

脂质代谢在肝硬化发生发展机制的研究进展

王燕凤¹, 胡振斌², 何广英¹

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院肝病科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年6月4日; 发布日期: 2024年6月13日

摘要

肝硬化病因有多种, 常见的病因主要有病毒性肝炎、自身免疫性肝病、酒精性肝病及代谢相关脂肪性肝病等。其中代谢相关脂肪性肝病所导致肝硬化比例逐渐增加, 及相关研究人员的深入研究, 越来越受到重视。本文讨论了脂质代谢与肝硬化发生的关系和作用机制, 以及通过调控脂质代谢治疗肝硬化的国内外相关研究, 旨在为临床防治肝硬化提供新的方向和进一步研究。

关键词

肝硬化, 脂质代谢, 代谢相关脂肪性肝病

Research Progress on the Mechanism of Lipid Metabolism in the Occurrence and Development of Cirrhosis

Yanfeng Wang¹, Zhenbin Hu², Guangying He¹

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Hepatology Department, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: Jun. 4th, 2024; published: Jun. 13th, 2024

Abstract

There are many causes of liver cirrhosis. The common causes are viral hepatitis, autoimmune liver disease, alcoholic liver disease and metabolic related fatty liver disease. Among them, the proportion of cirrhosis caused by metabolism-related fatty liver disease has gradually increased, and the in-depth study of related researchers has received more and more attention. This article discusses

the relationship and mechanism of lipid metabolism and cirrhosis, as well as the domestic and foreign related research on the treatment of cirrhosis by regulating lipid metabolism, aiming to provide a new direction and further research for clinical prevention and treatment of cirrhosis.

Keywords

Liver Cirrhosis, Lipid Metabolism, Metabolism-Related Fatty Liver Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肝硬化发病机制

流行病学表明,从2000年到2015年,欧洲、高收入亚太地区、东亚、东南亚和南亚的肝硬化发病率略有上升。尽管HBV疫苗接种和病毒性肝炎治疗计划在包括日本在内的许多国家遏制了肝硬化的发病率,但肥胖,代谢综合征和酒精滥用的负担不断上升威胁着这些趋势。导致肝硬化有多种病因,包括常见的病毒性肝炎,以及近年来日益增多的代谢相关脂肪性肝病,代谢相关脂肪性肝病逐渐成为重要的病因之一[1]。此外,由于炎症、饮酒、肥胖及药物的应用等各种因素[2][3][4],持续性损害肝细胞,肝细胞广泛坏死,引起肝细胞再生和弥漫性纤维化,最终导致肝硬化。肝星状细胞(HSC)已被明确鉴定为参与基质合成和代谢的主要细胞类型,因此在肝硬化的发病机理中起关键作用。在正常肝脏中,肝星状细胞主要参与类视黄醇的储存,肝细胞损伤及免疫浸润后,激活肝星状细胞向产生胶原的肌成纤维细胞的转分化[5]。生理上涉及组织修复,在短期损伤后,该过程通过对抗抗纤维化机制而平衡,导致肌成纤维细胞的失活或凋亡以及疤痕消退。随着肝细胞的损伤坏死,正常的肝细胞逐渐减少,纤维组织破坏正常的肝小叶结构。假小叶形成而逐步发展为肝硬化[6]。

2. 脂质代谢

脂质作为许多细胞活动的信号分子对于能量储存和代谢具有重要作用,维持细胞稳态离不开脂质代谢的调节[7]。癌细胞在肿瘤发展过程中不断转化,能利用脂质代谢来支持其快速增殖、存活、迁移、侵袭和转移等。有关研究表明,癌细胞通过其中含有的脂质(FAs和胆固醇)影响脂质的正常代谢,癌细胞响应其高代谢需求,甚至在外源性脂质源存在下,或响应肿瘤微环境中血清衍生的脂质缺乏脂质合成的主要底物是细胞质乙酰辅酶a,它可以通过ATP-柠檬酸裂合酶(ACL)Y从柠檬酸衍生而来,或通过乙酰辅酶a合成酶影响脂质的正常代谢。葡萄糖来源的丙酮酸通过丙酮酸脱氢酶转化为乙酰辅酶a,然后柠檬酸合酶介导柠檬酸的产生,然后通过线粒体柠檬酸转运蛋白从线粒体输出到胞质溶胶。谷氨酰胺在胞质谷氨酰胺酶1(GLS1)或线粒体GLS2的介导下转化为 α -酮戊二酸,随后是胞质异柠檬酸脱氢酶1(IDH1)和线粒体IDH2依赖性异柠檬酸以及随后的柠檬酸产生。因为FA和胆固醇都是由乙酰辅酶a通过一系列反应合成的,所以乙酰辅酶a水平是脂质生产的关键因素。在肿瘤微环境中,癌细胞和其他细胞(如脂肪细胞、免疫细胞、成纤维细胞和内皮细胞)中的脂质代谢是紧密相关的,为此进行了大量努力来研发治疗药物在不同层面上干预脂质代谢。已有报道对多种脂质代谢酶抑制剂进行大量临床研究,目的是抑制脂质代谢对癌细胞的整合促进,从而达到减少癌细胞增殖。目前已有临床试验中将他汀类药物作为抗癌剂进行测试,目的是靶向胆固醇合成,回顾性研究表明,他汀类药物治疗延长了接受一线化疗的多发性骨髓瘤、结直肠癌和转移性胰腺癌患者的生存期[8]。翟晓君等[9]选取100例老年原发性高血压伴失眠的患者设为失眠

组,发现失眠组患者对照非失眠组患者的血清胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平增高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低,通过对比可发现有原发性高血压伴失眠的患者有明显的脂质代谢异常。提示本身具有原发性高血压的老年人失眠与脂质代谢有密切关系。赵冬梅等[10]选取 60 例血液透析联合血液灌流在维持性血液透析(MHD)合并脂质代谢异常患者,结果观察组疗效明显优于对照组,治疗 6 个月后,观察组患者的 TC、TG、LDL-C、APOA、APOB 水平明显低于对照组, HDL-C 指标水平明显高于对照组。提示血液透析联合血液灌流对于 MHD 合并脂质代谢患者能够纠正患者脂质代谢异常情况。贺润铖等[11]通过动物实验发现天山雪莲对老年气滞血瘀型脂质代谢异常小鼠 TC、TG 含量明显下降显著改善血糖稳态,提示天山雪莲通过影响脂质代谢、改善线粒体功能障碍以及脂肪可塑性等方面来改善老年小鼠的脂质代谢异常。宋铮等[12]认为脂质代谢异常冠心病与中医体质有密切关系,研究表明,痰湿、湿热、血瘀体质患者因超重或肥胖患上冠心病的概率更高,冠心病中超重/肥胖患者占比为 79%。可认为上述 3 种体质患者多伴有体重超标,更容易因肥胖/超重患高脂血症,从而诱发冠心病。中医体质学说认为基于“体质可调”,在临床中可通过根据体质辨证论治使体质改变,做好冠心病的预防,从而达到“治未病”的目的。Athysos VG 等[13]发现糖尿病与心血管疾病密切相关,而脂质代谢异常是诱发糖尿病血脂异常的主要因素。其中以 2 型糖尿病患者血脂异常更为常见,患病率为 72%~85%。以 LDL-C 中度增加、甘油三酯升高、HDL-C 低和小密度(致动脉粥样化) LDL-C 颗粒为特征。血脂异常的糖尿病患者比血脂正常的糖尿病患者诱发心血管疾病的风险率更高。闵冬雨等[14]从中西医角度论述了对脂质的认识,从西医角度来说,阿尔茨海默病(Aizheimer's disease, AD)存在 TG、TC、LDL-C、载脂蛋白 B (Apolipoprotein B, ApoB)等脂质代谢紊乱。从中医角度来说,中医学依据临床特征将 AD 归纳于“呆病”“健忘”“善忘”“痴呆”等范畴,中医早有“百病多由痰作祟”;“健忘精神短少者多,亦有痰者”;“有病癫人,专取四七汤而愈,善痰为癫,气结痰故也”等论述,均为从痰论治 AD 提供相应的理论。中医认为脂质隶属于津液范畴,脂质转输不利易造成血脂异常,主要表现为 TG、TC、LDL-C 异常,从而导致高脂血症。而血脂异常与动脉粥样硬化密切相关,动脉粥样硬化则是造成 AD 的高风险原因。从痰论治 AD 与脂质代谢异常密切相关,前期相关研究发现化痰方药改善脂质代谢可达到防治 AD 的目的。综上所述,脂质代谢可与多种疾病密切相关,可认为从调控血脂水平从而达到防治疾病的目的。

3. 脂质代谢对肝硬化的作用影响

Jeon S 等[15]认为酒精影响肝脏脂质代谢的多个方面,酒精诱导的肝脏脂肪酸摄取、脂肪酸氧化的损伤、促进新脂质合成和中性脂质储存、抑制脂质输出和脂滴(LD)分解代谢都是导致肝细胞 LD 积累的途径。肝脏脂质代谢紊乱诱发酒精性肝病(ALD), ALD 从单纯性脂肪肝变性开始,逐步发展为脂肪性肝炎、纤维化和肝硬化。Ke Pei 等[16]指出脂质代谢异常可导致代谢相关脂肪性肝病,肝脏脂质的异常堆积是 MAFLD 的主要病理生理特征,体重增加和肥胖是脂肪肝发展的主要危险因素。有关报道称 MAFLD 的范围从单纯性脂肪变性到 NASH、纤维化、肝硬化和肝细胞癌(HCC)。进一步的证据表明,饮食组成,尤其是碳水化合物,在疾病进展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和纤维化中具有重要作用。肝脏在生理和病理条件下的脂质摄取过程是通过肝脏 FA 结合蛋白(FABP1)和 CD36 介导的。异常的蛋白质调节可能导致非酯化 FAs (NEFAs)和 TG 在肝脏过度积聚,引起细胞毒性并导致 NAFLD。Rohit A Sinha 等[17]指出甲状腺激素对肝脏脂肪酸和胆固醇的合成和代谢密切相关。在哺乳动物中,甲状腺激素是代谢、发育和生长的关键调节因子。甲状腺功能减退与甘油三酯和胆固醇的血清水平升高以及 MAFLD 有关甲状腺对肝脏脂质代谢的影响主要表现在刺激脂肪脂解以产生游离脂肪酸(FFA),游离脂肪酸通过蛋白质转运蛋白如脂肪酸转运蛋白(FATP)、肝脏脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和 CD36 进入肝细胞。通过几个关键的脂肪生成

基因的转录诱导新的脂肪生成(DNL)。除此之外, 甲状腺激素通过调节其他转录因子间接控制肝脏 DNL 的转录调节。甲状腺激素是肝脏新脂肪生成的诱导剂, 经一系列转录合成后, FFA 通常被酯化成三酰甘油, 之后它们可以被包装成极低密度脂蛋白(VLDL), 作为脂肪滴储存或用于制造或修复细胞成分。甲状腺机能亢进期间, 总的肝甘油三酯净减少这是因为脂肪酸代谢的速率高于脂肪酸合成的速率。此外, 甲状腺激素有助于维持胆固醇的基础血清水平, 以满足身体对细胞合成和更新的正常要求。由于甲状腺激素对维持胆固醇有相应作用, 相关研究表明高脂血症患者大多伴随着甲状腺功能减退, 而高脂血症又是与 MAFLD 密切相关。MAFLD 可从 NASH 逐步发展为肝硬化[18]。Michele Alves-Bezerra 等[19]认为肝脏是通过其复杂的生化、信号及细胞等控制脂质稳态的重要器官, 在营养过剩的情况下出现脂质代谢紊乱, 脂肪酸及甘油三酯的代谢途径活性改变, 导致脂滴在肝细胞中积聚, 引起肝脂肪变性从而导致 NAFLD。José M Mato 等[20]认为肝内甘油三酯(IHTG)含量与 VLDL-TG 分泌率呈曲线关系, 在 IHTG 正常情况下, VLDL-TG 输出随 IHTG 线性增加, 当有遗传缺陷脂肪变性时, VLDL-TG 分泌不依赖 IHTG。这种情况下, VLDL-TG 分泌导致脂肪变性, 其可发展为伴有纤维化的 NASH。当肝脏积累和输出 TG 的能力出现冲突, 并在 IHTG 水平增加的情况下, 肝脏处理 FA 进入 TG 的最大能力超过最大容量 NASH 可能发展。综上所述, 脂质代谢与肝硬化之间的联系主要是 MAFLD 属于一系列代谢性疾病, 不进行干预可逐步进展为肝硬化。通过有关报道可以了解到的是, 大多数 NAFLD 患者血脂水平偏高, 可与多种因素相关, 身体质量指数(BMI)可作为重要的参考值。脂质代谢异常一定程度上易诱发肝硬化。

4. 脂质代谢相关实验机制

Han 等[21]通过动物实验发现雷帕霉素的机械靶向(mTOR)信号通路可影响调节多种器官和组织的代谢和生理过程。肝脏脂质代谢的信号主要是 mTORC1 (mTOR 复合物 1)和 mTORC2。mTORC1 对雷帕霉素敏感, 可促进蛋白质和脂质合成, 以及抑制自噬和溶酶体生物发生, 响应生长因子、氨基酸、应激、氧水平和能量状态。mTORC2 与之相反, 对雷帕霉素急性治疗不敏感, 但长期治疗有效, 对生长因子作出反应。动物实验表明 mTORC1 的抑制阻断了胰岛素刺激的脂肪生成, 但对胰岛素抑制的糖异生没有影响, 表明 mTORC1 是胰岛素信号途径分叉以促进脂肪生成和抑制糖异生的点。通过实验进一步加强了我们对 mTORC1 信号传导的基本布局及其通过促进肝脏脂肪生成和抑制脂肪吞噬在脂质代谢中的中心作用的认识。Ma 等[22]通过对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD), 通过对 MAFLD 患者与健康对照的肝组织进行基因转录分析, 并通路分析获得一系列脂质代谢相关分子和通路。重点研究了易洛魁同源盒蛋白 3(IRX3), 这项研究表明 IRX3 调节肝脏脂质代谢, 还揭示了 IRX3 可能是一个重要的机制 IRX3 调节 MAFLD 的肝脏脂质代谢。IRX3 可能成为 MAFLD 新的治疗靶点。相关实验表明[23], 表明脂质代谢和糖代谢是维持肝脏正常代谢的重要环节, 当脂质代谢及糖代谢紊乱时, 可出现脂毒性及“葡萄糖毒性”都与 NASH 相关, 最终发展为肝硬化及肝癌。Fan 等[24]通过动物实验发现 MiR-552-3p 通过调节细胞核中 LXR α 和 FXR 的转录活性来抑制代谢相关基因, 可改善小鼠模型的脂质和葡萄糖代谢紊乱。临床相关研究表明与正常对照组相比, NAFLD 患者肝脏样本中肝脏 miR-552-3p 水平显著降低。此外, miR-552-3p 的临床相关性表明, 它可能是糖脂代谢疾病治疗的潜在治疗靶点。

5. 肝硬化的用药调控

明确诊断为肝硬化后病因治疗是关键, 及早对症治疗, 对于无法进行病因治疗的患者、或经治疗后病情无明显改善及病情进展的患者, 可进行抗炎抗肝纤维化治疗。目前常用的抗炎保肝药物有甘草酸制剂、双环醇、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素类、腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽等。上述药物主要通过抗炎解毒、调节能量代谢等, 以促进肝细胞修复和再生, 改善肝功能的目[25]。对于抗肝纤维化中医中药有

重要作用,目前常用的抗肝纤维化药物包括扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软片、安络化纤丸等。相关临床研究证明,配合中医辨证论治及遣方用药,可有效减轻肝纤维化[26] [27] [28]。对于脂质代谢紊乱引起的代谢性肝病,对于超重和肥胖的人群,通过运动锻炼是最有效的防止方式。此外,也要警戒隐匿性肥胖以及近期体重明显增加的 MAFLD 患者,调整膳食结构,纠正不良生活方式[29] [30]。当通过 3~6 个月改变生活方式、减重等仍未能控制好代谢紊乱,需要结合情况给予一定药物治疗。根据患者情况不同,可选择奥利司他等药物减肥; ω -3 多不饱和脂肪酸及处方类的药物控制高脂血症;他汀类药物降低胆固醇;二甲双胍类药物控制血糖;人胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物利拉鲁肽具有多种降糖机制,能够减轻体重和改善 IR [31],服用药物时要注意其不良反应,以及药物肝肾毒性等方面[32]。

Lee 等[33]通过实验表明肠道微生物在肝脏中发挥着重要作用,通过使用益生菌、益生元和抗生素来调节肠道微生物群,可有效治疗严重肝病的几种并发症,如肝性脑病[34]。肝硬化发病机制和肠道微生物的调节功能尚不明确,但现有发现表明肝硬化诱导的动物和患者的改善突出了肠道微生物群的重要性,提供了肝纤维化治疗的新思路。Hu 等[35]通过动物实验发现,褪黑激素(MT)可通过抑制氧化应激、炎症信号、自噬流、肝细胞凋亡和上皮细胞损伤发挥保护作用;因此,它减弱了造血干细胞(HSC)的活化和成纤维效应细胞的增殖,最终减少了细胞外基质(ECM)的沉积。MT 对人肝纤维化的治疗效果目前尚未确定,但通过动物实验可发现 MT 在肝纤维化的治疗应用上具有巨大潜力。Campos-Murguía 等[36]指出 MAFLD 是肝硬化最常见的病因之一,并与代谢综合征相关,提出 MAFLD/NASH 早期干预肝纤维化的存在和进展,对降低肝硬化的发生有着重要影响。

6. 小结与展望

综上所述,目前肝硬化与脂质代谢相关机制尚不明确,肝硬化管理主要是预防及防止并发症发生,明确诊断后应进行抗炎抗纤维化治疗。肝硬化早期可通过病因治疗等手段进行干预,如早期代谢相关性肝病患者,可通过控制饮食、减轻体重、适量运动等进行干预其进展。经过长期临床实践,中医药配合西医治疗方面取得较好的治疗效果,如安络化纤丸等用在肝硬化早期可有效的逆转,早期一些新的药物和试验正在被研发和进行,旨在改善脂肪变性和肝纤维化,在今后的研究中,从脂质代谢方面进行肝硬化的相关研究,具有相当大的临床价值。

参考文献

- [1] Mayasari, V.I. and Puspitasari, Y. (2023) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome: Diagnostic and Laboratory Approach. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, **29**, 86-93. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v29i1.2029>
- [2] Berzigotti, A. and Abinales, J.G. (2013) Impact of Obesity and Insulin-Resistance on Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterología y Hepatología*, **36**, 527-533. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.03.005>
- [3] Berzigotti, A., Albillos, A., Villanueva, C., Genescá, J., Ardevol, A., Agustín, S., Calleja, J.L., Bañares, R., García-Pagán, J.C., Mesonero, F., Bosch, J. and on behalf of the Ciberehd SportDiet Collaborative Group (2017) Effects of an Intensive Lifestyle Intervention Program on Portal Hypertension in Patients with Cirrhosis and Obesity: The SportDiet Study. *Hepatology*, **65**, 1293-1305. <https://doi.org/10.1002/hep.28992>
- [4] Parker, R., Kim, S.J., Im, G.Y., Nahas, J., Dhesi, B., Vergis, N., Sinha, A., Ghezzi, A., Rink, M.R., McCune, A., Aithal, G.P., Newsome, P.N., Weston, C.J., Holt, A. and Gao, B. (2019) Obesity in Acute Alcoholic Hepatitis Increases Morbidity and Mortality. *eBioMedicine*, **45**, 511-518. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.046>
- [5] Roehlen, N., Crouch, E. and Baumert, T.F. (2020) Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, **9**, Article 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- [6] Casati, S., Giannasi, C., Niada, S., Bergamaschi, R.F., Orioli, M. and Brini, A.T. (2021) Bioactive Lipids in MSCs Biology: State of the Art and Role in Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1481. <https://doi.org/10.3390/ijms22031481>
- [7] Bian, X., Liu, R., Meng, Y., Xing, D., Xu, D. and Lu, Z. (2020) Lipid Metabolism and Cancer. *Journal of Experimen-*

- tal Medicine, **218**, e20201606. <https://doi.org/10.1084/jem.20201606>
- [8] Abdel-Rahman, O. (2018) Statin Treatment and Outcomes of Metastatic Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis of Two Phase III Studies. *Clinical and Translational Oncology*, **21**, 810-816. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1992-3>
- [9] 翟晓君, 赵会颖, 杨萌, 张文亮, 李岚. 老年高血压患者脂质代谢异常与失眠关系研究[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(9): 972-974.
- [10] 赵冬梅, 夏志红, 苏惠娟. 血液透析联合血液灌流在维持性血液透析合并脂质代谢异常患者中的应用[J]. 海南医学, 2022, 33(13): 1646-1649.
- [11] 贺润铖, 黄芷棋, 冯倩倩, 宁一博, 孙建宁, 张硕峰, 董世芬. 天山雪莲对老年脂质代谢异常(气虚血瘀型)小鼠的改善作用及机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(17): 5433-5444.
- [12] 宋峥, 苏文, 崔天益, 郝建军, 徐辉甫, 明阳灿, 周秀莉. 中医体质辨识与脂质代谢异常冠心病关系研究[J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(1): 43-46.
- [13] Athyros, V.G., Doulas, M., Imprialos, K.P., Stavropoulos, K., Georgiou, E., Katsimardou, A. and Karagiannis, A. (2018) Diabetes and Lipid Metabolism. *Hormones*, **17**, 61-67. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0014-8>
- [14] 闵冬雨, 刘勇明, 谢思梦, 梁元钰, 程美佳, 关雪, 鞠业涛, 王东妮, 陈民, 贾连群, 杨关林. 基于脂质代谢异常探析从痰论治阿尔茨海默病作用机理[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 17-20.
- [15] Jeon, S. and Carr, R. (2020) Alcohol Effects on Hepatic Lipid Metabolism. *Journal of Lipid Research*, **61**, 470-479. <https://doi.org/10.1194/jlr.r119000547>
- [16] Pei, K., Gui, T., Kan, D., Feng, H., Jin, Y., Yang, Y., Zhang, Q., Du, Z., Gai, Z., Wu, J. and Li, Y. (2020) An Overview of Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4020249. <https://doi.org/10.1155/2020/4020249>
- [17] Sinha, R.A., Singh, B.K. and Yen, P.M. (2018) Direct Effects of Thyroid Hormones on Hepatic Lipid Metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 259-269. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.10>
- [18] 黄宝乐, 吴峰, 岳悦, 等. 甲亢患者血清 miR-133a 水平变化与甲状腺激素及脂质代谢的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(3): 308-312.
- [19] Alves-Bezerra, M. and Cohen, D.E. (2017) Triglyceride Metabolism in the Liver. *Comprehensive Physiology*, **8**, 1-8.
- [20] Mato, J.M., Alonso, C., Noureddin, M. and Lu, S.C. (2019) Biomarkers and Subtypes of Deranged Lipid Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 3009-3020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i24.3009>
- [21] Han, J. and Wang, Y. (2017) mTORC1 Signaling in Hepatic Lipid Metabolism. *Protein & Cell*, **9**, 145-151. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0409-3>
- [22] Ma, Y., Chen, G., Yi, J., Li, Q., Tan, Z., Fan, W., Luo, X., He, Z., Si, Z. and Li, J. (2022) IIRX3 Plays an Important Role in the Pathogenesis of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease by Regulating Hepatic Lipid Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 895593. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895593>
- [23] Morigny, P., Boucher, J., Arner, P. and Langin, D. (2021) Lipid and Glucose Metabolism in White Adipocytes: Pathways, Dysfunction and Therapeutics. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 276-295. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00471-8>
- [24] Fan, L., Lai, R., Ma, N., Dong, Y., Li, Y., Wu, Q., Qiao, J., Lu, H., Gong, L., Tao, Z., Chen, J., Xie, Q. and Ren, J. (2021) miR-552-3p Modulates Transcriptional Activities of FXR and LXR to Ameliorate Hepatic Glycolipid Metabolism Disorder. *Journal of Hepatology*, **74**, 8-19. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.048>
- [25] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [26] 李宝华, 何聪. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效及作用机制[J]. 中药材, 2022, 45(10): 2512-2515.
- [27] 苏园园, 黄诚山, 王海. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化及肝功能指标的影响[J]. 中国医药科学, 2022, 12(7): 106-109.
- [28] 姚海娟, 陈鸿鑫, 李宏宇. 复方鳖甲软肝片防治肝纤维化的研究进展[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2022, 39(3): 261-263.
- [29] Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., Anstee, Q.M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J., Schattenberg, J.M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., Oliveira, C.P., Bedossa, P., Adams, L.A., Zheng, M., Fouad, Y., Chan, W., Mendez-Sanchez, N., Ahn, S.H., Castera, L., Bugianesi, E., Ratziu, V. and George, J. (2020) A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, **73**, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>

- [30] 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]. 传染病信息, 2018, 31(5): 393-402, 420.
- [31] Armstrong, M.J., Gaunt, P., Aithal, G.P., Barton, D., Hull, D., Parker, R., Hazlehurst, J.M., Guo, K., Abouda, G., Aldersley, M.A., Stocken, D., Gough, S.C., Tomlinson, J.W., Brown, R.M., Hübscher, S.G. and Newsome, P.N. (2016) Liraglutide Safety and Efficacy in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis (LEAN): A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *The Lancet*, **387**, 679-690. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00803-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00803-x)
- [32] Argo, C.K., Patrie, J.T., Lackner, C., Henry, T.D., de Lange, E.E., Weltman, A.L., Shah, N.L., Al-Osaimi, A.M., Pramoonjago, P., Jayakumar, S., Binder, L.P., Simmons-Egolf, W.D., Burks, S.G., Bao, Y., Taylor, A.G., Rodriguez, J. and Caldwell, S.H. (2015) Effects of N-3 Fish Oil on Metabolic and Histological Parameters in NASH: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Hepatology*, **62**, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.036>
- [33] Lee, N.Y. and Suk, K.T. (2020) The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>
- [34] Campion, D., Giovio, I., Ponzo, P., Saracco, G.M., Balzola, F. and Alessandria, C. (2019) Dietary Approach and Gut Microbiota Modulation for Chronic Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, **11**, 489-512. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i6.489>
- [35] Hu, C., Zhao, L., Tao, J. and Li, L. (2019) Protective Role of Melatonin in Early-Stage and End-Stage Liver Cirrhosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 7151-7162. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14634>
- [36] Campos-Murguía, A., Ruiz-Margáin, A., González-Regueiro, J.A. and Macías-Rodríguez, R.U. (2020) Clinical Assessment and Management of Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 5919-5943. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i39.5919>