

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260828

代谢相关脂肪性肝病进展与多系统共病的关联机制及整合管理策略

王丽苹¹, 李 娅², 任岳波¹, 何婷婷¹, 王仲霞², 闫丽萍³, 余思邈¹, 景 婧¹, 孙永强¹, 张傲哲¹, 王 鑫¹, 肖小河⁴, 陆荫英⁵, 王睿林¹

1 中国人民解放军总医院肝病医学部中西医结合肝胆病科, 北京 100039

2 中国人民解放军总医院第五医学中心营养科, 北京 100039

3 中国人民解放军总医院肝病医学部门脉高压科, 北京 100039

4 中国人民解放军总医院肝病医学部肝病研究所, 北京 100039

5 中国人民解放军总医院肝病医学部, 北京 100039

通信作者: 王睿林, wr17905@163.com (ORCID: 0000-0002-7129-016X)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)已成为全球最常见的慢性肝病,其病理进程以“二次打击”学说为核心,肠-肝轴紊乱贯穿从脂肪变性至肝硬化乃至肝细胞癌的全病程,并通过“肠-肝-脑轴”“肝-肾轴”“肝-心轴”等多维通路,与代谢、心血管、肾脏及精神神经系统形成广泛的跨系统交互调控机制。疾病进展不仅局限于肝脏本身,更涉及全身多器官系统的功能失衡。本文系统阐述 MAFLD“肝脏病理进展-多轴调控-共病发生”的关联机制,提出基于风险分层的早期筛查、靶向干预与多学科诊疗协同管理策略,并分析当前研究的局限与未来发展方向,以期为 MAFLD 的精准诊疗与个性化管理提供理论依据与实践指导。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 肝纤维化; 肠-肝轴; 慢性病共病

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(82505719)

Association mechanisms between the progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and multi-system comorbidities and integrated management strategies

Wang Liping¹, Li Ya², Ren Yuebo¹, He Tingting¹, Wang Zhongxia², Yan Liping³, Yu Simiao¹, Jing Jing¹, Sun Yongqiang¹, Zhang Aozhe¹, Wang Xin¹, Xiao Xiaohu⁴, Lu Yinying⁵, Wang Ruilin¹

1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hepatobiliary Diseases, Senior Department of Liver Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Department of Nutrition, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. Department of Portal Hypertension, Senior Department of Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 4. Institute of Hepatology, Senior Department of Liver Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 5. Senior Department of Liver Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wang Ruilin, wr17905@163.com (ORCID: 0000-0002-7129-016X)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) has become the most common chronic liver disease worldwide. Its pathological process is centered on the “two-hit” theory, with gut-liver axis dysregulation running through the entire disease course from steatosis to liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma, and it forms an extensive cross-system regulatory mechanism with the metabolic, cardiovascular, renal, and psychological and nervous systems through multi-dimensional pathways such as the “gut-liver-brain axis”, the “liver-kidney axis”, and the “liver-heart axis”. Disease progression is not limited to the liver itself, and it also involves functional imbalance of multiple organ systems throughout the body. This article systematically elaborates

on the association mechanism of “liver pathological progression-multi-axis regulation-comorbidity occurrence” in MAFLD, proposes synergistic management strategies integrating early screening based on risk stratification, targeted intervention, and multidisciplinary diagnosis and treatment, and analyzes the limitations of current research and future development directions, in order to provide a theoretical basis and practical guidance for precise diagnosis and treatment and individualized management of MAFLD.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Hepatic Fibrosis; Gut-Liver Axis; Multiple Chronic Conditions

Research funding: National Natural Science Foundation of China Youth Science Fund Project (82505719)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 已成为全球第一大慢性肝病, 全球成人患病率达 25%, 我国成人患病率更高达 29.2%, 其中 10%~20% 可进展为代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), 3%~5% 最终发展为肝硬化甚至肝癌^[1]。2020 年国际专家共识将非酒精性脂肪性肝病更名为 MAFLD, 在强调代谢属性的同时, 仍以肝脏疾病的发生与进展为核心, 明确由肝病科主导诊疗^[2]。

尽管现有指南提出应以肝脏病理评估为基础, 整合代谢异常与多器官风险干预策略, 但临床上仍存在以下问题: 肝脏病理进展与共病风险之间的量化关联不足, 肠-肝-脑轴、肝-肾轴等跨系统调控机制的解析尚不深入, 肝病科主导的多学科诊疗 (multi-disciplinary team, MDT) 管理模式也缺乏标准化流程。基于此, 本文以肝脏病理进展为核心, 整合“二次打击”学说与多器官跨系统轴调控理论, 解析 MAFLD 的病理机制, 阐明肝脏病理阶段与多系统共病之间的关联规律, 并提出肝病科主导的 MDT 管理方案, 以期提升 MAFLD 诊疗水平提供理论支撑。

1 MAFLD 的核心肝脏病理生理机制

MAFLD 的肝脏病理进展以“二次打击”学说为核心, 肠-肝轴紊乱贯穿脂肪变性、肝炎、肝纤维化至肝硬化全病程, 且与肠-肝-脑轴、肝-肾轴早期功能异常存在交互作用, 各阶段病理特征与分子机制明确。

1.1 初始打击: 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 驱动肝脏脂肪变性 IR 是 MAFLD 肝脏脂肪变性的始动核心^[3]: 生理状态下, 胰岛素通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 调控肝脏糖代谢与脂肪酸代谢。发生 IR 时, 该信号通路受阻, 导致胆固醇调节元件结合蛋白 1 表达上调、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 活性降低, 进而使肝内甘油三酯合成增加, 脂肪酸 β 氧化与极低密度脂蛋白转运受抑, 脂质大量蓄积, 形成单纯性肝脏脂肪变性 (F0~F1 期)^[4-5]。

在此阶段, 多器官轴功能异常已显现: 在肠-肝轴层

面, 法尼醇 X 受体介导的胆汁酸肠肝循环紊乱, 下调脂蛋白脂酶活性, 进一步加重脂肪酸的肝外转运障碍^[6-7]; 在肝-肾轴层面, IR 引发的脂质代谢异常可影响肾脏早期滤过功能, 为后续肝-肾轴损伤奠定基础^[8-9]; 同时, IR 伴随的支链氨基酸代谢障碍, 通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 加剧肝细胞脂质沉积^[10], 为肝脏病理进展与肠-肝-脑轴功能紊乱奠定基础^[11]。

IR 驱动的肝脏脂肪变性不仅是代谢性肝病的局部起点, 也是系统性代谢紊乱的关键枢纽。一方面, 诱导肠道屏障损伤与菌群失衡, 释放过量脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 预置“肠源性炎症信号”; 另一方面, 通过激活支链氨基酸/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 经肠-肝-脑轴推动病变向多系统共病演变。

1.2 二次打击: 炎症与氧化应激驱动的 MASH

“二次打击”以炎症与氧化应激为核心, 驱动 MASH 的发生与发展 (原非酒精性脂肪性肝炎的 F2~F3 期)^[12-13]。肠-肝轴紊乱在此过程中发挥核心介导作用, 且与多器官轴的炎症通路交互激活。

1.2.1 线粒体功能障碍与炎症通路激活 肝内饱和脂肪酸堆积可破坏线粒体膜完整性, 导致线粒体呼吸链复合体活性下降、电子传递链受阻, 活性氧大量生成^[12]。活性氧直接引发脂质过氧化 (如生成 4-羟基壬烯醛), 同时激活核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 促进白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 等促炎因子释放, 形成“脂质沉积-线粒体损伤-氧化应激-炎症反应”的恶性循环^[13]。该炎症通路经肠-肝-脑轴、肝-肾轴引发跨界的低度炎症反应^[8, 14]。

1.2.2 肠道菌群与内毒素介导的多轴损伤 MAFLD 患者肠道菌群多样性降低、厚壁菌门/拟杆菌门比值升高, 短链脂肪酸生成减少, LPS 入血增加^[15]。LPS 通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活肝巨噬细胞, 释放肿瘤坏死因子 α 等炎症因子, 加重肝损伤^[6]; 同时, 通过肠-肝-脑轴激活中枢 TLR4/核因子 κ B/NLRP3 通路, 并

经肝-肾轴诱导肾脏固有细胞的炎症激活^[8]。肠道菌群代谢产物三甲胺N-氧化物的蓄积,还会加剧肝脏氧化应激,加速肝纤维化进程^[16]。

线粒体氧化应激与肠道菌群介导的LPS/TLR4通路通过双向恶性循环推动疾病进展,前者下调肠道紧密连接蛋白(如闭合蛋白1),加剧肠道屏障损伤;后者则持续激活并促进活性氧生成,形成级联交互网络。

1.3 疾病进展:肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)激活介导的肝纤维化与肝硬化 MASH持续进展可诱发肝纤维化(F3~F4期),其核心机制是HSC的活化^[17]。氧化应激、肿瘤坏死因子 α 等促炎因子激活HSC,使其转化为肌成纤维细胞,大量合成I型、III型胶原,叉头框蛋白O1通过调控HSC的增殖与凋亡,加速细胞外基质沉积^[17]。在此阶段,肝-肾轴纤维化交叉驱动,肝脏释放的转化生长因子 β 等促进肾间质成纤维细胞活化,而肾纤维化相关分子反向调控HSC活性,形成恶性循环^[8-9]。

肝纤维化加重导致门静脉血流阻力升高,进展为肝硬化(F4期)。肝功能显著减退,引发肝性脑病等并发症,同时经肠-肝-脑轴加剧神经精神症状,经肝-心轴诱发心肌纤维化,成为多器官损伤的核心基础^[4,18]。

肝纤维化的发展呈现多器官系统纤维化的恶性循环特征,HSC活化驱动肝脏胶原沉积,通过肝-肾轴、肝-心轴双向调控促进心、肾纤维化;而心、肾损伤引发的循环障碍反作用于肝脏,进一步恶化肝纤维化。跨器官病理网络的级联放大效应,最终导致多器官纤维化协同恶化的不可逆进程。

1.4 疾病恶化:向肝癌转化的代谢-信号通路调控 上述炎症与氧化应激的级联反应,以及HSC活化驱动的肝纤维化-肝硬化进程,共同构成MAFLD向肝细胞癌转化的病理基础。慢性炎症环境可诱导肝细胞DNA损伤与原癌基因激活,代谢紊乱则通过磷脂酰肌醇3-激酶、促分裂原活化的蛋白质激酶及Wnt/ β -联蛋白等信号通路直接促进细胞恶性增殖^[19]。脂肪组织分泌的瘦素、脂联素等脂肪因子作为代谢-肿瘤的关键介质,进一步推动疾病进展^[20]。这一“炎症-肝纤维化-肝硬化-肝细胞癌”的多轴演进链条,是MAFLD相关肝癌早期防控的核心靶点。

2 MAFLD不同肝脏病理阶段的多系统共病关联机制

MAFLD的多系统共病风险与肝脏病理进展密切相关,随着肝纤维化程度的加重,共病率显著上升,且通过肠-肝-脑轴、肝-肾轴、肝-心轴形成明确的跨系统调控机制^[8,18,21-23]。

2.1 代谢性疾病:与肝脏脂肪变性-炎症同步进展

2.1.1 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)与高血压 肝脏脂肪变性通过“肝脏-胰腺”轴加重IR,导致胰腺 β 细胞功能减退,从而诱发T2DM^[24];IR激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引发高血压^[24]。临床数据显示,F0~F1期MAFLD患者的T2DM合并率为28.6%,F3~F4期达57.2%^[24]。T2DM高血糖生成的晚期糖基化终产物,可加速肝脏炎症与纤维化进程,形成“肝脏病理-代谢紊乱”闭环^[19],且代谢紊乱可通过肝-肾轴加重肝、肾双重损伤^[9]。

代谢紊乱与肝脏脂肪变性呈双向作用,随着肝纤维化进展,从“代谢驱动病理”转向“病理主导代谢紊乱”;在F3~F4期,肝-肾轴纤维化进一步将代谢异常与肾脏损伤耦联,形成三重病理闭环,共同促进慢性病进展。

2.1.2 血脂异常 肝脏脂肪变性导致载脂蛋白B合成障碍、极低密度脂蛋白组装减少,使甘油三酯肝外转运受阻,从而加重高甘油三酯血症^[4]。高甘油三酯血症通过加剧线粒体脂质过氧化、激活TLR4信号通路,加速MAFLD向MASH进展,同步加重肾脏脂质沉积损伤^[9,25]。F2期后,双向影响更加显著。

血脂异常在MAFLD早期仅为代谢紊乱的表现,进入MASH阶段后,高甘油三酯血症与肝脏炎症形成正反馈,同时通过肝-肾轴介导肾脏脂质毒性损伤,是连接肝脏与肾脏病理的关键代谢桥梁,构成共病进展的病理基础。

2.2 心血管疾病:肝纤维化驱动的肝-心轴损伤 MAFLD患者的心血管疾病风险与肝纤维化分期呈正相关,F3~F4期患者的心血管疾病事件发生率较健康人群高3~4倍,为F0~F1期患者的2.1倍^[19]。其核心机制是肝纤维化介导的肝-心轴异常:肝纤维化导致门静脉压力升高、血管内皮功能障碍,同时经炎症因子扩散与代谢毒素蓄积诱发心肌纤维化^[18];此外,引发凝血-纤溶失衡,使深静脉血栓及肺栓塞风险增加2.3倍^[18]。

肝纤维化对肝-心轴的损伤呈阶段依赖性,F0~F2期主要通过IR与血脂异常引发血管内皮功能障碍,F3~F4期则通过门静脉高压与心肌纤维化直接诱发心血管疾病事件,成为MAFLD患者的首要死亡诱因,这一特点也凸显了共病管理的必要性。

2.3 肾脏疾病:肝纤维化驱动的肝-肾轴纤维化连锁反应

肝-肾轴损伤程度与肝纤维化程度直接相关,F3~F4期MAFLD患者的慢性肾脏病患病率为42.3%,是F0~F1期患者的2.7倍^[8],其核心机制为肝纤维化信号的跨界传导。

2.3.1 肝肾综合征 终末期肝硬化时,有效循环血容量不足、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,可导致肾血管收缩、肾小球滤过率骤降,形成功能性肾衰竭,即肝肾综合征^[26]。其中,I型肝肾综合征的3个月病死率超过50%。

2.3.2 纤维化连锁反应 在肝纤维化过程中,HSC活化释放的转化生长因子 β 、结缔组织生长因子等,可促进肾间质成纤维细胞增殖与胶原沉积^[8];肝脏解毒功能受损导致血氨、LPS等毒素蓄积,损伤肾小管与肾小球内皮细胞,引发肾间质炎症与纤维化^[20];肾脏排泄功能下降加剧毒素滞留,反向加重肝脏负担,形成恶性循环^[8-9]。

肝-肾轴纤维化连锁反应于F2期启动,早期以肾脏滤过功能轻度异常为特征;进入F4期后,可进展为不可逆的肾间质纤维化,甚至诱发肝肾综合征,成为MAFLD终末期的严重并发症,其防治需从共病视角开展系统综合管理。

2.4 精神心理疾病:肠-肝-脑轴介导的神经代谢交互 MAFLD患者的抑郁、焦虑患病率随肝纤维化加重而升高,F3~F4期抑郁患病率为35.8%,显著高于F0~F1期的19.2%^[20]。其核心通路为肠-肝-脑轴:肝脏病理进展可引发肠道菌群失衡、短链脂肪酸生成减少,经迷走神经影响中枢神经递质合成^[23];肝脏炎症激活的TLR4/核因子 κ B/NLRP3通路可传导至中枢,诱发中枢炎症^[14];肝脏代谢产物经血脑屏障调控中枢信号,促进抑郁样行为发生^[11]。而心理应激导致皮质醇水平升高,加重IR并加速肝纤维化,形成双向循环^[23,26]。

肠-肝-脑轴神经代谢交互在MAFLD早期表现为中枢代谢调控异常,如食欲亢进、睡眠障碍等;随着肝纤维化进展,逐渐发展为典型的抑郁、焦虑症状。心理应激引发的皮质醇水平升高会进一步加剧肝脏IR,形成心理-肝脏的病理闭环。

3 肝病科主导的MAFLD多系统管理策略

基于肝脏病理进展与共病的关联规律,结合肠-肝-脑轴、肝-肾轴及肝-心轴的跨系统调控特点,需构建以肝病科为主导、多学科协作的管理模式,核心聚焦于“肝脏病理评估-跨系统风险筛查-个体化干预”的全流程^[19]。

3.1 以肝脏病理分期为核心的多轴风险评估策略

3.1.1 肝脏病理与功能评估 针对肥胖、T2DM及血脂异常等高危人群,采用瞬时弹性成像联合纤维化-4指数、谷氨酰转肽酶等指标筛查肝纤维化^[2]。对于瞬时弹性成像提示肝纤维化分期 $\geq$ F2期的患者,行经皮肝脏活

组织检查以明确病理分期,从而对共病风险进行分层管理。

3.1.2 跨系统风险同步筛查 F0~F1期:重点筛查血糖、血脂、血压及尿微量白蛋白/肌酐比值,以识别早期代谢风险。F2~F3期:在基础指标外,增加颈动脉超声、肾脏估算肾小球滤过率及心理量表评估,监测心肾与心理相关共病。F4期:全面评估心肾功能与精神状态,通过多学科会诊监测炎症、纤维化指标,动态管理共病^[8,23]。筛查频率:F0~F1期每6个月1次,F2~F3期每3个月1次,F4期每个月1次。

3.2 聚焦肝脏保护与多轴协同控制的个体化干预策略

3.2.1 基础干预 全病理阶段以生活方式干预为核心,低脂低糖饮食+每周 $\geq$ 150 min中等强度规律运动,减少肝内脂质沉积,延缓肝纤维化进程,并修复肠-肝-脑轴、肠-肝轴功能^[19,23]。

3.2.2 靶向干预 F0~F2期合并T2DM者,优先选用胰高血糖素样肽-1受体激动剂等具肝保护作用的降糖药,在控制血糖的同时改善肝肾功能^[24],可结合中医辨证论治辅助调节代谢。F2~F3期肝脏炎症明显者,依据《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》^[2]推荐,联用多烯磷脂酰胆碱等药物进行保肝,并同步控制血脂、血压。F4期重点管理肝硬化并发症,规避肾毒性药物,联合肾内科进行肾脏保护^[20]。对于合并精神心理症状者,可采用抗抑郁焦虑治疗联合益生菌以改善肠-肝-脑轴功能^[14,23]。

3.3 肝病科主导的MDT管理模式 组建包括肝病科、内分泌科、心血管科、肾内科、精神科及中医科在内的MDT团队,以核心临床指标的协同管理为核心,优化方案的可操作性。标准化流程:肝病科牵头制定整体方案,内分泌科侧重代谢调控,心血管科评估肝-心轴风险,肾内科监测肝-肾轴功能,精神科干预心理症状^[25]。学科参与节点:F0~F2期以内分泌科为核心参与科室;F3~F4期强化心血管科与肾内科介入,精神科全程跟进。MDT实施策略:以专科指标管理为重点,常规不开展高频MDT会诊,仅在出现多系统指标显著异常、干预效果不佳或疾病进展时,启动针对性MDT讨论;通过标准化信息共享平台,整合肝脏病理与共病数据,实现精准协同管理。

4 深入研究方向

4.1 深化多轴分子机制探索 采用单细胞测序联合代谢组学技术,解析MAFLD患者肝脏、肠道及脑组织细胞

亚群变化与代谢物谱之间的关联,筛选多轴调控的核心枢纽分子,为靶向干预提供特异性靶点^[11,23]。

4.2 制定MDT管理共识 开展全国多中心前瞻性队列研究,基于肝脏病理分期制定分层式MDT协作流程;并采用德尔菲法形成专家共识,明确各学科介入时机与干预重点^[25]。

4.3 推进中西医结合临床研究 设计随机双盲安慰剂对照试验,验证经典中药复方对肠-肝轴、肝-肾轴的调控效应,并采用网络药理学解析其多靶点作用机制^[9]。

4.4 构建风险预测模型 整合肝脏弹性成像数据、代谢指标、多轴标志物及临床随访信息,构建列线图风险预测模型,经外部验证优化其效能,实现共病风险的精准分层^[2,23]。

5 总结与展望

MAFLD以“二次打击”为核心病理机制,肠-肝轴紊乱贯穿全程,并通过肠-肝-脑轴、肝-肾轴、肝-心轴驱动多系统共病,且共病风险随肝纤维化进展而升高。临床需以肝脏病理分期为核心进行分层筛查,实施基础干预+靶向干预相结合的个体化策略,并构建以肝病科为主导的MDT协同管理模式,实现多轴协同保护。未来应深化多轴调控分子的机制研究,推进MDT诊疗标准化,开展中西医结合高质量临床研究,完善风险预测模型,构建精准化管理体系,从而提升MAFLD的诊疗效能与患者长期预后。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王睿林、肖小河、陆荫英负责整体思路和论文框架设计,指导、撰写、修改文章并最后定稿;李娅、任岳波、何婷婷、王仲霞、闫丽萍、余思邈、景婧、孙永强、张傲哲和王鑫负责文献查阅;王丽苹负责研究设计,初稿撰写及全文修订。

参考文献:

- [1] 黄炜荣. 亚洲地区代谢相关脂肪性肝病流行情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1721-1724. DOI: 10.12449/JCH250901.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [3] 张若男, 何军华. 肝脏胰岛素抵抗引起非酒精性脂肪性肝病相关机制研究进展[J]. 中国临床研究, 2024, 37(7): 998-1002. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.07.003.
- [4] 张阳, 李军祥, 王允亮. 胆汁酸代谢及其受体在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1374-1377. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.040.
- [5] 谭明, 张慧, 任吉华, 等. 脂质代谢紊乱在非酒精性脂肪性肝病中的作用概述[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2024, 33(8): 1082-1086. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.08.025.
- [6] 陈芮莹, 林以宁. 肝脏脂质代谢在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的生物学机制[J]. 江西医药, 2021, 56(3): 399-401. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2021.03.041.
- [7] 杨冰清, 尹静亚, 王琦. 肝线粒体功能障碍在非酒精性脂肪性肝病发病中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 147-150. DOI: 10.12449/JCH240124.
- [8] 高晓琴, 周丹, 王珊, 等. 肠道微生物群-肠-肝-脑轴在肝硬化相关神经精神疾病中的作用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025, 17(3): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.004.
- [9] 蔡永祥, 黄会慧, 都欢, 等. 非酒精性脂肪性肝病与心血管代谢疾病关系的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(12): 1244-1248. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.12.015.
- [10] 高晶扬. 肝脏星状细胞FOXO1对非酒精性脂肪性肝炎及肝纤维化的影响[D]. 上海: 同济大学, 2022.
- [11] 张慧, 谭明, 程胜桃, 等. 氨基酸代谢在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 810-815. DOI: 10.12449/JCH240427.
- [12] 高婵婵, 张海博, 魏海梁, 等. 基于肠-肝-脑轴探讨益木脑液灌肠对肝性脑病大鼠TLR4/NF- κ B/NLRP3通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2599-2604.

- effects of Yimu Naoye enema on TLR4-NF- κ B-NLRP3 pathway in hepatic encephalopathy rats based on the enteric-hepato-brain axis [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(6): 2599-2604.
- [13] 谭钦文, 杜沅沁, 黄鸿娜, 等. 肠道微生物/胆汁酸代谢/FXR途径在NAFLD发展进程中的作用机制[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(5): 467-470. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.005.023.
- Tan Qinwen, Du Yuanqin, Huang Hongna, et al. Mechanism of intestinal microecology/bile acid metabolism/FXR pathway in the development of NAFLD[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2023, 33(5): 467-470. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.005.023.
- [14] 董力宁, Isaak A, Praktikno M, 等. 肝硬化病人的心肌纤维化与炎症: 肝-心轴MRI研究[J]. *国际医学放射学杂志*, 2020, 43(6): 737-738. DOI: 10.19300/j.2020.r1001.
- Dong Lining, Isaak A, Praktikno M, et al. Myocardial fibrosis and inflammation in liver cirrhosis: MRI study of the liver-heart axis[J]. *Int J Med Radiol*, 2020, 43(6): 737-738. DOI: 10.19300/j.2020.r1001.
- [15] 王晓菲, 黄淑田. 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病[J]. *国际心血管病杂志*, 2024, 51(3): 167-170. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.011.
- Wang Xiaofei, Huang Shutian. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease[J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2024, 51(3): 167-170. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.011.
- [16] 赵娅芳, 杨晋辉, 郑梦瑶, 等. 代谢相关脂肪性肝病与2型糖尿病的相关性研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2024, 33(8): 1092-1098. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.08.027.
- Zhao Yafang, Yang Jinhui, Zheng Mengyao, et al. Research progress on the correlation between metabolic-associated fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 33(8): 1092-1098. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.08.027.
- [17] 薛世圆, 刘畅, 江玉波, 等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的发病机制及治疗的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(3): 756-762. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2025.03.057.
- Xue Shiyuan, Liu Chang, Jiang Yubo, et al. Research progress on pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J Gerontol*, 2025, 45(3): 756-762. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2025.03.057.
- [18] 吴婉雯, 李晓伟, 崔立红. 脂肪肝诊断标准的变更对心血管疾病风险分层管理的价值分析[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(5): 486-491. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.05.10.
- Wu Wanwen, Li Xiaowei, Cui Lihong. The value of changes in diagnostic criteria for fatty liver in stratified management of cardiovascular risk[J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2021, 46(5): 486-491. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.05.10.
- [19] 蒋婷婷, 孙芳芳, 曾湛, 等. 代谢相关脂肪性肝病相关肝癌研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.004.
- Jiang Tingting, Sun Fangfang, Zeng Zhan, et al. Progress on metabolic associated fatty liver disease related liver cancer[J/CD]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2022, 14(3): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.004.
- [20] 张熠潇, 孙建光, 蒋博文. 脂肪因子与代谢相关脂肪性肝病及其相关肝癌的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 151-158. DOI: 10.12449/JCH250123.
- Zhang Yixiao, Sun Jianguang, Jiang Bowen. Research advances in the association of adipokines with metabolic associated fatty liver disease and its associated liver cancer[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 151-158. DOI: 10.12449/JCH250123.
- [21] 王明亮, 丁永芳, 印鑫, 等. 基于肠-肝-肾轴的肝纤维化与肾纤维化研究进展[J]. *药科学报*, 2021, 56(1): 9-20. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0710.
- Wang Mingliang, Ding Yongfang, Yin Xin, et al. Progress in understanding hepatic fibrosis and renal fibrosis based on the gut-liver-kidney axis[J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(1): 9-20. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0710.
- [22] 赵智慧, 张佳宁, 刘怡君, 等. 基于“肝-肾轴”与中药成分探讨糖尿病与高脂血症“异病同治”的作用机制[J]. *中药材*, 2025, 48(5): 1329-1336. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2025.05.042.
- Zhao Zhihui, Zhang Jianing, Liu Yijun, et al. Based on the “liver-kidney axis” and traditional Chinese medicine components, this paper discusses the mechanism of “treating different diseases at the same time” between diabetes and hyperlipidemia[J]. *J Chin Med Mater*, 2025, 48(5): 1329-1336. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2025.05.042.
- [23] 王琴, 魏来. 国内外儿童与成人非酒精性脂肪性肝病诊疗指南的比较与解析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2265-2269. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.001.
- Wang Qin, Wei Lai. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adults in China and foreign countries: Comparison and analysis[J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(12): 2265-2269. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.001.
- [24] 许樟荣. 解读2024版《糖尿病、心肾及代谢性疾病的多学科临床实践指南》(五): 糖尿病患者要重视代谢性脂肪性肝病的筛查与预防[J]. *糖尿病之友*, 2025(5): 30-31.
- Xu Zhangrong. Interpretation of 2024 Edition of Multidisciplinary Clinical Practice Guidelines for Diabetes, Cardiorenal Diseases and Metabolic Diseases (V): Diabetes patients should pay attention to screening and prevention of metabolic fatty liver disease[J]. *Chin J Diabetes Educ*, 2025(5): 30-31.
- [25] 周蒙, 薄涛, 范修德, 等. 代谢相关脂肪性肝病: 全身代谢性紊乱的核心枢纽之一[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(9): 1725-1728. DOI: 10.12449/JCH250902.
- Zhou Meng, Bo Tao, Fan Xiude, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A central hub in systemic metabolic dysregulation[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(9): 1725-1728. DOI: 10.12449/JCH250902.
- [26] 蒋丽娜, 赵景民. 代谢相关脂肪性肝病多器官损伤的病理机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(9): 1729-1736. DOI: 10.12449/JCH250903.
- Jiang Lina, Zhao Jingmin. Pathological mechanism of multi-organ injuries in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(9): 1729-1736. DOI: 10.12449/JCH250903.

收稿日期: 2025-11-26; 录用日期: 2026-03-26

本文编辑: 王莹

引证本文: 王丽苹, 李娅, 任岳波, 等. 代谢相关脂肪性肝病进展与多系统共病的关联机制及整合管理策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(8): 1933-1938.

Wang Liping, Li Ya, Ren Yuebo, et al. Association mechanisms between the progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and multi-system comorbidities and integrated management strategies[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(8): 1933-1938.