

# 代谢相关脂肪性肝病患者 减重治疗机制与临床实践进展

陈楠, 耿楠, 李婕 (南京大学医学院附属鼓楼医院 感染性疾病科, 江苏 南京 210008)

**摘要:** 随着饮食和生活方式的变化, 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 目前已成为全球最常见的慢性肝病之一, 肥胖被认为是其主要的诱发因素之一。MAFLD病理机制复杂, 涉及胰岛素抵抗、脂肪代谢紊乱、慢性低度炎症等多个方面。近年研究表明, 减重管理在改善MAFLD疗效方面发挥重要作用。生活方式干预 (包括饮食、运动)、药物治疗及手术治疗后的减重管理能够有效改善肝脏脂肪变、减缓肝纤维化进展。本文将探讨肥胖对MAFLD的病理机制、临床预后、减重治疗的机制与临床实践进展, 同时展望未来的干预策略, 包括肠道菌群调节、新靶点药物研发及精准医学在MAFLD中的应用。

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 肥胖; 体重管理; 机制; 临床实践

## Mechanisms and clinical practice advances in weight reduction for patients with metabolic associated fatty liver disease

Chen Nan, Geng Nan, Li Jie (Department of Infectious Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Jiangsu Nanjing 210008, China)

**Abstract:** With changes in diet and lifestyle, metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) has become one of the most common chronic liver diseases globally, and obesity is considered to be a major contributing factor. The pathogenesis of MAFLD is complex, involving insulin resistance, lipid metabolism disorders and chronic low-grade inflammation. Recent studies had demonstrated that weight management played a crucial role in improving MAFLD outcomes. Interventions such as lifestyle modifications (including diet and exercise), pharmacological treatments and bariatric surgery had shown efficacy in reducing hepatic steatosis and slowing fibrosis progression. This review explored the pathophysiological mechanisms linking obesity and MAFLD, clinical prognosis, the mechanisms and clinical advances in weight management therapies and future intervention strategies, including gut microbiota modulation, development of novel therapeutic targets, and the application of precision medicine in MAFLD.

**Keywords:** Metabolic associated fatty liver disease; Obesity; Weight management; Mechanism; Clinical practice

## 1 引言

随着全球肥胖问题的日益严峻, 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 作为全球最常见的慢性肝病之一, 其患病率已达全球成年人群的25%, 并呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。MAFLD的临床表现涵盖了从单纯脂肪肝

(simple steatosis) 到代谢性脂肪性肝炎 (metabolic steatohepatitis, MASH) 及肝纤维化、肝硬化等多个阶段, 肥胖不仅是MAFLD的主要风险因素, 还通过多种机制加剧肝损伤的进展<sup>[2]</sup>。当前, 减重管理已成为MAFLD治疗的核心干预策略之一, 主要包括生活方式调整 (如饮食和运动)、药物治疗及代谢手术等<sup>[3]</sup>。此外, 近年来肠道菌群干预与精准医学的发展为实现个体化治疗提供了新的思路和方法。现对MAFLD患者的减重管理策略进行系统梳理, 重点探讨其作用机制与临床应用进展, 旨在为未来的干预路径提供理论依据与实践参考。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.002

基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20231118); 南京市国际/港澳台科技合作计划项目 (202401046); 南京市卫生科技发展专项资金项目 (YKK24094); 南京大学中医研究院中西医协同研究开放课题 (ICM2024002、ICM2024032)

通信作者: 李婕 Email: lijie@nju.edu.cn

## 2 肥胖患者中 MAFLD 的流行病学

肥胖是一种慢性疾病,其核心特征是体脂异常或过量累积,进而可能危害健康。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的传统标准,体重指数(body mass index, BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  定义为肥胖,  $25 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$  为超重。近年来欧洲肥胖研究协会(European Association for the Study of Obesity, EASO)提出了新的诊断框架,将腰身比(waist-to-height ratio, WHtR  $\geq 0.5$ )及是否伴随医学、功能或心理学并发症纳入判定标准<sup>[4,5]</sup>。一项国际多中心、大样本人群的研究也进一步证明BMI不足以准确预测MAFLD结局,而腰围及其衍生指数更能反映中心性肥胖,并与疾病进展及死亡风险呈显著相关,并强调在MAFLD评估中引入腰围指标有助于提高风险识别的精准性<sup>[6]</sup>。肥胖与心血管疾病、2型糖尿病等多种慢性病的发生与进展密切相关,造成显著的医疗负担与劳动力损失,已成为全球公共卫生的长期压力来源<sup>[7]</sup>。就结局风险而言,以BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  定义的肥胖人群,其全因死亡风险较正常体质量者升高约19%;而在采用新方法识别出的肥胖人群中,死亡风险较无并发症的正常体质量者上升幅度可达约50%<sup>[4]</sup>。肥胖已被确认为多种代谢性疾病的重要诱因,尤以其与MAFLD间的密切关联最为显著,MAFLD被认为是全球范围内最常见的肝病类型之一<sup>[8]</sup>。研究表明,MAFLD在亚洲总体患病率为29.62%,并呈持续上升趋势:从1999—2005年的25.28%上升至2012—2017年的33.90%,在肥胖人群中,MAFLD患病率高达52.27%<sup>[9]</sup>。肝纤维化风险亦明显增加,一项研究表明,肥胖MAFLD患者中显著纤维化( $\geq \text{F2}$ )的发生率为42%,而正常体质量者仅为17.5%<sup>[10]</sup>。此外,MAFLD相关肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例占比逐年上升,部分国家的MAFLD-HCC占比已达总HCC病例的8%~14%,肥胖会使HCC发病风险上升约1.9倍,尤其在腰臀比升高者中,该风险可高达3.5倍<sup>[11,12]</sup>。

## 3 肥胖驱动 MAFLD 的病理机制

**3.1 代谢紊乱机制** 肥胖引起的胰岛素抵抗会导致肝脏脂肪代谢紊乱,从而增加肝脏内脂肪蓄积。研究表明,高脂饮食可导致肝脏甘油三酯(triglycerides, TG)沉积,其中约60%的肝脏TG来源于脂肪组织释放的游离脂肪酸,而饱和脂肪酸较游离糖更显著地促使脂质在肝脏的蓄积<sup>[13]</sup>。甘油二酯(diacylglycerol, DAG)和神经酰胺作为关键的脂质介质,构成了脂肪代谢紊乱中的致病枢纽。研究发现,DAG通过激活蛋白激酶C抑制胰岛素信号通路,而神经酰胺升高则直接诱导胰岛素抵抗。

DAG和神经酰胺协同作用加剧脂肪性肝病的发生,推动从单纯脂肪肝向MASH的进展<sup>[14]</sup>。

**3.2 炎症与免疫失调** 肥胖引起的慢性低度炎症反应是MAFLD发展的另一关键机制。脂肪毒性是指脂质代谢紊乱及其细胞内代谢产物异常积聚引起肝细胞结构和功能障碍。在MAFLD中,肝脏细胞对游离脂肪酸摄取增加,造成肝脏脂滴积累,进而引发一系列细胞损伤反应<sup>[15]</sup>。肝脏内有害脂质积累激活了与脂肪毒性相关的损伤机制,包括内质网应激、氧化应激、线粒体功能失调及电子传递链的改变,导致过量活性氧生成,从而加剧肝纤维化的发生<sup>[16]</sup>。研究表明,肥胖患者血清中促炎因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平与MAFLD严重程度呈剂量正相关,促炎介质通过激活JNK/NF- $\kappa$ B通路促进脂肪性肝炎的发生,而抗炎因子如脂联素的减少则加剧了胰岛素抵抗。此外,肝脏巨噬细胞的浸润则进一步形成了炎症和胰岛素抵抗间的恶性循环,加重MAFLD损伤<sup>[17-19]</sup>。

**3.3 肠-肝轴作用** 肥胖还可通过引起肠道菌群失调加剧MAFLD的发展。肥胖个体常呈现肠道菌群失衡,其特征之一为*Akkermansia*与*Prevotella*等有益菌属减少,同时厚壁菌门(Firmicutes)与拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度及比例失衡上升。这种失调导致了肠道通透性增加<sup>[20,21]</sup>。这一变化使得肠道中的细菌产物(如脂多糖)通过肠壁进入血液传递至肝脏,引发免疫反应和炎症反应,进而促进肝脏脂肪沉积和MAFLD进展<sup>[22,23]</sup>。此外,肠道菌群失调还影响胆汁酸代谢。肝-肠循环中的胆汁酸在调节脂质代谢、胰岛素敏感性、与炎症中具有重要作用,菌群紊乱可造成胆汁酸成分与受体活性异常,从而加剧肝内脂肪积聚<sup>[24,25]</sup>。同时,肠道菌群通过发酵膳食纤维产生短链脂肪酸,如乙酸、丙酸和丁酸,这些代谢物调节脂肪酸氧化和免疫反应,但在肥胖患者中,短链脂肪酸水平异常加剧了肝脏脂肪积累和MAFLD发展<sup>[26]</sup>。研究表明,肠道菌群作为“种子”,其定植、生长与代谢活动需要依赖于完整而健康的肠黏液层这一“土壤”。当肥胖导致菌群失衡的同时,黏液屏障变薄与破坏也会削弱肠屏障功能,使致病菌更易黏附、侵袭并释放代谢产物,加剧“肠-肝轴”的异常信号传递<sup>[27]</sup>,并基于此提出肠道菌群参与MAFLD发病过程的“土壤-种子”学说。总之,肥胖可通过影响肠道菌群组成及功能引发肠屏障破坏、胆汁酸代谢紊乱和短链脂肪酸调节障碍,最终通过“肠-肝轴”机制推动MAFLD的发生与发展。

## 4 肥胖对 MAFLD 临床预后的影响

肥胖显著影响MAFLD的临床结局,已被视为

推动疾病恶化和多系统损伤的重要因素之一。肝脏方面,肥胖是MAFLD患者出现肝纤维化进展的核心推动因素<sup>[28]</sup>,与肝硬化、门静脉高压、肝功能失代偿及HCC等终末期事件密切相关<sup>[29]</sup>。研究表明,长期慢性炎症状态和细胞增殖异常为HCC的发生提供了有利条件,肥胖个体MAFLD向肝癌转化的风险明显上升,已有研究表明,MAFLD相关HCC约占所有HCC病例的10%<sup>[30]</sup>。除肝脏损伤外,肥胖也加重MAFLD相关的系统性并发症负担。数据表明,合并MAFLD的肥胖患者,其发生2型糖尿病的风险提高至2倍。同时,心血管疾病是该人群非肝脏相关死亡的首要原因,占比高达25%以上<sup>[31,32]</sup>。此外,肥胖对MAFLD预后的影响存在性别差异。女性患者,特别是绝经后,由于内脏脂肪增多和雌激素保护作用减弱,往往表现出更高的胰岛素抵抗水平与心血管代谢风险,一项研究发现,绝经后女性MAFLD患者的心血管事件风险是男性患者的1.4倍<sup>[33]</sup>。综上所述,肥胖作为MAFLD的重要推动因素,显著增加肝硬化及HCC等终末期事件的风险,还加重心血管疾病、糖尿病和慢性肾病等全身并发症负担,成为非肝病死亡的重要原因。其对不同性别患者的影响亦存在差异,提示肥胖对MAFLD预后的作用具有多维度特征。

## 5 MAFLD 患者的减重管理

**5.1 阶梯式治疗策略** 在MAFLD管理中,阶梯式治疗策略被广泛认可,强调根据病情进展和纤维化程度,依次实施生活方式干预、药物治疗及代谢/手术干预等多层次治疗路径。第一阶梯主要是生活干预,适用于绝大多数患者,尤其是轻中度疾病阶段者,包括饮食控制与规律运动两个核心组成部分<sup>[34]</sup>。研究显示,体质量减轻 $\geq 5\%$ 即可显著改善肝脂肪变性;当体质量减轻达到 $7\% \sim 10\%$ 时,可在大多数患者中显著改善肝组织学特征,包括肝细胞炎症和不同阶段的纤维化;而体质量减轻超过 $10\%$ ,则可能逆转非酒精性脂肪性肝炎的多个病理表现,如门脉炎与高级别纤维化<sup>[35]</sup>。强化生活方式干预的研究表明,48周的干预包括热量减少和增加体育活动,与标准化减重和MASH教育相比,体质量减轻能够显著影响MAFLD的各个方面,尤其是纤维化程度。减轻 $10\%$ 的体质量对于超重或肥胖的MAFLD患者尤为适用,可显著改善肝组织学特征<sup>[36]</sup>。第二阶梯主要面向中重度MASH或F2以上肝纤维化患者,推荐使用Resmetirom这一首个获批的靶向药物,其在III期注册试验中已证实可改善脂肪性肝炎和纤维化<sup>[37]</sup>。第三阶梯则对于非肝硬化MAFLD合并肥胖( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 或 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 合并2型糖尿病等共病)者,通过代谢手术(如Roux-en-Y胃旁路术、袖状胃切除术)实现长期体质量控制与纤维化改善,研究显示部分患

者术后可实现MASH缓解和纤维化逆转<sup>[38]</sup>。总的来看,MAFLD的阶梯式治疗强调生活干预为核心,通过整合药物和手术治疗,实现个体化、长期化的综合管理。

## 5.2 不同干预方式的临床实践

**5.2.1 饮食** 饮食在MAFLD的预防和管理中发挥至关重要的作用。研究表明,特定饮食模式不仅能有效改善肝脏脂肪积聚,还能增强胰岛素敏感性,改善整体代谢健康<sup>[39]</sup>。有研究指出,降低每日摄入热量 $2090 \sim 4180 \text{ kJ}$ 可在6个月内实现体质量下降 $7\% \sim 10\%$ ,有效减少肝脂肪含量与改善肝组织学改变<sup>[40]</sup>。地中海饮食被多项指南推荐,可显著降低肝内脂肪含量,如Ryan等<sup>[41]</sup>研究显示6周内肝内脂肪含量下降 $39\%$ ,并改善胰岛素敏感性与肝硬度值。高蛋白饮食同样有效,Markova等<sup>[42]</sup>研究发现 $30\%$ 蛋白摄入可使2型糖尿病合并MAFLD患者的肝内脂肪含量减少 $36\% \sim 48\%$ 。生酮饮食与低碳水化合物饮食因其能显著诱导酮体生成与改善胰岛素抵抗而展现出强效短期疗效,在6天干预中记录到肝内脂肪含量下降 $31\%$ 、胰岛素抵抗降低 $57\%$ <sup>[43]</sup>。

**5.2.2 运动** 参与运动训练的MAFLD患者其肝脏脂肪含量减少显著,磁共振成像测量的肝脏脂肪在相对减少达到 $30\%$ 以上时,改善效果为 $3.5$ 倍,重要的是,运动训练对肝脏脂肪的改善并不依赖于显著的体质量减轻,表明运动本身就能带来积极的临床反应<sup>[44]</sup>。研究还发现,每周 $150 \text{ min}$ 中等强度有氧活动是改善肝脏脂肪含量所需的最少时间,其达到 $30\%$ 相对减少的磁共振成像测量的肝脏脂肪率与早期阶段的MASH药物临床试验结果相似<sup>[45,46]</sup>。运动主要通过减少脂肪酸合成、增加脂肪酸氧化、降低氧化应激、提高抗氧化酶活性、减轻炎症等途径改善肝功能<sup>[47]</sup>。综合运动和体重管理的干预被认为是当前治疗MAFLD的推荐措施<sup>[48]</sup>。

**5.2.3 药物** 药物治疗已成为MAFLD管理的重要补充方式。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂(如司美格鲁肽、Semaglutide)在STEP系列随机对照试验中,经过68周治疗,患者平均体质量减轻 $15.8\%$ ,肝脂肪减少 $26.4\%$ <sup>[49,50]</sup>。同时,司美格鲁肽已在部分国家获批用于脂肪性肝病的治疗,其在肝脏结局和体质量控制上均有效果。利拉鲁肽在研究中同样取得了积极结果。该研究持续48周,结果显示每日注射 $1.8 \text{ mg}$ 利拉鲁肽的MAFLD患者中,约 $39\%$ 的个体实现了肝组织学改善,并且有部分患者纤维化进展得到延缓<sup>[51]</sup>。新型GLP-1/抑胃肽(gastric inhibitory peptide, GIP)双重受体激动剂Tirzepatide展现出更显著的代谢获益。在SURMOUNT-1试验中,72周

治疗使肥胖患者体质量下降20.9%，并在亚组分析中证实对肝脂肪变和代谢指标有显著改善作用<sup>[52]</sup>。脂肪酶抑制剂奥利司他作为较早获批的抗肥胖药物，其疗效多见于24~36周的研究周期。配对肝活检和影像学评估表明，奥利司他通过抑制肠道脂肪吸收实现体质量减轻，从而改善肝脂肪变并降低转氨酶水平<sup>[50]</sup>。此外，其他用于代谢性疾病的药物也被用于MAFLD治疗。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂如达格列净、恩格列净等在多项研究中证实其可通过促进糖排泄、减轻体质量、改善胰岛素抵抗等降低肝脂肪含量并改善肝酶水平<sup>[53]</sup>。值得注意的是，瑞司美替罗（Resmetirom）已成为首个、也是目前唯一获批用于治疗脂肪性肝病的药物，其通过选择性激活甲状腺激素β受体显著降低肝脏脂肪并改善纤维化，用于延缓疾病进展，但并非减重药物<sup>[54]</sup>。药物治疗目前仍以病程延缓为主，难以实现肝脏病理的全面逆转，因而常需与饮食和运动干预联合使用。

**5.2.4 手术** 减重手术在治疗重度肥胖及其引起的MAFLD方面表现出显著效果。通过减轻体质量和改变肠道激素、胆汁酸水平及脂肪组织的炎症反应，减重手术不仅可改善肝脏脂肪积累，还可通过加速胃排空、增加GLP-1和酪酪肽（peptide tyrosine-tyrosine, PYY）等肠道激素的分泌改善胰岛素敏感性，减轻肝脏炎症<sup>[55]</sup>。常见的减重手术方法如Roux-en-Y胃旁路术和袖状胃切除术已被证明能有效减轻肝脏脂肪、改善肝脏炎症和纤维化。对于重度肥胖患者，减重手术如Roux-en-Y胃旁路术可实现25%~30%的体质量下降，肝脏脂肪减少达70%~90%，MASH改善率高达85%，纤维化改善率达50%<sup>[56,57]</sup>。然而，由于手术具有一定风险，且不可逆，因此，通常适用于通过生活方式干预无法实现有效减重的重度肥胖患者，而不作为MAFLD的常规一线治疗。

**5.3 特殊人群的减重管理策略** MAFLD患者在不同生命阶段及伴随病理状态下呈现出高度异质性，因此

需要针对特殊人群制定差异化的减重管理策略。老年人由于肌少症风险较高，体重管理需谨防营养不良与骨骼肌流失，适合以维持肌肉量的高蛋白饮食结合低冲击性运动为核心<sup>[58]</sup>。儿童与青少年则需平衡生长发育与干预效果，优先推荐家庭为单位的干预与健康饮食教育，限制能量摄入同时确保微量营养素充足摄取<sup>[59]</sup>。对于妊娠期女性，减重干预更应以维持孕期代谢平稳为目标，需由妇产科与营养科协同评估，避免剧烈节食或剧烈运动带来的胎儿风险<sup>[60]</sup>。此外，合并糖尿病、慢性肾病或心血管疾病的MAFLD患者，其减重策略需充分考虑药物相互作用与干预耐受性<sup>[51]</sup>。具体干预措施可参考表1中主要指南<sup>[38,61-64]</sup>对MAFLD患者减重管理的推荐意见，以指导个体化的实践路径。

## 6 前沿科学干预与挑战

**6.1 肠道菌群调控** MAFLD患者常伴有肠道菌群多样性下降、有益菌减少及产内毒素菌群增多，导致肠屏障功能受损和系统性慢性炎症增强，从而促进脂肪积聚与胰岛素抵抗，成为肥胖与MAFLD共病的重要机制<sup>[27,65]</sup>。针对这一微生态失衡，肠道干预被视为一种潜在的体重控制与肝脏代谢改善策略。益生菌、益生元和合生元等微生态制剂在改善肠道菌群结构的同时，可通过调节能量摄取、减少脂肪合成与吸收，间接促进体质量下降，同时，这些干预可显著降低C反应蛋白和TNF-α等炎症因子水平，从而减轻肝脏炎症反应，改善MAFLD的病理过程<sup>[66,67]</sup>。粪菌移植作为调节肠道菌群结构的直接手段，除改善肝酶与炎症指标外，在体重管理方面亦显示出潜在作用。研究表明，来自健康供体的微生物群移植可提高短链脂肪酸的合成、改善胰岛素敏感性，并通过调节能量摄取与脂肪氧化机制参与体重控制<sup>[68,69]</sup>。未来肠道菌群可能与药物、营养策略形成组合路径，为体重管理与MAFLD协同干预提供新思路。

表1 主要指南中MAFLD患者减重管理的推荐意见比较

指南来源	减重推荐
中国MAFLD共识（2024） <sup>[61]</sup>	所有合并超重或肥胖的MAFLD患者均应推荐减重；对于体质量正常但存在代谢异常的患者，也可考虑适度减重干预，以改善肝脏代谢状态
EASL指南（2024） <sup>[38]</sup>	所有MASLD患者均推荐通过生活方式改变实现减重，特别是在合并2型糖尿病或肥胖时更为关键。对于非肝硬化MASH且伴有显著纤维化（> F2）者，可考虑MASH靶向治疗（如Resmetirom）；对于肥胖MASLD患者，可考虑代谢手术
AASLD指南（2023） <sup>[62]</sup>	推荐所有MASLD患者进行减重干预，尤其是伴肥胖或代谢异常者。目标为体质量减轻≥ 5%以改善肝脂肪含量，≥ 7%~10%改善肝炎与气球样变，≥ 10%逆转纤维化。首选生活方式管理（饮食+运动），必要时可使用GLP-1RA、吡格列酮或代谢手术作为补充策略
APASL指南（2025） <sup>[63]</sup>	推荐所有MAFLD患者进行生活方式减重干预，目标为体质量减轻≥ 3%~5%以减少肝脂肪含量，≥ 7%~10%可改善MASH的组织学特征。应采用低热量饮食与中等强度有氧运动结合干预；特定患者可使用吡格列酮、维生素E或代谢手术等个体化治疗策略
中国MAFLD基层诊疗与管理指南（2025） <sup>[64]</sup>	强调生活方式为首选：目标为超重/肥胖患者减重≥ 5%，≥ 7%~10%改善炎症/纤维化，≥ 10%可能逆转纤维化。采用低热量饮食，每周≥ 150 min中等强度运动，避免久坐。可用GLP-1RA、吡格列酮；不推荐奥利司他；肥胖非肝硬化者可考虑代谢手术

6.2 新靶点药物 在MAFLD的减重管理中,药物治疗正逐步成为核心干预手段之一。近年来,随着对MAFLD发病机制的深入理解,多种新型代谢靶点药物正进入临床研究阶段,成为未来减重与肝脏改善一体化干预的重要方向。其中,乙酰辅酶A羧化酶抑制剂(如Firsocostat)通过抑制脂肪酸合成,可有效减少肝内脂肪沉积;成纤维细胞生长因子21类似物(如Pegbelfermin、Efruxifermin)具备调节脂质代谢、抗炎和改善胰岛素抵抗的综合作用,可促进脂肪消耗与体质量下降<sup>[70]</sup>。目前这些药物大多处于II~III期临床阶段,未来有望通过单药或多靶点联合方案,融入减重与MAFLD治疗的整合路径<sup>[71,72]</sup>。此外, RNA干预正成为新兴的精准治疗手段。例如,一种针对HSD17B13的小干扰RNA——rapirosiran在I期临床试验中展现出良好的安全性与耐受性,为其未来在MAFLD中的应用,尤其是减重管理与肝脏保护提供了重要依据<sup>[73]</sup>。

6.3 精准医学与个体化治疗 随着对MAFLD发病机制的深入认识,减重管理正从统一化方案转向基于个体特征的精准策略。近年来大量证据表明,在肥胖人群中,不同遗传背景对病程演变与干预响应存在显著差异。其中,磷脂酶样蛋白3基因(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, PNPLA3) rs738409位点、膜结合酰基转移酶7基因(membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7, MBOAT7) rs641738位点及跨膜6超家族成员2基因(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2) rs58542926位点的变异是MAFLD遗传易感的重要基础,这些遗传变异与肥胖间并非简单叠加关系,而是存在显著的表型交互效应<sup>[74]</sup>。这些遗传因素不仅决定了个体对肝脏脂肪沉积的易感性,也在很大程度上影响其对不同减重管理措施(如运动治疗、药物治疗等)的代谢响应。一项系统综述与荟萃分析表明,基于机器学习与深度学习的人工智能模型在MASLD/MASH及相关纤维化的诊断中表现突出,其总体诊断效能(受试者工作特征曲线下面积均> 0.80)显著优于传统非侵入性工具,显示出在风险分层和精准干预中的重要潜力<sup>[75]</sup>。这一发现提示,人工智能驱动的诊断技术不仅能够提高群体层面提高疾病风险分层的准确性,更为个体化干预提供了新的临床决策依据。

6.4 局限性 尽管近年来在MAFLD减重管理方面的科学干预取得了显著进展,但在实践层面仍面临诸多局限性。首先,肠道菌群调控策略的有效性存在个体差异,如益生菌与粪菌移植等治疗方式在不同人群中的响应不一,尚缺乏统一的菌株选择标准、治疗剂量与疗程规范,难以形成可广泛推广的干预

模型<sup>[76]</sup>。其次,新靶点药物大多仍处于临床试验阶段,长期疗效与安全性尚未明确,部分药物在不同亚型MAFLD患者中的适应性亦有待验证,仍需大规模、多中心研究加以支持<sup>[77]</sup>。此外,精准医学路径虽具前景,但当前在临床中尚难大规模应用。

## 7 结论与展望

我国对MAFLD的关注日益增强,相关政策和研究投入不断增加。根据《中国健康促进行动计划(2019—2030年)》和《“健康中国2030”规划纲要》,国家明确提出要加强慢性病防控,特别是肥胖和代谢性疾病的干预。近年来,国家卫生健康委员会等部门发布了多项关于肥胖和代谢性疾病防治的政策文件,强调通过改善饮食结构、增加体育活动、推广健康生活方式等措施,降低MAFLD的发病率。此外,国家对MAFLD的研究支持也在不断加强。然而,MAFLD的治疗仍面临多重挑战,尤其在治疗响应的个体差异性方面。基于精准医学的发展趋势,未来治疗将更加依赖于个体基因背景、生活方式、肠道微生态及内分泌代谢状态的整合评估,推动个性化干预路径的建立。同时,肠道菌群调控、新靶点药物研发以及基因治疗等新兴策略亦为MAFLD治疗提供了新的方向。综上,MAFLD的防治需要多方面的努力,包括科学研究、临床实践和政策支持。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] YE Q, ZOU B, YEO Y H, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(8):739-752.
- [2] LEOW W Q, CHAN A W, MENDOZA P G L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective[J]. *Clin Mol Hepatol*,2023,29(Suppl):S302-S318.
- [3] ARMANDI A, BUGIANESI E. Dietary and pharmacological treatment in patients with metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease[J]. *Eur J Intern Med*,2024,122:20-27.
- [4] DICKER D, KARPATI T, PROMISLOW S, et al. Implications of the European Association for the Study of Obesity's new framework definition of obesity: prevalence and association with all-cause mortality[J]. *Ann Intern Med*,2025,178(8):1065-1072.
- [5] KYLE T K, DHURANDHAR E J, ALLISON D B. Regarding obesity as a disease: evolving policies and their implications[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2016,45(3):511-520.
- [6] YEO Y H, ZHU Y, GAO J, et al. Anthropometric measures and mortality risk in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a population-based cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2025,62(2):168-179.
- [7] OLIVEROS E, SOMERS V K, SOCHOR O, et al. The concept of normal weight obesity[J]. *Prog Cardiovasc Dis*,2014,56(4):426-433.
- [8] RHEE E J. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019,34(3):226-233.

- [9] 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.
- [10] TAN D J H, NG C H, LIN S Y, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*,2022,23(4):521-530.
- [11] SHAH P A, PATIL R, HARRISON S A. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: the growing challenge[J]. *Hepatology*,2023,77(1):323-338.
- [12] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics[J]. *Metabolism*,2019,92:82-97.
- [13] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance[J]. *Trends Pharmacol Sci*,2017,38(7):649-665.
- [14] KUMASHIRO N, ERION D M, ZHANG D, et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2011,108(39):16381-16385.
- [15] MARRA F, SVEGLIATI-BARONI G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis[J]. *J Hepatol*,2018,68(2):280-295.
- [16] MOTA M, BANINI B A, CAZANAVE S C, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*,2016,65(8):1049-1061.
- [17] ZATTERALE F, LONGO M, NADERI J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Front Physiol*,2019,10:1607.
- [18] JORGE A S B, ANDRADE J M O, PARAÍSO A F, et al. Body mass index and the visceral adipose tissue expression of IL-6 and TNF-alpha are associated with the morphological severity of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with class III obesity[J]. *Obes Res Clin Pract*,2018,12(Suppl 2):1-8.
- [19] RAN J, YIN S, ISSA R, et al. Key role of macrophages in the progression of hepatic fibrosis[J]. *Hepatol Commun*,2025,9(1):e0602.
- [20] JIANG W, WU N, WANG X, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*,2015,5:8096.
- [21] PORRAS D, NISTAL E, MARTÍNEZ-FLÓREZ S, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation[J]. *Free Radic Biol Med*,2017,102:188-202.
- [22] ALBILLOS A, DE GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*,2020,72(3):558-577.
- [23] HU H, LIN A, KONG M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives[J]. *J Gastroenterol*, 2020,55(2):142-158.
- [24] ALA M. SGLT2 inhibition for cardiovascular diseases, chronic kidney disease, and NAFLD[J]. *Endocrinology*,2021,162(12):bqab157.
- [25] HAN H, JIANG Y, WANG M, et al. Intestinal dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): focusing on the gut-liver axis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*,2023,63(12):1689-1706.
- [26] NI Y, NI L, ZHUGE F, et al. The gut microbiota and its metabolites, novel targets for treating and preventing non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Nutr Food Res*,2020,64(17):e2000375.
- [27] ZHANG B, LI J, FU J, et al. Interaction between mucus layer and gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: soil and seeds[J]. *Chin Med J (Engl)*,2023,136(12):1390-1400.
- [28] QADRI S, AHLHOLM N, LØNSMANN I, et al. Obesity modifies the performance of fibrosis biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2022,107(5):e2008-e2020.
- [29] CAMILLERI M, MALHI H, ACOSTA A. Gastrointestinal complications of obesity[J]. *Gastroenterology*,2017,152(7):1656-1670.
- [30] ARGENZIANO M E, KIM M N, MONTORI M, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical aspects of hepatocellular carcinoma in MAFLD patients[J]. *Hepatol Int*,2024,18(Suppl 2):922-940.
- [31] ALA M, EFTEKHAR S P. Weight loss breaks the bond between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: a clinical and epidemiological perspective[J]. *Obes Rev*,2023,24(6):e13563.
- [32] LONARDO A, MANTOVANI A, LUGARI S, et al. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity[J]. *Ann Hepatol*,2020,19(4):359-366.
- [33] BALLESTRI S, NASCIMBENI F, BALDELLI E, et al. NAFLD as a sexual dimorphic disease: role of gender and reproductive status in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and inherent cardiovascular risk[J]. *Adv Ther*,2017,34(6):1291-1326.
- [34] TAKAWY M W, ABDELMALEK M F. Impact of weight loss on metabolic dysfunction associated steatohepatitis and hepatic fibrosis[J]. *Curr Diab Rep*,2025,25(1):23.
- [35] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*,2018,67(1):328-357.
- [36] KOUTOUKIDIS D A, KOSHARIS C, HENRY J A, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*,2021,115:154455.
- [37] CAMPOS-MURGUÍA A, RUIZ-MARGÁIN A, GONZÁLEZ-REGUEIRO J A, et al. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020,26(39):5919-5943.
- [38] 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 on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *J Hepatol*,2024,81(3):492-542.
- [39] GEORGE E S, REDDY A, NICOLL A J, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: the MEDINA randomised controlled trial[J]. *Liver Int*,2022,42(6):1308-1322.
- [40] MONTEMAYOR S, GARCÍA S, MONSERRAT-MESQUIDA M, et al. Dietary patterns, foods, and nutrients to ameliorate non-alcoholic fatty liver disease: a scoping review[J]. *Nutrients*,2023,15(18):3987.
- [41] RYAN M C, ITSIOPOULOS C, THODIS T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*,2013,59(1):138-143.
- [42] MARKOVA M, PIVOVAROVA O, HORNEMANN S, et al. Isocaloric diets high in animal or plant protein reduce liver fat and inflammation in individuals with type 2 diabetes[J]. *Gastroenterology*, 2017,152(3):571-585.e8.
- [43] LUUKKONEN P K, DUFOUR S, LYU K, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020,117(13):7347-7354.
- [44] STINE J G, DIJOSEPH K, PATTISON Z, et al. Exercise training is associated with treatment response in liver fat content by magnetic resonance imaging independent of clinically significant body weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*,2023,118(7):1204-1213.

- [45] LOOMBA R. MRI-proton density fat fraction treatment response criteria in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*,2021,73(3):881-883.
- [46] STINE J G, MUNAGANURU N, BARNARD A, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,19(11):2274-2283.e5.
- [47] SULLIVAN S, KIRK E P, MITTENDORFER B, et al. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012,55(6):1738-1745.
- [48] VILAR-GOMEZ E, MARTINEZ-PEREZ Y, CALZADILLA-BERTOT L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015,149(2):367-378.e5; quiz e14-e15.
- [49] PATEL CHAVEZ C, CUSI K, KADIYALA S. The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of NAFLD[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2022,107(1):29-38.
- [50] POLYZOS S A, GOULIS D G, GIOULEME O, et al. Anti-obesity medications for the management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Obes Rep*,2022,11(3):166-179.
- [51] STEFAN N, HÄRING H U, CUSI K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2019,7(4):313-324.
- [52] VENNIYOOR A. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity[J]. *N Engl J Med*,2022,387(15):1433-1434.
- [53] ANDROUTSAKOS T, NASIRI-ANSARI N, BAKASIS A D, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(6):3107.
- [54] KEAM S J. Resmetirom: first approval[J]. *Drugs*,2024,84(6):729-735.
- [55] SVANE M S, BOJSEN-MØLLER K N, MARTINUSSEN C, et al. Postprandial nutrient handling and gastrointestinal hormone secretion after Roux-en-Y gastric bypass vs. sleeve gastrectomy[J]. *Gastroenterology*,2019,156(6):1627-1641.e1.
- [56] LEE Y, DOUMOURAS A G, YU J, et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(6):1040-1060.e11.
- [57] FAKHRY T K, MHASKAR R, SCHWITALLA T, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Obes Relat Dis*,2019,15(3):502-511.
- [58] ALQAHTANI S A, SCHATTEBERG J M. NAFLD in the elderly[J]. *Clin Interv Aging*,2021,16:1633-1649.
- [59] NIER A, BRANDT A, CONZELMANN I B, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in overweight children: role of fructose intake and dietary pattern[J]. *Nutrients*,2018,10(9):1329.
- [60] ZHANG Y, BU Y, ZHAO R, et al. Metabolic-associated fatty liver disease and pregnancy complications: new challenges and clinical perspectives[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*,2024,15:20420188241274350.
- [61] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2024,32(5):418-434.
- [62] 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.
- [63] ESLAM M, FAN J G, YU M L, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*,2025,19(2):261-301.
- [64] 中国医药生物技术协会慢病管理分会, 中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会, 中华医学会全科医学分会, 等. 代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南(2025年)[J]. *中华肝脏病杂志*,2025,33(5):422-433.
- [65] FANG J, YU C H, LI X J, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:997018.
- [66] MA Y Y, LI L, YU C H, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(40):6911-6918.
- [67] KHAN M Y, MIHALI A B, RAWALA M S, et al. The promising role of probiotic and synbiotic therapy in aminotransferase levels and inflammatory markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease - a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2019,31(6):703-715.
- [68] CRAVEN L, RAHMAN A, NAIR PARVATHY S, et al. Allogenic fecal microbiota transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: a randomized control trial[J]. *Am J Gastroenterol*,2020,115(7):1055-1065.
- [69] QIU X X, CHENG S L, LIU Y H, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Mechanism, clinical evidence, and prospect[J]. *World J Gastroenterol*, 2024,30(8):833-842.
- [70] GISH R, FAN J G, DOSSAJI Z, et al. Review of current and new drugs for the treatment of metabolic-associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*,2024,18(Suppl 2):977-989.
- [71] RITTER M J, AMANO I, HOLLENBERG A N. Thyroid hormone signaling and the liver[J]. *Hepatology*,2020,72(2):742-752.
- [72] SINHA R A, BRUINSTROOP E, SINGH B K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists[J]. *Thyroid*,2019,29(9):1173-1191.
- [73] SANYAL A J, TAUBEL J, BADRI P, et al. Phase I randomized double-blind study of an RNA interference therapeutic targeting HSD17B13 for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. *J Hepatol*,2025,83(4):838-848.
- [74] SPELIOTES E K, BUTLER J L, PALMER C D, et al. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease[J]. *Hepatology*,2010,52(3):904-912.
- [75] ZHANG H, WU X, NI W, et al. Application of machine learning and deep learning in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Adv Res*,2025,22:S2090-S1232.
- [76] 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.
- [77] SANGRO P, DE LA TORRE ALÁEZ M, SANGRO B, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment[J]. *J Physiol Biochem*,2023,79(4):869-879.

收稿日期: 2025-07-29

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.