

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0366

文章编号 1671-8852(2026)06-0841-14

代谢相关性脂肪性肝病及多组学诊断研究进展

吴婧怡¹ 梁潍炫² 杨子扬² 周继远³

¹汕头大学医学院临床医学系 广东 汕头 515063;

²广州医科大学第一临床医学院 广东 广州 510120;

³广州医科大学附属第二医院消化内科 广东 广州 510145

摘要 代谢相关性脂肪性肝病(MASLD)在全球范围内患病率急剧上升,构成严峻的公共卫生挑战。本文系统综述了从“非酒精性脂肪性肝病”到MASLD的命名演变及其在精准识别病因、指导针对性治疗方面的临床优势。重点围绕MASLD的无创诊断进展,同时展望了多组学整合与人工智能的分析策略,以期提升临床医生和公共卫生相关机构对该疾病新理念与诊断方法的全面认知。

关键词 非酒精性脂肪性肝病;代谢相关性脂肪性肝病;多组学;诊断

中图分类号 R575.5

文献标志码 A

Research progress in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and multi-omics diagnosis

WU Jingyi¹, LIANG Weixuan², YANG Ziyang², ZHOU Jiyuan³

¹Department of Clinical Medicine, Shantou University Medical College, Shantou 515063, Guangdong, China;

²The First Clinical Medical College, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China;

³Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510145, Guangdong, China

Abstract

The global prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has risen sharply, posing a significant public health challenge. This article provides a systematic review of the nomenclature evolution from "non-alcoholic fatty liver disease" to MASLD and its clinical advantages in accurately identifying etiology and guiding targeted treatment. It focuses on advances in non-invasive diagnosis of MASLD, while also exploring analytical strategies such as multi-omics integration and artificial intelligence, with the aim of enhancing comprehensive understanding among clinicians and public health institutions regarding the new concepts and diagnostic approaches for this disease.

Key Words Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Multi-Omics; Diagnosis

代谢相关性脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)患者群体

庞大。研究表明,该类疾病不仅显著增加进展为肝纤维化、肝硬化和肝癌等终末期肝病的风险,还与

课题来源:2023年广东省临床教学基地教学改革研究项目(编号:75)。

作者简介:吴婧怡,女,2005—,主要从事消化疾病研究,E-mail: 23jywu6@stu.edu.cn。

通信作者:周继远, E-mail: jyzhou03@bjmu.edu.cn。

肝外肿瘤、糖尿病和心血管疾病的发生密切相关。因此,对MASLD患者开展早期筛查并及时采取有效干预措施,对于减轻患者疾病负担、改善预后具有重要意义。本文围绕MASLD的命名演变及多组学诊断等热点问题展开综述。

1 MASLD的命名变化

肝病的命名应准确概括疾病的核心特征,反映其病理机制与临床表现^[1]。1986年,SCHAFFNER提出非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的疾病谱,包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[2]。

近年来,随着医疗技术的进步及“精准医疗”理念的深入,NAFLD这一命名因存在概念模糊、易导致诊断偏差等问题,已不能适应临床与科研需求。2023年,美国肝病学会将其更名为代谢相关性脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD),并重新制定了诊断与治疗标准^[3]。本文将系统分析NAFLD命名的局限性,并阐述MASLD命名的临床优势。

使用NAFLD概括以下4点弊端:

(1)病因学层面:NAFLD命名未能凸显代谢紊乱的核心地位,忽略了该疾病合并多种代谢异常的特征。酒精摄入、肥胖等多种因素也同样参与发病。该命名易使医生过度关注酒精排除,忽视代谢及其他因素的影响^[4],致使病因判断偏离核心,增加不良预后风险。

(2)诊断层面:NAFLD依赖排除性诊断,步骤被动且效率低下,无法涵盖脂肪肝病因的多样性,易致漏诊。若患者同时存在代谢异常与过量饮酒,“非酒精性”定义会引发诊断矛盾,因患者可能同时符合两种脂肪肝的诊断标准^[2],给临床决策带来困扰。

(3)治疗层面:NAFLD命名未体现疾病的高度异质性,而不同病因所致脂肪肝对治疗反应存在显著差异,不利于个体化治疗。2024年3月美国食品药品监督管理局(FDA)批准首款用于纤维化性NASH的甲状腺激素受体- β 选择性激动剂,其疗效仍较有限——治疗56周后仅30%患者实现脂肪性肝炎缓解且纤维化未进展,70%患者无效。

(4)肝病管理层面:NAFLD的命名可能造成管理盲区。对于已有酒精性肝病或病毒性肝炎等明确肝病史的患者,若被标注为“NAFLD”,其合并的代谢性肝病问题极易被掩盖^[1]。这种“非此即彼”的诊断思维可能延误对核心驱动因素——代谢紊乱的干预,错过最佳治疗时机。

MASLD的命名拥有3点显著临床优势:

(1)诊断层面:实现从“排除性诊断”向“直接诊断”转变,强调代谢异常在发病中的核心地位,有助于精准识别病因并指导针对性治疗。

(2)治疗层面:新命名推动临床医生全面评估患者代谢状态,实施对因干预。在药物研发中,有助于明确靶点,提升治疗针对性与个体化水平。

(3)医疗人才培养与多学科协作:促进消化科与内分泌科等多学科协作,推动从代谢因素出发,多病因、综合治疗该类肝病的研究与实践。

2 MASLD的诊断方法

肝穿刺活组织检查仍为诊断MASLD的“金标准”^[5],但其存在有创性、成本高、样本多样性导致的误差大等现实问题^[6],不易被患者接受,使其临床应用受限。相比之下,血清学检测作为一种无创性检测方法,因费用低、可重复性强、操作简便及有潜在的广泛可用性^[7],在临床工作中不断被重视与发展。围绕无创评估方法和代谢相关脂肪肝病这两大主题,目前血清模型法主要应用于肝脂肪变性的诊断和分级,以及MASLD的诊断、肝纤维化评估。

目前,许多用于检测脂肪变性的评分方法,包括:SteatoTestTM、脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)、肝脏脂肪指数(hepatic steatosis index, HSI)、脂质蓄积指数(lipid accumulation product, LAP)、NASH指数(the index of NASH, ION)及NAFLD相关肝脏脂肪评分(the NAFLD liver fat score, NAFLD-LFS)。其中,应该注意的是,尽管SteatoTestTM、FLI、NAFLD-LFS、LAP和HSI都单独通过检验,由于其诊断功效的局限性,将这些评分纳入常规临床实践通常仍受到限制,受限原因包括但不限于:患者群体的可变性,以及不同肝活检和影像学方法对其的验证^[7]。因此,与疑似NAFLD、MAFLD、MASLD患者的常规实验室和影像学检查相比,从这些研究中获得的诊断信息仍然存在争议。

2.1 MASLD相关分级

2.1.1 脂肪肝指数(FLI) FLI模型由BEDOGNI等人^[8]于2006年提出,其研究对象为496位被怀疑患有肝脏疾病的病人。在模型建立初期,为了构建早期脂肪肝预测和评估模型,BEDOGNI等运用了多元逐步Logistic回归分析等方法,全面评估了13个可能与脂肪肝相关的参数。最终确定其中4个常见且易获得的参数来诊断FLI。这4个参数分别为:身体质量指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、甘油三酯(triglycerides, TG)和 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)。诊断公式为 $FLI=100/(1+e^{-z})$; $z=0.953\times\ln[TAG (mg\cdot dL^{-1})]+0.139\times BMI (kg\cdot m^{-2})+0.718\times\ln[GGT (U\cdot L^{-1})]+0.053\times WC (cm)-15.745$ 。若FLI小于30,则可以以87%的敏感度排除脂肪肝变性;若FLI大于等于60,则可以以86%的特异性诊断脂肪肝变性^[8]。FLI的计算只需测定4项常用的人体测量学及血生化指标。相比肝脏活检而言,能最大程度地减少受试者的医疗费用和时间,增加其接受度。因此更适合应用于临床实践之中。FLI的准确性及普适性尚需在更大规模的前瞻性研究中加以验证。

2.1.2 肝脏脂肪指数(HSI) HSI模型由LEE等^[9]于2010年提出,其研究对象是10 724名参与医疗检查的韩国人。其中5 362名病人被诊断为NAFLD(MASLD),另外5 362人为年龄与性别都与病患相匹配的对照组。该模型基于3个参数进行计算:天冬氨酸氨基转移/丙氨酸氨基转移酶比值(AST/ALT)、BMI以及是否患有糖尿病(diabetes mellitus, DM)。其计算公式为: $HSI=8\times AST/ALT+BMI(kg\cdot m^{-2})+2$ (若患有DM)+2(若为女性)。受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)为0.81,说明其诊断效能较强。当HSI小于30时,其敏感度为93%;当HSI大于36时,其特异度为92%。

2.1.3 脂质蓄积指数(LAP) LAP由KAHN^[10]于2005年提出,该研究共纳入9 180名成年人,统计加权后代表约1亿美国成年人群。该指数仅使用两个核心参数——腰围(WC)、空腹甘油三酯(TAG),并结合性别进行计算。其公式为:男性-LAP= $[WC(cm)-65]\times TAG (mmol\cdot L^{-1})$;女性-LAP= $[WC(cm)-58]\times TAG (mmol\cdot L^{-1})$ 。LAP旨在反映脂质在体内的异常累积状况,其设计基于生理学

观察:即WC代表躯干脂肪(含内脏脂肪)的堆积,而LAP则体现循环脂质负荷。研究显示,在识别多种心血管风险因素(如血脂异常、尿酸升高及心率增加等)方面,LAP的表现优于传统的BMI。因此,LAP被认为是一个能够更精准评估与脂质过度积累相关心血管风险的有效工具,并在后续研究中显示出在预测代谢性脂肪肝等脂质相关疾病方面的潜力。

2.2 代谢相关性脂肪性肝病的血清学诊断 目前,细胞角蛋白18(cytokeratin-18, CK18)是应用最广泛的血清标志物之一^[11]。CK18是肝细胞骨架中的主要中间丝蛋白,在caspase-3介导的肝细胞凋亡过程中被切割成约30 kU和45 kU的片段,并可通过免疫分析方法检测。其中,30 kU片段(即CK18-M30)能够被特异性抗体识别,可作为细胞凋亡的标志物^[7]。在健康人群中,血清中即存在一定浓度的M30片段;而当肝脏受到病毒、药物、酒精或自身免疫等因素损伤时,肝细胞凋亡加剧,导致血清中M30水平显著升高。M30酶联免疫吸附试验可用于检测caspase-3切割产生的CK18片段,从而反映细胞凋亡程度,这也是脂肪性肝炎的一个重要标志。研究显示,CK18-M30在诊断NASH中的特异性约为82%~87%,敏感度为66%~78%,AUROC为0.82。然而,由于商业化临床试验不足^[12]、个体敏感度有限^[13]、诊断阈值存在较大变异^[14]等原因,其在临床中的广泛应用仍受到限制。

为提高诊断效能,有学者建议将该标志物与其他生命体征参数(如尿酸、sFas、脂联素和抵抗素等)联合使用,以期提升区分NASH与单纯性脂肪变性的敏感性和特异性,加速其临床转化应用。

此外,基于临床和实验室指标构建的多种诊断评估模型也陆续被提出^[7],例如:HAIR(高血压、ALT、胰岛素抵抗)、Palekar评分(年龄、性别、AST、BMI、AST/ALT、透明质酸)、Gholam评分(AST、糖尿病)、oxNASH(13-羟基十八碳二烯酸/亚油酸比值、年龄、BMI和AST)、NAFIC评分(铁蛋白、胰岛素、IV型7S胶原蛋白)以及NashTest(年龄、性别、身高、体质量、甘油三酯、总胆固醇、 $\alpha 2$ -巨球蛋白、载脂蛋白A1、结合珠蛋白、GGT、ALT、AST、总胆红素)等。然而,这些模型大多基于病态肥胖人群开发,缺乏广泛的外部验证,其普遍适用性和诊断准确性均显不足,因此目前尚未进入临床试验阶段。

一项Meta分析^[15]比较了4种用于评估肝纤维

化分期的血清标志物:BARD评分、AST与血小板比值指数(AST to platelet ratio index, APRI)、纤维化-4指数(fibrosis-4 index, FIB-4)以及NAFLD纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS),其AUROC分别为0.76、0.77、0.84和0.84。

当APRI阈值为1.0和1.5时,诊断晚期纤维化的敏感性分别为50.0%和18.3%,特异性分别为84.0%和96.1%;当FIB-4阈值为2.67和3.25时,诊断晚期纤维化的敏感性分别为26.6%和31.8%,特异性分别为96.5%和96.0%;当BARD阈值 ≥ 2 及NFS阈值 ≥ -1.455 时,预测晚期纤维化的特异性分别为61%和70%,敏感性分别为76%和72%。

在上述指标中,FIB-4和NFS诊断进展期纤维化的准确性最高,其中FIB-4因简便、经济,已被推荐作为一线评估工具,可用于识别具有进展期纤维化风险的患者并判断是否需要进一步检查^[7]。

然而,这些模型仍存在一定局限性。首先,FIB-4和NFS诊断严谨性有限,仅适用于初步筛查,阳性结果需通过其他方法进行确认。其次,当前大多数验证研究基于肝病专科诊所人群,其中晚期纤维化患病率远高于普通医疗机构,因此这两项评分在初级医疗环境中的准确性尚需更多验证^[7]。此外,使用FIB-4或NFS时,约30%的患者属于中等风险类别^[16],因其判断疾病等级的数值范围广泛、准确性有限,可能导致本无需转诊的患者被过度转诊至专科进行评估。

针对上述问题,研究者不断探索更为合适的无创生物标志物。TANG等人^[17]采用多变量线性回归方法,分析了3型胶原蛋白(PRO-C3)的N端蛋白肽与肝纤维化组织学分期之间的关联。该研究共纳入851例经肝活检确诊的MASLD患者,结果显示,血清PRO-C3水平随肝纤维化进展逐步升高,且与进展期纤维化显著相关($P<0.001$)。PRO-C3诊断进展期纤维化的效果较好($AUROC=0.797$),并表现出较高的敏感性(81.6%)和阴性预测值(96.2%)。类似的,ZHANG等人^[18]开发并验证了一个名为N3-MASH的血液生物标志物组合,用于无创诊断MASH。该组合包含CXCL10、CK-18 M30和BMI三个参数。在队列研究中,N3-MASH区分MASH与单纯性脂肪肝的能力较高($AUROC=0.823$),且特异性达90.0%,敏感性为62.9%,阴性预测值为88.6%。值得注意的是,其诊断性能在来自亚洲和美洲的三个独立验证队列中仍保持精准,AUROC分别为0.802、0.805和0.823。此外,

N3-MASH还能识别MASH患者的组织学改善,AUROC可达0.857。

以上两种方法在与传统血清学指标的对比下,也表现出一定的优势。将PRO-C3与年龄、血小板及糖尿病等因素结合使用时,其在识别晚期纤维化方面优于APRI、FIB-4及NFS。同时,N3-MASH的性能也优于ALT、AST等传统血清学指标及FIB-4、NFS、BARD等现有无创模型,且不受年龄、性别、糖尿病等非特异性临床参数的影响。

综上所述,无创血清学标志物在肝脂肪变性、MASLD及其纤维化程度评估中显示出广阔的应用前景。该类方法成本低、操作简便、可重复性好,在提升诊断效能的同时减轻了患者痛苦,从而显著提高了接受度和依从性。尽管目前其诊断准确性尚不能完全取代肝活检,这一现实也正推动研究者对其持续优化与改进。

2.3 代谢相关性脂肪性肝病的基因组学诊断 基因组学将单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与肝硬化、肝细胞癌和脂肪肝等肝脏疾病相联系,其中特别针对MASLD,是组学中研究最深刻与广泛的组学技术^[19]。基因组学技术中,鉴于高通量测序成本高昂,目前多采用全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)结合遗传风险评分(genetic risk score, GRS)的方法,以实现MASLD的精准诊断。

GWAS可以寻找与疾病密切相关的SNP来测量常见基因变异。结合GWAS与肝脏活检、影像学、弹性成像技术、肝脏酶成分检测等方法的Meta分析,可以揭示与MASLD相关的脂肪变性、脂肪性肝炎及纤维化的遗传结构,如最近研究发现的17个与腹部肥胖相关的细胞类型特异性基因。同时,可以实现辨别PNPLA3、TM6SF2、GCKR、SERPINA1及MBOAT7等MASLD的风险基因位点的功能^[19]。

GRS与大量具有全基因组意义($P<5\times 10^{-8}$)的SNP结合可以对MASLD进行有效的风险评估与分级。经研究,在获得基于PNPLA3、TM6SF2及HSD17B13的高分GRS的欧洲人群中,他们肝硬化风险增加12倍,肝细胞癌风险增加29倍^[20]。类似的是,与PNPLA3、TM6SF2、MBOAT7、GCKR和HSD13B17相结合的高分GRS更加强调肝脂肪变性对于后续健康问题的影响^[20]。

除了GRS,多基因评分的运用将为人们对于复杂的疾病的诊断带来福音。多基因评分在诊断过

程中可以结合数百个到数千个的 SNP,而不会像 GRS 一样,仅局限于那些达到全基因组显著性的 SNP。SNP 的更大范围捕获可以让多基因评分比 GRS 有对于疾病更准确的预测能力^[21]。有关肝脏疾病的多基因评分仍处于开发阶段,在未来它需要基于不同种族人群的 GWAS 研究,从而进一步确保其普适性与精确度^[19]。

2.4 代谢相关性脂肪性肝病的影像组学诊断 目前,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术及基于超声的评分被认为是诊断 MASLD 最具前景的影像学工具,并已证实有可能利用这些技术来诊断 MASLD^[22]。此外,包括振动控制瞬时弹性成像、计算机断层扫描等技术也显示出一定潜力。下面将围绕上述影像学方法进行综述(见表 1)。

表 1 代谢相关性脂肪性肝病的影像组学诊断方式对比

技术分类	具体方法	核心指标	诊断性能	优势	局限性	应用前景
磁共振成像(MRI)	MRI; 磁共振波谱(MRS)	量化肝脏脂肪含量	可检测极低脂肪变性, AUROC: 0.68~1.0 ^[23-25]	高灵敏度及特异性测量肝脂肪变性的显微变化	价格昂贵; 普及率低; 个体差异明显	肝组织活检以外的无创诊断的标准
	质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)	无创定量评估肝细胞内脂肪比例	灵敏度高于肝活检 ^[27]	无需对比剂; 检查时间短; 检查结果准确	对于不均匀脂肪变性存在评估偏差	拥有被患者广泛接受的巨大潜力 ^[26]
	磁共振弹性成像(MRE)	检测机械波作用下组织形变以量化肝硬度	诊断存在差异显著 AUROC: 0.57~0.93 ^[28-30]	同步评估脂肪变性和纤维化	病理诊断标准不统一; 试验研究方法存在缺陷; 试验样本量普遍偏小	需高质量研究验证其价值
超声(US)	传统超声(US)	回声特征分析	诊断中重度脂肪肝: 灵敏度 84.8%, 特异度 93.6% ^[31]	普及率高; 操作简便; 价格低廉; 患者接受度高	对轻度脂肪变性不敏感, 肥胖患者准确性下降, 受操作者主观判断影响 ^[33]	临床一线筛查工具
振动控制瞬时弹性成像(VCTE)	受控衰减参数(CAP)	量化超声衰减回波, 评估脂肪变性程度	脂肪变性分级, AUROC: 0.79~0.84; 与脂肪变性强相关: $r=0.456(P<0.000\ 1)$ ^[35]	可量化评估脂肪变性程度, 若 $CAP>275\ \text{dB}\cdot\text{m}^{-1}$ 评估预测值优于 MRI-PDFF	受 BMI、代谢综合征等因素综合影响 ^[34]	脂肪变性定量重要工具
	肝脏硬度测量(LSM)	测量声波传播速度, 评估肝纤维化程度	$<8.0\ \text{kPa}$: 排除 F3、F4 ^[34, 37-38] ; $8.0\sim11.9\ \text{kPa}$: 纤维化; $\geq12\ \text{kPa}$: 晚期纤维化 ^[30-40]	读数不受其他组织学成分或探针选择的影响; 高适用性及低失败率	F0~F1 期鉴别困难	纤维化分期重要工具
计算机断层扫描(CT)	传统 CT	比较肝/脾 CT 值, 定性分析脂肪程度	仅识别中重度脂肪变性	设备广泛可用	轻度脂肪变性特异性不足 ^[42] ; 受设备性能影响 ^[43]	逐渐被新技术替代
	定量 CT(QCT), 双能 CT(DECT)	多能级衰减分析, 直接测量脂肪含量	精准识别早期脂肪变性 ^[41]	精准区分组织成分; 减少 X 线参数干扰	临床应用证据不足	替代传统 CT 的潜力技术 ^[41, 44]

2.4.1 MRI 检查

(1) MRI 与磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS) MRI 与 MRS 对低程度肝脂肪变性具有较高的检测灵敏度与特异性,能有效量化治疗中肝脏脂肪的细微变化。例如, KIM 等人^[23]报道 MRS 的最佳 AUROC 可达 1.0, 提示在该研究背景下具备完美的区分能力。BASTATI 等人^[24]使用 gadoxetic acid-enhanced MRI(GA-MRI), 其 AUROC 为 0.85。AMORIM 等人^[25]的结果为 0.68。尽管在少数实验中因存在预设阈值差异等偏倚,

MRI/MRS 仍被视为除肝组织活检这一诊断金标准以外的无创诊断的标准^[26]。

(2) MRI 衍生的磁共振质子密度脂肪分数(MRI-determined proton density fat fraction, MRI-PDFF) MRI-PDFF 可无创、定量评估肝细胞内脂肪比例。有研究表明, 其对肝脂肪变性的检测灵敏度甚至高于肝活检^[27]。

MRI 与 MRS 检查存在价格昂贵、普及率较低、对患者体质要求较高的限制, 相比之下 MRI-PDFF 无需对比剂, 检查时间短, 具有更好的临床接受

潜力^[26]。

(3) 磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE) MRE通过量化组织硬度评估肝纤维化。其在区分NAFLD(MASLD)与单纯性脂肪肝中的诊断性能存在较大差异。例如,CHEN等人^[28]报道MRE的诊断准确性为 $AUROC=0.93$,但其纳入58名患者时未预设诊断阈值而存在潜在偏倚风险。其他MRE研究的 $AUROC$ 介于 $0.57\sim 0.87$,最低值来自IMAJO等^[29]的研究($AUROC=0.57$)。该研究未要求病理诊断包含纤维化,且存在未预设阈值、盲法评估不明而导致的数据偏倚。若改用更严格的NASH CRN标准(NAS评分 ≥ 5),COSTA-SILVA等^[30]报告的MRE最佳 $AUROC$ 为 0.79 ,但同样存在偏倚问题。

尽管部分研究表明MRE对NAFLD(MASLD)有较高诊断潜力,但研究间差异显著,未来需更多高质量研究验证MRE的临床应用价值。

2.4.2 超声 传统超声技术因其普及度高、操作简便、价格低廉及接受度高等优势,成为肝脂肪变性最常用的影像学诊断方法。其特征性表现为包括前场回声增强、后场回声衰减以及肝内管道结构模糊^[31]。脂肪变性的程度可通过“轻、中、重”等级划分或基于传统超声评分的半定量评估。一项纳入34项研究(共2815名受试者)的Meta分析^[31]显示,超声诊断中重度脂肪肝的灵敏度为 84.8% ,特异度为 93.6% 。在专门评估超声参数诊断效能的研究中,肝脏与肾脏回声对比、血管壁清晰度和深部衰减的灵敏度可达 98% 。

然而,超声对肝脂肪变性的检测敏感性与特异性仍显不足,尤其在肥胖人群中。当肝脂肪含量 $\geq 12.5\%$ 时,超声具有较高的检测敏感性,低于该阈值则显著下降^[32],易导致漏诊。此外,其诊断准确性受操作者对肝回声强度的主观判断^[33]及血清转氨酶水平等因素影响。相比计算机断层扫描和磁共振成像,超声在脂肪变性检测的准确性上仍有局限性。

2.4.3 振动控制瞬时弹性成像(vibration-controlled transient elastography, VCTE) VCTE是目前临床应用较为广泛的方法之一,通过测量肝组织中剪切波传播速度与超声衰减,利用肝脏硬度测量(liver stiffness measurement, LSM)与受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)来分别估计肝纤维化和脂肪变性,二者均为预测MASLD预后的重要指标。

(1) 受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP) CAP可量化反映肝脂肪变性程度,可通过振动控制的VCTE设备同步结合LSM测得。最终的CAP值是个体CAP值的中位数,单位为 $\text{dB}\cdot\text{m}^{-1}$ 。

CAP值与多种生理参数均有显著相关性,如性别、年龄、BMI、代谢综合征组分、肝脏硬度等。其数值随代谢综合征的参数个数、BMI、腰围、是否存在糖尿病或高血压、发病原因的增加而显著增加^[34]。

CAP与脂肪变性($r=0.456, P<0.0001$)相关性较强,与纤维化相关性较弱。在一项研究^[35]中,诊断脂肪变性 $>10\%$ 、 $>33\%$ 、 $>66\%$ 的 $AUROC$ 分别为 0.79 ($95\%CI$ 为 $0.75\sim 0.84$)、 0.84 ($95\%CI$ 为 $0.80\sim 0.88$)、 0.84 ($95\%CI$ 为 $0.80\sim 0.88$)。CAP $>275\text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ 时对脂肪变性肝病的诊断性能优于MRI-PDFF^[36]。

(2) 肝脏硬度测量(liver stiffness measurement, LSM) VCTE是评估肝纤维化最常用的影像学方法,通过测量声波在肝组织中的传播速度来估计LSM。若LSM $<8.0\text{ kPa}$ 可较好排除F3~F4期纤维化^[34,37-38];若LSM在 $8.0\sim 11.9\text{ kPa}$ 提示可能与纤维化型MASH有关;若LSM $\geq 12\text{ kPa}$ 则与晚期纤维化的相关^[39-40]。

一项评估CAP和LSM对肝脏的诊断准确性的横断面前瞻性多中心研究发现,LSM在不同纤维化分期(除F0~F1外)间具有显著差异。诊断F4期时,其准确性最高, $AUROC$ 为 0.89 ($95\%CI$ 为 $0.84\sim 0.93$),敏感度为 0.85 ($0.69\sim 0.95$),特异度为 0.79 ($0.74\sim 0.83$);当诊断 $\geq F3$ 时,即LSM $\geq 9.7\text{ kPa}$ 时, $AUROC$ 为 0.80 ($0.75\sim 0.84$)时,相应敏感度为 0.71 ($0.62\sim 0.78$),特异度为 0.75 ($0.69\sim 0.80$);当诊断 $\geq F2$ 时,即LSM $\geq 8.2\text{ kPa}$, $AUROC$ 降至 0.77 ($0.72\sim 0.82$),相应敏感度为 0.71 ($0.64\sim 0.77$),特异度为 0.70 ($0.62\sim 0.77$)。

与FIB-4和NFS相比,LSM对肝硬化的诊断性能通常更优,但NFS对F2的诊断优于FIB-4和NFS^[34]。

已有研究证实VCTE具有较高的临床适用性与较低的操作失败率,且LSM结果稳定,不受组织学成分或探头选择的影响,是辅助MASLD诊断与分期的重要工具。

2.4.4 计算机断层扫描(computed tomography, CT) 传统CT通过比较肝/脾CT值对肝脂肪变性进行半定量评估(分为轻、中、重三度)^[41]。但对轻

度肝脂肪变性缺乏特异性^[42]。且受设备性能影响,难以准确诊断 MASLD^[43]。近年来,定量CT技术逐步应用于临床,提升了诊断准确性。

(1)定量计算机断层扫描(quantitative computed tomography, QCT) 与传统半定量CT相比较,QCT可以直接测量肝脏脂肪含量且可以显著降低X线滤过、kVp、患者体型和脾脏HU值变化等因素导致的测量HU值的影响^[41]。目前,QCT已经被运用于测量小型动物肝脏脂肪含量的试验中^[44],具有良好的临床应用前景。

(2)双能计算机断层扫描(Dual-Energy CT, DECT) DECT利用不同能量水平X射线穿透人体组织,通过测量物质在不同能量下的衰减特性^[41],可更准确地识别和量化组织成分,如脂肪、钙、碘等。在动物及临床实验中均显示出对早期肝脂肪变性的良好识别能力^[41],具备替代传统CT辅助诊断的潜力。

2.5 代谢相关性脂肪性肝病的肠道微生物诊断 肠道微生物群对肝脏具有显著影响,其多样性在维持人体健康中扮演着重要角色。正常情况下,肠道屏障限制了绝大部分微生物及其衍生成分向肝脏的转移;然而在MASLD患者中,肠道菌群失调导致肠上皮屏障受损,大量菌群相关产物通过门静脉易位至肝脏,引发肝脏代谢异常和炎症反应^[45]。与此同时,功能受损的肝脏其生物活性物质的分泌谱也发生相应改变。

研究^[46]显示,肠道微生物 α -多样性的降低意味着脂肪肝程度的升高。MASLD患者普遍存在 α -多样性下降,这不仅妨碍肠道生态系统的恢复,还在疾病进展至肝硬化时更为显著,从而形成推动MASLD恶化的恶性循环。这一微生物组成变化特征,使得肠道菌群成为潜在的无创生物标志物,近年来受到广泛关注。一项综合分析^[47]指出,MASLD患者普遍表现出粪杆菌和阿克曼氏菌丰度降低,而大肠杆菌和普雷沃菌水平升高。

2.5.1 粪杆菌属(*Faecalibacterium*) 粪杆菌是小肠中产生丁酸盐的关键菌群,其丰度下降通常与炎症状态相关,可作为反映人体健康的重要指标^[48]。在MASLD患者中,粪杆菌的含量普遍低于健康人群。研究^[49]表明,肝脏脂肪含量较高的MASLD患者,其粪杆菌水平显著低于肝脏脂肪含量较低者。脂肪变性、脂肪性肝炎等病理表现是MASLD进展中的典型征象。一项大规模研究^[50]在排除肥胖、性别等混杂因素后发现,MASLD患者的粪杆菌含量

仍显著低于非MASLD人群。

目前,粪杆菌改善MASLD的机制仍不明确,已有报道^[51]指出其代谢产物可能含有抗炎成分,并有助于增强细胞黏附功能。最近一项体外实验^[52]表明,粪杆菌能够缓解炎症因子诱导的上皮屏障功能损伤,提示其在维持肠-肝轴稳态中可能发挥保护作用。

2.5.2 嗜胶阿克曼氏菌(*A. muciniphila*) *A. muciniphila*能利用肠上皮表面的黏液蛋白作为碳源、氮源和能量来源^[53],并可产生乙酸和丙酸等短链脂肪酸。该菌被认为是一种具有潜力的“下一代有益微生物”,在代谢性疾病的防治中表现出良好前景。近期研究^[54]表明,*A. muciniphila*可增强肠-肝轴线粒体氧化功能与胆汁酸代谢,减轻肠道中氧化应激所诱导的细胞凋亡,并促进肠道微生物群落的重构。这些代谢改善同时伴随肠道向肝脏输送的L-天冬氨酸水平升高。在体外实验和小鼠模型中,补充L-天冬氨酸也表现出类似的有益代谢作用,并有效缓解MASLD^[55]。

多项小鼠实验证实,*A. muciniphila*对肝脂肪变性和肝损伤具有改善效应。值得注意的是,即使在停止施用该菌后较长时间内,肥胖模型小鼠体内仍可维持较高的菌群丰度,其抗MASLD效应亦得以持续^[56]。以上结果表明,*A. muciniphila*的抗MASLD活性可能与促进脂质氧化及调节L-天冬氨酸代谢有关,进而改善肠-肝轴功能,为该疾病的临床干预提供了新的思路。

2.5.3 埃希氏菌属(*Escherichia*) *Escherichia*属于变形菌门,其主要致病机制之一为激活脂肪肝患者体内的脂多糖^[57]。该菌过度增殖会增强肠道通透性,提高脂多糖水平,从而易诱发肠道炎症与肝脏损伤。在MASLD患者中,大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)的丰度显著高于健康人群。

动物实验^[57]表明,*E. coli*可促进肝窦内皮细胞向间质细胞转化,并通过激活鞭毛蛋白介导的信号通路,推动MASLD的疾病进展。近期研究^[58]通过全基因组测序鉴定出*E. coli* NF73-1是促进MASLD发展的关键菌株。该菌株易位至肝脏后可诱导M1型巨噬细胞大量聚集,最终破坏肝脏脂质代谢稳态。因此,针对*E. coli*或其鞭毛蛋白的干预策略,可能成为未来治疗MASLD的潜在方向。

2.5.4 普雷沃菌属(*Prevotella*) *Prevotella*通常被视为一种潜在的有益菌属,其能够降解多糖并产生短链脂肪酸,有助于维持葡萄糖稳态^[59]。然而,

也有研究表明某些 *Prevotella* 菌株可能具有致病性,并与多种慢性炎症性疾病相关。

在 NAFLD(MASLD)患者肠道菌群研究中,*Prevotella* 的丰度变化结果并不一致。在一项研究中 NAFLD 患儿的 *Prevotella* 丰度较高;而一项针对成人的研究则报道患者该菌属丰度较低^[60]。另有研究将 MASLD 患者的肝纤维化程度按以下标准分级:F0=无纤维化,F1=肝窦周或门静脉周围纤维化,F2=窦周及门静脉周围纤维化,F3=桥接纤维化,F4=肝硬化^[61]。综合分析表明,与 F0/F1 期患者相比,F $\geq$ 2 期纤维化患者的 *Prevotella* 丰度显著降低。

鉴于目前研究结果尚缺乏一致性,未来仍需开展更多研究以明确 *Prevotella* 在 MASLD 发生与发展中的具体作用及变化规律。

2.6 代谢相关性脂肪性肝病的蛋白质组学诊断 蛋白质组学通过系统解析翻译后修饰及蛋白质间相互作用,有效弥补了基因组学等技术的局限^[62]。以电泳和质谱为核心的技术体系日益完善^[63],推动精准医学朝着单样本、高通量的分析范式发展^[64]。血浆蛋白质组整合了肝脏特异性分泌蛋白及肝外组织被动释放的蛋白片段,其中肝源蛋白的丰度变化可灵敏反映肝脏病理生理状态;加之静脉采血微创、标准化的特点,使其具备优异的临床适用性^[65],成为理想的疾病动态监测窗口。基于 MASLD 患者与健康人群间显著的蛋白质表达差异^[66],该技术已成为发掘无创诊断标志物、阐明病理机制及识别治疗靶点的重要工具。

2.6.1 MASLD 诊断 BELL 等人^[67]采用无标记定量蛋白质组学技术对 85 例受试者(69 例 MASLD 患者及 16 例肥胖对照)的血清样本进行分析,共发现存在 229 种差异蛋白。其中纤维蛋白原 β 链(fibrinogen beta chain,FGB)、副氧自由基酶 1(paraoxonase 1,PON1)、凝血酶原片段(prothrombin fragment 2,F2)、视黄醇结合蛋白 4(retinol binding protein 4,RBP4)、转胶蛋白 2(transgelin 2,TAGLN2)、补体成分 C7(complement C7,C7)、血清淀粉样蛋白 P 成分(amyloid P component,Serum,APCS)、Lumican(LUM)、胰岛素样生长因子结合蛋白酸不稳定性亚基(insulin like growth factor binding protein acid labile subunit,IGFALS)和 CD5 抗原样蛋白(CD5 antigen like,CD5L)等蛋白表现出重要变化。由 FGB、RBP4、APCS、LUM、TAGLN2 和 CD5L 构成的六蛋白组合在区分 MASLD 亚型时准

确率达 76%(AUROC=0.83~0.91);由 C7、IGFALS 和 TAGLN2 构成的三蛋白组合鉴别非纤维化与晚期纤维化 MASLD 的 AUROC 达 0.91;F2 与 PON1 可完全区分对照组与全部 MASLD 类型(AUROC=1.0)。

LIU 等人^[68]整合基因组与蛋白质组数据,在 2 941 个血浆蛋白中识别出 929 个与 MASLD 相关(占 31.6%),其中 17 个可能直接参与疾病发生。此外,通过多组学联合分析,新发现 CD33、乙醛酸羟基丙酮酸还原酶、血红素加氧酶 2 和分泌粒蛋白 III 四个新型潜在 MASLD 蛋白/遗传靶标。

STIGLUND 等人^[69]聚焦炎症相关蛋白,发现 13 种血清蛋白可区分 NASH 与单纯脂肪变性,涉及白细胞介素和非经典 NF- κ B 信号通路,有助于识别特定 NASH 亚群。

另一项涵盖 443 453 名欧洲受试者的大规模研究^[70]显示,基于弹性网络回归构建了代谢组与蛋白质组的分类模型,仅用蛋白质组区分酒精相关肝病与 MASLD 的 AUROC 高达 0.96;基于 10 种蛋白质的简化模型 AUROC 也达 0.93,显著优于代谢组(AUROC=0.86),凸显了蛋白质组学在区分脂肪肝亚型中的卓越潜力。

2.6.2 MASLD 纤维化分期 COREY 等人^[71]采用基于适配体的蛋白质检测与质谱联用技术结合广义线性模型-逻辑回归分析,对肥胖组和 NAFLD(MASLD)组样本进行了定量分析。结果显示,具有凝血酶原基序 2 的 ADAMTS 样蛋白 2 能够准确区分 NASH 患者中的轻度纤维化(F0~F1 期,AUROC=0.83)与显著纤维化(F2~F4 期,AUROC=0.86)。LUO 等人^[72]基于 SOMAscan 蛋白质组学平台鉴定出 97 个纤维化相关差异蛋白,构建的四蛋白组合模型(血清淀粉样蛋白 P、纤维蛋白原、嗅动素、性激素结合球蛋白)区分 F0~F1 与 F2~F4 期纤维化的 AUROC 为 0.74;十二蛋白组合区分 F0~F2 与 F3~F4 期纤维化的 AUROC 达 0.83。SAKANE 等人^[73]在血清细胞外囊泡中发现的 Fibulin-3 与肝纤维化进展高度相关,可作为预测肝脏相关事件的潜在标志物。BLOMDAHL 等人^[74]采用“发现+验证”模式,确立由血管紧张素转换酶 2、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 构成的组合模型在区分低期(F0~F1)与显著纤维化(F2~F4)方面具有良好的应用潜力。

目前,开发适用于常规临床的 MASLD 及晚期纤维化无创分级方法仍是重要需求。蛋白质组学

凭借其可量化多蛋白定量、新靶标挖掘及动态监测能力,正推动 MASLD 诊疗向精准化发展。但仍面临生物复杂性解析不足、技术标准化缺失^[75]、人群覆盖率有限^[76]等问题,需进一步发展以实现从“替代标志物”向“金标准级无创诊断”的跨越。

2.7 代谢相关性脂肪性肝病的代谢组学诊断

2.7.1 甘油三酯(triacylglycerols, TAG) 脂质组学作为代谢组学的关键分支,通过优化脂质提取与检测技术,有助于揭示 MASLD 的病理机制。脂质异常积聚是 MASLD 的核心病理特征之一。表现为患者血浆及肝组织中 TAG 水平显著升高^[77]。TAG 的升高实质是肝脏对脂质超载的适应性反应,旨在将活性脂质转化为相对惰性的 TAG 储存于脂滴,减轻脂毒性损伤。在 MASLD 发生初期,多个脂质代谢关键酶协同促进肝脏 TAG 异常沉积,包括 ATP 柠檬酸裂解酶、乙酰辅酶 A、丙二酰辅酶 A、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1、二酰甘油酰基转移酶 2(diacylglycerol O-acyltransferase 2, DGAT2)等,导致肝内脂质大量堆积^[77-82]。

目前,以 TAG 合成末端酶 DGAT2 的治疗策略已进入临床转化阶段,Ⅱ期临床试验中显示,其抑制剂可显著降低 MASLD 患者肝脏脂质含量,并使 $\geq 30\%$ 的患者肝脂滴减少^[83],表明其有望缓解肝脂肪变性,为疾病逆转提供新方向。

此外,由 NOUREDIN 等人^[84]于 2024 年开发了代谢组学-晚期脂肪性肝炎纤维化评分(metabolomics - advanced steatohepatitis fibrosis score, MASEF),该模型通过整合 12 种特定脂质分子(包括 2 种甘油三酯、5 种甘油磷脂胆碱、1 种胆固醇酯、1 种神经酰胺和 3 种鞘磷脂)与 BMI、天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶,诊断“高危 MASH”(即 MASH 伴 NAFLD 活动度评分 ≥ 4 且显著纤维化 $\geq F2$)的 AUROC 达 0.79,与依赖 VCTE 的 FibroScan-AST(FAST)评分相当,且作为纯血清学检测更具临床普及潜力。

JUNG 等人^[85]发现肥胖和非肥胖的 MASLD 患者具有不同的脂质代谢紊乱模式,并据此构建了群体特异的诊断模型。非肥胖模型基于三种中链 TAG(TAG 46:1, 48:1, 50:1)及两种饱和鞘磷脂(SM d32:0, d38:0);肥胖模型则整合了 3 种 DAG(DAG 34:1, 40:7, 40:8)、3 种 TAG(TAG 46:1, 48:1, 50:2)以及一种饱和鞘磷脂(SM d36:0),二者在区分单纯脂肪肝与 NASH 的效能分别可达 AUROC=0.813 及 AUROC=0.812。这两个模型

不仅展现了良好的诊断潜力,更深刻揭示了肥胖与非肥胖 MASLD 存在不同的脂质代谢紊乱机制:非肥胖型可能与鞘脂介导的脂毒性及炎症关系更密切,而肥胖型则更显著地表现为复杂的甘油酯代谢失调。这为开发特异性的无创诊断工具提供了重要的分子基础。

2.7.2 胆汁酸(bile acids, BAs) 初级胆汁酸在肝脏合成后进入肠道,经菌群降解、脱氧等代谢过程转化为多种次级胆汁酸^[86]。BAs 在调节葡萄糖、脂质和能量代谢中起关键作用,而胰岛素抵抗和肝脏脂肪酸过量摄取所致代谢紊乱是 MASLD 的重要诱因,因此 BAs 与 MASLD 的发生和发展密切相关^[87]。

代谢组学研究显示, MASLD 患者血液和粪便中 BAs 水平及组成发生显著改变,并与疾病严重程度相关^[88-89]。此外, MASH 患者中可观察到反映胆汁酸合成的标志物 C4 及关键合成酶 CYP7A1 表达上升,同时血清 FGF19 水平降低^[89]。FGF19 作为肠-肝信号轴的核心介质,负责将肠道胆汁酸信号反馈至肝脏以调控合成,维持胆汁酸稳态。上述变化提示 MASLD 患者存在胆汁酸生成增多、FXR-FGF19 反馈通路失调和肠道胆汁酸代谢异常。

多项研究致力于探索循环胆汁酸作为 MASLD 无创诊断标志物的潜力。例如,LEGREY 等人^[90]发现,特定的次级胆汁酸代谢物(如酮-脱氧胆酸和 7-酮-石胆酸)与 MASH、肝细胞气球样变及晚期纤维化的风险呈极强关联,展现出卓越的诊断前景。然而,另一项专门在肥胖受试者中进行的研究却报道,未发现血浆胆汁酸改变与胰岛素抵抗或 MASH 存在任何相关性。这种明显的矛盾凸显了该领域的复杂性,可能源于研究人群、检测方法及分析靶点的异质性。因此,未来需要在前瞻性、多中心的大队列中采用标准化的检测方案,以明确特定胆汁酸谱的临床适用性及其边界条件。

2.7.3 氨基酸 支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAA)由缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)和异亮氨酸(Ile)组成,在调节肝脏胰岛素信号、糖代谢和抑制癌变中具有重要作用。LAKE 等人^[91]的一项人体组织研究发现,随着 NAFLD 向 NASH 进展,Leu、Ile、Val 分别升高至正常值的 127%、139% 和 147%,且通常肝脏中不表达的 BCAA 分解关键酶——支链氨基酸转氨酶,在 NASH 肝组织中表达上调,提示 BCAA 代谢增强可能与肝脏应激相关。

SHEN 等人^[92]进一步发现,氨基酸转运体

SLC7A11 在 MASLD 肝组织中高表达且与疾病严重程度呈正相关。其功能异常通过干扰半胱氨酸与丝氨酸代谢,诱发铁死亡,从而推动疾病进展。值得注意的是,血清丝氨酸/谷氨酸在多个 MASLD 小鼠模型中显著降低,临床分析也证实患者血清丝氨酸水平显著降低,而谷氨酸水平则升高,表明该比值可作为潜在无创标志物,为基于氨基酸代谢谱的诊断与预后评估提供了新方向。

2.8 代谢相关性脂肪性肝病的多组学诊断
MASLD 的进展受年龄、遗传背景、性别、种族、饮食、胆汁酸代谢及胰岛素抵抗等多种因素影响^[93],单一组学难以全面揭示 MASLD 的复杂机制。整合基因组、表观组、转录组、蛋白组和代谢组等多维数据,已成为实现精准分诊的关键策略。

DING 等人^[94]通过收集患者肝组织、血液及尿液样本,整合基因组学、蛋白质组学、磷酸化修饰组学、脂质组学与代谢组学数据,将 NAFLD (MASLD)划分为三种分子亚型(mS I ~mS III),并构建了含 78 种血清分子和 5 种尿液分子的无创诊断组合。其中,mS I 以 CYP1A2/CYP3A4 高表达为特征,mS II 与脂质堆积及炎症标志物升高相关,易进展为肝硬化,mS III 则具有较高的肝细胞癌风险。

人工智能(artificial intelligence, AI)已被应用于包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学在内的组学数据,致力于早期诊断、生物标志物发现以及疾病进展和生存预测。ATA-BAKI-PASDAR 等人^[95]构建了融合基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学以及临床参数的无创预测工具($AUROC=0.84$),显著优于仅依赖临床参数的模型($AUROC=0.82$)。CHIAPPINI 等人^[96]利用肝活检和脂质分析开发了一种基于 32 种脂质特征的随机树模型,可以准确区分 NASH 与非酒精性脂肪肝($AUROC=1.0$)。此外,若单独使用 NAFLD 纤维化评分以区分 F0~F2 及 F3~F4 纤维化阶段, $AUROC$ 仅为 0.87。当通过 GMLVQ (generalized matrix learning vector quantization)模型整合代谢组学数据时, $AUROC$ 可大幅提高至 0.99。

综上,精准医学依赖于每个患者的多方位数据。通过分析遗传、蛋白质组、代谢组学等多组学数据,将有利于识别疾病生物标志物并制定个性化的治疗策略。传统“一刀切”的疾病诊断模型虽有一定程度的普适性,但面对不同的患者,在此基础

上的微调仍无法满足患者的个性化诊断和风险评估。融合多组学与 AI 分析,不仅深化了对疾病分子机制的理解,也为实现早期精准诊断、风险评估及个体化治疗提供了新途径。

3 结语与展望

非酒精性脂肪肝到代谢相关性脂肪肝的命名变化,是一次基于疾病精准概念的更新。命名的更新为临床医生的临床技能提出了更高的要求,同时也促进了脂肪肝疾病的精准化临床管理。此外,科学技术的蓬勃发展极大促进了对于脂肪肝疾病的精准诊断。

如今,我们可以秉持多组学并行的诊断思路,结合血清模型、基因组学、影像组学、肠道菌群、蛋白质组学、代谢组学等多个角度进行综合分析,从而加强对代谢相关性脂肪肝疾病的精准管理。随着人工智能的不断发展,多组学技术的持续进步,我们有望在代谢相关性脂肪肝疾病的精准化诊断与治疗方面取得显著进展。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] DUFOUR J F. Time to Abandon NASH? [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):9-10.
- [2] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的研究现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(7):999-1001.
FAN J G. Research advances in non-alcoholic fatty liver disease: A review of current status and prospect [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2015, 31(7):999-1001.
- [3] RINELLA M E, LAZARUS J V, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *Ann Hepatol*, 2024, 29(1):101133.
- [4] ESLAM M, GEORGE J. Two years on, a perspective on MAFLD[J]. *eGastroenterology*, 2023, 1(2): e100019.
- [5] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL - EASD - EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1388-1402.

- [6] 桑潮,梁丹丹,谢国祥,等.非酒精性脂肪性肝病血清学无创诊断的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(1):112-117.
SANG C, LIANG D D, XIE G X, et al. Progress in serological noninvasive diagnostic methods for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2021, 41(1):112-117.
- [7] CASTERA L, FRIEDRICH-RUST M, LOOMBA R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1264-1281. e1264.
- [8] BEDOGNI G, BELLENTANI S, MIGLIOLI L, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population[J]. BMC Gastroenterol, 2006, 6:33.
- [9] LEE J H, KIM D, KIM H J, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(7): 503-508.
- [10] KAHN H S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: A population-based comparison[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2005, 5:26.
- [11] PIMENTEL C F, JIANG Z G, OTSUBO T, et al. Poor inter-test reliability between CK18 Kits as a biomarker of NASH[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(3): 905-912.
- [12] YOUNOSSI Z M, LOOMBA R, ANSTEE Q M, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis[J]. Hepatology, 2018, 68(1):349-360.
- [13] CUSI K, CHANG Z, HARRISON S, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2014, 60(1):167-174.
- [14] VILAR-GOMEZ E, CHALASANI N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers[J]. J Hepatol, 2018, 68(2):305-315.
- [15] XIAO G, ZHU S, XIAO X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. Hepatology, 2017, 66(5):1486-1501.
- [16] ALEXANDER M, LOOMIS A K, FAIRBURN-BEECH J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Med, 2018, 16(1):130.
- [17] TANG L J, MA H L, ESLAM M, et al. Among simple non-invasive scores, Pro-C3 and ADAPT best exclude advanced fibrosis in Asian patients with MAFLD[J]. Metabolism, 2022, 128:154958.
- [18] ZHANG X, ZHENG M H, LIU D, et al. A blood-based biomarker panel for non-invasive diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. Cell Metab, 2025, 37(1):59-68. e53.
- [19] THIELE M, VILLESSEN I F, NIU L, et al. Opportunities and barriers in omics-based biomarker discovery for steatotic liver diseases[J]. J Hepatol, 2024, 81(2): 345-359.
- [20] GELLERT - KRISTENSEN H, RICHARDSON T G, DAVEY SMITH G, et al. Combined effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 variants on risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the general population[J]. Hepatology, 2020, 72(3):845-856.
- [21] CHOI S W, MAK T S, O'REILLY P F. Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses[J]. Nat Protoc, 2020, 15(9):2759-2772.
- [22] CATHCART J, BARRETT R, BOWNESS J S, et al. Accuracy of non-invasive imaging techniques for the diagnosis of MASH in patients with MASLD: A systematic review[J]. Liver Int, 2025, 45(4):e16127.
- [23] KIM T H, JUN H Y, KIM K J, et al. Hepatic alanine differentiates nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in humans and mice: A proton MR spectroscopy study with long echo time[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(5):1298-1310.
- [24] BASTATI N, FEIER D, WIBMER A, et al. Noninvasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A proof-of-concept study[J]. Radiology, 2014, 271(3):739-747.
- [25] AMORIM V B, PARENTE D B, PAIVA F F, et al. Can gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging be used to avoid liver biopsy in patients with nonalcoholic fatty liver disease?[J]. World J Hepatol, 2020, 12(9):661-671.
- [26] NOUREDDIN M, KHOYILAR C, PALMER S L. MRI, CT scan, and ultrasound in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(4):351-352.
- [27] NOUREDDIN M, LAM J, PETERSON M R, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials[J]. Hepatology, 2013, 58(6):1930-1940.
- [28] CHEN J, TALWALKAR J A, YIN M, et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography[J]. Radiology, 2011, 259(3):749-756.
- [29] IMAJO K, TETLOW L, DENNIS A, et al. Quantitative multiparametric magnetic resonance imaging can aid non-alcoholic steatohepatitis diagnosis in a Japanese cohort[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(7):

- 609-623.
- [30] COSTA-SILVA L, FEROLLA S M, LIMA A S, et al. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 98:82-89.
 - [31] HERNAEZ R, LAZO M, BONEKAMP S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3):1082-1090.
 - [32] BRIL F, ORTIZ-LOPEZ C, LOMONACO R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9):2139-2146.
 - [33] KAYLAN K B, PAUL S. NAFLD no more: A review of current guidelines in the diagnosis and evaluation of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *Curr Diab Rep*, 2024, 25(1):5.
 - [34] EDDOWES P J, SASSO M, ALLISON M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1717-1730.
 - [35] DE LÉDINGHEN V, VERGNIOL J, CAPDEPONT M, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5 323 examinations[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):1026-1031.
 - [36] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3):659-689.
 - [37] MIELE L, DE MICHELE T, MARRONE G, et al. Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(4):e397-e402.
 - [38] MÓZES F E, LEE J A, SELVARAJ E A, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: An individual patient data meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(5):1006-1019.
 - [39] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5):1797-1835.
 - [40] SIDDIQUI M S, VUPPALANCHI R, VAN NATTA M L, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1):156-163. e152.
 - [41] HU N, YANG G, TANG M, et al. CT-based methods for assessment of metabolic dysfunction associated with fatty liver disease[J]. *Eur Radiol Exp*, 2023, 7(1):72.
 - [42] PICKHARDT P J, PARK S H, HAHN L, et al. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: Implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(5):1075-1082.
 - [43] CROPP R J, SESLIJA P, TSO D, et al. Scanner and kVp dependence of measured CT numbers in the ACR CT phantom[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2013, 14(6):4417.
 - [44] NAGY T R, JOHNSON M S. Measurement of body and liver fat in small animals using peripheral quantitative computed tomography[J]. *Int J Body Compos Res*, 2004, 1(4):155-160.
 - [45] 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.
 - [46] STANISLAWSKI M A, LOZUPONE C A, WAGNER B D, et al. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: The EPOCH study[J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(2):219-227.
 - [47] LI F, YE J, SHAO C, et al. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):22.
 - [48] LONG Q, LUO F, LI B, et al. Gut microbiota and metabolic biomarkers in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(3):e0310.
 - [49] MUNUKKA E, PEKKALA S, WIKLUND P, et al. Gut-adipose tissue axis in hepatic fat accumulation in humans[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1):132-138.
 - [50] IINO C, ENDO T, MIKAMI K, et al. Significant decrease in Faecalibacterium among gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: A large BMI- and sex-matched population study[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6):748-756.
 - [51] XU J, LIANG R, ZHANG W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression [J]. *J Diabetes*, 2020, 12(3):224-236.
 - [52] MOHEBALI N, EKAT K, KREIKEMEYER B, et al. Barrier protection and recovery effects of Gut commensal bacteria on differentiated intestinal epithelial cells *in vitro*[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2251.
 - [53] ZHAI Q, FENG S, ARJAN N, et al. A next generation probiotic, Akkermansia muciniphila[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(19):3227-3236.
 - [54] RAO Y, KUANG Z, LI C, et al. Gut Akkermansia muciniphila ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by regulating the metabolism of

- L*-aspartate via gut-liver axis[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-19.
- [55] NISHIYAMA M, OHTAKE N, KANEKO A, et al. Increase of *akkermansia muciniphila* by a diet containing Japanese Traditional Medicine *bofutsushosan* in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3):839.
- [56] FEI N, BRUNEAU A, ZHANG X, et al. Endotoxin producers overgrowing in human Gut microbiota as the causative agents for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *mBio*, 2020, 11(1):e03263-19.
- [57] BRUMFIELD K D, HUQ A, COLWELL R R, et al. Microbial resolution of whole genome shotgun and 16S amplicon metagenomic sequencing using publicly available NEON data[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0228899.
- [58] ZHANG Y, JIANG W, XU J, et al. *E. coli* NF73-1 isolated from nash patients aggravates NAFLD in mice by translocating into the liver and stimulating m1 polarization[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 535940.
- [59] KOVATCHEVA - DATCHARY P, NILSSON A, AKRAMI R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *prevotella*[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 971-982.
- [60] TETT A, PASOLLI E, MASETTI G, et al. *Prevotella* diversity, niches and interactions with the human host[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(9):585-599.
- [61] BOURSIER J, MUELLER O, BARRET M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 764-775.
- [62] GEROLD G, BRUENING J, PIETSCHMANN T. Decoding protein networks during virus entry by quantitative proteomics[J]. *Virus Res*, 2016, 218:25-39.
- [63] LARBI N B, JEFFERIES C. 2D-DIGE: Comparative proteomics of cellular signalling pathways[J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 517:105-132.
- [64] HANASH S. Disease proteomics[J]. *Nature*, 2003, 422(6928):226-232.
- [65] UHLÉN M, FAGERBERG L, HALLSTRÖM B M, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220):1260419.
- [66] CASTILLO-CASTRO C, MARTAGÓN-ROSADO A J, ORTIZ-LOPEZ R, et al. Promising diagnostic biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: From clinical proteomics to microbiome[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(11): 1494 - 1511.
- [67] BELL L N, THEODORAKIS J L, VUPPALANCHI R, et al. Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):111-120.
- [68] LIU J, HU S, CHEN L, et al. Profiling the genome and proteome of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease identifies potential therapeutic targets [J]. *medRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.11.30.23299247.
- [69] STIGLUND N, HAGSTRÖM H, STÅL P, et al. Dysregulated peripheral proteome reveals NASH-specific signatures identifying patient subgroups with distinct liver biology[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1186097.
- [70] LIU J, XIAO S, HU S, et al. Dissecting metabolic dysfunction- and alcohol-associated liver disease (Met-ALD) using proteomic and metabolomic profiles[J]. *J Hepatol*, 2025 83(5):1035-1045.
- [71] COREY K E, PITTS R, LAI M, et al. ADAMTSL2 protein and a soluble biomarker signature identify at-risk non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis in adults with NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1):25-33.
- [72] LUO Y, WADHAWAN S, GREENFIELD A, et al. SOMAscan proteomics identifies serum biomarkers associated with liver fibrosis in patients with NASH[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(5):760-773.
- [73] SAKANE S, HIKITA H, SHIRAI K, et al. Proteomic analysis of serum extracellular vesicles reveals Fibulin - 3 as a new marker predicting liver - related events in MASLD[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(6): e0448.
- [74] BLOMDAHL J, ÅBERG M, FRIDÉN M, et al. Proteomic signatures for fibrosis in MASLD: A biopsy - proven dual - cohort study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2025, 60(6):597-605.
- [75] KATZ D H, ROBBINS J M, DENG S, et al. Proteomic profiling platforms head to head: Leveraging genetics and clinical traits to compare aptamer- and antibody - based methods[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(33): eabm5164.
- [76] GOVAERE O, HASOON M, ALEXANDER L, et al. A proteo-transcriptomic map of non-alcoholic fatty liver disease signatures[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(4): 572-578.
- [77] BRUNT E M, JANNEY C G, DI BISCEGLIE A M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(9):2467-2474.
- [78] BUTERA E, TERMITE F, ESPOSTO G, et al. Exploring the role of bempedoic acid in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: Actual evidence and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 6938.
- [79] PÉREZ-DÍAZ A J, NÚÑEZ-SÁNCHEZ M, RAMOS

- MOLINA B. Revisiting liver metabolism through acetyl-CoA carboxylase inhibition[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(7):563-565.
- [80] PARLATI L, R  GNIER M, GUILLOU H, et al. New targets for NAFLD[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(6): 100346.
- [81] WANG W, KONG Y, WANG X, et al. Identification of novel SCD1 inhibitor alleviates nonalcoholic fatty liver disease: Critical role of liver-adipose axis[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):268.
- [82] LONGO M, PAOLINI E, DI BENEDETTO P, et al. DGAT1 and DGAT2 inhibitors for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) management: Benefits for their single or combined application[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16):9074.
- [83] LOOMBA R, MORGAN E, WATTS L, et al. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(9):829-838.
- [84] NOUREDDIN M, TRUONG E, MAYO R, et al. Serum identification of at-risk MASH: The metabolomics-advanced steatohepatitis fibrosis score (MASEF) [J]. *Hepatology*, 2024, 79(1):135-148.
- [85] JUNG Y, LEE M K, PURI P, et al. Circulating lipidomic alterations in obese and non-obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(10):1603-1614.
- [86] CHEN J, THOMSEN M, VITETTA L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2713-2720.
- [87] ARAB J P, KARPEN S J, DAWSON P A, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1):350-362.
- [88] PURI P, DAITA K, JOYCE A, et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):534-548.
- [89] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. *Gut*, 2018, 67(10):1881-1891.
- [90] LEGRY V, FRANCQUE S, HAAS J T, et al. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH, in obese subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(10):3783-3794.
- [91] LAKE A D, NOVAK P, SHIPKOVA P, et al. Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(3):603-615.
- [92] SHEN J, XIE E, SHEN S, et al. Essentiality of SLC7A11-mediated nonessential amino acids in MASLD[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69(23): 3700-3716.
- [93] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1999-2014. e1991.
- [94] DING J, LIU H, ZHANG X, et al. Integrative multiomic analysis identifies distinct molecular subtypes of NAFLD in a Chinese population[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(772):eadh9940.
- [95] ATABAKI-PASDAR N, OHLSSON M, VI  NELA A, et al. Predicting and elucidating the etiology of fatty liver disease: A machine learning modeling and validation study in the IMI DIRECT cohorts[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(6):e1003149.
- [96] CHIAPPINI F, COILLY A, KADAR H, et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46658.
- [97] BACIU C, XU C, ALIM M, et al. Artificial intelligence applied to omics data in liver diseases: Enhancing clinical predictions[J]. *Front Artif Intell*, 2022, 5: 1050439.

(2025-04-13 收稿)

编辑 孙孝云