DOI: 10.14188/j.1671-8852.2026.0485

代谢功能障碍相关脂肪性肝病的最新研究进展

唐焕珺[1]　林　萱[2]
[1]武汉科技大学附属华润武钢总医院内分泌科　湖北　武汉　430080；
[2]武汉科技大学医学部医学院　湖北　武汉　430065

摘要　肥胖在世界范围内流行，代谢功能障碍相关脂肪性肝病（MASLD）的患病率也在稳步升高，为我国带来了严重的经济与疾病负担，现有的治疗主要通过生活方式的改变来缓解肝脏脂肪变性的程度。MASLD的发病机制复杂，目前治疗方案包括生活方式干预、药物治疗、手术治疗等，本文重点围绕MASLD发病机制及治疗手段来阐述其最近研究进展。

关键词　代谢功能障碍相关脂肪性肝病；发病机制；治疗策略
中图分类号　R589　　**文献标志码**　A

Recent research advances in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

TANG Huanjun[1], LIN Xuan[2]
[1]*Department of Endocrinology, CR & WISCO General Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, Hubei, China;*
[2]*School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China*

Abstract

Obesity has reached epidemic proportions worldwide, and the prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is steadily increasing, imposing a substantial economic and disease burden on China. Current treatments mainly rely on lifestyle modifications to alleviate hepatic steatosis. The pathogenesis of MASLD is complex, and existing therapeutic strategies include lifestyle intervention, pharmacotherapy, and surgical treatment. This review focuses on the recent research advances in the pathogenesis and therapeutic approaches of MASLD.

Key Words　Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease; Pathogenesis; Therapeutic strategies

代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）是胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和遗传易感密切相关的慢性代谢应激性肝损伤，是一种以肝脏脂肪堆积为主要特征的慢性肝病，常伴随着肥胖、糖尿病、高血压等代谢问题。MASLD是一种全球大流行疾病，从全球视角来看，MASLD的患病比例持续增长，1990—2006年为25%，2016—2019年已升至38%，据推算，至2030年这一比例有望超过40%[1]。基于人口基数庞大及生活方式剧烈转变的双重影响，中国MASLD的患病人数预计将位居全球首位，到2030年，这一数字有望突破3.145 8亿

作者简介：唐焕珺，女，2001—，医学硕士生，主要从事内分泌与代谢相关疾病的研究，E-mail：2469710483@qq.com。
通信作者：林萱，E-mail：854964946@qq.com。

例。已成为严重威胁人类健康、加重社会经济负担的社会公共卫生问题。越来越多的证据表明MASLD是一个累及多系统的疾病,如心脏相关疾病、肾脏相关疾病、内分泌代谢相关疾病[2],本文将从MASLD发病机制及目前治疗手段来阐述其最新进展。

1 发病机制

1.1 从头脂肪合成(DNL) 体内过剩的能量以脂肪酸形式贮存,并通过脂肪分解及氨基酸等前体物质的DNL过程在肝脏中积聚,超过肝脏代谢的能力,进而引起肝脏的脂肪变性。肥胖、胰岛素抵抗、高果糖饮食均可推进肝脏脂质的沉积并导致MASLD的发生。研究[3]表明,与葡萄糖或高脂饮食(HFD)相比,果糖对肝脏DNL的促进作用更为显著。在分子层面,果糖增强肝脏DNL的路径,关键作用在于激活甾醇调节元件结合蛋白1c(SREBP1c)与碳水化合物反应性元件结合蛋白(ChREBP)这两种核心的脂质生成转录因子,从而实现对肝脏的多重打击[4]。胰岛素的所有生物学效应均起始于其与细胞表面受体(INSR)的结合[5]。受体的激活可引发包括蛋白质与脂质磷酸化、小G蛋白分子开关的启动、膜运输事件的调控以及对酶活性和转录因子网络的精细调节在内的多样化信号级联反应,促进脂肪相关基因表达,加速DNL的发展进程。

1.2 线粒体功能紊乱 DEWIDAR等人[6]构建了MASLD小鼠模型研究结果显示,由于脂代谢紊乱及全身氧化应激引发的脂肪酸氧化(FAO)失调,肝细胞线粒体出现呼吸代偿性增强这种适应性反应在代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis,MASH)阶段被打破,表现为线粒体结构与功能的退化,如解偶联加重和膜完整性丧失,最终的结果是氧化应激恶性循环[7-8]。MEEX和BLAAK[9]研究表明棕榈酸(PA)暴露下,线粒体蛋白Sab与JNK的相互作用可损害电子传递链功能,增加活性氧(ROS)生成,协同促进细胞死亡[9]。也有研究[10-11]表明饱和脂肪酸(SFA)过量摄入可直接破坏线粒体结构与呼吸效能,易于导致炎症反应,加剧肝损伤。

1.3 肠道微生态失衡 肠道微生态的平衡往往与肠道菌群、胆汁酸代谢紊乱等具有相关性[11]。肠道菌群在维持全身稳态中发挥重要作用,该功能部分依赖于胆汁酸(BA)介导的信号转导和特定受体的代谢[12]。肠道菌群的微粒或细菌成分,如革兰阴性细菌的脂多糖、革兰阳性细菌的肽聚糖和脂磷壁酸,通过刺激库普弗细胞(KCs)引发内毒素血症,长期高脂、高果糖饮食也会打破肠道菌群的平衡,导致肠道屏障受损,引发内毒素血症[13]。胆汁酸通过法尼醇X受体(FXR)和膜相关G蛋白偶联胆汁酸受体1(GPBAR-1,以前称为武田G蛋白偶联受体5,TGR5)调节葡萄糖和脂质代谢[14],胆汁酸水平的升高,可能会激活FXR,FXR通过抑制SREBP1c使脂肪生成途径失活,导致胆汁酸的增加,形成恶性循环[15-17]。PORTINCASA等人[13]的研究表明肠道微生物群可以产生短链脂肪酸(SCFA)、色氨酸、胆汁酸等代谢物[18],其中短链脂肪酸在结肠细胞中的主动转运是其发挥局部益处的前提,这些作用涵盖通过β氧化维持厌氧状态、抑制硝酸盐产生,以及与过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)结合实现代谢稳态平衡。除此之外,短链脂肪酸还可通过促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、空腹诱导脂肪因子(FIAF)和阴阳1(YY1)的释放,帮助机体维持代谢稳定状态[19]。

1.4 炎症与免疫微环境的改变 炎症与免疫微环境的改变也往往导致MASLD的发生。DELLI等人[20]的研究中说明了ROS是触发肝脏KCs活化的关键因素之一,而活化产生的KCs又可以进一步促进ROS的产生,形成正向反馈通路。DALLIO等人[21]的研究中提出KCs通过M1/M2表型转换调控肝星状细胞的状态,促进后者合成并过量沉积胶原蛋白,进一步加速肝纤维化的进程。

$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、Th17细胞等免疫细胞已被证明在MASLD的发展中具有推进作用,如在小鼠动物模型中可观察到MASLD导致IL17信号通路的激活[22-23],游离脂肪酸、IL-6和转化生长因子-β(TGF-β)已被证实能够协同促进肝脏中辅助性T细胞17(Th17)的分化[24],Th17细胞是IL-17的主要来源,一方面,IL-17具有减轻肝脏脂肪变性的作用,如硬脂酰辅酶A去饱和酶-1(SCD-1)是肝脏脂质代谢的关键酶,可以将SFA转化为单不饱和脂肪酸(MUFA),SCD-1的活性过高会促进MUFA的合成,而MUFA作为甘油三酯(TG)的合成原料,有增加肝脏脂质沉积的风险,IL-17与其受体结合后可以直接或通过激活NF-κB通路等来干扰SCD-1表达的转录因子使得SCD-1活性下调来减轻肝脏脂肪的堆积[25]。另一方面,IL-17还具有促进肝脏

炎症及纤维化的发生，IL-17可以与肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-1β等炎症因子产生协同作用，放大炎症反应，诱导肝细胞产生更多趋化因子和细胞因子，产生的趋化因子可以募集中性粒细胞在肝脏浸润，释放ROS、蛋白酶等，造成肝细胞的损伤和氧化应激，显著加剧炎症反应[26-27]。在该疾病的动态发展中，IL-17的促炎作用已经远超其潜在的减脂作用，促进了该疾病的发展[28]。

2 治疗进展

2.1 生活方式干预 根据NHANES数据库的研究表明生活方式干预如健康饮食、适当锻炼可以预防MASLD的发生[29-30]。根据现有的资料，生活方式干预包括饮食的调整、适当的体育锻炼、减重以及行为改变[31-32]。

2.1.1 *饮食疗法* 饮食干预是MASLD治疗的基础，主要通过调整日常饮食结构、增加优质食物摄入、减少不良食物摄入等方法来改善代谢紊乱，有利于体重管理[33]。研究[34]证实，针对MASLD采取膳食调整策略可获得确切的治疗效果。该方法在减轻体重、增强胰岛素敏感性及缓解炎症反应等方面均表现出显著积极作用。体重减轻是MASLD治疗的重要目标，研究[35-36]表明，体重减轻5%可以观察到肝脏脂肪减少，若体重减轻更多如减轻10%更可能逆转脂肪型肝炎和肝纤维化。为实现这一目标，多数临床指南推荐每日热量摄入控制在1 200～1 800 kcal（1 kcal=4.184 kJ）范围内[33,37]，并通过维持热量负平衡来促进体脂减少[34]。减少高糖、高饱和脂肪、深加工食品及含糖饮料的摄入，来降低肝脏脂质沉积。

不同的饮食模式也可以降低肝脏脂质沉积，地中海饮食以丰富的蔬果、全谷物、橄榄油、鱼类及坚果为主，多项研究证实其有助于减轻肝脏脂肪、改善胰岛抵抗及促进心血管健康[38]。生酮饮食以高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质为主，其在动物实验中有显著改善MASLD潜力，但其长期安全性和有效性仍需进一步研究[37]。其他饮食如DASH饮食及间歇性能量限制等模式在MASLD饮食治疗中也呈现出一定的前景[39-40]。

2.1.2 *运动疗法* 运动疗法在MASLD的管理中具有明确的益处。有研究[34]证实，规律运动可以有效降低患者肝脏脂质含量、增强胰岛素敏感性并促进整体代谢状态的的改善。现有的共识建议每周进行150～300 min的中等强度有氧运动或进行75～150 min高强度运动。此外，结合抗阻训练对改善MASLD、尤其对于合并肌少症的个体具有附加价值[41]。

2.1.3 *行为疗法* 行为干预是MASLD综合管理中不可或缺的组成部分，其中认知行为疗法（CBT）的应用已获得较多的研究支持。CBT通过系统识别并调整患者不利于间的认知模式与行为习惯，从心理认知层面增强其对治疗方案的长程依从性。

2.2 药物治疗

2.2.1 *甲状腺激素受体-β激动剂* 甲状腺激素受体β（THR-β）是一种由THRB基因编码的人体核受体蛋白，可以加速肝脏脂质的代谢，促进肝脏细胞的再生[42-43]。瑞美替罗（Resmetirom）是首个美国食品药品监督管理局批准用于治疗MASH和非酒精性肝炎（NASH），其作用机制是激活肝脏中的THR-β受体，促进脂肪酸（FA）的分解、降低胆固醇，从而减少肝脏脂肪的堆积。在一项Ⅲ期临床试验研究中，966名活检证实MASH且有显著纤维化（F2～F3）的患者采用随机双盲的方法分为试验组及安慰剂组，经过52周的治疗，相比于安慰剂组，试验组可显著降低低密度脂蛋白胆固醇水平（下降14%～16%），MASH消退且纤维化未恶化的比例显著高于安慰剂组，肝脂肪分数较基线下降35%～47%，肝纤维化分期改善率达24%～26%，表现了可接受的安全性及耐受性[43-44]。在一项Ⅱ期试验中VK2809也表现出了显著减轻MASLD肝脂肪变性程度[43]。

2.2.2 *抗糖尿病药物* 研究[43]表明，抗糖尿病药物与MASLD之间存在密切的关联，MASLD属于糖尿病患者常见并发症，其发病机制与肝脏脂肪代谢紊乱有关。GLP-1受体是一种内源性的肠道激素，可以直接促进胰岛素的分泌与释放，间接地影响胰高血糖素的分泌，达到降低血糖的效果，同时还具有抑制食欲等作用，这表明了GLP-1受体激动剂（RA）有改善胰岛素敏感性、通过降低食欲达到减重的效果，这可能是MASLD改善的原因。如司美格鲁肽在已完成的Ⅱ期试验中，与安慰剂相比，在经过72周司美格鲁肽每日一次0.4 mg的治疗后，59%的MASH患者肝脏脂肪变性得到了缓解且肝纤维化程度未恶化[46-47]。一些研究[48-49]表明，二甲双胍可能对MASLD有一定的治疗潜力，二甲双胍的降糖机制为抑制葡萄糖新生、延缓肠道对葡萄糖的吸收、增加胰岛素的敏感性及通过miR-

200a-5p调控AMPK/SERCA2b通路,虽不能直接的逆转肝纤维化阶段,但可以通过改善胰岛抵抗来降低MASLD患者肝癌的发生风险。在肝脏中,过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR)激动剂可以激活FA的氧化,减少TG的合成,降低炎症因子如TNF-α、IL-6以减轻肝脏炎症反应来逆转2型糖尿病(T2DM)患者的MASH,进一步改善肝纤维化,如吡格列酮是一种PPAR-γ激活剂,能改善肝脏脂肪变性[50],但需要注意其有致使体重增加、心血管风险增加的副作用[51-52]。对于合并MASLD的T2DM患者,钠依赖性葡萄糖转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂可以抑制肾脏近曲小管重吸收葡萄糖,诱导葡萄糖尿症,同时还可以减轻心脏前负荷、减轻体重、改善新陈代谢等,间接减少肝脂质的生成,并降低了血清转氨酶水平及影像学中评估的肝脂肪含量[2]。

2.2.3 *法尼醇-X受体(FXR)激动剂* FXR是一种核受体,主要在肝脏及肠道中表达,胆汁酸可以激活该受体,与视黄醇X受体(RXR)形成异二聚体来调节靶基因的表达,达到改善胆汁酸代谢、脂质代谢的作用[53]。FXR激动剂如奥贝胆酸现已证明可以显著改善肝功能及组织学特征,同时其还具有抗炎及免疫作用,可以抑制NF-κB通路、促进M2型巨噬细胞的极化[54]。

2.2.4 *他汀类药物* 研究[55-56]表明,他汀类药物不仅具有一定的降低胆固醇作用,还可以通过抗肝纤维化、抗炎等作用来改善MASLD进展。一项基于韩国全国性队列研究[57]表明在MASLD患者中,使用他汀类药物与肝脏相关事件(LREs)风险显著降低相关,他汀类药物使用者向肝细胞癌、失代偿性肝硬化及肝相关死亡进展的风险比未使用者低36%。

此外,成纤维细胞生长因子(FGF)类似物也被证实有治疗MASLD的潜力。FGF21及其类似物可以调节葡萄糖及脂质代谢,如Pegbelfermin的Ⅱ期临床试验中,44 mg治疗组中有27%患者实现肝纤维化的改善[2];FGF类似物Efruxifermin以FGFR-KLB复合物为靶点,激活RAS/MAPK、PI3K/AKT、AMPK等通路,调节代谢及纤维化相关基因的表达,在一项Ⅱa期试验中,NASH和4期纤维化患者在接受16周每周一次Efruxifermin治疗后,与安慰剂组相比,肝脏脂肪含量降低60%以上,且在参与肝活检的患者中有超过30%有≥1期的纤维化改善[43]。FGF-19类似物在纤维化的逆转中也取得了较好的疗效[43]。

2.3 手术及内镜下治疗 手术治疗可以间接改善肝脏病变,进一步治疗MASLD,目前主要外科手术方案包括袖状胃切除术、胆胰分流术及Roux-en-Y胃旁路手术,通过改变胃容量及胃肠道结构来实现快速减重[37,58]。但减重手术并非适用于所有MASLD患者,MASLD或MASH患者体重指数≥35 kg•m^{-2}时需术前评估通过后才可进行手术[37],如失代偿期肝硬化、门脉高压患者则不适用于减重手术,接受手术的患者还需考虑术后并发症及营养风险[2,37],其有效性及安全性仍需进一步评估。内镜下治疗MASLD具有创伤小、恢复快、可逆性强等优势,相关指南指出MASLD的内镜下治疗主要集中在内镜减重干预,主要用于合并肥胖且符合适应证的患者[59],目前针对MASLD的内镜下治疗包括内镜袖状胃成形术(ESG)、内镜胃束带术、内镜胃空肠分流术及内镜球囊术[60],ESG是通过胃镜在胃壁进行"U"形缝合,减少胃容量及延缓胃排空,研究[61]表明,ESG术后患者血脂、肝功能指标较术前下降,一定程度上改善了肝脏脂肪变性程度。MASLD进展为中度肝纤维化、肝硬化后易出现以脾功能亢进、门脉高压、食管胃底静脉曲张等并发症,内镜及微创治疗是并发症的首选治疗方式,TIPS、内镜止血、肿瘤消融等仅为对症处理,无法逆转MASLD的进程,多数微创术式如经皮肝穿刺局部给药、肝动脉干细胞输注等处于临床试验阶段,缺乏长期大样本随机对照研究,安全性及预后尚不明确。

3 总结与展望

近年来,MASLD的发生率越来越高,其国际地位也在不断的提升,引起了大众的关注。随着研究的不断深入,其发病机制也在被揭示,基于这些机制,其在治疗领域取得了显著进展,生活方式干预是MASLD一线基础治疗方案,通过饮食结构调整、运动及行为方式的干预可有效逆转早期肝脂肪变性、改善肝功能及代谢功能紊乱,但临床上普遍存在患者长期依从性不高,针对中晚期肝纤维化改善效果有限。在生活方式干预效果不佳、合并代谢异常或进展为MASH的患者中,药物治疗可以作为补充治疗,GLP-1受体激动剂兼具减重、降血糖、抗炎、抗纤维化的多种益处,是目前综合治疗的最优选择,吡格列酮也具有抗炎及抗纤维化作用,但存在增重及心血管风险增加的副作用;他汀类药物及FXR激动剂以改善代谢相关指标为主;目前全球暂

无获批针对MASLD特异性靶向药物，现有的药物只能延缓疾病的进程，而无法彻底逆转重度肝纤维化及肝硬化；手术治疗的适用范围较为局限，一般用于重度肥胖合并MASH患者或显著肝纤维化患者，且需考虑患者耐受性及术后营养风险；对于失代偿期肝硬化及肝衰竭患者仅可通过肝移植延续生命。早期干预可以实现临床治愈，中期综合治疗可以延缓病情的进展，晚期纤维化、肝硬化及肝衰竭阶段的治疗手段有限，基于高医疗负担及单一的治疗方法难以减轻或逆转肝脏的脂质蓄积，未来需要继续研究及采取多种治疗手段联合治疗、多学科协作诊疗实现更全面的疾病诊疗及预后改善。

参考文献

[1] YOUNOSSI Z M, KALLIGEROS M, HENRY L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2024, 31(Suppl): S32-S50.

[2] 范建高，徐小元，南月敏，等．代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志，2024，27(4):494-510.
FAN J G, XU X Y, NAN Y M, et al. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)[J]. J Prac Hepatol, 2024, 27(4):494-510.

[3] SOFTIC S, STANHOPE K L, BOUCHER J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2020, 57(5): 308-322.

[4] ZHANG D, TONG X, VANDOMMELEN K, et al. Lipogenic transcription factor ChREBP mediates fructose-induced me tabolic adaptations to prevent hepatotoxicity[J]. J Clin Invest, 2017, 127(7): 2855-2867.

[5] SALTIEL A R. Insulin signaling in health and disease [J]. J Clin Invest, 2021, 131:e142241.

[6] DEWIDAR B, MASTROTOTARO L, ENGLISCH C, et al. Alterations of hepatic energy metabolism in murine models of obesity, diabetes and fatty liver diseases[J]. EBioMedicine, 2023, 94:104714.

[7] LI Y, YANG P, YE J, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1): 117.

[8] KOLIAKI C, SZENDROEDI J, KAUL K, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis[J]. Cell Metab, 2015, 21(5): 739-746.

[9] MEEX R C R, BLAAK E E. Mitochondrial dysfunction is a key pathway that links saturated fat intake to the development and progression of NAFLD[J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(1): 1900942.

[10] LIU R, CHEN L, WANG Y, et al. High ratio of ω-3/ω-6 polyunsaturated fatty acids targets mTORC1 to prevent high-fat diet-induced metabolic syndrome and mitochondrial dysfunction in mice[J]. J Nutr Biochem, 2020, 79: 108330.

[11] FUCHS C D, TRAUNER M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(7): 432-450.

[12] MASSAFRA V, PELLICCIARI R, GIOIELLO A, et al. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation[J]. Pharmacol Ther, 2018, 191: 162-177.

[13] PORTINCASA P, KHALIL M, MAHDI L, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from pathogenesis to current therapeutic options[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5640.

[14] CIAULA A D, GARRUTI G, BACCETTO R L, et al. Bile Acid Physiology[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(Suppl 1):4-14.

[15] BLISON J, SCORLETTI E, SWANN J R, et al. Bile acids as emerging players at the intersection of steatotic liver disease and cardiovascular diseases[J]. Biomolecules, 2024, 14(7): 841.

[16] SCHNABL B, DAMMAN C J, CARR R M. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the gut microbiome: Pathogenic insights and therapeutic innovations[J]. J Clin Invest, 2025, 135(7):e186423.

[17] GUO Q, LI Y, DAI X, et al. Polysaccharides: The potential prebiotics for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)[J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3722.

[18] ZHANG R, YAN Z, ZHONG H, et al. Gut microbial metabolites in MASLD: Implications of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis and treatment[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(7): e0484.

[19] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS J B, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(7): 412-425.

[20] BOVI A P D, MARCIANO F, MANDATO C, et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. An updated mini review[J]. Front Med, 2021, 8: 595371.

[21] DALLIO M, SANGINETO M, ROMEO M, et al. Immunity as cornerstone of non-alcoholic fatty liver disease: The contribution of oxidative stress in the disease progression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(1):436.

[22] CHACKELEVICIUS C M, GAMBARO S E, TIRIBELLI C, et al. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(41): 9096-9103.

[23] ABDELNABI M N, HASSAN G S, SHOUKRY N

H. Role of the type 3 cytokines IL-17 and IL-22 in modulating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Front Immunol, 2024,15:1437046.

[24] TANG Y, BIAN Z, ZHAO L, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 166:281-290.

[25] GILES D A, MORENO-FERNANDEZ M E, DIVANOVIC S. IL-17 axis driven inflammation in non-alcoholic fatty liver disease progression[J]. Curr Drug Targets, 2015,16:1315-1323.

[26] VACHLIOTIS I D, POLYZOS S A. The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Curr Obes Rep, 2023,12:191-206.

[27] NEGRIN K A, ROTH FLACH R J, DISTEFANO M T, et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis[J]. PLoS One, 2014, 9: e107265.

[28] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, ZAVOS C, et al. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: The two sides of the same coin[J]. Med Hypotheses, 2010,74:1089-1090.

[29] WANG J, ZHAO J, ZHONG Y, et al. Healthy lifestyle and metabolic associated steatotic liver disease: A study of the efficacy of fatty liver regression[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2025,16(2):e00806.

[30] WONG W S, CHAN S M, WONG L H, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2013, 59(3): 536-542.

[31] YOUNOSSI Z M, ZELBER-SAGI S, HENRY L, et al. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20 (11): 708-722.

[32] KRAVAHUK S, BYCHKOV M, KOZYK M, et al. Managing metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in the digital era: Overcoming barriers to lifestyle change[J]. Cureus, 2025, 17(5): e84803.

[33] KUMAR A. MASLD pharmacotherapy: Current standards, emerging treatments, and practical guidance for Indian physicians[J]. J of Assoc Physicians India, 2025, 73(7): e45-e60.

[34] DRYGALSKI K. Pharmacological treatment of MASLD: Contemporary treatment and future perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6518.

[35] CHEN M, CHEN Y, LIN J, et al. Evidence summary of lifestyle interventions in adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Front Nutr, 2025, 11: 1421386.

[36] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[J]. Endocr Pract, 2022, 28(5): 528-562.

[37] 肖瑞, 万沁. 代谢功能障碍相关脂肪性肝病的治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(5): 369-372.
XIAO R, WAN Q. Advances in the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. J Clin Intern Med, 2025, 42(5): 369-372.

[38] MCCAFFREY J M, IBDAH J A. Effects of diet and exercise on mitochondrial health in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Role of ceramides[J]. Nutrients, 2025, 17(18): 2972.

[39] RAJEWSKI P, CIESCINSKI J, RAJEWSKI P, et al. Dietary interventions and physical activity as crucial factors in the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Biomedicines, 2025, 13(1): 217.

[40] JUREK J M, ZABLOCKA-SNOWINSKA K, CLAVERO MESTRES H, et al. The impact of dietary interventions on metabolic outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and comorbid conditions, including obesity and type 2 diabetes[J]. Nutrients, 2025, 17(7): 1257.

[41] SHEIKH M Y, YOUNUS M F, SHERGILL A, et al. Diet and lifestyle interventions in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(19): 9625.

[42] SANGRO P, DE LA TORRE ALAZE 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, 2023,79:869-879.

[43] PORTINCASA P, KHALIL M, MAHDI L, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: From pathogenesis to current therapeutic options[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(11):5640.

[44] 李威, 吕梦竹, 莫大双. 非酒精性脂肪性肝病治疗药物Resmetirom的研发及临床进展[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(9):1075-1080.
LI W, LV M Z, MO D S. Development and clinical progress of resmetirom, a therapeutic drug for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(9):1075-1080.

[45] LIU Q K. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1431292.

[46] BROUWERS B, RAO G, TANG Y, et al. Incretin-based investigational therapies for the treatment of

MASLD/MASH[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 211:111675.

[47] NEWSOME P N, BUCHHOLTZ K, CUSI K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384:1113-1124.

[48] PORTINCASA P, KHALIL M, GRAZIANI A, et al. Gut microbes in metabolic disturbances. Promising role for therapeutic manipulations? [J]. Eur J Intern Med, 2023,119:13-30.

[49] PETERSEN M C, VATNER D F, SHULMAN G I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017,13:572-587.

[50] KLIEWER S A, MANGELSDOR D J. A dozen years of discovery: Insights into the Physiology and Pharmacology of FGF21[J]. Cell Metab, 2019, 29(2): 246-253.

[51] CUI A, LI J, JI S, et al. The effects of B1344, a novel fibroblast growth factor 21 analog, on nonalcoholic steatohepatitis in nonhuman primates[J]. Diabetes, 2020, 69(8):1611-1623.

[52] ABDELMALEK M F, CHARLES E D, SANYAL A J, et al. The FALCON program: Two phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled studies to assess the efficacy and safety of pegbelfermin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis[J]. Contemp Clin Trials, 2021, 104:106335.

[53] ALMEQDADI M, GORDON F D. Farnesoid X receptor agonists: a promising therapeutic strategy for gastrointestinal diseases[J]. Gastro Hep Advances, 2024, 3(3): 344-352.

[54] JIANG L, ZHANG H, XIAO D, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 2148-2159.

[55] LEE J I, LEE H W, LEE K S, et al. Effects of statin use on the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease: A nationwide nested case-control study[J]. Am J Gastroenterol, 2021,116:116-124.

[56] SFIKAS G, PSALLAS M, KOUMARAS C, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment with 3 different statins of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis in military personnel. Do genetics play a role?[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2021,19:572-581.

[57] YUN B, PARK H, LEE J, et al. Statin use and liver-related prognosis among patients with MASLD[J]. JHEP Rep, 2025, 7(4): 101313.

[58] CARLI F, DELLA PEPA G, SABATINI S, et al. Lipid metabolism in MASLD and MASH: From mechanism to the clinic[J]. JHEP Rep, 2024, 6(12): 101185.

[59] 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.
NI W J, 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.

[60] GUDUR A, LAIRD H, SHAH N, et al. Endo-bariatric therapies as a treatment strategy for MASLD [J]. Clin Liver Dis, 2024, 23(1): 1-16.

[61] 杨彬, 张瑞 . 代谢相关脂肪性肝病治疗进展[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(04):25-30.
YANG B, ZHANG R. Progress on the treatment of metabolic associated fatty liver disease[J]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2024,16(4):25-30.

(2026-03-25 收稿)
编辑 孙孝云