

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260423

不同临床表型代谢相关脂肪性肝病的发病机制及中西医结合治疗策略

赵文霞^{1,2,3}, 高磊⁴, 陈欣菊¹, 郑媛媛¹, 刘素彤^{1,2,3}, 张丽慧^{1,2,3}, 赵晴^{1,2,3}, 赵晨露^{1,2,3}

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000

2 河南省中医科学院全国名中医赵文霞研究所, 郑州 450000

3 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450000

4 广州中医药大学基础医学院, 广州 510006

通信作者: 高磊, raygaolei@smu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9030-390X); 赵文霞, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-0592-3504)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种病因复杂的慢性代谢性肝病。不同临床表型如肥胖、高脂血症、2型糖尿病、绝经后以及慢性乙型肝炎在MAFLD发生发展中的作用机制各异,导致该病在临床进程及预后方面存在高度异质性。本文旨在系统总结肥胖、高脂血症、2型糖尿病、绝经后、慢性乙型肝炎等5种不同临床表型MAFLD的发病机制及临床特征,并据此阐述相应的个体化中西医诊疗方案,以期为临床实践提供参考并提高临床诊疗水平。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 肥胖症; 高脂血症; 糖尿病, 2型; 绝经后期; 乙型肝炎, 慢性

基金项目: 国家自然科学基金项目(82205086); 全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号); 国家科技重大专项自主项目(2018ZX1030502)

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with different clinical phenotypes: Pathogenesis and strategies for integrated traditional Chinese and Western medicine treatment

ZHAO Wenxia^{1,2,3}, GAO Lei⁴, CHEN Xinju¹, ZHENG Yuanyuan¹, LIU Sutong^{1,2,3}, ZHANG Lihui^{1,2,3}, ZHAO Qing^{1,2,3}, ZHAO Chenlu^{1,2,3}

1. Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Research Institute of National Famous Traditional Chinese Medicine Expert Zhao Wenxia, Henan Academy of Chinese Medicine Sciences, Zhengzhou 450000, China; 3. Henan Province Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450000, China; 4. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Corresponding authors: GAO Lei, raygaolei@smu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9030-390X); ZHAO Wenxia, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-0592-3504)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic metabolic liver disorder with complex etiologies. Different clinical phenotypes of MAFLD (such as obesity, hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, the postmenopausal state, and chronic hepatitis B) have different mechanisms of action in the development and progression of MAFLD, leading to high heterogeneity in its clinical progression and prognosis. This article systematically reviews the pathogeneses and clinical features of the above five clinical phenotypes of MAFLD and elaborates on the corresponding individualized diagnosis and treatment regimens integrating traditional Chinese medicine and Western medicine, in order to provide a reference for clinical practice and improve clinical diagnosis and treatment.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Obesity; Hyperlipidemias; Diabetes Mellitus, Type 2; Postmenopause; Hepatitis B, Chronic

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82205086); National Famous Traditional Chinese Medicine Inheritance Studio Construction Project (National Medical Affairs Office, Renjiaohan [2022] No.245); Independent Project of National Science and Technology Major Project (2018ZX1030502)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 是 2020 年提出的新概念, 已逐渐代替非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 一词, 是指在 NAFLD 肝脂肪变性 $\geq 5\%$ 的基础上, 合并以下 3 项条件之一: 超重/肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢功能障碍, 强调代谢功能调节障碍为诊断的前提^[1]。近年来, MAFLD 的发病率呈显著上升趋势, 且在雌激素缺乏的绝经后女性、慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者中表现出较高的共病率。上述致病因素既可单独致病, 又可以共病存在, 形成复杂的病理生理网络。不同临床表型的发病机制存在显著差异, 导致 MAFLD 在疾病进展及预后方面呈现出明显的异质性。因此, 明确不同临床表型疾病演进的特殊性, 实施分因施治及个体化治疗策略, 对于提高治疗效果、改善患者长期预后具有重要意义。本文旨在深入剖析肥胖、高脂血症、T2DM、女性绝经后及 CHB 等不同临床表型 MAFLD 的独特疾病进程与预后特征, 并在此基础上探讨基于不同临床表型及个体特征的个体化诊疗管理策略, 以期提高临床治疗效果。

1 不同临床表型 MAFLD 发病机制的特殊性

MAFLD 患者群体具有高度异质性, 不同临床表型不仅影响疾病的发生, 更深刻影响疾病的自然史。遗传因素在 MAFLD 发病中发挥重要作用, 全基因组关联研究已识别出多个与肝脂肪变性和纤维化相关的基因位点, 如含 patatin 样磷脂酶结构域蛋白 3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, PNPLA3)、跨膜 6 超家族成员 2 等, 这些遗传变异可独立于肥胖或胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 直接影响肝细胞脂质代谢与储存功能。此外, 肠-肝轴功能紊乱是 MAFLD 发病的另一核心机制, 突出表现为肠道菌群失调 (如厚壁菌门/拟杆菌门比例升高、产短链脂肪酸菌减少)、肠道屏障完整性受损以及胆汁酸代谢异常^[2]。在肥胖、高脂血症、T2DM、绝经后及 CHB 等不同临床表型 MAFLD 中, 上述机制基础上又呈现出各自独特的病理生理进程。

1.1 肥胖 肥胖被世界卫生组织定义为异常或过量脂肪积累, 可诱导慢性炎症及 IR, 加重 MAFLD。超重或肥胖通过体重指数 (body mass index, BMI) 进行划分, 我国肥胖的定义标准为 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ^[3]。肥胖是 MAFLD 最常见的危险因素, 其肝脏脂肪含量通常与 BMI 和内脏脂肪面积高度相关, 以肥胖为主要驱动的 MAFLD 的始动环节是脂肪组织功能障碍触发的慢性炎症状态^[4]。在肥胖状态下, 功能失调的脂肪组织释放过量游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 入血并进入肝脏, 成为肝脏合成甘油三酯 (triacylglycerol, TG) 的主要原料, 直接导致肝脏脂肪沉积。病理学上以显著的大泡性脂肪变为主, 伴随早期窦周纤维化表现。脂肪组织发生免疫细胞浸润和细胞组成改变, 抗炎因子脂联素减少, 促炎因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和趋化因子增多, 共同作用于肝脏, 加剧 MAFLD 进程^[5]。脂肪组织释放的炎症因子和 FFA 可干扰胰岛素信号通路, 引发全身性的 IR, 内脏脂肪每增加 1 个标准差, IR 发生的可能性增加 80%^[6]。IR 还会抑制脂肪细胞吸收脂质的能力, 导致循环中的 FFA 水平进一步增加, 加重肝脏脂质沉积。遗传学提示, 肥胖相关 MAFLD 与 PNPLA3 rs738409 等位基因携带率显著相关, 肥胖患者的肠道菌群结构改变尤为突出, 表现为特定产短链脂肪酸菌 (如普拉梭菌) 减少, 肠道屏障功能受损, 内毒素易位增加, 从而通过肠-肝轴加剧肝脏炎症与 IR^[7]。

1.2 高脂血症 高脂血症增加脂毒性和脂质沉积, 促进 MAFLD 发生。高脂血症以循环中 TG、FFA 水平升高为突出特征, 作为 MAFLD 的重要致病因素, 二者协同促进肝脏损伤及代谢紊乱。FFA 摄取和合成异常、脂蛋白代谢紊乱是高脂血症型 MAFLD 的典型病理变化。过量 FFA 摄取会导致肝脏脂肪酸过度积累, 肝细胞呈现大泡性与小泡性混合脂肪变, 肝窦内氧化型低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 沉积明显, 加重肝细胞脂质负荷及脂毒性^[8-9]。TG 在肝细胞内的过度合成与蓄积, 是脂毒性作用的关键下游表现, 该过程受固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein, SREBP)、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 等合成

相关酶的调控。相关研究显示,抑制SREBP以减少脂质合成可有效减轻肝脏脂肪变性^[10]。肝细胞内TG蓄积可间接影响脂蛋白代谢,导致LDL产生增加;LDL在氧化应激条件下可激活库普弗细胞及单核巨噬细胞释放促炎因子,加重肝脏炎症及脂质沉积^[11]。

1.3 T2DM T2DM时严重的IR扰乱脂肪稳态,推动MAFLD进展。T2DM的特征是IR和胰腺 β 细胞功能障碍,导致胰岛素靶器官如肝脏对胰岛素的敏感性下降,T2DM合并MAFLD涉及更严重的IR、代偿性高胰岛素血症和脂肪细胞因子谱的严重失调^[12]。IR通过增加肝脏从头脂肪生成和降低脂肪组织抑制脂解的能力,影响机体代谢稳态。肝脏脂肪变性可能不如合并肥胖、高脂血症显著,但常持续存在,是T2DM患者发生肝脂肪变性的始动环节。高血糖直接导致肝脏对葡萄糖的高摄取,进入肝脏的葡萄糖除用于糖酵解外,多余部分以糖原形式储存在细胞内或作为从头脂肪生成的原料。糖类通过调控碳水化合物反应结合元素蛋白和SREBP1c促进脂肪生成、增加脂肪变性并降低肝胰岛素敏感性,从而加剧MAFLD^[13]。此外,T2DM患者肠道菌群多样性下降、肠黏膜通透性显著增加,内毒素入肝加重肝内炎症与IR,形成代谢与肠道微生态共病的恶性循环^[14]。

1.4 绝经 绝经后雌激素缺乏,降低胰岛素敏感性,加速MAFLD进程。绝经后MAFLD的发病机制主要与雌激素缺乏密切相关,雌激素通过抑制炎症、改善线粒体功能、缓解IR等途径减缓慢性肝病进展。研究显示,绝经后MAFLD的遗传易感性与雌激素代谢相关基因(如细胞色素P450 1A1)多态性有关,可影响局部雌激素水平与活性^[15]。肝脏表达雌激素受体 α 与 β ,雌激素通过与雌激素受体 α 结合,下调FASN、SREBP等脂肪生成相关蛋白的表达,从而保护肝脏免受脂肪堆积^[16]。绝经前女性的脂肪组织优先皮下储存,雌激素可增强胰岛素敏感性;绝经后,雌激素水平急剧下降,脂肪生成增多并重新分布,胰岛素敏感性下降,炎症水平升高,可见门静脉周围纤维组织增生^[17]。因此,绝经是女性发生MAFLD的重要独立危险因素。

1.5 CHB 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染损伤免疫应答、增加脂毒性,促进MAFLD发展。CHB与MAFLD共存时涉及病毒因素与宿主代谢因素的多层面交互作用,包括脂肪酸摄取、免疫应答和炎症反应等方面。HBV X蛋白可上调脂肪酸转运蛋白2的表达,促进肝细胞对FFA的摄取^[18],同时激活SREBP和过氧化物酶体增值物激活受体 γ ,增强FASN表达以驱动脂肪生

成^[19]。MAFLD合并CHB患者的免疫应答受到深刻影响,滤泡细胞毒性T细胞表现出一系列功能缺陷,抗病毒效应严重受损,且滤泡细胞毒性T细胞表现出脂质氧化及氧化应激增强,形成“病毒持续存在-代谢紊乱-免疫衰竭”的恶性循环^[20]。HBV X蛋白还可激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白炎症小体,促进白细胞介素 1β 等促炎因子的释放,进一步加剧肝脏炎症、IR及脂肪变性。与单纯代谢性MAFLD相比,HBV相关MAFLD的脂肪变程度可能较轻,但兼有HBV感染导致的典型汇管区炎症,总体炎症活动度及桥接纤维化发生率显著升高^[21]。

2 不同表型MAFLD的临床特征

5种不同临床表型MAFLD的发病机制存在特殊性,导致其临床特征呈现差异。此外,MAFLD不仅局限于肝脏,其代谢紊乱还会影响心脑血管、肾脏等肝外器官,从而导致异质性的临床结局。

2.1 肥胖合并MAFLD与代谢综合征 肥胖合并MAFLD患者常伴有显著的内脏性肥胖,而内脏脂肪与更高的脂溶速率、更严重的IR密切相关,从而促进MAFLD的发展和进展^[22]。在高BMI及腹型肥胖患者中,代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)和显著肝纤维化的患病率更高。肥胖型MAFLD是代谢综合征的肝脏表现,与高血压、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征及某些癌症风险增加密切相关^[14]。一项纳入11个队列研究、390 348例个体的荟萃分析结果显示,MAFLD患者发生高血压的风险增加约1.7倍^[23]。另一项大样本回顾性分析结果表明,MAFLD患者发生心肌梗死、脑卒中等事件的风险较无MAFLD患者高64%^[24]。一项真实世界研究结果显示,33万例MAFLD患者在5.3年的中位随访期间,有1 351例患者被诊断为睡眠呼吸暂停综合征,其中脂肪肝指数 >31.0 患者的发生率为0.8%^[25]。

2.2 高脂血症合并MAFLD与心脑血管疾病 高脂血症合并MAFLD表现出显著的高TG血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症,此亚型与心脑血管疾病的风险关联尤为密切^[26]。高脂血症本身可通过脂毒性直接诱导肝细胞损伤和凋亡,肝脏脂肪浸润通常与循环TG水平相关。MAFLD患者的全身性炎症状态可导致颈动脉内膜中层厚度增加、加剧动脉粥样硬化性血脂异常,包括血清TG升高、高密度脂蛋白胆固醇降低,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)风险进一步增加^[27]。近期一项荟萃分析显示,MAFLD患者冠状动脉疾病的患病

率为44.6%,中度至重度脂肪变患者中的冠心病患病率更高^[28]。高TG和低高密度脂蛋白胆固醇血症是CVD明确的独立危险因素,因此,管理血脂异常对于降低此类患者的CVD风险至关重要。

2.3 T2DM合并MAFLD大血管及微血管并发症增加 据统计,全球T2DM患者中MAFLD的患病率估计超过55%,预计37%的T2DM患者合并MASH,T2DM型MAFLD隐匿性较强,多数患者早期无症状,直到代谢障碍严重时才被诊断,此类患者因肝脏和肝外并发症而死亡的概率更高^[29]。现有研究表明,胰岛素敏感性的改善与非酒精性脂肪性肝炎和肝纤维化的组织学改善呈正相关,T2DM是MAFLD进展为MASH、显著肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的最强独立危险因素,且与NAFLD患者的整体死亡率和肝脏相关结局呈正相关^[30]。T2DM与MAFLD协同作用,可显著增加大血管和微血管并发症(如糖尿病肾病)的发生率。一项调查研究结果显示,MAFLD显著增加了糖尿病肾病、糖尿病足和肢体麻木的患病率,且合并肝纤维化的MAFLD患者发生上述并发症的风险升高超过3倍^[31]。

2.4 绝经后MAFLD并发心脑血管疾病及骨质疏松风险增加 女性绝经后MAFLD因雌激素缺乏面临独特的代谢与骨骼健康挑战,雌激素对脂肪分布、胰岛素敏感性和脂质代谢具有保护作用,绝经后,女性脂肪分布从皮下型向内脏型转变,IR加剧。研究表明,雌激素缺乏持续时间越长,MAFLD纤维化风险越高,绝经年龄及早发绝经与纤维化程度显著相关^[32]。绝经后状态本身是心脑血管疾病和骨质疏松症的风险因素,MAFLD的存在进一步叠加了患病风险^[33]。

2.5 CHB合并MAFLD肝纤维化风险升高 HBV感染通过影响代谢途径加速肝脏脂肪沉积,而代谢异常也可能影响HBV的活动性。CHB合并MAFLD的肝脏组织学兼具两种疾病的特点,与单纯CHB相比,MAFLD与CHB患者晚期肝纤维化风险升高独立相关,从而加速疾病的进展^[34]。临床观察发现,NAFLD合并CHB患者在口服抗病毒药物治疗期间,HBV清除率与NAFLD呈负相关,且NAFLD增加了HBV低病毒血症的发病率^[35]。关于其对HCC风险的影响,目前研究结论尚不一致。一项回顾性队列研究表明,MAFLD可增加HCC发生风险,并与肝脏相关临床事件相关^[36]。但也有研究在纳入4 084例未接受治疗的HBV e抗原阴性CHB患者的临床观察中发现,合并MAFLD的患者HBV表面抗原血清清除率和血

清转换率较高^[37]。此外,此类患者同时面临病毒相关和代谢相关的双重肝外风险。

3 MAFLD个体化治疗实践

3.1 MAFLD基础预防措施 改变不良生活方式和行为习惯是MAFLD防治的基石,科学饮食与运动应协同实施。饮食干预方面,建议采用低热量平衡饮食,每日总热量摄入减少500~1 000 kcal;低热量饮食、间歇性禁食、生酮饮食等饮食方法均被证实可有效降低内脏脂肪含量,改善MAFLD^[38]。运动干预方面,推荐选择低强度、长时间的有氧运动,如慢跑、游泳、中快速步行和骑自行车等,规律的中等强度运动(即每周至少5次,每周总计150 min,或每周活动量增加>60 min)可以预防或改善MAFLD;此外,每周进行2~3次轻或中度阻力性肌肉运动(如举哑铃、俯卧撑),以增加骨骼肌质量^[39]。

3.2 MAFLD个体化中西医结合治疗策略

鉴于MAFLD病因和病程的异质性,分因论治是必然方向。个体化治疗方案的制订需综合考虑不同临床表型(如肥胖、高脂血症和T2DM)、疾病阶段(单纯脂肪变、MASH和肝纤维化程度)与合并症。中医学虽无“脂肪肝”之病名,但根据其临床表现可归属于“肝癖”“胁痛”等范畴,其病因与久坐少动、饮食不节、嗜食肥甘厚味和情志因素相关,基本病机为肝、脾和肾失调,导致痰、湿和浊内生,夹热夹瘀。不同病因所致MAFLD病机各异,中医治疗也有所侧重。个体化中西医结合治疗目标包括改善代谢紊乱、延缓或逆转肝纤维化、预防肝硬化失代偿和HCC,并降低肝外并发症和病死率。

3.2.1 肥胖合并MAFLD:减重是关键策略 对于肥胖型MAFLD患者,应强调在基础饮食预防措施的基础上增加运动干预。在MASH患者中,减重≥总体重的5%可减少肝脂肪变,减重≥7%可实现MAFLD的缓解,减重≥10%可减轻或稳定肝纤维化^[40]。对于基于4因子纤维化指数>1.3且携带高危遗传基因型(如PNPLA3变异)的肥胖患者,其肝纤维化风险极高,应设定更严格的减重目标^[14]。目前临床应用的减肥药品如奥利司他等对减重有所帮助。一项临床对照研究表明,短期使用奥利司他可显著改善腰围、BMI、TG以及肝酶水平,并对肝纤维化评分产生良好影响^[41]。肥胖合并MAFLD因过食肥甘厚腻、多卧少动所致,病机核心为脾失健运、痰湿内生,阻于肝络而成肝癖,其中脾虚为本,痰湿为标,治以健脾益气、祛痰化湿。一项采用健脾化痰祛湿方治疗MAFLD的多中心随机对照研究发现,中药组可显著改

善 MAFLD 患者的 BMI、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、TG、总胆固醇、肝脏瞬时弹性硬度检测受控衰减参数 (controlled attenuation parameter, CAP) 以及中医临床症状^[42]。另有研究表明, 苓苘方能有效降低肥胖型 MAFLD 患者的血清 TG 及低密度脂蛋白胆固醇水平, 减轻 CAP 值等级, 显著提高低密度脂蛋白胆固醇复常率、CAP 改善率, 从而有效减少肝脏脂肪沉积^[43]。

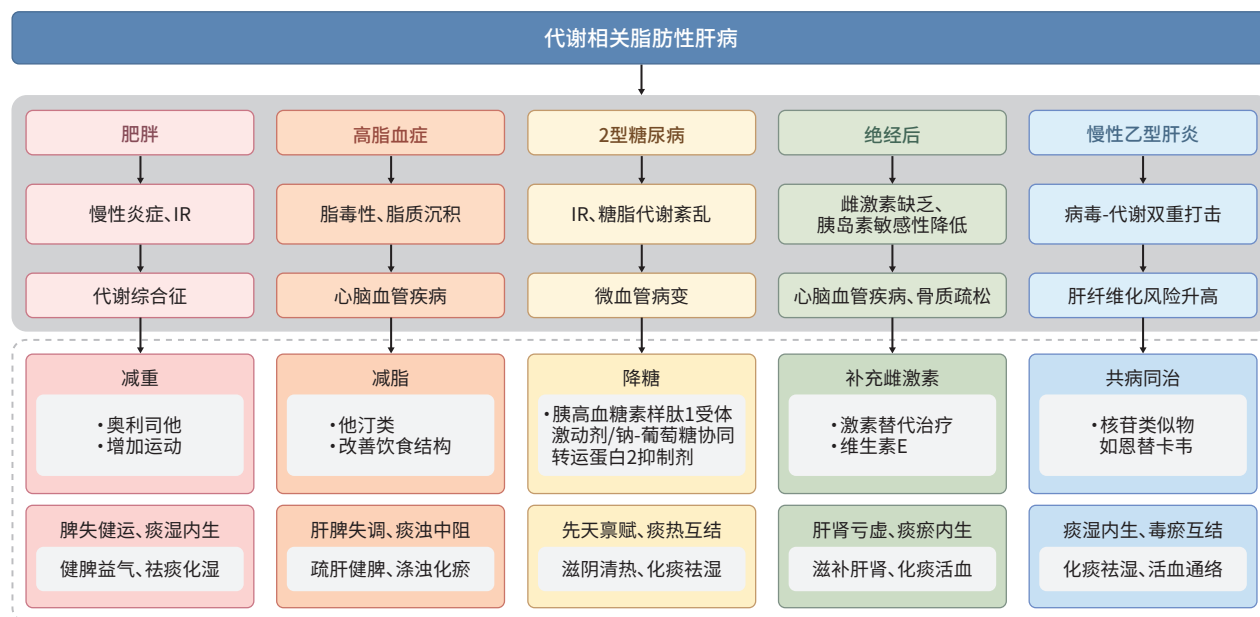
3.2.2 高脂血症合并 MAFLD: 降脂为根本措施 他汀类药物被推荐用于 MAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎患者。临床研究发现, 在转氨酶升高的受试者中, 他汀类药物不仅能减少肝脂合成、降低动脉粥样硬化性 CVD 风险, 长期使用还能降低 HCC 风险和延缓肝纤维化进展^[44]。高脂血症型 MAFLD 需特别注重饮食质量, 随机对照试验显示, 调整脂肪、碳水化合物和蛋白质摄入比例, 严格限制添加糖和精制碳水化合物, 增加膳食纤维和优质蛋白, 可以有效降低 TG 水平^[45]。高脂血症合并 MAFLD 因长期嗜食膏粱厚味之品, 壅滞中焦, 阻碍气机, 肝失疏泄, 脾运失司, 痰浊阻滞中焦, 损伤肝络发为肝癖。肝脾失调, 痰浊中阻是高脂血症型 MAFLD 的关键病机, 治以疏肝健脾、涤浊化痰活血。临床研究观察到, 涤浊化痰方联合穴位埋线治疗 24 周后的总有效率为 85.71%, 高于对照组的 62.16%, MAFLD 患者血脂相关指标 (TG、总胆固醇) 明显改善, BMI、腰围、体重、CAP 值、丙氨酸氨基转移酶和 γ -谷氨酰转移酶水平明显降低^[46]。

3.2.3 T2DM 合并 MAFLD: 降血糖、改善 IR 并重 控制血糖、减轻 IR 对于 T2DM 型 MAFLD 的治疗至关重要, 应优先选择兼具降糖、明确心肾获益且能改善肝脏脂肪沉积的药物, 如胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等。胰高血糖素样肽 1 受体激动剂如司美格鲁肽、替尔泊肽等, 兼具强效降糖、减重效果, 是目前 T2DM 合并 MAFLD/MASH 的首选药物之一, 可显著改善肝脏脂肪含量和炎症^[47]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂如恩格列净、达格列净, 通过尿糖排泄降糖减重、改善肝脂肪变^[48]。一项前瞻性研究显示, T2DM 合并 MAFLD 的患者接受恩格列净治疗 6 个月后, CAP 值从 (282.07 ± 47.29) dB/m 显著下降至 (263.07 ± 49.93) dB/m, 体重亦明显减轻^[49]。T2DM 与先天禀赋、过食甘甜相关, 或是先天禀赋不足, 或是过食肥甘, 脾胃运化无力, 糖脂不化, 痰浊壅滞, 日久化热, 痰热互结, 痹阻肝络, 治以滋阴清热、化痰祛湿。临床研究观察到, 补肾健脾方联合二甲双胍治疗 T2DM 型 MAFLD 患者的临床疗效优于单纯二甲双胍治疗, 空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹胰

岛素及 IR 指数显著降低, 患者临床症状减轻, 中医证候疗效提高, 肝功能酶学指标降低, MAFLD 得以缓解^[50]。

3.2.4 绝经后 MAFLD: 补充雌激素、抗氧化为干预举措 绝经后 MAFLD 需综合管理绝经相关症状和代谢异常, 对于有激素替代疗法 (hormone replacement therapy, HRT) 适应证且无禁忌证的女性, HRT 对肝脏和代谢具有潜在益处。一项纳入 368 例绝经后女性的回顾性临床研究显示, 接受 12 个月的经皮 HRT 治疗组的 NAFLD 患病率从 24% 降至 17.3%, 而口服组则从 25.3% 升至 29.4%^[51]。调查数据显示, 接受 HRT 的绝经后女性患 NAFLD 的风险显著低于未接受 HRT 的绝经后女性, 然而, HRT 是否能降低绝经后女性的 MASH 和纤维化风险仍有待进一步验证^[32]。维生素 E 具有抗氧化、抗炎和抗凋亡作用, 一项多中心临床研究中, 配合 300 mg 维生素 E 治疗 MAFLD 后, 患者肝酶和肝脏脂质沉积显著改善, 随访时肝功能仍持续下降^[52]。女性绝经后合并 MAFLD 的关键病机在于肝肾亏虚, 绝经后肾气不足, 而肝肾同源, 水不涵木, 导致肝疏泄失常, 水湿凝聚为痰, 日久成瘀, 致痰、瘀、虚阻滞, 发为肝癖, 治以滋补肝肾、化痰活血。绝经后 MAFLD 患者的临床随机对照研究表明, 丹荷六味地黄汤组 MAFLD 患者的雌激素水平由治疗前的 (18.74 ± 8.90) pg/mL 升高至 (26.68 ± 5.59) pg/mL, BMI、腰围减少, 肝功能、血脂相关指标均较对照组降低, 且患者的心理状态得到改善^[53]。

3.2.5 CHB 合并 MAFLD: 抗病毒、综合调脂共病同治 CHB 合并 MAFLD 对肝脏造成双重打击, 必须实施规范的抗病毒治疗以抑制 HBV 复制, 同时积极管理代谢危险因素, 以全面延缓肝病进展^[54]。核苷 (酸) 类似物被广泛用于 CHB 的抗病毒治疗, 在此基础上应合理管理体重、控制饮食及加强运动。一项真实世界研究显示, CHB 合并 NAFLD 的患者在接受 96 周恩替卡韦治疗期间, 与单纯 CHB 患者相比, 肝脂质沉积增加, HBV 表面抗原、HBV DNA 下降速度减慢, 长期抗病毒效果降低^[55]。CHB 合并 MAFLD 系疫毒感染, 肝失疏泄, 气滞血瘀, 加之饮食不节, 痰湿内生, 毒、瘀、痰互结于肝络, 形成肝癖, 治以化痰祛湿、活血通络。随机对照研究发现, 化痰祛湿活血方、消脂护肝胶囊联合恩替卡韦治疗, 可使 CHB 合并 NAFLD 患者的血清 FFA 由治疗前 (0.83 ± 0.23) mmol/L 显著下降至 (0.51 ± 0.19) mmol/L, HBV DNA 水平由治疗前的 6.92 ± 1.45 降低至 1.76 ± 1.92 , 肝功能亦明显改善, 提示中医联合抗病毒治疗可增强恩替卡韦疗效并改善肝脏脂肪变性^[56] (图 1)。



注:IR,胰岛素抵抗。

图1 代谢相关脂肪性肝病不同临床表型的发病机制及中西医结合治疗

Figure 1 Pathogenesis and integrated traditional Chinese and western medicine treatment of different clinical phenotypes of MAFLD

4 展望

MAFLD是一种高度异质性的疾病,其临床表型、病理环节及发病机制的多样性决定了疾病临床进程和结局的差异性,同时也给疾病的临床诊疗和管理带来了挑战。基于不同表型MAFLD实施个体化治疗的精准管理策略,包括针对核心代谢紊乱的干预、肝纤维化的监测以及肝外并发症的预防,将有助于改善MAFLD患者的长期预后。未来研究需从基础机制探索与临床实践验证两个层面协同推进:在基础层面,需深入解析不同临床亚型发生发展中的独特分子通路;在临床层面,则需建立能够精准反映不同亚型的评估工具与分层管理体系。在这一过程中,中医药的多靶点、多途径和多环节的独特优势,对深入研究不同临床表型的MAFLD具有重要价值。通过构建多维度、整合式的研究策略,有望实现对MAFLD患者的精准分层和干预措施的完全个体化,从而有效应对这一全球性疾病。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 赵文霞负责拟定写作思路并撰写论文;高磊、陈欣菊负责设计论文框架;郑媛媛负责整理资料;刘素彤、张丽慧、赵晴、赵晨露负责文献检索与整理。

参考文献:

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [2] DEY P. The emerging phenotype of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: What's different?[J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1693123. DOI: 10.3389/fendo.2025.1693123.
- [3] ZENG Q, LI NS, PAN XF, et al. Clinical management and treatment of obesity in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(6): 393-405. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00047-4.
- [4] THEOFILIS P, VORDONI A, NAKAS N, et al. Endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Life, 2022, 12(5): 718. DOI: 10.3390/life12050718.
- [5] GAO D, BING C, GRIFFITHS HR. Disrupted adipokine secretion and inflammatory responses in human adipocyte hypertrophy[J]. Adipocyte, 2025, 14(1): 2485927. DOI: 10.1080/21623945.2025.2485927.
- [6] JIN X, QIU TT, LI L, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(6): 2403-2424. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.01.012.
- [7] SATO S, IINO C, SASADA T, et al. A 4-year cohort study of the effects of *PNPLA3 rs738409* genotypes on liver fat and fibrosis and gut microbiota in a non-fatty liver population[J]. Environ Health Prev Med, 2025, 30: 17. DOI: 10.1265/ehpm.24-00365.
- [8] GENG YN, FABER KN, de MEIJER VE, et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease?[J]. Hepatol Int, 2021, 15(1): 21-35. DOI: 10.1007/s12072-020-10121-2.
- [9] CHENG ST, YANG D, LI QJ, et al. Ameliorative effect of puerarin on non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in mice and its mechanism[J]. J Jilin Univ (Med Ed), 2026, 52(1): 44-55. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20260106.
- [10] GAO G, ZHAO J, DING J, et al. Alisol B regulates AMPK/mTOR/SREBPs

- via directly targeting VDAC1 to alleviate hyperlipidemia[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155313. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155313.
- [11] SHENG W, JI G, ZHANG L. Role of macrophage scavenger receptor MSR1 in the progression of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1050984. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1050984.
- [12] MOHIUDDIN MS, NEHA NT, MAHIR JUK, et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease and type 2 diabetes: Pathophysiological links, epidemiological trends, and clinical implications[J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1669478. DOI: 10.3389/fendo.2025.1669478.
- [13] TANASE DM, GOSAV EM, COSTEA CF, et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196.
- [14] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive summary[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(11): 2375-2392. DOI: 10.1007/s00125-024-06196-3.
- [15] WU YK, XIE J, TAO Q, et al. Benzopyrene aggravates nonalcoholic liver fatty diseases in female mice via the AHR/ER α axis[J]. *Curr Mol Med*, 2025, 25(9): 1191-1201. DOI: 10.2174/0115665240338923241219152329.
- [16] ZUO QY, PARK NH, LEE JK, et al. Navigating nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Exploring the roles of estrogens, pharmacological and medical interventions, and life style[J]. *Steroids*, 2024, 203: 109330. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109330.
- [17] DONG JW, DENNIS KMJH, VENKATAKRISHNAN R, et al. The impact of estrogen deficiency on liver metabolism: Implications for hormone replacement therapy[J]. *Endocr Rev*, 2025, 46(6): 790-809. DOI: 10.1210/endrev/bnaf018.
- [18] LU Y, YANG XY, KUANG Q, et al. HBx induced upregulation of FATP2 promotes the development of hepatic lipid accumulation[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 430(1): 113721. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113721.
- [19] TONG X, WAN YW, YIN SX, et al. Comprehensive analysis of chronic hepatitis B concurrent with non-alcoholic fatty liver disease: A proteomics report based on clinical liver samples[J]. *Clin Proteomics*, 2025, 22(1): 19. DOI: 10.1186/s12014-024-09523-3.
- [20] JIANG DX, WU XY, CHEN C, et al. Follicular cytotoxic T cells is dysfunctional in chronic hepatitis B patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(3): 167646. DOI: 10.1016/j.bbadis.2024.167646.
- [21] LI JZ, YE LH, WANG DH, et al. The identify role and molecular mechanism of the MALAT1/hsa-mir-20b-5p/TXNIP axis in liver inflammation caused by CHB in patients with chronic HBV infection complicated with NAFLD[J]. *Virus Res*, 2021, 298: 198405. DOI: 10.1016/j.virusres.2021.198405.
- [22] SUN HX, FANG D, WANG HD, et al. The association between visceral adipocyte hypertrophy and NAFLD in subjects with different degrees of adiposity[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(1): 215-224. DOI: 10.1007/s12072-022-10409-5.
- [23] CIARDULLO S, GRASSI G, MANCIA G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(4): 365-371. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002299.
- [24] KASPER P, MARTIN A, LANG S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(7): 921-937. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7.
- [25] SHENG W, JI G, ZHANG L. Management of non-alcoholic fatty liver disease patients with sleep apnea syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(43): 6099-6108. DOI: 10.3748/wjg.v28.i43.6099.
- [26] MONTEMEZZO M, ALTURKI A, STAHLSCHEIDT F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: Big brothers in patients with acute coronary syndrome[J]. *Sci World J*, 2020, 2020: 8489238. DOI: 10.1155/2020/8489238.
- [27] CHIRIAC S, STANCIU C, GIRLEANU I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: The heart of the matter[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 6696857. DOI: 10.1155/2021/6696857.
- [28] TOH JZK, PAN XH, TAY PWL, et al. A meta-analysis on the global prevalence, risk factors and screening of coronary heart disease in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(11): 2462-2473.e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.021.
- [29] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [30] FERGUSON D, FINCK BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8): 484-495. DOI: 10.1038/s41574-021-00507-z.
- [31] SUN WX, LIU DC, YANG T, et al. Increased risk of vascular complications in patients with type 2 diabetes and fatty liver disease[J]. *BMC Endocr Disord*, 2024, 24(1): 235. DOI: 10.1186/s12902-024-01766-3.
- [32] POLYZOS SA, GOULIS DG. Menopause and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Maturitas*, 2024, 186: 108024. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108024.
- [33] GIANOS E, KARALIS DG, GABALLA D, et al. Managing cardiometabolic risk factors across a woman's lifespan: A lipidologist's perspective[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(3): 423-430. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.03.005.
- [34] FOUAD Y, ALBORAIE M, SHIHA G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(Suppl 2): 827-833. DOI: 10.1007/s12072-024-10704-3.
- [35] ZHANG SY, ZHANG XX, JIN HM, et al. Adverse effect of nonalcoholic fatty liver disease on the therapeutic response in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(1): 67-75. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00066.
- [36] van KLEEF LA, CHOI HSJ, BROUWER WP, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(5): 100350. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100350.
- [37] HUANG SC, SU TH, TSENG TC, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease facilitates hepatitis B surface antigen seroclearance and seroconversion[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(3): 581-590.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.09.040.
- [38] LINDQVIST C, HOLMER M, HAGSTRÖM H, et al. Macronutrient composition and its effect on body composition changes during weight loss therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *Nutrition*, 2023, 110: 111982. DOI: 10.1016/j.nut.2023.111982.
- [39] NI WJ, GENG N, BAI X, et al. An excerpt of EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in 2024[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1567-1574. DOI: 10.12449/JCH240810.
倪文婧, 耿楠, 白雪, 等. 《2024年欧洲肝病学会/欧洲糖尿病学会/欧洲肥胖症学会临床实践指南: 代谢相关脂肪性肝病的管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1567-1574. DOI: 10.12449/JCH240810.
- [40] YOUNOSSI ZM, COREY KE, LIM JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 912-918. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.051.
- [41] ESMAIL VAW, MOHAMMED MO, AL-NIMER MSM. Short-term orlistat therapy improves fatty infiltration indices and liver fibrosis scores in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2021, 22(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.12.005.
- [42] WANG SY, SHANG DF, ZHAO CL, et al. Clinical observation on the

- treatment of hyperlipidemia nonalcoholic steatohepatitis by Jianpi Huatan Qushi prescription combined with Hufu Tongbian scrapping therapy[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2025, 35(5): 543-547. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.005.003.
- 王思颖, 尚东方, 赵晨露, 等. 健脾化痰祛湿方联合虎符铜砭刮痧法治疗高脂血症性非酒精性脂肪性肝炎的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(5): 543-547. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2025.005.003.
- [43] LIN YH, CAI H, HUANG WQ, et al. Clinical observation of "Linghe decoction" in the treatment of obese non-alcoholic fatty liver disease (syndrome of turbidity-internal obstruction of phlegm) [J]. Tradit Chin Med J, 2024, 23(1): 50-53. DOI: 10.14046/j.cnki.zyytb2002.2024.01.013.
- 林玥宏, 蔡虹, 黄文琪, 等. "苓荷方"治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病(痰浊内阻证)临床观察[J]. 中药通报, 2024, 23(1): 50-53. DOI: 10.14046/j.cnki.zyytb2002.2024.01.013.
- [44] AL HASHMI K, GIGLIO RV, PANTEA STOIAN A, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Current therapeutic strategies [J]. Front Nutr, 2024, 11: 1355732. DOI: 10.3389/fnut.2024.1355732.
- [45] LUNA-CASTILLO KP, OLIVARES-OCHOA XC, HERNÁNDEZ-RUIZ RG, et al. The effect of dietary interventions on hypertriglyceridemia: From public health to molecular nutrition evidence[J]. Nutrients, 2022, 14(5): 1104. DOI: 10.3390/nu14051104.
- [46] ZHAO TT, ZHAO WX, ZHANG LH, et al. Clinical observation on the therapeutic effect of acupoint catgut embedding combined with Dishuo Huayu Formula on obese non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(6): 517-520. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.006.009.
- 赵婷婷, 赵文霞, 张丽慧, 等. 穴位埋线联合涤浊化瘀方治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病的疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(6): 517-520. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.006.009.
- [47] WOOD M, KENNEDY AG, KHAN S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonist use in patients with steatotic liver disease and type 2 diabetes: A retrospective cohort study[J]. J Pharm Pract, 2024, 37(6): 1297-1302. DOI: 10.1177/08971900241253661.
- [48] CHEN N, GENG N, LI J. Mechanisms and clinical practice advances in weight reduction for patients with metabolic associated fatty liver disease[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2025, 17(3): 10-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.002.
- 陈楠, 耿楠, 李婕. 代谢相关脂肪性肝病患者减重治疗机制与临床实践进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025, 17(3): 10-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.002.
- [49] POKHAREL A, KC S, THAPA P, et al. The effect of empagliflozin on liver fat in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cureus, 2021, 13(7): e16687. DOI: 10.7759/cureus.16687.
- [50] LI Y, LIU F, ZHANG JW, et al. Observation on the therapeutic effect of Bushen Jianpi formula in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2025, 42(11): 2705-2713. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.11.012.
- 李燕, 刘峰, 张杰文, 等. 补肾健脾方治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(11): 2705-2713. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.11.012.
- [51] KIM SE, MIN JS, LEE S, et al. Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 15461. DOI: 10.1038/s41598-023-42788-6.
- [52] SONG Y, NI WJ, ZHENG MH, et al. Vitamin E (300 mg) in the treatment of MASH: A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(2): 101939. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.101939.
- [53] ZHAO CL, MA SP, LIU XY, et al. Effects of Danhe Liuwei Dihuang decoction on lipid metabolism and psychological status in postmenopausal patients with NAFLD[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(2): 104-109. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.002.002.
- 赵晨露, 马素平, 刘晓彦, 等. 丹荷六味地黄汤对绝经后NAFLD患者脂代谢及心理状态评分的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(2): 104-109. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.002.002.
- [54] HU DQ, WANG P, WANG XJ, et al. The efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28653. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28653.
- [55] GU XH, YANG WG, HU Y, et al. Effects of non-alcoholic fatty liver disease on baseline histology and 96-week entecavir response in treatment-naïve chronic hepatitis B[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18: 6817-6824. DOI: 10.2147/IDR.S563330.
- [56] ZHAO Q. Clinical efficacy of xiaozhihugan capsules combined with entecavir in treating CHB patients with NAFLD[D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2018.
- 赵晴. 消脂护肝胶囊联合恩替卡韦治疗慢乙肝合并脂肪肝临床观察[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.

收稿日期: 2025-12-31; 录用日期: 2026-01-19

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHAO WX, GAO L, CHEN XJ, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with different clinical phenotypes: Pathogenesis and strategies for integrated traditional Chinese and Western medicine treatment[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 930-937.

赵文霞, 高磊, 陈欣菊, 等. 不同临床表型代谢相关脂肪性肝病的发病机制及中西医结合治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 930-937.