略,有助于延缓肝纤维化进程的发展。

6.5 药物治疗 当前,针对 MAFLD 患者的药物治疗策略广泛覆盖代谢综合征管理、IR 改善、肝细胞保护、抗氧化、抗炎及抗肝纤维化等多个维度。尽管尚无药物通过三期临床试验并专门获批用于 NASH 治疗,但“老药新用”探索及新型药物研发正蓬勃开展。例如,二甲双胍作为胰岛素增敏剂,已展现出对非糖尿病 MAFLD 患者提升胰岛素敏感性及恢复血清转氨酶水平的潜力。同时,传统保肝药物如还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等,在改善肝细胞脂肪变性方面有效,但需谨慎评估其副作用与禁忌证。

在药物研究热点中,维生素 E、吡格列酮及利拉鲁肽备受瞩目。维生素 E 作为抗氧化剂,在特定剂量下(如 PIVENS 研究中的 800 mg/d)能显著降低 MAFLD 活动度,但需注意高剂量可能增加死亡风险。利拉鲁肽作为胰高糖素样肽-1 激动剂,有研究展示了改善 NASH 肝脂肪变、气球样变及潜在抗纤维

化作用,但其长期皮下注射的不便性需考虑^[23]。

鉴于现有药物对 NASH 消退及肝纤维化改善的作用有限且个体差异性大,临床应用时需充分沟通,个性化选择。同时,针对 NASH 发病机制的深入研究正推动以关键生物分子为靶点的新药开发,如 FXR 激动剂奥贝胆酸及 CCR2-CCR5 拮抗剂等,尽管初步临床试验显示一定疗效^[24-25],但长期效果与安全性尚需大规模试验验证。

此外,中医中药在 MAFLD 治疗中亦展现出独特价值,依据不同证型(如湿浊内停、肝热蕴结等)进行辨证施治,常用方剂包括小柴胡汤、六味地黄丸等,辅以针灸、拔罐等外治法,综合调理。

关于 HRT 在绝经后女性 MAFLD 预防与治疗中的潜在作用,现有数据分析显示其可降低 MAFLD 患病率并关联肝脏炎症改善,但相关机制与风险尚需深入研究,以全面评估其应用前景。

参考文献

- [1] ESLAM M, NEWSOME P N, ANSTEE Q M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. *Hepatology*, 2020, 73(5):1268-1269.
- [2] ANGULO P, KLEINER D E, DAM-LARSEN S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2):389-397.
- [3] SINGH S, ALLEN A M, WANG Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4):643-654.
- [4] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, 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.
- [5] FAN J G, KIM S U, WONG V W S. New trends on obesity and NAFLD in Asia [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4):862-873.
- [6] LI J, ZOU B, YEO Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5):389-398.
- [7] 韩琳, 谢欢, 孙颖, 等. 代谢相关脂肪性肝病的诊断与评估现状 [J]. *肝脏*, 2021, 2(26):205-210.

- [8] ZHOU F, ZHOU J, WANG W, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1119-1133.
- [9] SANYAL A J. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 377-386.
- [10] 樊亚东, 贾建伟, 张晓雨, 等. 非酒精性脂肪性肝病发病机制和临床治疗研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(1): 93-96.
- [11] CALIGIURI A, GENTILINI A, MARRA F. Molecular pathogenesis of NASH [J]. *Int J Molec Sci*, 2016, 17(9): 1575.
- [12] BYRNE C D, TARGHER G. NAFLD: A multi-system disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 547-564.
- [13] CHOW J D, JONES M E, PRELLE K, et al. A selective estrogen receptor alpha agonist ameliorates hepatic steatosis in the male aromatase knockout mouse [J]. *J Endocrinol*, 2011, 210(3): 323-334.
- [14] 宋叶雨, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病防治需重点关注的三大群体[J]. *肝脏*, 2021, 26(5): 485-487.
- [15] SALVA-PASTOR N, LÓPEZ-SÁNCHEZ G N, CHÁVEZ-TAPIA N C, et al. polycystic ovary syndrome with feasible equivalence to overweight as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development and severity in Mexican population[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(3): 251-257.
- [16] JOHANNA K D. NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment [J]. *Endocrinology*, 2021, 161(10): 774-792.
- [17] JINSHENG Y, SHARON M, JUNBO H, et al. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: Interplay between diet, gut microbiota, and genetic background[J]. *Gastroenterol Res Praet*, 2016, 20(16): 1-13.
- [18] 李惠, 马臻棋, 王学红, 等. 肠道菌群代谢物与非酒精性脂肪性肝病相关研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2021, 8(23): 104-108.
- [19] HOANG H B, VAN H V, CHUONG D N, et al. Diagnostic performance of acoustic radiation force impulse imaging in evaluating liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: A cross-sectional study[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2022, 32(3): 287-293.
- [20] REZENDE R E, DUARTE S M, STEFANO J T, et al. Randomized clinical trial: Benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Menopause*, 2016, 23(8): 876-883.
- [21] CHENG S, GE J, ZHAO C, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver disease: A randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15952.
- [22] MUCINSKI J M, NALLAPETA N S, MOORE M P, et al. 285-OR: lifestyle treatment-induced improvements in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Diabetes*, 2021, 70 (Supplement_1): 285-OR.
- [23] KOHUT T, PANGANIBAN J. Liraglutide with lifestyle intervention in adolescents with overweight/obesity, nonalcoholic fatty liver disease, and type II diabetes mellitus [J]. *JPGN Reports*, 2021, 2(4): e141.
- [24] ALKHOURI N, LACERTE C, EDWARDS J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of obeticholic acid in subjects with fibrosis or cirrhosis from NASH [J]. *Liver Int*, 2024, 44(4): 1-18.
- [25] MULDER P, VAN DEN H, ANITA M, et al. The CCR2 inhibitor propagermanium attenuates diet-induced insulin resistance, adipose tissue inflammation and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): 1-14.

(收稿日期: 2024-04-14 修回日期: 2024-08-03)