XXXX DOI:

MAFLD异质性与相关脂代谢机制:从分型认知到精准治疗

王华蔚[1],代 喆[1],殷元万[2],熊 青[3],徐焱成[1]
(1.武汉大学中南医院内分泌科,武汉 430071;2.湖北省恩施市中心医院内分泌科,恩施 445000;
3.中南大学湘雅医学院附属海口医院内分泌代谢科,海口 570208)

【摘 要】代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease,MAFLD)是最常见的慢性肝病,其临床表现、病理进展及治疗反应均存在明显异质性。近年来,随着多组学技术的发展,脂代谢在MAFLD发生发展中的核心作用逐渐明确。本文围绕MAFLD的脂代谢机制异质性,系统梳理了脂肪酸摄取、肝脏脂肪从头合成(de novo lipogenesis,DNL)、脂滴稳态、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein,VLDL)分泌、脂肪酸氧化等5个代谢通路在不同患者中的变异模式,并结合遗传因素、免疫炎症状态及组学分型研究,阐明脂代谢通路如何驱动MAFLD的功能分型和临床表型分化。在此基础上,本文进一步总结了各类代谢亚型对应的精准治疗策略,包括乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)/硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1,SCD1)抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor,PPAR)激动剂、法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)调节剂、抗氧化及抗炎干预等,同时强调生活方式干预在不同亚型中的基础作用和协同潜力。未来应构建基于机制的多组学分型模型,推进个体化治疗策略在临床实践中的"转化。深入理解脂代谢的异质性机制,将为MAFLD的精准分型与干预提供坚实基础。

【关键词】代谢功能障碍相关脂肪性肝病;异质性;脂代谢;多组学;分型
【中图分类号】R589 【文献标志码】A

Heterogeneity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and related lipid metabolism mechanisms:from subtyping to precise treatment

Wang Huawei[1],Dai Zhe[1],Yin Yuanwan[2],Xiong Qing[3],Xu Yancheng[1]
(*1.Department of Endocrinology,Zhongnan Hospital of Wuhan University;2.Department of Endocrinology,Enshi Central Hospital;3.Department of Endocrinology,Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College,Central South University*)

【Abstract】Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease(MAFLD) has become the most prevalent chronic liver disease worldwide,with substantial heterogeneity in its clinical manifestations,disease progression,and treatment response. With the development of multi-omics technologies in recent years,the core role of lipid metabolism in the development and progression of MAFLD has gradually been clarified. With a focus on the heterogeneity in lipid metabolism mechanisms in MAFLD,this article systematically summarizes the variations of five major lipid metabolic pathways across patients with different MAFLD subtypes,i.e.,fatty acid uptake,*de novo* lipogenesis,lipid droplet homeostasis,very-low-density lipoprotein secretion,and fatty acid oxidation,and it also elaborates on how lipid metabolic pathways help to shape functional subtypes of MAFLD and drive clinical phenotyping based on genetic factors,immune-inflammatory responses,and spatial transcriptomic patterns. Based on current evidence,this article further summarizes precise treatment strategies for each metabolic subtype,including acetyl-CoA carboxylase/stearoyl-CoA desaturase 1 inhibitors,peroxisome proliferators-activated receptor agonists,farnesoid X receptor regulators,antioxidants,and anti-inflammatory agents,and the article also emphasizes the basic role and synergistic effect of lifestyle interventions in different metabolic subtypes. In the future,multi-omics typing models should be established based on related mechanisms to promote the application of individualized management strategies in clinical practice.. A deep understanding of the heterogeneity mechanism of lipid metabolism may lay a solid foundation for precise typing and intervention of MAFLD.

【Key words】metabolic dysfunction-associated fatty liver disease;heterogeneity;lipid metabolism;multi-omics;subtyping

作者介绍:王华蔚,Email:1498069861@qq.com,
研究方向:代谢相关脂肪性肝病的临床与基础研究。
通信作者:徐焱成,Email:xjl100901@whu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82300678、81970718);
国家重点研发计划资助项目(编号:2024YFC3505100);
海南省自然科学基金资助项目(编号:823RC604)。

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease,MAFLD)是近年来提出并逐渐取代非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的一种新型诊断范式。该命名突出了脂肪性肝病与代谢紊乱之间的直接关联,诊断标准基于影像学或组织学证据的肝脏脂肪变性,且需合并超重/肥胖、2型糖尿病或至少一种代谢异常状况[1]。相比NAFLD,MAFLD更具临床解释力,也更符合当前代谢疾病与肝脏疾病共病的病因学背景[2]。

全球流行病学数据显示,MAFLD已影响全球约38.8%的成年人[3]。在中国等亚洲国家,MAFLD的患病率已超过30%,并呈持续上升趋势[1,4]。不健康的生活方式、肥胖及糖尿病是导致该病发生的主要驱动因素。而更值得注意的是,即使在体质量正常人群中,MAFLD也广泛存在,这提示了其发生机制与表现形式具有高度异质性[4]。近年来研究表明,MAFLD患者在病理分期[脂肪变性、脂肪性肝炎、纤维化]、并发症风险(尤其是心血管疾病与肝癌)、治疗反应(包括药物及生活方式干预)等方面均存在差异[5]。其中的异质性不仅为疾病管理带来挑战,也提示其潜在发病机制具有差异。

在诸多影响因素中,脂代谢通路的紊乱是MAFLD发生、发展与分型的核心机制。肝脏脂质的摄取、合成、储存、氧化以及分泌等多个代谢环节在不同个体中的激活程度存在差异,构成其生物学基础上的异质性[6-8]。多组学研究表明,脂代谢紊乱不仅决定了肝脏脂肪沉积程度,更参与炎症、免疫、氧化应激及纤维化等一系列病理过程[9]。

因此,本文将系统回顾近年来在脂代谢机制、表型分化、分型研究和治疗方面的研究进展,旨在为MAFLD的机制研究与精准医学干预提供理论支持。

1 MAFLD的临床与生物学异质性

1.1 临床表现异质性

MAFLD是一种临床表现和病理进展高度多样的综合征,其病理谱系涵盖从单纯性肝脏脂肪变性到代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis,MASH)、肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌[10]。尽管传统观点认为该疾病演变呈线性进展,但流行病学和临床研究表明,不同个体的病程差异很大,进展速度和风险并不一致[11]。

从表型来看,MAFLD主要可表现为以下几类:①典型肥胖型,伴有明显的代谢综合征表现,如高血压、高胰岛素血症、高脂血症等;②非肥胖型MAFLD,尽管体质量正常,但肝脏脂肪变性程度与纤维化风险并不低,常与遗传背景密切相关[12];③合并2型糖尿病型,此类型通常更易发展为MASH及中重度纤维化[1,13];④心血管高风险型,这类患者虽肝功能变化轻微,但以极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein,VLDL)、小而密低密度脂蛋白(small dense low-density lipoprotein,sd LDL)水平升高等表现为主,心脑血管事件发生风险明显增加[14-15]。不同表型的MAFLD患者生化代谢状态也各具特点。例如,即使影像学提示肝脏脂肪含量相当,部分患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)水平和MASH活动度明显高于其他患者;而另一部分人虽无ALT升高,却存在明显的肝纤维化,提示炎症和纤维化通路可能相互独立[2]。

1.2 异质性驱动因素

MAFLD临床表现的异质性源于多个维度的交互作用,包括遗传、代谢、环境和宿主等多方面因素。

遗传因素方面,近年来的全基因组关联分析(genome-wide association study,GWAS)研究发现,含patatin样磷脂酶结构域3(patatin-like phospholipase domain containing 3,PNPLA3)(rs738409)、跨膜6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2,TM6SF2)(rs58542926)、含膜结合的O-酰基转移酶结构域7(membrane-bound O-acyltransferase domain containing 7,MBOAT7)(rs641738)和葡萄糖激酶调节因子(glucokinase regulator,GCKR)等变异在肝脏脂肪沉积、炎症反应与促进纤维化等方面发挥关键调控作用[16]。例如,PNPLA3突变可抑制甘油三酯水解,促进脂滴积聚并与肝细胞凋亡有关;TM6SF2突变则主要导致VLDL分泌减少,形成肝内脂肪滞留,即使外周血甘油三酯(triglyceride,TG)水平正常,也可能存在严重的肝脏脂肪变性[17-20]。

代谢因素在MAFLD异质性中占据核心地位。胰岛素抵抗不仅促进脂肪酸摄取,还诱导肝脏脂肪新生(de novo lipogenesis,DNL)通路上调,从而增加脂滴负荷和脂毒性水平[6]。脂肪酸β氧化能力不同也是患者之间重要的区分点之一,部分患者代谢能力较强,而另一些患者则因线粒体功能障碍,产生大量活性氧(reactive oxygen species,ROS),加剧肝损伤[6,21]。

高糖高脂饮食、久坐生活方式、慢性心理应激与肠道菌群失衡等环境行为因素,在不同人群中对脂代谢调控具有明显影响[22]。尤其是肠道菌群,可通过调节胆汁酸肠肝循环、短链脂肪酸代谢及肠道屏障功能,间接影响肝脏脂肪沉积与免疫炎症状态[5]。年龄、性别、激素水平及种族差异等宿主因素也是驱动MAFLD异质性的重要因素。研究发现,绝经后女性MAFLD患者更易进展为纤维化型,而年轻男性则更倾向于表现为代谢活跃型[23-24]。

综上所述,MAFLD的临床与生物学异质性是其诊断、风险评估及干预复杂化的根源。后续的机制分型与治疗选择,必须立足于对这些多维驱动因素的系统理解与识别。

2 脂代谢机制在MAFLD异质性中的核心作用

MAFLD的核心病理基础是肝脏脂质代谢的紊乱,而脂代谢本身即是一个高度动态、受多重因素调控的过程。肝脏脂质代谢包括脂质的摄取、合成、储存、氧化以及分泌等环节,不同患者在这些关键通路中的差异明显,由此驱动了MAFLD临床表型、生化特征、组织病理乃至治疗反应的差异[9,11]。

2.1 脂肪酸摄取与转运机制

肝脏约60%的脂质来自外周脂肪组织释放的游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)。分化抗原簇36(cluster of differentiation 36,CD36)、脂肪酸转运蛋白2或5(fatty acid transport protein 2/5,FATP2/5)及脂肪酸结合蛋白1(fatty acid-binding protein,FABP1)等转运蛋白在MAFLD患者中的表达存在个体差异[25]。研究发现,CD36高表达患者肝内FFA堆积更明显,易发展为炎症主导型MAFLD。此外,FABP1表达增强与脂毒性水平升高呈正相关,提示部分患者属于"FFA主导型"代谢特征[6,25]。

2.2 DNL途径

DNL是指肝脏将碳水化合物等非脂物质合成为脂肪酸的过程,正常状态下占肝脂比例较小,但在胰岛素抵抗、高糖饮食或GCKR突变背景下该作用明显增强[26-27]。关键调控因子如固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1,SREBP1)和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate responsive element binding protein,ChREBP)在部分患者中过度激活,形成"DNL增强型"亚型[27]。这类患者常伴有高TG血症、小而密LDL水平升高,心血管风险升高。DNL增强型个体中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1,SCD1)蛋白表达量明显升高,同时伴随高水平的肺腺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1,MALAT1)等脂代谢相关非编码核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)激活,说明转录调控在此类亚型中也具有重要作用[28-29]。空间转录组数据进一步揭示,肝实质区中DNL信号强度存在明显空间分布差异,提示组织微环境对DNL驱动机制具有调节功能[30]。

2.3 脂滴结构失稳

肝细胞脂滴是中性脂肪的储存结构,脂滴包被蛋白2(perilipin 2,PLIN2)、细胞死亡诱导DFFA样效应子C(cell death inducing DFFA like effector C,CIDEC)、PNPLA3等脂滴相关蛋白表达模式的异质性,是造成脂滴代谢差异的关键[6]。例如,PNPLA3 I148M突变可抑制脂滴内甘油三酯水解,使TG积聚,导致脂滴结构失稳、诱发内质网(endoplasmic reticulum,ER)应激与线粒体损伤,代表"脂滴失控型"代谢表型[19]。研究显示,脂毒性物质通过多种机制影响细胞行为,包括死亡受体的激活、内质网应激、线粒体功能的改变和氧化应激等,从而加速MAFLD的病理进展[31]。

2.4 VLDL合成与分泌障碍

肝脏合成的TG可通过组装成VLDL输出至外周组织。微粒体甘油三酯转移蛋白(mitochondrial trifunctional protein,MTP)复合体是VLDL装配核心,受TM6SF2、MBOAT7等基因调控[32-33]。部分患者由于这些基因功能缺陷,尽管肝内脂肪积聚严重,血清TG水平却不升高,提示存在"VLDL分泌障碍型"MAFLD,临床上易被误判为低风险人群[32,34]。TM6SF2突变个体表现出肝脏脂滴体积明显放大、VLDL分泌减少的表型,具有更高的磷脂/胆固醇酯比值和极低的载脂蛋白B含量,呈现脂肪滞留而非外输为主的异常通路[34-35]。

2.5 脂肪酸氧化功能差异

线粒体与过氧化物酶体介导的脂肪酸β-氧化是脂代谢的关键终末通路[36]。过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor α,PPARα)、肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A,CPT1A)、酰基辅酶A氧化酶1(acyl-CoA oxidase 1,ACOX1)等关键基因的表达差异决定不同患者氧化能力的强弱。部分MAFLD患者表现出氧化能力降低、ROS积聚、炎症水平升高;而另一部分患者氧化能力增强,在高脂负荷下仍能维持代谢稳态。脂肪酸β-氧化能力下降常伴随内质网应激等障碍,进一步加重脂毒性和氧化损伤[37]。尽管有研究显示,持续PPARα激活与丙型肝炎病毒核心蛋白诱导的脂肪变性和肝癌有关,可能与PPARα激活所带来的脂肪酸摄取增加、线粒体损伤加速有关[38]。但PPARα激活在代谢相关脂肪性肝病及相关肝细胞癌中的有益作用依然不可否认,研究显示脂肪酸氧化通路和脂质从头合成通路在代谢相关脂肪性肝病相关的肝细胞癌中同时被激活,而过度激活的脂肪酸氧化通路可能是过多脂质沉积所带来的适应性调节,并不意味着该通路激活促进肝癌发生发展[39-40]。

2.6 脂代谢与炎症信号互作

脂代谢异常不仅是脂肪堆积的结果,也会诱发并放大肝脏炎症反应。肝脏中过量的FFA积聚可激活促炎症、促纤维化以及促凋亡等信号通路激活,进而促使向MASH的进展[41]。反之,肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor,TNF-α)、白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)等炎症因子又可进一步抑制脂滴自噬与脂肪酸氧化,加剧脂代谢紊乱,形成炎症-脂代谢正反馈环路[42]。有研究通过整合蛋白质组、转录组和单细胞RNA测序,构建了1个涵盖31个蛋白质标志物的NAFLD进展分子图谱,发现如髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2,TREM2)等蛋白主要来源于巨噬细胞,而血清醛酮还原酶家族1成员B10(aldo-keto reductase 1B10,AKR1B10)、补体因子H相关4(complement factor H related 4,CFHR4)则富集于肝细胞或胆管细胞,提示MAFLD进展过程中肝脏不同细胞亚群对脂代谢和炎症反应的协同调控作用[9]。

综上,脂质摄取、合成、储存、分泌、氧化五大代谢环节的个体间变异,共同构成了MAFLD在代谢维度上的机制异质性,在临床层面上可与表型对应,同时为治疗策略提供了重要依据。

3 基于脂代谢差异的MAFLD分型

在认识MAFLD异质性的过程中,研究者逐步认识到仅依靠病理形态学或肝功能指标难以准确识别高风险人群。近年来,借助多组学技术和代谢组学分析,对MAFLD的分型研究逐渐从临床表型向分子基础转变。尤其是在脂代谢通路上的功能差异,成为构建MAFLD功能分型与风险分层的

重要依据之一。目前主流研究并未形成完全统一的基于发病机制的MAFLD“标准分型”，但多项研究提出了具有指导价值的亚型划分方式，这些分型大多围绕脂肪从头合成、储存、氧化及分泌等代谢环节进行划分。

3.1 基于脂代谢特征的典型亚型

3.1.1 DNL增强型 在正常情况下，肝脏脂肪的主要来源是外周脂肪组织的脂解，但在肥胖的MAFLD患者中，多项研究发现肝脏DNL明显上调[26,43]。这类患者多伴有高胰岛素血症、高血糖症等疾病背景，肝脏中DNL相关转录因子（SREBP1、ChREBP）与合成酶（FASN、SCD1）活性和表达均明显上调[43-44]。

3.1.2 VLDL分泌障碍型 肝细胞VLDL分泌障碍在临床中的主要表现为肝脂肪含量高，但血清甘油三酯水平正常甚至偏低，也因此常被误判为低风险，但实际上这种类型的肝脏纤维化倾向性更高。TM6SF2和PNPLA3突变是这一类型中的典型代表[45]。PNPLA3 I148M突变者是MAFLD的重要遗传亚群，该突变导致脂滴内甘油三酯水解功能障碍，脂滴积聚严重但VLDL分泌受限，呈现典型的“脂滴滞留型”特征，可以形成“肝内脂肪高、外周血脂正常”的代谢矛盾[17,46]。此外，这类患者ALT升高不明显，但易发生肝纤维化，甚至是肝细胞癌[47-48]。正如在缺乏肝脏微粒体甘油三酯转移蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，Mttp）时一样，该蛋白缺失使肝脏VLDL分泌受损，循环中的脂质水平下降，但同时也伴随着肝脏脂肪沉积增加[49]。同样，缺乏溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3，Lpcat3）时，小鼠表现出血浆TG减少、肝脂肪变性加剧的特点，这与脂质从肝脏的分泌受阻息息相关[50]。而PNPLA3 I148M变体对肝病进展的推动作用可能直接与促炎、促纤维化因子的释放有关，但其中机制还在持续探索中[51]。肝星状细胞中I148M变异可能增强了肝星状细胞的促成纤维化特征，这可能是携带I148M突变患者肝病进展的分子机制之一[52]。TM6SF2变异同样是MAFLD发生的遗传易感因素，研究表明TM6SF2活性是VLDL正常分泌所必需的，而TM6SF2功能受损是导致MAFLD的重要遗传因素[53]。

3.1.3 脂毒性与免疫炎症共驱动型 部分MAFLD患者不仅脂肪积聚明显，还表现为肝组织炎症及免疫细胞浸润活跃。其代谢背景包括脂滴功能障碍（CIDEC、PNPLA3上调）、脂毒性脂类（如甘油二酯、神经酰胺）积累、脂肪酸氧化能力下降等，促进免疫细胞趋化及肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）活化，形成“脂毒-炎症共驱动型”[42,54]。通过蛋白质组-转录组与单细胞组学等技术的整合，可以进一步发现肝脏中不同细胞群体在脂代谢标志物表达方面所表现的高度异质性，进一步提示了脂代谢差异与免疫微环境存在精细耦合[9]。

3.2 分型研究的局限与展望

尽管已有研究初步构建了基于脂代谢通路的功能型MAFLD亚型，但目前尚无统一标准。不同研究所采用的组学平台、患者纳入标准与定义方式不尽相同，导致亚型划分存在不一致性。同时，部分分型尚缺乏前瞻性临床验证与治疗反应预测能力。未来对于基于发病机制的MAFLD精准研究应进一步利用大样本多中心队列数据，进行机制型MAFLD分型模型的建立与验证，在检测技术快速发展的基础上，发展整合组学分型策略；并将分型结果用于指导靶向治疗与干预试验，导致临床诊疗的个体化管理。

综上，虽然目前MAFLD尚未形成统一的临床机制分型标准，但基于脂代谢特征的功能识别已成为识别高风险个体、指导精准治疗的重要研究趋势。

4 脂代谢差异的MAFLD精准治疗

MAFLD作为高度异质性的代谢性疾病，治疗策略应针对不同机制，进行个体化治疗。近年的研究表明，脂代谢通路的异常模式可明显影响药物反应与疗效，因此基于脂代谢特征进行精准干预已成为临床和转化研究的新方向[54-55]。

4.1 靶向脂代谢的潜在治疗方式

4.1.1 DNL增强型 在DNL通路明显激活的个体中，抑制关键脂肪酸合成酶可有效减轻肝内脂肪积聚。代表性药物包括：乙酰辅酶A羧化酶（acetyl-CoA carboxylase，ACC）抑制剂，此类药物直接抑制乙酰辅酶A羧化酶，降低脂肪酸合成，已在多项MASH临床试验中表现出良好的降脂和抗纤维化效果[43,56]。除此之外，硬脂酰辅酶A去饱和酶1作为参与脂质代谢的关键酶之一，在从饱和脂肪酸合成单不饱和脂肪酸中起着至关重要的作用，针对该靶点的抑制剂可以通过抑制单不饱和脂肪酸合成，改善脂滴稳定性与减轻脂毒性[57-58]。Omega-3脂肪酸作为一种常见的膳食补充剂，也可以通过调节SREBP-1c通路来下调肝脏DNL，同时改善高TG血症[59-60]。

4.1.2 VLDL分泌障碍型 此类个体多表现为TM6SF2突变，血脂通常正常甚至可以偏低，但肝脏脂肪沉积严重。针对此类型的治疗策略应以促进脂肪酸氧化与抗氧化为主。PPARα激动剂是具有上述作用的良好选择。非诺贝特是其中具有代表性的药物之一，是广泛应用于临床的降脂药物，它的作用机制是其对PPARα的激动作用。PPARα在肝脏中高表达，参与调节与脂肪酸分解代谢有关的通路[61]。在部分临床研究中，非诺贝特在预防MAFLD进展以及减轻MAFLD严重程度方面发挥了一定的有益作用，但仍需更多关于其有效性和不良反应的研究加以证实[62]。

4.1.3 氧化障碍与炎症主导型 该型患者常伴线粒体功能受损、脂肪酸氧化不足、ROS生成增多等功能障碍，在炎症、氧化应激等多重打击下，从MAFLD向MASH甚至肝纤维化进展的风险较高。甲状腺激素受体-β激动剂在这一类型的治疗方面可能会具有良好应用前景。瑞美替罗作为全球首个获批治疗MASH的药物，是一种口服的甲状腺激素受体-β选择性激动剂，在国外已经被批准用于治疗患有中度至晚期肝纤维化的非肝硬化MASH成人患者[63-64]。相关临床研究显示，该药物可以有效降低肝脏脂肪含量，在组织病理学

层面对肝脏炎症和纤维化程度的改善有良好效果，并可以降低肝损伤生物标志物，而对体质量或葡萄糖代谢没有明显影响[65]。

4.2 生活方式干预与靶向治疗的整合策略

在MAFLD等代谢性疾病的治疗策略中，生活方式干预始终是治疗的基础，无论其脂代谢通路如何，体质量管理、营养结构优化和运动干预均对病情改善具有决定性作用[66-67]。研究表明，5%~10%的体质量减轻可明显改善肝脂肪含量和胰岛素敏感性，且随着体质量下降幅度增加，对MASH活动度及纤维化的逆转效果更加明显[66]。饮食方面，限能量膳食是一种有效的生活方式干预措施，不仅直接带来减重获益，同时改善肝脏脂质沉积，研究显示热量限制还可能通过改善肠道菌群、增加自噬等方面对MAFLD起到缓解作用[68-72]。此外，根据脂代谢亚型特点，也可采取差异化的饮食干预策略。例如，DNL增强型患者推荐采用低碳水化合物、高单不饱和脂肪酸饮食，以减少SREBP-1c通路的激活；而脂毒性与免疫炎症共激活型个体则建议增加富含多酚类和抗氧化物的膳食结构，地中海饮食则是一种良好的膳食选择，以缓解ROS介导的细胞损伤和炎症[73-75]。多项临床研究显示，素食可以使MAFLD患者实现多重获益，如降低肝酶、体脂、血糖及血脂等指标，此外，相较于肉食者，可以一定程度上降低肿瘤发生风险，其中机制可能与肠道微生物群组成及其代谢功能的改善有关[76-78]。

运动方面，有氧训练结合抗阻运动已被证实能明显改善脂质代谢、线粒体功能及胰岛素敏感性[79-80]。对于VLDL分泌障碍型个体，运动虽对血脂影响有限，但可改善肝脂肪沉积，间接提高代谢能力。同样，生活方式干预可作为药物治疗的增效基础，在诸多药物的临床试验中，若受试同时进行合理生活方式调整，其MASH缓解率明显高于单纯药物组[79]。

5 总结与展望

MAFLD作为全球最常见的慢性肝病，其临床管理正从传统的“表型诊断”走向“机制分型”的新时代。本文系统回顾了MAFLD的临床与分子层面异质性，特别聚焦于肝脏脂质代谢通路的变异在疾病发生、进展和治疗反应中的重要作用。当前的研究已明确显示，在脂质代谢途径中，脂肪酸摄取、DNL、脂滴稳态、VLDL分泌及脂肪酸氧化等五大核心途径在不同患者中存在明显差异。这些代谢机制的个体化激活模式构成了MAFLD内在的功能异质性，也为分层诊治和靶向干预提供了理论基础和临床线索。与此同时，蛋白质组、脂质组学、单细胞转录组和空间组学等组学技术快速发展，使得脂代谢亚型的识别具有更高精度与可操作性。未来，在结合人工智能建模和风险预测算法的基础上，有望建立真正临床可行的“代谢特征-疾病轨迹-治疗靶点”精准诊疗路径。

总之，理解MAFLD的脂代谢机制异质性是实现精准分型与干预的关键突破口。随着生物技术、算法平台和转化医学的协同推进，未来个性化脂肪肝治疗将不仅是可实现的，更将成为临床实践的标准方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐焱成：本文概念构思、文章修改及定稿、经费获取、阅读并认可最终稿件；代喆：本文概念构思、初稿撰写、经费获取、阅读并认可最终稿件；殷元万、王华蔚：文献检索、初稿撰写、阅读并认可最终稿件；熊青：文献检索、初稿撰写、经费获取、阅读并认可最终稿件

参 考 文 献

[1] Fan JG, Xu XY, Yang RX, et al. Guideline for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (version 2024)[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(11): 955-974.

[2] Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014.

[3] Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, et al. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9): 2691-2700.

[4] Rojas Á, Lara-Romero C, Muñoz-Hernández R, et al. Emerging pharmacological treatment options for MAFLD[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2022, 13: 20420188221142452.

[5] Kolodziejczyk AA, Zheng DP, Shibolet O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(2): e9302.

[6] Mashek DG. Hepatic lipid droplets: A balancing act between energy storage and metabolic dysfunction in NAFLD[J]. Mol Metab, 2021, 50: 101115.

[7] Carotti S, Aquilano K, Valentini F, et al. An overview of deregulated lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease with special focus on lysosomal acid lipase[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 319(4): 469-480.

[8] Hoang SA, Oseini A, Feaver RE, et al. Gene expression predicts histological severity and reveals distinct molecular profiles of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 12541.

[9] Govaere O, Hasoon M, Alexander L, et al. A proteo-transcriptomic map of non-alcoholic fatty liver disease signatures[J]. Nat Metab, 2023, 5(4): 572-578.

[10] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.

[11] Lim JW, Dillon J, Miller M. Proteomic and genomic studies of non-alcoholic fatty liver disease: clues in the pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8325-8340.

[12] Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29 (Suppl): S5-S16.

[13] Loomba R, Abraham M, Unalp A, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis[J]. Hepatology, 2012, 56(3): 943-951.

[14] Sanyal AJ, Williams SA, Lavine JE, et al. Defining the serum proteomic signature of hepatic steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2023, 78(4): 693-703.

[15] Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease[J]. Mol Metab, 2020, 42: 101092.

[16] Romeo S, Sanyal A, Valenti L. Leveraging human genetics to identify potential new treatments for fatty liver disease[J]. Cell Metab, 2020, 31(1): 35-45.

[17] Sherman DJ, Liu L, Mamrosh JL, et al. The fatty liver disease-causing protein PNPLA3-I148M alters lipid droplet-Golgi dynamics[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(18): e2318619121.

[18] Cherubini A, Casirati E, Tomasi M, et al. PNPLA3 as a therapeutic target for fatty liver disease: the evidence to date[J]. Expert Opin Ther Targets, 2021, 25(12): 1033-1043.

[19] Johnson SM, Bao HM, McMahon CE, et al. PNPLA3 is a triglyceride lipase that mobilizes polyunsaturated fatty acids to facilitate hepatic secretion of large-sized very low-density lipoprotein[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4847.

[20] Luo F, Smagris E, Martin SA, et al. Hepatic $TM6SF_2$ is required for lipidation of VLDL in a pre-Golgi compartment in mice and rats[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(3): 879-899.

[21] Scorletti E, Carr RM. A new perspective on NAFLD: Focusing on lipid droplets[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 934-945.

[22] Stefano JT, Duarte SMB, Ribeiro Leite Altikes RG, et al. Non-pharmacological management options for MAFLD: a practical guide[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2023, 14: 20420188231160394.

[23] DiStefano JK. NAFLD and NASH in postmenopausal women: implications for diagnosis and treatment[J]. Endocrinology, 2020, 161(10): bqaa134.

[24] Chen HL, Liu YX, Liu D, et al. Sex- and age-specific associations between abdominal fat and non-alcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study[J]. J Mol Cell Biol, 2024, 15(11): mjad069.

[25] Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, et al. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways[J]. Clin Sci, 2022, 136(18): 1347-1366.

[26] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted *via* lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1343-1351.

[27] Bo T, Gao L, Yao ZY, et al. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Cell Metab, 2024, 36(5): 947-968.

[28] Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, et al. *De novo* lipogenesis in health and disease[J]. Metabolism, 2014, 63(7): 895-902.

[29] Lu J, Guo J, Liu J, et al. Long non-coding RNA MALAT1: a key player in liver diseases[J]. Front Med, 2022, 8: 734643.

[30] Matchett KP, Paris J, Teichmann SA, et al. Spatial genomics: mapping human steatotic liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(9): 646-660.

[31] Svegliati-Baroni G, Pierantonelli I, Torquato P, et al. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 144: 293-309.

[32] Liu J, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Basic and translational evidence supporting the role of $TM6SF_2$ in VLDL metabolism[J]. Curr Opin Lipidol, 2024, 35(3): 157-161.

[33] Carlsson B, Lindén D, Brolén G, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(12): 1305-1320.

[34] Newberry EP, Hall Z, Xie Y, et al. Liver-specific deletion of mouse Tm6sf2 promotes steatosis, fibrosis, and hepatocellular cancer[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1203-1219.

[35] Borén J, Adiels M, Björnson E, et al. Effects of $TM6SF_2$ E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans[J]. JCI Insight, 2020, 5(24): e144079.

[36] Anwar SD, Foster C, Ashraf A. Lipid disorders and metabolic-associated fatty liver disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2023, 52(3): 445-457.

[37] Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(18): 3313-3327.

[38] Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, et al. PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 683-694.

[39] Gallage S, Ali A, Barragan Avila JE, et al. A 5:2 intermittent fasting regimen ameliorates NASH and fibrosis and blunts HCC development *via* hepatic PPARα and PCK1[J]. Cell Metab, 2024, 36(6): 1371-1393.

[40] Dahboul F, Sun JH, Buchard B, et al. Simultaneous activation of beta-oxidation and *de novo* lipogenesis in MASLD-HCC: a new paradigm[J]. Liver Int, 2025, 45(2): e70006.

[41] Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(1): 99-128.

[42] Schuster S, Cabrera D, Arrese M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(6): 349-364.

[43] Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, et al. Insulin resistance drives hepatic *de novo* lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Invest, 2020, 130(3): 1453-1460.

[44] Ter Horst KW, Vatner DF, Zhang DY, et al. Hepatic insulin resistance is not pathway selective in humans with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 489-498.

[45] Chen YH, Du XM, Kuppa A, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 17 loci associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2023, 55(10): 1640-1650.

[46] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1461-1465.

[47] Tavaglione F, Pennisi G, Pelusi S. PNPLA3 I148M and hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2025, 45(4): e70051.

[48] Urias E, Tedesco NR, Burkholder DA, et al. PNPLA3 risk allele is associated with risk of hepatocellular carcinoma but not decompensation in compensated cirrhosis[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(6): e0441.

[49] Minehira K, Young SG, Villanueva CJ, et al. Blocking VLDL se-

cretion causes hepatic steatosis but does not affect peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice[J]. J Lipid Res, 2008, 49(9): 2038-2044.

[50] Rong X, Wang B, Dunham MM, et al. Lpcat3-dependent production of arachidonoyl phospholipids is a key determinant of triglyceride secretion[J]. Elife, 2015, 4: e06557.

[51] Valenti L, Dongiovanni P, Ginanni Corradini S, et al. PNPLA3 I148M variant and hepatocellular carcinoma: a common genetic variant for a rare disease[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(8): 619-624.

[52] Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2017, 65(6): 1875-1890.

[53] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a $TM6SF_2$ variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 352-356.

[54] Wang H, Mehal W, Nagy LE, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 73-91.

[55] Xu XH, Poulsen KL, Wu LJ, et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH)[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 287.

[56] Alkhouri N, Lawitz E, Noureddin M, et al. GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(2): 135-141.

[57] Wang W, Kong YL, Wang X, et al. Identification of novel SCD1 inhibitor alleviates nonalcoholic fatty liver disease: critical role of liver-adipose axis[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 268.

[58] Kirad S, Puri S, Deepa PR, et al. An insight into advances and challenges in the development of potential stearoyl Co-a desaturase 1 inhibitors[J]. RSC Adv, 2024, 14(41): 30487-30517.

[59] Green CJ, Pramfalk C, Charlton CA, et al. Hepatic *de novo* lipogenesis is suppressed and fat oxidation is increased by omega-3 fatty acids at the expense of glucose metabolism[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000871.

[60] Calder PC. Omega-3 fatty acids and metabolic partitioning of fatty acids within the liver in the context of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2022, 25(4): 248-255.

[61] Wang XM, Wang JY, Ying C, et al. Fenofibrate alleviates NAFLD by enhancing the PPARα/PGC-1α signaling pathway coupling mitochondrial function[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2024, 25(1): 7.

[62] Mahmoudi A, Jamialahmadi T, Johnston TP, et al. Impact of fenofibrate on NAFLD/NASH: A genetic perspective[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(8): 2363-2372.

[63] Keam SJ. Resmetirom: first approval[J]. Drugs, 2024, 84(6): 729-735.

[64] Sookoian S, Pirola CJ. Resmetirom for treatment of MASH[J]. Cell, 2024, 187(12): 2897-2897.

[65] Petta S, Targher G, Romeo S, et al. The first MASH drug therapy on the horizon: Current perspectives of resmetirom[J]. Liver Int, 2024, 44(7): 1526-1536.

[66] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 829-846.

[67] Stavropoulos K, Imprialos K, Pittaras A, et al. Lifestyle modifications in non-alcoholic fatty liver disease and non- alcoholic steatohepatitis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(3): 239-245.

[68] Hydes TJ, Ravi S, Loomba R, et al. Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH[J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(4): 383-400.

[69] Haigh L, Kirk C, El Gendy K, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr, 2022, 41(9): 1913-1931.

[70] Sun XY, Li F, Yan HM, et al. Intermittent compared with continuous calorie restriction for treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized clinical trial[J]. Am J Clin Nutr, 2025, 121(1): 158-166.

[71] Fan Y, Qian H, Zhang MJ, et al. Caloric restriction remodels the hepatic chromatin landscape and bile acid metabolism by modulating the gut microbiota[J]. Genome Biol, 2023, 24(1): 98.

[72] Martinez-Lopez N, Tarabra E, Toledo M, et al. System-wide benefits of intermeal fasting by autophagy[J]. Cell Metab, 2017, 26(6): 856-871.

[73] Worthmann A, Ridder J, Piel SYL, et al. Fatty acid synthesis suppresses dietary polyunsaturated fatty acid use[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 45.

[74] Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, et al. The role of nutrition in inflammaging[J]. Ageing Res Rev, 2022, 77: 101596.

[75] Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial[J]. Br J Nutr, 2018, 120(2): 164-175.

[76] Pugliese N, De Deo D, Soleri M, et al. Lights and shadows of a vegetarian diet in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Nutrients, 2025, 17(10): 1644.

[77] Chiarioni G, Popa SL, Dalbeni A, et al. Vegan diet advice might benefit liver enzymes in nonalcoholic fatty liver disease: an open observational pilot study[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2021, 30(1): 81-87.

[78] Daskova N, Heczkova M, Modos I, et al. Protective effect of vegan microbiota on liver steatosis is conveyed by dietary fiber: implications for fecal microbiota transfer therapy[J]. Nutrients, 2023, 15(2): 454.

[79] 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.

[80] Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic *vs.* resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review[J]. J Hepatol, 2017, 66(1): 142-152.

(收稿:2025-07-21;修回:2025-12-31;录用:2026-01-14)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

王华蔚,代 ,殷元万,等.MAFLD异质性与相关脂代谢机制:从分型认知到精准治疗[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-7.