

代谢相关脂肪性肝病发病机制的研究

胡丽平¹, 蔡华², 李倩娇³, 唐璐⁴

(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院重症医学科¹, 临床营养科²,
康复医学科³, 介入血管外科⁴, 湖南长沙 410000)

摘要:近年来,随着人民不健康的活习惯的增加,代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)发病率不断上升且日趋年轻化,随着肥胖以及代谢综合征的流行,MAFLD已然成为我国第一大肝病。虽然MAFLD的发病机制尚不明确,但其发生发展与代谢综合征有很大关联,MAFLD是代谢综合征在肝脏的主要表现。脂肪组织对代谢综合征影响重大,脂肪组织不仅能进行量储存,而且具备内分泌的功能,能分泌不同的脂肪因子,这些脂肪因子分泌失衡与功能失调可致使MAFLD等代谢疾病的发生。本文就目前代谢相关脂肪性肝病与脂肪因子研究的最新进展进行综述,以期为研究新药提供参考。

关键词:代谢相关脂肪性肝病;脂肪因子;瘦素;脂联素

中图分类号:R589.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.23.044

文章编号:1006-1959(2023)23-0174-06

Study on the Pathogenesis of Metabolism Associated Fatty Liver Disease

HU Li-ping¹, CAI Hua², LI Qing-jiao³, TANG Lu⁴

(Intensive Care Unit¹, Department of Clinical Nutrition², Department of Interventional Medicine³, Department of Rehabilitation Medicine⁴,
the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, Hunan, China)

Abstract: In recent years, with the rapid development of China's economy and unhealthy people's living habits, the incidence of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is increasing and getting younger. With the prevalence of obesity and metabolic syndrome, MAFLD has become the largest liver disease in China. Although the pathogenesis of MAFLD is still unclear, its occurrence and development are strongly associated with metabolic syndrome, and MAFLD is the main manifestation of metabolic syndrome in the liver. Adipose tissue has a significant impact on metabolic syndrome, it can not only store quantity, but also have endocrine function and can secrete different adipokines. The imbalance and dysfunction of adipokine secretion can lead to the occurrence of metabolic diseases such as MAFLD. Therefore, this paper reviews the recent advances in the study of metabolic associated fatty liver disease and adipokines as follows, providing possibilities for the study of new drugs.

Key words: Metabolism associated fatty liver disease; Adipocytokines; Leptin; Adiponectin

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)曾用名非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),由2020年10月的亚太肝病学会指南改名而来,是指基于肝活检组织学或影像学甚至血液生物标志物检查提示存在脂肪肝,同时满足以下三项条件之一:超重/肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)、代谢功能障碍^[1]。包括单纯性脂肪病变、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化、肝癌^[3,4]。目前,全世界MAFLD的患病率约25%^[5],MAFLD已成为全人类最

常见的慢性肝病^[6]、肝移植的第二大原因^[7],将成为肝移植的第一原因^[8]。与此同时,MAFLD也是造成国内第一大慢性肝病和正常体检肝部生物化学指标异常的首要原因^[9]。2016年,中国MAFLD的患病人数为2.4633亿,据一项评估模型显示^[10],到2030年中国的MAFLD的患病人数将达到3.1458亿,将成为全球MAFLD患病率最高的国家。由此可见,MAFLD不仅造成了沉重的社会负担,还对人类健康造成了严重威胁,故MAFLD问题亟待解决。虽然MAFLD的发病机制至今尚不明确,但其发生发展与代谢综合征密切相关。脂肪组织对代谢综合征影响重大,可分泌不同的脂肪因子,这些脂肪因子分泌失衡与功能失调可致使MAFLD等代谢疾病的发生。基于此,本文就目前代谢相关脂肪性肝病与脂肪因子研究的最新进展综述如下,以期为研究新药提供参考。

1 MAFLD的发病机制

1.1 脂肪因子

1.1.1 瘦素 瘦素(leptin)是第一个被描述由肥胖基

基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(编号:202203033572)

作者简介:胡丽平(1991.11-),女,湖南长沙人,硕士,主管护师,主要从事营养饮食方面的研究

通讯作者:蔡华(1979.12-),女,湖南长沙人,硕士,副主任医师,主要从事营养饮食及心理学方面的研究

因(obese gene, OB)编码的脂肪因子,早在1994年由Zhang Y等^[11]在小鼠身上克隆发现,随后被命名为瘦素。瘦素是一种肽类激素,除了有控制食欲和能量消耗的功能外,在促进细胞增殖、转移、血管生成和耐药等与癌症进展相关的过程中发挥作用^[12]。瘦素受体与MAFLD种族易发性具有联系。瘦素受体(leptin receptor, LEPR)的两个多态性(Q223R和K109R)与MAFLD之间具有关联,LEPR K109R可能是东南亚人群MAFLD的易感因素,而LEPR Q223R可能是中国人群MAFLD的易感因素^[13]。瘦素对MAFLD的影响作用不同。一方面,它似乎对肝脂肪变性有保护作用,特别是在疾病的早期阶段;另一方面,随着MAFLD的进展,它可以作为炎症和纤维蛋白原性因子,持续升高的瘦素会引起瘦素抵抗。有研究发现通过外源的药物干涉能提高瘦素水平,从而改善MAFLD生化水平,延缓其进程^[14-17]。但有研究发现瘦素水平在MAFLD患者中升高^[18],且随着MAFLD的严重程度而增加^[19]。Zhang QZ等^[20]对MAFLD的大鼠进行为期4周的替米沙坦的喂养,发现替米沙坦能使MAFLD大鼠血清瘦素、肝组织瘦素蛋白及其mRNA水平下降,控制肝纤维化。这说明瘦素水平与MAFLD的病理进程具有密不可分的联系。

1.1.2 脂联素 脂联素(adiponectin, ADPN)是由Scherer PE等^[21]1995年在小鼠的脂肪细胞分化过程中发现。脂联素主要由244个氨基酸组成,主要包括两种受体——人脂联素受体1(adipoR1)、人脂联素受体2(adipoR2)^[22]。脂联素受体1主要存于骨骼肌,脂联素受体2主要存在于肝部^[23]。其中与肝脏的脂质代谢有关的主要是脂联素受体2。脂联素是一种抗炎的脂肪因子,具有调节脂质代谢的作用,MAFLD患者中的脂联素水平低于非MAFLD患者。有学者^[24]发现脂联素能通过Akt1/FoxO1信号通路抑制FoxO1,达到抑制1型糖尿病大鼠MAFLD病情进展的作用。同时,脂联素受体2分泌减少能促进肝癌细胞的增殖,并且能激活蛋白激酶(AMPK)、p38-AMPK来促进肝癌的发展^[25]。李盛等^[26]对MAFLD的大鼠进行为期4周的脂联素注射,发现脂联素能降低大鼠血脂、TNF- α 水平,促进肝功能的改善,使脂联素受体2mRNA水平升高。一项研究脂联素水平与MAFLD发病关系的前瞻性研究($n=1325$)显示^[27],3年后患MAFLD患者脂联素水平大

大低于未发生MAFLD的参与者。Qiu Y等^[28]在测试MAFLD血清脂联素的水平的研究($n=211$)中发现,脂联素水平高低与患MAFLD风险具有负相关关系,脂联素水平的下降会增加患MAFLD风险。另外,与健康的瘦人相比,瘦人MAFLD患者的脂联素浓度也较低^[29],干预似乎可以增加脂联素水平^[30]。

1.1.3 趋化素 趋化素(chemerin)是一种新发现的由基因Rarres2编码的新型脂肪因子,通过影响胰岛素受体信号通路导致或加重胰岛素抵抗,具有促进糖脂代谢紊乱作用^[31],与代谢综合征的有很强的关联性^[32]。目前,对于趋化素与MAFLD的关系具有争议。张莉等^[33]对非酒精性脂肪肝并糖尿病前期大鼠模型进行为期8周的西格列汀干预,结果发现西格列汀可通过作用于肝脏趋化素及其受体chemR23 mRNA及蛋白表达,能提高趋化素水平,改善非酒精性脂肪肝并糖尿病前期血清代谢紊乱状态。Pohl R等^[34]研究发现趋化素mRNA与脂肪变性无关,与炎症、纤维化和非酒精性脂肪性肝炎评分呈负相关。Horn P等^[35]发现在失代偿期肝硬化中,低循环趋化素水平与肝功能障碍和死亡率增加相关。因此,趋化素可能在MAFLD的不同发展阶段中发挥着不同的生理作用。

1.1.4 内脂素 内脂素(visfat)是Fukuhara A等^[36]在2005年发现的脂肪因子,又称烟酰胺磷酸糖苷转移酶(NAMPT),是一种高表达于男性冠心病患者心外膜脂肪组织的脂肪因子,具有胰岛素模拟及增敏作用,可降低血糖和氧化应激损伤程度。血清NAMPT水平对MAFLD预后的解释与性别的关系有异议。一项纳入62例MAFLD患者(其中,男32例,女30例)的横断面研究显示女性的NAMPT水平较高,与较低的肝脏新生脂肪生成指数有关,男性NAMPT与肝脏新生脂肪生成指数无关、而与较高的肝脏脂肪有关^[37]。但最近的一篇文献则表明^[38],MAFLD患者的内脂素水平与性别无关。目前对于内脂素与MAFLD关系存在矛盾之处。Qiu Y等^[28]检测211例MAFLD患者血清内脂素的水平,发现与非MAFLD患者相比,MAFLD患者血清内脂素水平较低,这表明内脂素水平的降低与MAFLD风险的增加独立相关,这与郭娅棣等^[39]研究结果一致。杨丽等^[40]对66例MAFLD患者的血清内脂素进行分析,发现与对照组相比,AFLD患者内脂素水平与肝纤维化程度有明显的负相关关系。而另一项研究则表明^[38],内

脂素水平与 MAFLD、肝脂肪变性、肝纤维化、NASH 无关。故需要更多的临床研究来检测内脂素与 MAFLD 的关系。

1.1.5 丝氨酸蛋白酶抑制剂 丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin) 由 Hida K 等^[41]于 2005 年在大鼠白色脂肪组织中发现,是一种与肥胖、血糖代谢密切相关的脂肪因子,具有促炎作用。一项对 56 例重度肥胖的 MAFLD 女性肝活检显示 NASH Vaspin mRNA 比单纯脂肪变性和边缘性 NASH 患者要高,且 Vaspin mRNA 在晚期 MAFLD 的患者中显著升高,显示了 Vaspin mRNA 具有促进 MAFLD 病理发展的作用^[42]。陈香梅等^[43]对 78 例 MAFLD 患者的肝活检病理资料进行回顾性分析,发现甘油三酯(triglyceride, TG)与 Vaspin 表达分级呈负相关,而低密度脂蛋白胆固醇、空腹血浆葡萄糖水平则与 Vaspin 表达分级呈正相关。苏秀丽等^[44]对 138 例 MAFLD 患者和 129 例健康者的血清 Vaspin 水平进行比较,结果显示 Vaspin 为发生 MAFLD 的独立影响因素,这说明 Vaspin 可能是 MAFLD 发生的预测因子,而网膜素-1 (omentin-1) 可能是预防 MAFLD 发生的保护性因子。以上研究说明 Vaspin 具有促进 MAFLD 发生发展的作用,但需要更多的临床研究来证实。

1.1.6 视黄醇结合蛋白 4 视黄醇结合蛋白 4 (retinol-binding protein 4, RBP4) 是 Huang SC 等^[45]于 2013 年发现一种的脂肪因子,与胰岛素抵抗有关,主要在肝脏和脂肪组织中合成。目前,关于 RBP4 与 MAFLD 关系的说法各不相同。Polyzos SA 等^[46]通过对 MAFLD 患者血清中 RBP4 水平及生化指标的观察,发现血清中 RBP4 水平与体质指数和胰岛素抵抗相关不大,但是和肝细胞损害程度明显相关。一项横断面研究($n=2938$)显示 MAFLD 患者 RBP4 显著高于非 MAFLD 组, RBP4 水平与 MAFLD 患病率高低呈正相关^[47]。Lee SA 等^[48]构建了能在脂肪组织中特定表达人 RBP4 的小鼠模型,发现实验组与对照组脂肪组织和血液循环中的 RBP4 水平与无明显差异。因此,对于 RBP4 与 MAFLD 的关系有待今后更多深入的临床研究证明。

1.1.7 其它脂肪因子 近些年发现的一些新的脂肪因子,如 Apelin/APJ、omentin、成纤维细胞生长因子 21 抗体(FGF21)、鸢尾素(胰岛素抵抗)、白脂素等与 MAFLD 的发生发展也具有一定的关系。Apelin 可能是一种促炎因子,而 omentin 可能是一种抗炎因子。

在一项病例对照研究中^[49],测定了 41 例 MAFLD 患者和 41 名健康志愿者的 omentin-1 和 apelin 水平,结果显示 MAFLD 患者的血清 apelin 水平高于对照组,经多因素回归分析显示 apelin 可能是预测 MAFLD 的更合适的指标,而 omentin 可能是 MAFLD 发生的保护因素,这也在苏秀丽等^[44]的临床研究中得以证明。FGF21 可能是一种拥有抗炎作用的脂肪因子。研究显示^[50],给予超重或肥胖非酒精性脂肪性肝炎患者 FGF-21 类似物后显著降低了肝脂肪含量。Bao L 等^[51]发现 PsTag600-FGF21 使 NASH 的小鼠肝脏炎症起到显著降低的作用。Barb D 等^[52]通过一项横断面调查显示血浆 FGF21 与肥胖和 T2MD 的 NASH 患者的脂肪性肝炎、特别是纤维化的严重程度相关,这表明 FGF21 的测量可能有助于确定疾病进展风险最高的患者。鸢尾素与 MAFLD 的关系尚不明确。Shanaki M 等^[53]的研究发现,与对照组相比,MAFLD、T2DM 和 MAFLD+T2DM 患者的鸢尾素水平显著降低。但在其他研究中发现^[54,55],MAFLD 组鸢尾素水平随着肝脏纤维化和脂肪变性级别的升高而升高。白脂素具有促进胰岛素抵抗的作用^[56],而胰岛素抵抗是 MAFLD 发生发展的关键环节之一,故白脂素也影响着 MAFLD 的发生发展。可见,脂肪因子与 MAFLD 的相互作用需更多的临床研究来检测和验证。

1.2 二次打击学说 二次打击学说是由 James OF 等^[57]在 1988 年提出,第一次打击是由于脂质代谢紊乱,导致过多的 TG 及游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)堆积于肝脏,使肝细胞脂肪变性;第二次打击是在第一次打击的基础上提出的,由于肝脏脂质过度沉积发生氧化应激和线粒体功能障碍,导致氧化代谢产物增多,最终导致肝细胞损伤,发生炎症坏死或纤维化等炎症反应此为第二次打击。

1.3 胰岛素抵抗 胰岛素具有稳定血糖浓度、使细胞中过多的葡萄糖储存在肝脏和抑制脂类过度分解的作用。由于各种原因造成胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),使胰岛素对葡萄糖摄取和利用下降,从而不能使血糖维持在正常水平,机体为供能,会增加脂质合成增加,同时抑制肝脏脂肪酸分解作用减弱,引起肝脏内甘油三酯聚集过多而导致 MAFLD。

1.4 肠道菌群紊乱和肠道通透性的改变 人体肠道内寄居着 2000 多种细菌,不同的菌种按照一定的比例构成肠道黏膜免疫屏障,维持着肠道屏障的完整

性^[58]。“肠-肝轴”学说认为^[59],肠道屏障功能受损会增加肠道通透性及导致肠道免疫功能的受损;肠道菌群失调能促进患者体内乙醇增加、炎症细胞因子失调和肝细胞的 Toll 样受体调节受损,而乙醇代谢可使 TG 蓄积在肝脏并促使肝脏发生氧化应激反应及肝脏纤维化发生;同时肠道菌群的紊乱可改变胆汁酸代谢、增加肝脏毒性,使胆碱转化为有毒的物质诱导肝脏炎症。

1.5 炎症反应 FFA 水平升高及其脂毒性、IR、外周脂肪组织功能障碍和肠源性内毒素血症等均可激活肝脏促炎细胞因子的产生和释放,导致肝细胞损伤,促进纤维化和肝硬化^[60]。另外,MAFLD 患者肝脏中辅助性 T 淋巴细胞 1(helper T lymphocyte 1,Th1)和 Th2、Th17 能促进肝脏炎症的发生发展^[61,62]。

1.6 脂毒性学说 脂毒性(lipotoxicity)在 1994 年由 Lee Y 等^[63]提出,是指脂质代谢紊乱导致患者血中 FFA 增多,当脂肪组织的本身贮存能力和各组织对 FFA 的氧化能力不足以中和时,血 FFA 转化为 TG 在非脂肪组织中堆积,FFA 及其代谢产物(如棕榈酸、胆固醇、溶血磷脂酰胆碱和神经酰胺)在肝脏堆积时引起胰岛素抵抗及肝细胞损伤而导致 MAFLD^[55]。

2 总结

随着经济的快速发展和生活习惯的改变,MAFLD 发病率的不断上升,MAFLD 不仅对人类健康安全造成严重威胁,且给社会造成了巨大的负担。脂肪组织不仅能进行量储存,而且具备内分泌的功能,能分泌多种脂肪因子,在调控机体糖脂代谢和能量平衡的过程中发挥着巨大作用。尽管国内外已有许多关于脂肪因子与 MAFLD 关系的研究报告,但是除了脂联素及瘦素在 MAFLD 中的作用比较明确外,其他脂肪因子与 MAFLD 的关系尚未明确。由于 MAFLD 的病因和发病机制尚不清楚、治疗缺乏统一的药物,脂肪因子在 MAFLD 发病机制的“二次打击”学说中,更是起着关键作用。因此,将来需要更多临床研究来明确脂肪因子与 MAFLD 疾病的关系,并且依据脂肪因子作用机制及现有相关研究,针对脂肪因子的靶向药物治疗方法可能成为治疗 MAFLD 新的有效方法。另外,饮食对于脂肪因子的分泌、表达作用将成为临床下一步可研究的课题。

参考文献:

- [1]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2]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.
- [3]Dongiovanni P,Crudele A,Panera N,et al.beta-Klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD[J].J Hepatol,2020,72(3):411-419.
- [4]Jain MR,Giri SR,Bhoi B,et al.Dual PPARalpha/gamma agonist saroglitazar improves liver histopathology and biochemistry in experimental NASH models[J].Liver Int,2018,38(6):1084-1094.
- [5]Maher JJ,Schattenberg JM.Nonalcoholic Fatty Liver Disease in 2020-ScienceDirect[J].Gastroenterology,2020,158(7):1849-1850.
- [6]Younossi Z,Tacke F,Arrese M,et al.Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis[J].Hepatology (Baltimore, Md.),2019,69(6):2672-2682.
- [7]金玉,武晓旭,李秋娟,等.非酒精性脂肪性肝病流行现状调查[J].人民军医,2021,64(5):425-428.
- [8]Townsend SA,Newsome PN.Non-alcoholic fatty liver disease in 2016[J].British Medical Bulletin,2016,119(1):143-156.
- [9]吴仪伟,武攸,崔晓艳,等.PLR、NLR 与 T2DM 合并代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的关系[J].临床与病理杂志,2022,42(7):1615-1621.
- [10]Estes C,Anstee QM,Arias-Loste MT,et al.Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J].J Hepatol,2018,69(4):896-904.
- [11]Zhang Y,Proenca R,Maffei M,et al.Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J].Nature,1994,372(6505):425-432.
- [12]Lin TC,Huang KW,Liu CW,et al.Leptin signaling axis specifically associates with clinical prognosis and is multifunctional in regulating cancer progression[J].Oncotarget,2018,9(24):17210-17219.
- [13]Khalafi M,Symonds ME.The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: A meta-analysis[J].Scand J Med Sci Sports,2020,30(11):2020-2036.
- [14]Komorizono Y,Hosoyamada K,Imamura N,et al.Metformin dose increase versus added linagliptin in non-alcoholic fatty liver

- disease and type 2 diabetes: An analysis of the J-LINK study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(3): 832–837.
- [15] Mirhafez SR, Farimani AR, Dehhab M, et al. Effect of Phytosomal Curcumin on Circulating Levels of Adiponectin and Leptin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28: 183–189.
- [16] Navekar R, Raftaf M, Ghaffari A, et al. Turmeric Supplementation Improves Serum Glucose Indices and Leptin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diseases [J]. *J Am Coll Nutr*, 2017, 36(4): 261–267.
- [17] Pour FK, Aryaeian N, Mokhtare M, et al. The effect of saffron supplementation on some inflammatory and oxidative markers, leptin, adiponectin, and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind randomized clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(12): 3367–3378.
- [18] Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(36): 6571–6592.
- [19] Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(1): 30–43.
- [20] Zhang QZ, Liu YL, Wang YR, et al. Effects of telmisartan on improving leptin resistance and inhibiting hepatic fibrosis in rats with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2689–2694.
- [21] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45): 26746–26749.
- [22] Yamauchi T, Kadowaki T. Adipocytokines [J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(2): 251–256.
- [23] Pal CS, Sanyal S, Chattopadhyay N. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism [J]. *Cytokine*, 2018, 112: 116–131.
- [24] Xie X, Yan D, Li H, et al. Enhancement of Adiponectin Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Inhibition of FoxO1 in Type I Diabetic Rats [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6254340.
- [25] Manieri E, Herrera-Melle L, Mora A, et al. Adiponectin accounts for gender differences in hepatocellular carcinoma incidence [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(5): 1108–1119.
- [26] 李盛, 朱求实. 外源性脂联素对大鼠非酒精性脂肪肝病影响的研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(10): 1322–1325, 1329.
- [27] Zhang H, Niu Y, Gu H, et al. Low serum adiponectin is a predictor of progressing to nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2018, 33(6): e22709.
- [28] Qiu Y, Wang SF, Yu C, et al. Association of Circulating Adipsin, Visfatin, and Adiponectin with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Case-Control Study [J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2019, 74(1): 44–52.
- [29] Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1): 102–110.
- [30] Borel AL, Nazare JA, Baillet A, et al. Cardiometabolic risk improvement in response to a 3-yr lifestyle modification program in men: contribution of improved cardiorespiratory fitness vs. weight loss [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(4): E273–E281.
- [31] Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders [J]. *J Endocrinol*, 2018, 238(2): R79–R94.
- [32] Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, et al. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 1015–1023.
- [33] 张莉, 高旭峰, 王玉环. 非酒精性脂肪肝并糖尿病前期 chemerin 表达及西格列汀对其表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(30): 2407–2413.
- [34] Pohl R, Haberl EM, Rein F, Fischboeck L, et al. Hepatic chemerin mRNA expression is reduced in human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(1): 7–18.
- [35] Horn P, von Loeffelholz C, Forkert F, et al. Low circulating chemerin levels correlate with hepatic dysfunction and increased mortality in decompensated liver cirrhosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9242.
- [36] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426–430.
- [37] Amirkalali B, Sohrabi MR, Esrafil A, et al. Association between Nicotinamide Phosphoribosyltransferase and de novo Lipogenesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Med Princ Pract*, 2017, 26(3): 251–257.
- [38] Ismael A, Leucuta DC, Popa SL, et al. Serum Visfatin Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 10143029.
- [39] 郭娅捷, 邓玉杰, 孙洪林, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清脂肪素、内脂素和鸢尾素水平及其相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(17): 2376–2380.
- [40] 杨丽, 智深深. NAFLD 患者血清 CK-18、内脂素水平变化与纤维化指标的关系 [J]. *河北医药*, 2019, 41(11): 1726–1728.
- [41] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(30): 10143029.

10610-10615.

[42]Waluga M,Kukla M,Zorniak M,et al.Vaspin mRNA levels in the liver of morbidly obese women with nonalcoholic fatty liver disease[J].Pol J Pathol,2017,68(2):128-137.

[43]陈香梅,张亮,齐立明,等.脂肪因子 Vaspin 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2021,31(6):37-43.

[44]苏秀丽,王同生,张英剑.血清脂肪因子网膜蛋白-1和内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂在非酒精性脂肪性肝病患者中的表达及意义[J].临床内科杂志,2021,38(2):94-96.

[45]Huang SC,Yang YJ.Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level[J].J Pediatr Gastroenterol Nutr,2013,56(2):145-150.

[46]Polyzos SA,Kountouras J,Polymerou V,et al.Vaspin, resistin, retinol-binding protein-4, interleukin-1 α and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J].Ann Hepatol,2016,15(5):705-714.

[47]Chen X,Shen T,Li Q,et al.Retinol Binding Protein-4 Levels and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A community-based cross-sectional study[J].Sci Rep,2017,7:45100.

[48]Lee SA,Yuen JJ,Jiang H,et al.Adipocyte-specific overexpression of retinol-binding protein 4 causes hepatic steatosis in mice[J].Hepatology,2016,64(5):1534-1546.

[49]Montazerifar F,Bakshpour AR,Karajibani M,et al.Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J].J Res Med Sci, 2017,22:70.

[50]Sanyal A,Charles ED,Neuschwander-Tetri BA,et al.Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J].Lancet,2019,392(10165):2705-2717.

[51]Bao L,Yin J,Gao W,et al.A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway[J].British Journal of Pharmacology,2018,175(16):3379-3393.

[52]Barb D,Bril F,Kalavalapalli S,et al.Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes[J].J Clin Endocrinol Metab,2019,104(8):3327-3336.

[53]Shanaki M,Moradi N,Emamgholipour S,et al.Lower circulating irisin is associated with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes[J].Diabetes Metab Syndr,2017,11(Suppl 1):S467-S472.

[54]Petta S,Valenti L,Svegliati-Baroni G,et al.Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 rs3480 A>G Polymorphism, Irisin, and Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J].J Clin Endocrinol Metab,2017,102(8):2660-2669.

[55]Ajmera V,Perito ER,Bass NM,et al.Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease[J].Hepatology,2017,65(1):65-77.

[56]张炯,陈宏.新型脂肪因子与肥胖相关代谢性疾病[J].国际内分泌代谢杂志,2018,38(3):171-175.

[57]James OF,Day CP.Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance[J].Journal of Hepatology,1998,29(3):495-501.

[58]王薇,史林平,石蕾,等.肠道益生菌辅助治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J].中华内科杂志,2018,57(2):101-106.

[59]Leung C,Rivera L,Furness JB,et al.The role of the gut microbiota in NAFLD [J].Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology,2016,53(6):412-425.

[60]Liu Q,Niu C.From "two hit theory" to "multiple hit theory": Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J].World Chinese Journal of Digestology,2019,27(19):1171-1178.

[61>Maina V,Sutti S,Locatelli I,et al.Bias in macrophage activation pattern influences non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice[J].Clinical Science,2012,122(11):545-553.

[62]Rau M,Schilling AK,Meertens J,et al.Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver [J].Journal of Immunology,2016,196(1):97-105.

[63]Lee Y,Hirose H,Ohneda M,et al.Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1994,91(23):10878-10882.

收稿日期:2022-12-07;修回日期:2022-12-21

编辑/王萌