XXXX DOI:

生长激素缺乏相关代谢功能障碍相关脂肪性肝病的研究进展

刘梦婷,孙晓方
(青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科,青岛 266000)

【摘 要】生长激素(growth hormone,GH)在人体的生长发育过程中发挥着至关重要的作用,同时,它在脂肪代谢调节中也起着重要的作用。近年来,越来越多的临床研究成果表明,代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease,MASLD)与生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD)之间存在着密切的联系,但具体机制尚不明确。因此,本文旨在探讨GHD在MASLD发病过程中的病理生理机制,为GHD相关MASLD的治疗提供更多理论依据。

【关键词】生长激素;生长激素缺乏症;代谢功能障碍相关脂肪性肝病;病因
【中图分类号】R58 【文献标志码】A

Research advances in fatty liver disease associated with growth hormone deficiency-related metabolic dysfunction

Liu Mengting, Sun Xiaofang
(*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University*)

【**Abstract**】Growth hormone plays a crucial role in human growth and development, and it also plays an important role in regulating fat metabolism. In recent years, an increasing number of clinical reports and research findings have shown that metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is closely associated with growth hormone deficiency (GHD), but the specific mechanism remains unclear. Therefore, this article mainly focuses on the pathophysiological mechanism of GHD in the development of MASLD, so as to provide a theoretical basis for the treatment of GHD-related MASLD.

【**Key words**】growth hormone; growth hormone deficiency; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; etiology

生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD)可导致代谢综合征的发生。代谢综合征,是代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease,MASLD)的基础,与MASLD之间存在潜在的联系[1]。当人体生长激素(growth hormone,GH)分泌不足时,可能引发一系列代谢异常,其中包括脂肪代谢紊乱,导致脂肪在肝脏内过度沉积,进而引发MASLD,曾称非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD),是指除引起肝脏脂肪积累的继发病因(乙醇或药物)外,其他导致超过5%的肝细胞出现脂肪变性为主要特征的一类临床综合征[2]。有研究提出,GHD在诊断之初即存在MASLD,若未规范治疗可能快速进展为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis,MASH)、晚期肝纤维化和(或)肝硬化[3]。

作者介绍:刘梦婷,Email:17860693167@163.com,
研究方向:内分泌与代谢病。
通信作者:孙晓方,Email:sunxiaofang@qdu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81800769)。

近年来,MASLD在全球范围内呈现逐年上升的流行趋势。据估计,全球约有15%~30%的成年人患有MASLD[4]。然而,这个比例在不同的地区和人群中可能有所不同。MASLD患病率约总人口的25%,存在较重的临床和经济负担[5]。本综述旨在深入阐述GHD在MASLD发病过程中的病理生理机制,为其治疗提供更多理论依据。

1 GHD相关MASLD的流行病学

GHD相关MASLD的流行病学日益受到关注。MASLD的发病率呈上升趋势[6]。随着肥胖及其相关代谢综合征的流行趋势加剧,MASLD现已成为慢性肝病的重要类型[7]。儿童期发病和成人期发病的GHD的总患病率约为(2~3)/10 000[8]。值得注意的是,由于诊断及认识不足,其真实患病率可能被低估。MASLD的全球患病率约为25%~30%[9]。1项Meta分析显示,GHD患者中MASLD的患病率较高,大约为51%,男性GHD患者中MASLD患病率为60%,女性为51%[3]。综上所述,越来越多的研究表明,GHD与MASLD之间存在密切的关联。由于既往对GHD的认知不足及其相关MASLD的诊疗的忽视,目前关于GHD相关MASLD的临床流行病学情

况可能被低估。同时，现有数据多来源于特定临床中心或小型队列，存在选择偏倚，缺乏大规模、基于社区的前瞻性队列数据。因此，未来需要开展更多前瞻性、多中心的队列研究，以明确GHD人群中MASLD的患病率、疾病严重程度谱及进展风险。

2 GHD相关MASLD的发病机制

2.1 GHD

GH是一种在原始脊椎动物（如海七鳃鳗）的垂体中发现的祖先激素[10]。GH是由脑垂体前叶分泌的一种肽类激素，在人体呈脉冲式分泌[11]。GH的分泌受到许多因素的调控，其中最主要的是生长激素释放激素的正调控、生长抑素及胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）的负调控[12]。GH分泌的主要生理调节因素包括神经内源性节律、睡眠、应激、运动、营养和代谢信号[13]。其绝大多数的生理学作用都是通过GH-IGF轴来实现的[14]。肝脏中GH/IGF-1轴具有直接抗肝脏脂肪变性的作用[15]。GH可增加脂肪分解，调节脂肪细胞的分解速率，降低游离脂肪酸的水平[16]。GH还可以通过增加脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase，LPL）和（或）肝脂肪酶的表达和（或）活性来促进甘油三酯（triglyceride，TG）进入肝脏[17]。

GHD是一种由于垂体前叶合成和分泌GH部分或完全缺乏，或由于结构异常、受体缺陷等所致的生长发育障碍性疾病[18]。其病因可分为原发性、继发性和暂时性3种[19]。原发性病因通常与下丘脑-垂体功能障碍、下丘脑功能缺陷以及遗传性GHD有关；继发性病因则多继发于下丘脑、垂体或其他颅内肿瘤、感染、细胞浸润、产伤、放射性损伤及头颅创伤等[20]；暂时性病因可能包括体质性青春期生长发育延迟、社会心理性生长抑制、原发性甲状腺功能减退症等[21]。因此，GHD可以是先天性的，由基因突变所致；也可以是获得性的，由肿瘤或者创伤、应激等引起。GHD的评估应在垂体其他缺乏的激素得到替代治疗后再进行[22]。GHD的诊断需要行GH激发试验，胰岛素耐受试验（insulin tolerance test，ITT）是成人GHD诊断的标准方法，以GH峰值<5 μg/L作为诊断切点[23]。GHD需与特发性矮小症、体质性生长发育延迟、营养不良以及其他慢性系统性疾病（如肝、肾、心功能不全）等导致的继发性GH分泌不足或GH抵抗进行鉴别[24]。

2.2 MASLD

MASLD包括代谢功能障碍相关肝脂肪变性（metabolic dysfunction associated steatotic liver，MASL）、MASH以及相关的肝纤维化和肝硬化[25]。MASLD是常见的慢性肝病，大多数患者可能无症状，或者仅表现出非特异性症状，如乏力、恶心、呕吐、食欲不振等，部分患者可能会感到右上腹部不适[26]。在体格检查中，常可见到以内脏性肥胖为特征的腰围增粗，少数患者还可能出现蜘蛛痣、肝掌等体征[27]。此外，MASLD患者可出现肝外的一些临床表现，比如血脂异常、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等疾病[28]。

MASLD诊断、分级和分期的标准方法是肝活检[29]。在肝活检中可以见到，MASLD的病变范围从较轻的脂肪变性到严重的MASH、晚期肝纤维化以及肝硬化[30]。还有一些非侵入性方法可用于诊断MASLD，比如：肝脏超声、计算机断层扫描（computed tomography，CT）和磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）均为检测肝脏脂肪浸润的常用方法[31]。MASLD的疾病负担不仅局限于肝脏相关的发病率和死亡率，而且现在越来越多的证据表明MASLD是一种多系统疾病，影响肝外器官和调节途径[32]。MASLD的患病率正在迅速增加，预计在未来十年将成为肝移植的主要适应证[33]。

经典MASLD患者多伴有超重/肥胖。而GHD相关MASLD患者可能体质量正常甚至偏瘦，但其身体成分异常，表现为内脏脂肪增加和肌肉量减少[34]。这种“非肥胖”的表型易导致临床漏诊。临床上可能因患者体质量正常而忽略其患MASLD的风险，这使得GHD相关MASLD成为一种“隐匿的流行病”，其真实疾病负担被低估。

2.3 GHD相关MASLD的临床诊断流程

GHD相关MASLD的诊断应遵循明确的流程：①依据国际共识与生化标准确立GHD的诊断；②通过影像学或组织学检查确认患者符合MASLD的通用诊断标准（即存在肝脂肪变性并伴至少1项代谢障碍）；③必须系统性地排除所有其他可导致肝脂肪变的已知病因（比如，酒精性肝病、病毒性肝病、药物/毒物性、内分泌疾病、遗传代谢性疾病等）[35]。通过上述流程后，方可诊断为GHD相关的MASLD。

2.4 GHD诱导MASLD的发病机制

有研究表明，MASLD与下丘脑-垂体功能障碍有关，特别是GHD，这与体内脂肪异常分布和细胞代谢受损有关[36-37]。有代谢组学分析显示，与年龄匹配的对照组相比，垂体功能减退患者可出现线粒体功能障碍，以及氧化应激相关生物标志物（如丙氨酸、乳酸和肌酸）的浓度升高[38]。有研究指出，肝脂肪变性的严重程度与GH水平降低有关[39]。GH可以抑制肝脏脂肪从头合成（de novo lipogenesis，DNL）的过程，而这种抑制信号的缺失可解释GHD相关MASLD患者中肝脏DNL过程的增加[40-41]。

GH可能通过多种代谢途径和生化过程来影响肝脏代谢。GH与肝细胞增殖有关，如肝特异性生长激素受体敲除小鼠（growth hormone receptor liver-specific knockout，GHRLD）出现肝脏胰岛素抵抗增加、肝脂肪变性和肝细胞再生受损，这表明GH可通过GH受体直接作用于肝细胞[42]。1项研究发现，GH也可通过调控表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）的激活在肝脏再生中发挥重要作用，而该通路在GHD相关MASLD中受到抑制[43]。有研究发现，脂肪变性和MASLD活性评分（nonalcoholic fatty liver disease activity score，NAS）较高的个体中，肝脏IGF-1 mRNA水平明显降低，IGF-1表达水平随着MASLD严重程度的增加而降低[44]。既往研究已证实细胞内信号通路[如Janus激酶2（Janus kinase-2，JAK-2）与转录激活因子5（signal transducer and activator of transcription 5，STAT-5）]可通过调控肝脏GH-IGF-1轴从而改善全身胰岛素抵抗以及内脏脂

质代谢[45]。

动物实验发现，GHD大鼠具有肝脂肪变性、肝细胞损伤和肝纤维化的表现，而通过GH和IGF-1可以改善这些变化[46]。在GHD猪模型研究中发现尽管肝脏没有形态学上的脂肪变性，但与MASLD功能相关的几种蛋白质（如fetuin B、视黄醇结合蛋白4、几种线粒体蛋白）的丰度增加，这可能预示着MASLD发生[47]。在人肝细胞嵌合小鼠肝脏脂肪变性模型的研究中发现，GH组小鼠肝脏脂肪变性程度明显降低（P=0.026），这表明GH是抑制肝细胞脂肪积累所必需的[48]。

肝脏脂肪变性的严重程度与GH水平降低有关[39]。临床研究发现，与没有MASLD的对照组相比，MASLD患者血清GH水平明显降低[49]。胡晓燕等[50]的研究中发现，MASLD患者血清GH明显低于对照组（P<0.01），MASLD与GH呈负相关。1项横断面研究中发现，MASLD组的肝内脂肪含量（intrahepatic lipid content，IHL）[(21.8 ± 13.3)%]高于对照组[(2.9 ± 1.1)%，P<0.001]，而MASLD组的GH刺激峰值[(9.0 ± 6.3) ng/mL]低于对照组[(15.4 ± 11.2) ng/mL，P=0.002][51]。

因此，以上结果可以凸显出GH信号通路在肝脏代谢中的重要性。

3 生长激素替代治疗的可行性与风险性

生长激素替代治疗（growth hormone replacement therapy，GHRT）可改善GHD患者糖脂代谢、身体成分、生活质量等，是治疗GHD的有效方法[52]。MASLD患者具有GH分泌水平低和（或）肝脏GH抵抗的特点[41]。GH可以显著减少内脏脂肪，而内脏脂肪在肝脏脂肪变性的发展中发挥重要作用，GH还可以直接减少肝细胞中的脂肪生成，而IGF-1可诱导细胞衰老，使肝星状细胞失活，从而改善肝纤维化[53]。

有研究证实，GH可通过IGF-1降低胰岛素抵抗和活性氧簇，作用于肝脏非实质细胞，改善线粒体功能，减少肝细胞中TG的积累，从而延缓肝脏脂肪变性的进展[54]。Cristin L等[55]的研究发现，在受MASLD影响的成人GHD受试者中，GHRT明显降低了血清肝酶浓度，改善了肝脏的组织学变化，同时降低了肝纤维化标志物的浓度。在1项为期6个月的随机、双盲试验中发现，GHRT可减少MASLD的肝脂肪变性而不恶化血糖[56]。

动物实验发现外源性GH可通过降低用高脂肪饮食诱导的肝脂肪变性大鼠的脂肪重量、改善胰岛素敏感性和减少氧化应激来改善肝脏脂肪变性[57]。在给去垂体大鼠注射重组人生长激素（recombinant human growth hormone，rhGH）后，JAK2-STAT5信号通路被激活，可恢复循环IGF-1水平，促进肝脏脂肪代谢[38]。GH缺乏及IGF-1降低介导的MASLD是导致肝硬化的主要因素，补充GH可以改善MASLD和阻止肝硬化进展[58]。动物研究发现，IGF-1可以明显改善MASH模型中蛋氨酸胆碱缺乏饮食喂养的小鼠的脂肪变性、炎症和肝纤维化，并改善肝硬化模型中二甲基亚硝胺治疗小鼠的肝纤维化[59]。

在规范诊疗下，GHRT对于改善GHD患者代谢和肝脏健康的获益是明确的。有研究表明，长期GHRT在肝脏脂肪含量、骨骼和生活质量方面获益明确[60]。内脏脂肪堆积与GH水平低下密切相关，因此，对于伴有GH缺乏的中心性肥胖的MASLD/MASH患者，GHRT可能是一种有效的治疗策略[61]。低剂量、肝靶向GHRT在改善MASLD患者的肝脏脂肪代谢、炎症及纤维化方面展现出潜力，但需警惕糖代谢恶化和潜在肿瘤风险[62]。有研究表明，大剂量GH的使用可能会导致患者代谢综合征的进一步加重，甚至会加重糖尿病、心血管疾病，以及增加肿瘤发生的风险[63]。

尽管GH给GHD相关MASLD带来了显著的改善，但其确切的作用机制和长期治疗效果仍需通过深入研究进一步阐明。此外，GHRT同样伴随着一些潜在的风险和不良反应。长期应用GH可能会引发骨骼疼痛、水肿、关节疾病以及心肌肥厚等不良反应。因此，在考虑使用GHRT时，必须在医师指导下进行治疗，仔细权衡患者的风险和获益，并在治疗期间密切监测任何可能的不良反应，以确保患者的治疗安全性和有效性。

综上所述，GHD与MASLD的发生发展密切相关。本文总结和梳理了GHD和MASLD之间的流行病学特征、病理生理机制及GHRT的获益和风险。然而，目前关于GHRT在GHD相关MASLD治疗中的应用，仍存在争议，这需要更多严谨的临床试验和长期的随访数据为其提供理论依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘梦婷：研究方案设计、实施研究、论文撰写；孙晓方：研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

[1] Šmíd V, Dvořák K, Šedivý P, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome and NAFLD[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(6): 1336-1349.

[2] 张卓然，于长禾，安 易，等. 非酒精性脂肪性肝病临床指南和共识的质量评价及推荐意见比较研究[J]. 中国全科医学，2023，26(20)：2439-2446.
Zhang ZR, Yu CH, An Y, et al. Quality assessment and recommendations of clinical guidelines and consensuses on non-alcoholic fatty liver disease: a comparative study[J]. Chin Gen Pract, 2023, 26(20): 2439-2446.

[3] Kong TT, Gu YP, Sun L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocr J, 2023, 70(10): 959-967.

[4] Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific Region: a lancet gastroenterology & hepatology commission[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 167-228.

[5] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 11-20.

[6] Cho Y, Rhee H, Kim YE, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study)[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 93.

[7] 陈 瑞. 大麻二酚促进自噬流减轻非酒精性脂肪性肝炎的实验研究[D]. 上海:第二军医大学,2017.
Chen R. Experimental study of cannabidiol attenuates nonalcoholic steatohepatitis through promoting autophagic flux[D]. Shanghai: Second Military Medical University,2017.
[8] Nicolson A,Toogood AA,Rahim A,et al. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood [see comment][J]. Clin Endocrinol, 1996, 44(3):311-316.
[9] 李 旭,张 栩,陈小宇. 代谢功能障碍相关脂肪性肝病的更名背景、定义及全球流行病学现状[J]. 临床内科杂志,2025,42(5):353-355.
Li X,Zhang X,Chen XY. Background,definition and global epidemiological status of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. J Clin Intern Med,2025,42(5):353-355.
[10] Kawauchi H,Sower SA. The dawn and evolution of hormones in the adenohypophysis[J]. Gen Comp Endocrinol,2006,148(1):3-14.
[11] Giustina A,Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human[J]. Endocr Rev,1998,19(6):717-797.
[12] 张孝明,李 晶,梁成罡. 生长激素作用通路、调控机制及生物学活性测定研究进展[J]. 药物分析杂志,2022,42(11):1865-1876.
Zhang XM,Li J,Liang CG. Research progress on the action pathways, regulation mechanism and biological activity measurement of growth hormone[J]. Chin J Pharm Anal,2022,42(11):1865-1876.
[13] Kato Y,Murakami Y,Sohmiya M,et al. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders[J]. Intern Med,2002,41(1):7-13.
[14] 卢 晨,倪晓燕,秦建东,等. 人生长激素的发展、应用与研究展望[J]. 生物学杂志,2020,37(5):103-107.
Lu C,Ni XY,Qin JD,et al. Development,application and research expectation of human growth hormone[J]. J Biol,2020,37(5):103-107.
[15] Fellinger P,Beiglböck H,Semmler G,et al. Increased GH/IGF-I axis activity relates to lower hepatic lipids and phosphor metabolism[J]. J Clin Endocrinol Metab,2023,108(10):989-997.
[16] Møller N,Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid,and protein metabolism in human subjects[J]. Endocr Rev,2009, 30(2):152-177.
[17] Vijayakumar A,Yakar S,Leroith D. The intricate role of growth hormone in metabolism[J]. Front Endocrinol,2011,2:32.
[18] Singeap AM,Stanciu C,Huiban L,et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and endocrinopathies: clinical implications [J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2021,2021:6678142.
[19] Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): current concepts[J]. Curr Pharm Des, 2018,24(38):4574-4586.
[20] 李 蕾,李田华,牟素萍,等. 垂体MRI对生长激素缺乏症和特发性矮身材的诊断价值[J]. 中国妇幼健康研究,2019,30(8):927-929.
Li L,Li TH,Mu SP,et al. Diagnostic value of the pituitary MRI in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature[J]. Chin J Woman Child Health Res,2019,30(8):927-929.
[21] 刘晓艳. 儿童矮小症150例临床病例分析[J]. 中外医学研究,2015,13(11):39-40,41.
Liu XY. Clinical analysis of 150 cases of children with short stature[J]. Chin Foreign Med Res,2015,13(11):39-40,41.
[22] Tritos NA,Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency[J]. Rev Endocr Metab Disord,2021,22(1):109-116.
[23] 中华医学会内分泌学分会. 成人生长激素缺乏症诊治专家共识(2020版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(12):995-1002.
Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on diagnosis and treatmert of adult growth hormone deficiency(2020)[J]. Chin J Endocrinol Metab,2020,36(12):995-1002.
[24] Hage C,Gan HW,Ibba A,et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children[J]. Nat Rev Endocrinol,2021,17(10):608-624.
[25] Takahashi Y. The role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the liver[J]. Int J Mol Sci,2017,18(7):1447.
[26] Milić S,Lulić D,Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations[J]. World J Gastroenterol,2014,20(28):9330-9337.
[27] Hsiao TJ,Chen JC,Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients[J]. Int J Obes,2004,28(1):167-172.
[28] Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis[J]. Med Clínica Engl Ed,2022,159(8):388-395.
[29] Neuberger J,Patel J,Caldwell H,et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology,the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology[J]. Gut,2020,69(8):1382-1403.
[30] Pouwels S,Sakran N,Graham Y,et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. BMC Endocr Disord,2022,22(1):63.
[31] Perumpail BJ,Khan MA,Yoo ER,et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol,2017,23(47):8263-8276.
[32] Byrne CD,Targher G. NAFLD: A multisystem disease[J]. J Hepatol,2015,62(1):47-64.
[33] Targher G,Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease:an emerging driving force in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol,2017, 13(5):297-310.
[34] Woodhouse LJ,Mukherjee A,Shalet SM,et al. The influence of growth hormone status on physical impairments,functional limitations, and health-related quality of life in adults[J]. Endocrine Reviews,2006, 27(3):287-317.
[35] 张 帆,连晓芬,黄才浩,等. 内分泌代谢病相关肝损伤的诊治策略[J]. 中华内科杂志,2024,63(9):893-900.
Zhang F,Lian XF,Huang CH,et al. Progress in diagnosis and treatment of liver damage in endocrine diseases[J]. Chin J Intern Med,2024,63(9):893-900.
[36] Hoffmann A,Müller HL. RETRACTION Novel perspectives on hypothalamic-pituitary dysfunction as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Minerva Endocrinol,2017,42(2):132-144.
[37] Lonardo A,Carani C,Carulli N,et al. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis

[J]. J Hepatol,2006,44(6):1196-1207.

[38] Zhang YW, Chen PZ, Fang XQ. Proteomic and metabolomic analysis of GH deficiency-induced NAFLD in hypopituitarism: insights into oxidative stress[J]. Front Endocrinol,2024,15:1371444.

[39] Ichikawa T,Hamasaki K,Ishikawa H,et al. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency[J]. Gut,2003,52(6):914.

[40] Kineman RD, Majumdar N, Subbaiah PV, et al. Hepatic PPARγ is not essential for the rapid development of steatosis after loss of hepatic GH signaling, in adult male mice[J]. Endocrinology, 2016, 157(5):1728-1735.

[41] Cordoba-Chacon J, Majumdar N, List EO, et al. Growth hormone inhibits hepatic *de novo* lipogenesis in adult mice[J]. Diabetes, 2015, 64(9):3093-3103.

[42] Hwang YA, Lee HW, Ahn SH, et al. Positive association between nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone deficiency in patients with nonfunctioning pituitary adenoma[J]. Front Endocrinol, 2023, 13:1057769.

[43] Collin de l'Hortet A, Zerrad-Saadi A, Prip-Buus C, et al. GH administration rescues fatty liver regeneration impairment by restoring GH/EGFR pathway deficiency[J]. Endocrinology, 2014, 155(7):2545-2554.

[44] Stanley TL, Fourman LT, Zheng I, et al. Relationship of IGF-1 and IGF-binding proteins to disease severity and glycemia in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(2):520-533.

[45] Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(3):145-152.

[46] Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, et al. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423(2):295-300.

[47] Riedel EO, Hinrichs A, Kemter E, et al. Functional changes of the liver in the absence of growth hormone (GH) action - Proteomic and metabolomic insights from a GH receptor deficient pig model[J]. Mol Metab, 2020, 36:100978.

[48] Ichikawa A, Miki D, Hayes CN, et al. Multi-omics analysis of a fatty liver model using human hepatocyte chimeric mice[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):3362.

[49] Xu L, Xu CF, Yu CH, et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. PLoS One, 2012, 7(8):e44136.

[50] 胡晓燕,胡晓梅,马向华. 非酒精性脂肪肝与生长激素相关性研究[J]. 实用老年医学,2011,25(4):333-335.

Hu XY, Hu XM, Ma XH. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and growth hormone[J]. Pract Geriatr, 2011, 25(4):333-335.

[51] Dichtel LE, Corey KE, Haines MS, et al. The GH/IGF-1 axis is associated with intrahepatic lipid content and hepatocellular damage in overweight/obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9): 3624-3632.

[52] 许 可,阳洪波,潘 慧. 重组人生长激素治疗成人生长激素缺乏症患者疗效的相关基因多态性[J]. 基础医学与临床,2018,38(5):731-734.

Xu K, Yang HB, Pan H. Gene polymorphism on the response to recombinant human growth hormone therapy in adults growth hormone deficiency[J]. Basic Clin Med, 2018, 38(5):731-734.

[53] Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(5):471-483.

[54] 李 瑜,毕娅欣,于 磊,等. 生长激素与2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(6):438-442.

Li Y, Bi YX, Yu L, et al. The effect and significance of growth hormone in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Diabetes, 2020, 28(6):438-442.

[55] Cristin L, Montini A, Martinino A, et al. The role of growth hormone and insulin growth factor 1 in the development of non-alcoholic steato-hepatitis: a systematic review[J]. Cells, 2023, 12(4):517.

[56] Dichtel LE, Corey KE, Haines MS, et al. Growth hormone administration improves nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obesity: a randomized trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(12): 1542-1550.

[57] Qin Y, Tian YP. Preventive effects of chronic exogenous growth hormone levels on diet-induced hepatic steatosis in rats[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9:78.

[58] 中国老年保健协会生长发育和性腺疾病委员会,中国民族卫生协会内分泌代谢分会. 生长激素相关肝硬化诊治专家共识[J]. 中华医学杂志,2025,105(27):2266-2275.

Growth and Development and Gonadal Diseases Committee of Chinese Aging Well Association, China National Health Association Endocrinology and Metabolism Branch. Expert consensus on the diagnosis and treatment of growth hormone-related cirrhosis[J]. Natl Med J China, 2025, 105(27):2266-2275.

[59] Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, et al. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner[J]. Sci Rep, 2016, 6:34605.

[60] Taguchi T, Ito S, Fujishima R, et al. Hypertriglyceridemia and younger age are associated with effectiveness of growth hormone therapy on hepatic steatosis[J]. Endocr J, 2025, 72(4):355-364.

[61] Ma IL, Stanley TL. Growth hormone and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Immunometabolism, 2023, 5(3):e00030.

[62] Kineman RD, Del Rio-Moreno M, Waxman DJ. Liver-specific actions of GH and IGF1 that protect against MASLD[J]. Nat Rev Endocrinol, 2025, 21(2):105-117.

[63] 何京京. 生长激素治疗成人生长激素缺乏合并非酒精性脂肪肝的疗效分析[D]. 长春:吉林大学,2022.

He JJ. Efficacy analysis of recombinant human growth hormone replacement therapy on adult growth hormone deficiency with nonalcoholic fatty liver[D]. Changchun: Jilin University, 2022.

(收稿:2025-10-13;修回:2025-11-19;录用:2025-12-03)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

刘梦婷,孙晓方. 生长激素缺乏相关代谢功能障碍相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-5.