

# 非酒精性脂肪肝病（NAFLD）病理分期与诊疗方法研究进展

陈霞<sup>1</sup> 夏琛<sup>1</sup> 王永刚<sup>2</sup> 王永芳<sup>3(通讯作者)</sup>

1.青岛大学附属泰安市中心医院, 山东 泰安 271000

2.泰安市老年病医院, 山东 泰安 271000

3.费县人民医院, 山东 费县 273400

**摘要:** 非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一种以肝细胞脂肪变性为主要特征的代谢综合征, 其发病率因饮食结构和生活方式改变而显著上升, 是全球慢性肝病的一种主要类型。NAFLD 按照病理分期可分为单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎以及 NASH 相关性肝硬化。然而该疾病的发病机制尚不明朗, 诊治方案也并未完善: 临床上主要采取行为治疗, 而药物治疗仅为辅助手段。因此本文综述了 NAFLD 的发病机制、病理分期和诊疗方法的研究进展, 并且结合现有研究提出了 NAFLD 治疗的未来研究方向的假说, 以期为 NAFLD 病理机制的进一步探究挖掘, 治疗方式的研究与改善提供理论基础。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝病; NAFLD; 病理分期; 发病机制; 治疗方式

## 0 引言

非酒精性脂肪肝病 (Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 由非酒精因素导致的, 以肝脏细胞脂肪变性为核心特征的一种代谢综合征<sup>[1]</sup>, 与胰岛素抵抗及代谢综合征密切相关, 高脂饮食、肥胖等因素可显著增加其患病风险。与较高的脂肪摄入量以及肥胖状态具有极高的相关性<sup>[2]</sup>。与现代人们生活习惯: 运动偏少, 进食肉类、油炸、甜品等种类占比较大, 谷物、蔬菜、鲜果等摄入较少, 发病率持续快速增长, 已成为全球最主要的慢性肝病之一<sup>[3]</sup>。最新的 Meta 分析显示中国非酒精性脂肪肝患病率已高达 19.2%, 预测 2030 年中国 NAFLD 患者可能突破 3.15 亿<sup>[4]</sup>。

NAFLD 按照病变肝组织有无炎症反应和纤维化和病理改变程度分为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、单纯性脂肪肝 (simple fatty liver, SFL)、以及 NASH 相关性肝硬化 (Liver cirrhosis, LC)<sup>[5]</sup>。NAFLD 这一疾病从一开始单纯脂肪变性, 发展产生炎症成为 NASH, 继而发生纤维化, 严重者会导致肝硬化<sup>[6]</sup>。当肝硬化发展到失代偿期或肝衰竭等终末期阶段时, 则仅有肝移植能挽救生命<sup>[7]</sup>。虽然 NAFLD 疾病发展进程缓慢, 但难以诊断, 容易造成忽视而引发巨大后果; 并且疾病发生机制尚未明确, 也无针对性强的

药物, 难以治愈, 甚至还会诱发冠状动脉粥样硬化、糖尿病等其他高风险疾病<sup>[8]</sup>。因此, 本文综述了 NAFLD

的病理机制、诊断方法和治疗方式的研究进展, 以期为未来 NAFLD 发病机制研究以及治疗方式提供理论基础。

## 1 NAFLD 发病机制及病理分期

NAFLD 是由非酒精因素导致的, 以肝脏细胞脂肪变性为核心特征的一种代谢综合征<sup>[9]</sup>。正常状态下, 肝内细胞的脂肪酸获取和消耗处于一种平衡的状态 (图 1): 肝细胞通过血液摄取和从头合成获取脂肪酸; 通过线粒体、过氧化物酶和细胞色素氧化消耗脂肪酸, 或以极低密度脂蛋白颗粒形式输出来消耗脂肪酸。营养过剩等因素会导致脂肪酸代谢紊乱, 进而导致 NAFLD 的发生和发展。

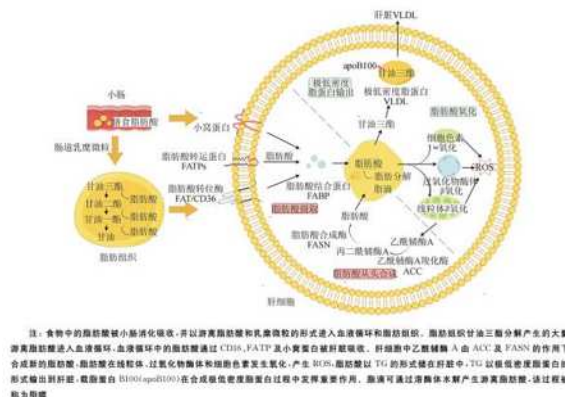


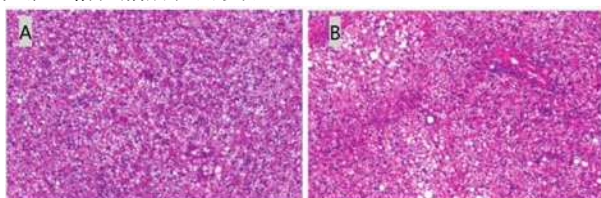
图 1 肝细胞脂肪酸代谢机制图<sup>[10]</sup>

关于 NAFLD 的发病机制已有许多研究, 但因其复杂, 至今无明确原因。目前, 最被认可的发病机制<sup>[11]</sup> 是肝细胞脂肪酸代谢失衡, 打破这一平衡, 导致脂质过度沉积。

目前“二次打击学说”被广泛接受：首次打击为脂质蓄积，二次打击则由氧化应激及炎症反应介导，最终引发肝细胞损伤及纤维化。

### 1.1 单纯性脂肪肝 (SFL)

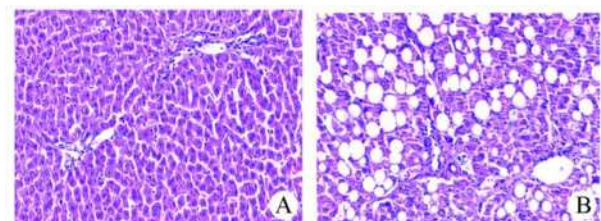
NAFLD 在病理初期表现为单纯性脂肪肝。由于营养过剩，肝细胞脂肪酸获取和消耗的平衡被打破<sup>[10,12]</sup>：肝脂肪酸的摄取和脂肪酸从头合成途径增加；尽管脂肪酸氧化和低密度脂蛋白的输出也同时增加，但不足以使脂肪酸水平恢复正常。因此肝脏脂肪积累开始，导致出现大泡性或以大泡为主的脂肪样变<sup>[13]</sup>。在病变 HE 染色结果中（图 2），部分肝细胞肿胀变形，胞质被存在大量圆形空泡充盈，透明染色，部分肝细胞胞质完全被脂滴挤压至消失，细胞核被挤压至细胞一侧<sup>[2]</sup>。单纯性脂肪肝患者通常无特异性症状和体征，该阶段为 NAFLD 防治最佳阶段<sup>[5]</sup>，容易被逆转，但若不引起重视可能会恶化进一步产生炎症导致非酒精性脂肪性肝炎。



（肝细胞脂肪变比例小于 1/3）肝组织 HE 染色切片<sup>[3]</sup>；A 对照组患者肝组织 B 轻度脂肪肝患者

图 2 对照组患者与轻度脂肪肝患者

### 1.2 非酒精性脂肪型肝炎 (NASH)



A 对照组大鼠：肝细胞结构未见明显脂肪变性、炎细胞浸润、气球样变；B NASH 大鼠：肝细胞正常结构被破坏，排列紊乱，超半数肝细胞脂肪变性，肝细胞部分发生气球样变，多灶肝细胞坏死并间质炎细胞浸润。

图 3 对照组大鼠与 NASH 大鼠肝组织 HE 染色切片<sup>[14]</sup>

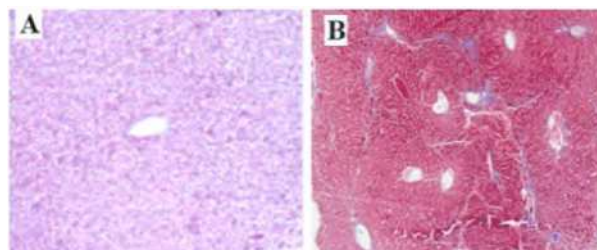
当单纯性脂肪变程度得不到控制，往往会诱发炎症反应、纤维化生成和组织学改变，导致非酒精性脂肪性肝炎的发生<sup>[12]</sup>。NASH 具有明显的以下组织学异常<sup>[13]</sup>：肝细胞气球样变性，肝细胞浆内有玻璃样小体，肝小叶内有以中心粒细胞为主的炎性细胞浸润，中央静脉周围的肝细胞可见纤维组织增生和胆汁淤积等；其病理切片如图 3 所示。NASH 患者的主要不适症状<sup>[12]</sup>：轻者无任何不适，而较重者可能患有乏力、恶心呕吐、食欲不振、肝脏肿大、肝区不适、有叩击痛。NASH 患者在若不经有效治疗，10

年内病情有 25% 的可能性进一步加重发展为肝硬化<sup>[12]</sup>。

### 1.3 脂肪性肝硬化 (LC)

当 NASH 进一步发展会导致脂肪性肝纤维化，而纤维化进一步加深则会导致脂肪性肝硬化<sup>[15]</sup>。脂肪性肝硬化 (LC) 是一种慢性疾病，呈进行性发展、最终出现弥漫性炎症反应及纤维化肝病<sup>[12]</sup>。其病理机制为在致病因子持续作用下，正常肝的网状支架被破坏、肝细胞呈现弥漫性坏死、凋亡；残存肝细胞再生，结缔组织弥漫性增生形成纤维隔分割肝小叶，形成假小叶结构（图 4）。临床表现为肝功能失代偿及多系统并发症。

患者通常会表现出食欲减退、恶心、呕吐、乏力、腹胀感、体质量减轻、发热、出血等<sup>[12]</sup>症状。早期患者肝脏中度肿大、质地硬，随着疾病发展肝体积明显缩小。患者因腹壁和脐周静脉曲张，导致出现黄疸、肝臭，伴有下肢踝部水肿、腹水胸水等症状。



注释：A 对照组小鼠：肝细胞形态完整，肝组织结构表现正常；B 模型组小鼠：肝组织结构破坏，炎性细胞明显浸润，伴肝细胞坏死和胶原沉积，增生的胶原纤维延伸并相互连接，形成假小叶。

图 4 对照组小鼠和肝硬化模型小鼠肝组织 HE 染色切片<sup>[16]</sup>

## 2 诊断标准及治疗方法

### 2.1 诊断标准

目前诊断 NAFLD 应用最广泛的方法为超声诊断，是首选无创手段，但常规超声检查主观性较强，敏感度较低，其诊断的准确性也尚未得到临床指南的推荐<sup>[3]</sup>。2020 年专家共识提出 NAFLD 诊断评估标准为<sup>[17]</sup>：①在肝脏活检或影像学检查提示脂肪肝；②血液生物标志物检测提示脂肪肝；③符合肥胖/超重，2 型糖尿病、代谢功能障碍三项条件中任一条件。满足以上三点即可确诊。

肝脏活检：肝活检为金标准，可明确脂肪变、炎症及纤维化程度。NAFLD 病理特征为混合性肝细胞脂肪变，伴或不伴有肝细胞气球样变、窦周纤维化以及小叶内混合性炎性细胞浸润。影像学检查：B 超根据肝脏回声及结构情况来诊断脂肪肝，还可判断有无肝硬化、肝内胆管结石等。但其特异性有待提高，对轻度脂肪肝敏感性低。血液生物标志物<sup>[18]</sup>：血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、甘油三酯 (TG)、血清总胆固醇 (TC) 及天冬氨酸转氨酶 (AST) 值水平都

表 1 对 NAFLD 治疗起到积极作用的食源性活性物质

| 类别  | 食源性活性物质         | 作用机制                                              | 参考文献    |
|-----|-----------------|---------------------------------------------------|---------|
| 黄酮类 | 苦参总黄酮           | 通过调节 JAK2/STAT3 信号通路减轻炎症反应, 抑制脂质积累。               | [22]    |
|     | 橙皮苷             | 抑制肝脏部分酶活性, 抑制 NF- $\kappa$ B 的活化发挥抗炎作用。           | [23]    |
|     | 柚皮素             | 调控肠道通透性, 减少进入肝脏中菌群衍生 LPS, 减轻肝脏炎症                  | [24]    |
|     | 大豆苷元            | 促进 SIRT1/AMPK 信号通路增强自噬反应, 减轻肝脏损伤。                 | [25]    |
| 皂苷类 | 人参皂苷            | 通过抑制肝细胞凋亡、促进脂肪分解、抑制炎症反应抑制非酒精性脂肪肝的发展进程             | [26]    |
| 酚类  | 绿豌豆壳活性成分        | 维护肠道屏障完整, 调节 VB6/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路降低炎症反应等。 | [27]    |
|     | 葛根素             | 恢复氨基酸代谢途径紊乱, 改善肝脏脂质代谢, 抑制肝脏组织炎症。                  | [28]    |
| 生物碱 | 咖啡因             | 促进脂肪氧化分解基因和抑制脂肪合成基因的表达,改善肝脏内脂肪变性。                 | [29,30] |
| 活性肽 | $\alpha$ -乳白蛋白肽 | 通过调控加速脂肪酸氧化, 抑制脂肪酸合成, 减轻氧化应激和线粒体损伤, 从而抑制细胞脂质积累    | [21]    |

高于正常人, 属于特异性指标。

## 2.2 治疗方法

### 2.2.1 行为治疗

现今临床上尚无针对 NAFLD 特性药物, 进行行为干预, 饮食控制是治疗的基石, 在临床治疗中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。该治疗方式对患者的生活方式进行干预, 加强患者教育提高依从性, 改变不良生活习惯, 例如熬夜、生物钟紊乱, 运动量不足等。患者还需改善饮食, 制定健康食谱, 提倡低脂低糖、高纤维高蛋白食物, 多食蔬菜水果, 少食主食。积极参与有氧运动<sup>[19]</sup>, 以加速脂肪代谢。治疗时还需加强对患者的相关医学知识宣传, 防止其病情进一步发展成非酒精性脂肪性肝炎或肝硬化。

### 2.2.2 药物治疗

由于尚缺乏针对 NAFLD 的特效药物, 因此药物治疗仅作为辅助治疗手段<sup>[2]</sup>, 主要包括奥利司他(减重)、维生素 E(抗氧化)、二甲双胍(改善胰岛素抵抗), 他汀类药物(脂质调节剂)等可缓解症状, 但长期使用需警惕肝毒性。具体症状表现为水肿、骨质疏松和心力衰竭等不良副作用<sup>[21]</sup>。因而, 越来越多研究者开始关注食源性活性物质对 NAFLD 的治疗效果。

### 2.2.3 食源性活性物质治疗

近年来, 关于能改善 NAFLD 的食源性活性物质的研究不断涌现(表 1), 包括黄酮类化合物、多糖类化合物、皂苷类化合物、酚类化合物、生物碱以及生物活性肽等<sup>[21-30]</sup>。然而, 这些食源性活性研究大部分仍停留在动物实验阶段或早期临床试验阶段, 距离实际应用还有较远的距离。

## 3 NAFLD 未来治疗方向发展假说

### 3.1 药物治疗方面

尚未有针对 NAFLD 有效药物的最主要原因是缺乏有效的药物靶点, 且单一靶点药物的治疗收益甚微<sup>[31]</sup>。

NAFLD 始于肝脏细胞脂代谢紊乱, 紊乱状态下的脂肪酸代谢又会产生大量活性氧, 进一步对细胞器产生损害。因此, 如果通过调控发病源头处的脂代谢紊乱, 可能会有效治疗疾病。例如调控膜蛋白的表达来改善脂蛋白的输出, 减少脂肪堆积; 调控细胞的氧化酶水平以减少脂肪酸氧化水平, 来减少活性氧对细胞的进一步损害。因此, 未来的研究方向可以是深入研究 NAFLD 的发生发展机制, 进一步揭示 NAFLD 病理进程, 发现更多的针对性治疗靶点, 在多药物、多靶点联合的基础上开发新型药物。

### 3.2 食源性活性物质治疗

由于现有的 NAFLD 临床药物治疗常伴有副作用, 近年来关于能改善 NAFLD 的食源性活性物质的研究不断涌现, 此类活性物质来源于天然动植物成分, 安全可靠无毒, 并且价格大多实惠。尽管这些食源性活性研究尚没有进行充分的临床研究, 距离实际应用还有较远的距离, 但其未来可期, 有望通过长期进食改善患者病况, 并且甚至可以作为保健品上市, 帮助人们防治 NAFLD, 成为该疾病的主要治疗手段之一。

## 4 结论

总之, NAFLD 是一种以肝细胞脂肪变性为主要特征的代谢综合征, 其病理分期可分为单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎以及 NASH 相关性肝硬化。目前关于 NAFLD 发病机制的主流学说为“二次打击”学说, 但该疾病的发病机制尚不明朗, 诊治方案也并未完善。因此本文综述了 NAFLD 的病理机制、诊断方法和治疗方式的研究进展, 并且结合现有研究提出了 NAFLD 治疗的未来方向的假说: 在药物治疗方面仍需进一步深挖 NAFLD 的发生发展



机理,以发现更多靶点开发新型药物;近年来兴起的防治 NAFLD 的食源性活性物质具有很大潜力,有望在未来成为 NAFLD 的主要治疗手段。本文以期对未来 NAFLD 病理机制的进一步挖掘,治疗方式的研究与改善提供理论基础。

### 参考文献:

- [1]史冬雪,原佳琪,丁宝锋,等.非酒精性脂肪肝病模型小鼠的肝脏病理变化及肝细胞获取方法[J].基础医学与临床,2022,42(06):890-895.
- [2]吴婉琳.周仲瑛教授“痰病多怪”病机学术思想及辨治脂肪肝经验研究[D].南京中医药大学,2022.
- [3]祁航,周洪雨,邓家琦,等.高频超声所测肝脾指数对非酒精性脂肪肝分级诊断的多中心研究[J].临床超声医学杂志,2024,26(04):285-290.
- [4]肖凡.不可忽视的隐藏“杀手”——非酒精性脂肪肝[J].肝博士,2024,(04):36-37.
- [5]王莹.非酒精性脂肪肝患者血清尿酸、胰岛素抵抗指数、FAI 值与病理特征的关系[J].实验与检验医学,2021,39(06):1460-1463.
- [6]顾莹莹.KP-2 改善非酒精性脂肪肝的作用机制研究[D].广东工业大学,2020.
- [7]韦新焕,柳雅立,张晶,等.代谢相关性脂肪性肝硬化诊疗进展[J].实用肝脏病杂志,2024,27(05):641-645.
- [8]张瑜,刘俊诗,邢艳.非酒精性脂肪肝病与冠状动脉粥样硬化相关 CT 影像标志物的研究进展[J].分子影像学杂志,2024,47(05):548-552.
- [9]郑焱华,卢俊会,陈星.非酒精性脂肪肝病和心力衰竭:临床证据和病理生理学机制[J].安徽医药,2024,28(03):451-456.
- [10]闫一鸣,郝亚荣.脂肪酸代谢异常促进非酒精性脂肪肝发生发展的分子机制研究进展[J].微循环学杂志,2024,34(03):84-91.
- [11]Raeman R. Inflammation: The straw that broke the NAFLD liver![J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2022, 13(4):1273-1274.
- [12]特日格乐,苏龙嘎,兴安,等.非酒精性脂肪肝病分期及病因病机的蒙西医对比研究[J].世界中医药,2020,15(22):3492-3496.
- [13]蒋卫民.非酒精性脂肪肝病有哪些类型?[J].肝博士,2019,(04):48.
- [14]石媛媛,王雅,郭丹,等.疏肝理脾汤对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肠道菌群的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(17):2533-2537.
- [15]孙伟,姜润秋.非酒精性脂肪肝综述[J].中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生,2022(3):288-291
- [16]姚凝,王昕,王钰涵,等.当归-白芍联合 BM-MSCs 移植对 NASH 相关肝硬化小鼠肝脏炎症及肝细胞再生的影响[J/OL].中国中医药信息杂志,1-7[2024-11-07].
- [17]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.
- [18]徐祥涛,史会连,陈冉,等.基于肝脏磁共振质子密度脂肪分数研究非酒精性脂肪肝病患者中医证候分布及临床特征[J].中西医结合肝病杂志,2023,33(09):790-794.
- [19]蒋昌君,王佳倩,李亚龙,等.有氧运动对 CNPY2 调控 NF- $\kappa$ B 信号通路改善非酒精性脂肪肝的作用研究[J].现代预防医学,2024,51(11):2100-2107.
- [20]尹茂山,王寅,李峥,等.非酒精性脂肪性肝炎新药研发的回顾与思考[J].中国食品药品监管,2024,(07):26-35.
- [21]陈浩然. $\alpha$ -乳白蛋白肽对小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用及机制[D].哈尔滨工业大学,2023.
- [22]古玉凤,邓丙英,李倪仁,等.苦参总黄酮改善非酒精性脂肪肝的作用机制及斑马鱼实验验证[J].中国组织工程研究,2025,29(14):2969-2978.
- [23]田丰仓,魏玲燕,陈小苗,等.橙皮苷对老年非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪变性和炎症的干预研究[J].中西医结合肝病杂志,2024,34(06):505-508.
- [24]葛晶晶,阮征.柚皮素对高脂与高糖诱导的小鼠非酒精性脂肪肝病的干预作用[J].中国食品学报,2023,23(09):60-66.
- [25]吴德建,杨秋,谢桂丹,等.大豆苷元调节 SIRT1/AMPK 信号通路对非酒精性脂肪肝大鼠自噬反应的影响[J].国际检验医学杂志,2023,44(19):2395-2401.
- [26]谢建寰,李冬春,刘春风,等.人参皂苷 Rg1 对非酒精性脂肪肝大鼠的干预作用[J].中成药,2023,45(11):3799-3802.
- [27]郭芳华.绿豌豆壳活性成分代谢及对非酒精性脂肪肝病的影响[D].南昌大学,2024.
- [28]丁文姣,葛晶晶,吴优,等.葛根素缓解非酒精性脂肪肝小鼠肝脏代谢紊乱[J].现代食品科技,2024,40(04):8-17.
- [29]李旭.咖啡因干预脂肪肝及部分替代尼古丁的抗戒断研究[D].江南大学,2023.

[30]谈相云.咖啡因抑制脂质新生和 MyD88 棕榈酰化改善肝内 AKT 过表达诱导的脂肪性肝炎作用研究[D].湖北中医药大学,2023.

[31]王钰,颜学兵.非酒精性脂肪性肝炎在研Ⅲ期临床试验新药研究进展[J].临床肝胆病杂志,2022,38(06):1398-1401.

**作者简介:**陈霞(1974-),女,汉族,山东省泰安市,本科,泰安市中心医院,总护士长,护理。通讯作者:王永芳(1973-),女,汉族,山东省费县,本科,费县人民医院,科主任,护理。