·诊治分析·

瘦型代谢相关脂肪性肝病的血浆代谢物特征分析及标志物筛选

周静，茅安锐，周鸿鲲，杨杰

【摘要】目的　采用非靶向代谢组学技术分析瘦型代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）患者血浆代谢物变化。**方法**　本研究为前瞻性病例对照研究。收集嘉兴市第一医院 2024 年 9—12 月瘦型健康个体和瘦型 MAFLD 患者血浆样本各 30 例。采用超高效液相色谱-质谱联用技术筛选两组间差异代谢物，通过受试者操作特征（ROC）曲线分析其临床潜在应用价值。**结果**　正交偏最小二乘判别分析（OPLS-DA）模型显示两组血浆代谢轮廓存在显著差异（均 $P < 0.05$）。共筛选出 21 种差异代谢物，其中α酮异戊酸、2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸、氯乙酸及牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸对瘦型 MAFLD 具有较好诊断效能，曲线下面积（*AUC*）分别为 0.859、0.942、0.883 和 0.884。KEGG 通路富集分析提示，瘦型 MAFLD 相关代谢紊乱主要涉及芳香族氨基酸生物合成、苯丙氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢及嘌呤代谢。**结论**　瘦型 MAFLD 患者血浆代谢模式发生显著变化，α酮异戊酸、2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸、氯乙酸及牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸代谢异常能够有效识别瘦型 MAFLD。

【关键词】　瘦型代谢相关脂肪性肝病；代谢组学；标志物
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.014
【中图分类号】　R575.5　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)06-0644-05

代谢相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD）是一种代谢性疾病，与肥胖、代谢综合征、胰岛素抵抗和血脂异常等因素有关[1-2]。MAFLD 通过脂毒性、促炎反应和免疫信号通路的激活，推动后续一系列代谢紊乱[3]。目前全球 MAFLD 的患病率为 30%～ 35%，并呈升高趋势，已成为全世界范围内公共卫生问题[4]。瘦型 MAFLD 占所有 MAFLD 的 20%～ 40% [5]。研究表明，瘦型 MAFLD 出现肝脏纤维化和肾损伤等发生率相比其他类型更高[6]。此外，瘦型 MAFLD 更容易从代谢相关脂肪性肝硬化进展为肝细胞癌[7]。代谢组学作为新兴分支学科，研究生物体内所有代谢物特性及其在蛋白质和基因表达调节过程中的作用。本研究应用代谢组学技术分析瘦型健康人群和瘦型 MAFLD 患者血浆样本之间代谢谱的差异，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象　本研究为前瞻性病例对照研究。收集 2024 年 9—12 月在嘉兴市第一医院瘦型 MAFLD 患者 30 例，纳入标准：（1）符合《代谢相关脂肪性肝病防治指南（2024 年版）》中的诊断标准；（2）体质量指数（BMI）＜ 23 kg/m^2；（3）临床资料完整。排除标准：（1）伴有其他肝病如病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌等；（2）过量饮酒（每周乙醇摄入量男性≥210 g，女≥140 g）；（3）合并其他重大器质性疾病或因本身疾病需要药物治疗。选取同期瘦型健康体检者 30 名作为瘦型对照组。本研究获得嘉兴市第一医院伦理委员会批准（2024-KY-645），所有受试者均签署知情同意书。

1.2　仪器和试剂　超高效液相色谱仪（ACQUITY UPLC Q-TOF MS/MS，美国沃特世公司）；液相色谱柱（ACQUITY UPLC HSS T3，1.7 μm 1.0 mm×100 mm，美国沃特世公司）；LC-MS 级溶液乙腈、水、甲酸铵、乙酸铵和甲醇（美国赛默飞公司）；氯丙酰胺（上海阿拉丁公司）。

1.3　血浆样本收集和前处理　采集受试者 2 mL 空腹静脉血。将样品离心（3 600 r/min，4 ℃，15 min），取上清液储存在−80 ℃冰箱待检测。取血浆样品 50 μL 于 2 mL 的 eppendorf 管中，加入 250 μL 甲醇溶液（含 10 μmol/L 氯丙酰胺作为内标），后置于涡旋振荡器涡旋 3 min。在 4 ℃下 12 000 r/min 离心 15 min，

基金项目：　嘉兴市医学重点学科（2023-ZC-005）
作者单位：　314000 嘉兴，嘉兴市第一医院
通信作者：　杨杰，Email：yangjie202305@163.com

取 200 μL 上清液于离心浓缩机中干燥。将残留物在 200 μL 乙腈/水（3∶2，v/v）中复溶。在 4 ℃下 12 000 r/min 离心 15 min，离心结束后取 150 μL 上清液准备进样。另将所有待测样本各吸取 10 μL，混合为质控样本。

1.4　超高效液相色谱-质谱联用技术（UPLC-MS）　流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，流动相 B 为乙睛，流速为 0.35 ml/min，进样体积为 2 μL。洗脱条件：0 ～ 2 min 0 ～ 5%B，2 ～ 10 min 5%～ 99%B，10 ～ 15 min 99%B，15 ～ 18 min 5% B。质谱数据以全扫描模式（含正负两种模式）进行采集，主要参数：毛细管电压 3 500 V，雾化压力 35 psi，干燥气体和碰撞气体流速均为 9 L/min，温度 350 ℃，扫描范围 100 ～ 1 000 Da。

1.5　组学数据处理　质谱数据通过 Mass Hunter Profinder B.06.00 软件进行处理，生成一个含有保留时间、质荷比以及离子峰强度等信息的 CSV 格式文件。用内标的峰面积将数据归一化后，导入 SIMCA-P 软件（version 13.0，Umetrics，Sweden）进行多元统计分析。

1.6　统计方法　使用无监督的主成分分析对数据和系统的整体稳定性进行可视化。采用有监督的正交偏最小二乘判别分析（orthogonal partial least squares discriminantanalysis，OPLS-DA）了解负责分类的变量，并通过投影中的变量重要性（varable importance in projection，VIP）识别重要的代谢物。使用 Benjamini-Hochberg 校正计算错误发现率（false discovery rate，FDR）。根据 VIP≥1、FDR ＜ 0.2 和 P ＜ 0.05，筛选差异代谢物。将候选的差异代谢物于 HMIDB 数据库（http:/www.hmdb.ca/）中进行比对和鉴定，保留时间偏差≤0.2 min，一级质荷比偏差≤5 ppm，且二级质谱碎片匹配度≥80%。采用受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评价差异代谢物的诊断效能。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　OPLS-DA 模型的建立和验证　在正离子和负离子模式下，OPLS-DA 结果显示瘦型对照组和瘦型 MAFLD 患者存在明显的分离趋势，两组代谢谱差异有统计学意义（均 P ＜ 0.05），见图 1A ～ B。对数据建模后进行置换检验，检验 OPLS-DA 的过拟合情况。正离子模式下 R^2 和 Q^2 回归直线的截距分别为 0.967、–0.307，负离子模式下 R^2 和 Q^2 分别为 0.854、–0.307，见图 1C ～ D。

2.2　差异代谢物筛选　通过 SIMCA-P 软件分析，以 VIP≥1，FDR ＜ 0.2 和 P ＜ 0.05 作为筛选标准，得到 21 种差异代谢物。差异代谢物具体分子式、保留时间和质荷比见表 1，鉴定信息见表 2。

正离子模式下差异代谢物主要包含 3 种氨基酸、2 种激素和 2 种脂质等（图 2A）。其中瘦型 MAFLD 患者中脯氨酸、β-甲基氨基-L-丙氨酸、表雄酮和苯乙基丙二酰胺与瘦型对照组差异均有统计学意义（均 P ＜ 0.05）。负离子模式下差异代谢物主要包含 4 种氨基酸、2 种酸性产物和 1 种胆汁酸盐等（图 2B）。其中瘦型 MAFLD 患者中亚型半胱氨酸、2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸、胆碱基苏氨酸和三乙酰甘氨酸与瘦型对照组差异均有统计学意义（均 P ＜ 0.05）。

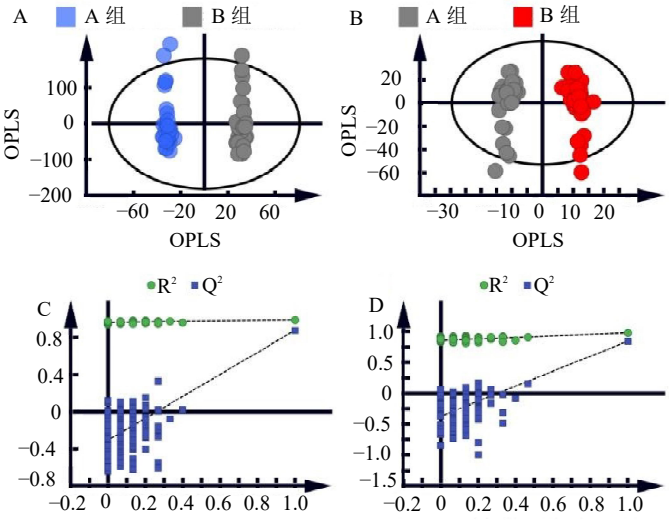
2.3　筛选瘦型 MAFLD 的潜在生物标志物　采用 ROC 曲线评价差异代谢物对瘦型 MAFLD 的诊断价值，曲线下面积（area under curve，AUC）较大的 4 种差异代谢物分别为α酮异戊酸（AUC=0.859，95% CI：0.762 ～ 0.956）、2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸（AUC=0.942，95%CI：0.888 ～ 0.997）、氯乙酸（AUC=0.883，95%CI：0.793 ～ 0.974）和牛磺脱氧胆

表 1　瘦型对照组和瘦型 MAFLD 患者血浆差异代谢物

代谢物	保留时间（min）	质荷比（m/z）	分子式
脯氨酸	1.03	115.07	$C_5H_9NO_2$
α酮异戊酸	2.16	116.05	$C_5H_8O_3$
β-甲基氨基-L-丙氨酸	6.32	118.07	$C_4H_{10}N_2O_2$
苯丙氨酸	2.09	165.08	$C_9H_{11}NO_2$
尿酸	1.18	168.03	$C_5H_4N_4O_3$
5-甲氧基色胺	1.18	190.11	$C_{11}H_{14}N_2O$
苯乙基丙二酰胺	2.05	206.11	$C_{11}H_{14}N_2O_2$
油酸酰胺	9.40	281.27	$C_{18}H_{35}NO$
表雄酮	8.60	290.22	$C_{19}H_{30}O_2$
植物鞘氨醇-1-P	16.06	397.26	$C_{18}H_{40}NO_6P$
胆甾醇	7.09	521.38	$C_{30}H_{51}NO_6$
牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸	2.74	675.34	$C_{32}H_{53}NO_{12}S$
氯乙酸	0.84	116.07	$C_2H_3ClO_2$
偏二氯乙烯	0.84	117.05	$C_2H_2Cl_2$
亚型半胱氨酸	1.14	119.07	$C_{12}H_{10}O_2$
十五碳-3，5，7-三烯二酸	12.33	166.08	$C_{15}H_{22}O_4$
2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸	7.69	169.03	$C_{11}H_{19}N_4O_4$
N2-半乳糖醛酸-L-赖氨酸	6.91	191.11	$C_{12}H_{22}N_2O_8$
胆碱基苏氨酸	8.05	207.11	$C_{28}H_{47}NO_7$
甘脱氧胆酸硫酸盐	5.00	282.27	$C_{26}H_{43}NO_8S$
三乙酰甘氨酸	5.39	291.22	$C_{28}H_{28}O_{13}$

表 2　差异代谢物鉴定信息表

代谢物中文名	HMDB 数据库 ID	保留时间偏差（min）	一级质荷比偏差（ppm）	二级质谱碎片匹配度（%）
脯氨酸	HMDB0000162	0.08	2.1	89.5
α酮异戊酸	HMDB0000019	0.05	1.8	92.3
β-甲基氨基-L-丙氨酸	HMDB0341137	0.12	3.5	87.6
苯丙氨酸	HMDB0000159	0.06	2.4	91.8
尿酸	HMDB0000289	0.09	2.7	88.9
5-甲氧基色胺	HMDB0004095	0.09	3.1	88.2
苯乙基丙二酰胺	HMDB0245113	0.10	3.3	87.9
油酸酰胺	HMDB0002117	0.15	4.2	86.5
表雄酮	HMDB0000365	0.13	3.8	87.2
植物鞘氨醇-1-P	HMDB0012280	0.18	4.5	85.8
胆甾醇	HMDB0242373	0.11	3.2	88.1
牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸	HMDB0240734	0.07	2.2	90.6
氯乙酸	HMDB0031331	0.04	1.5	93.1
偏二氯乙烯	HMDB0259827	0.04	1.6	92.9
亚型半胱氨酸	HMDB0301834	0.07	2.3	90.4
十五碳-3，5，7-三烯二酸	HMDB0340875	0.16	4.3	86.2
2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸	HMDB0011654	0.14	3.9	87.0
N2-半乳糖醛酸-L-赖氨酸	HMDB0033105	0.12	3.4	87.8
胆碱基苏氨酸	HMDB0242443	0.13	3.7	87.3
甘脱氧胆酸硫酸盐	HMDB0341325	0.08	2.0	89.8
三乙酰甘氨酸	HMDB0034694	0.09	2.6	89.1



注：A 组为瘦型代谢相关脂肪性肝病，B 组为瘦型对照组；A 为正离子模式下 OPLS-DA 图；B 为负离子模式下 OPLS-DA 图；C 正离子模式下置换检验图；D 负离子模式下置换检验图 OPLS-DA 为正交偏最小二乘判别分析。MAFLD 为代谢相关脂肪性肝病，OPLS-DA 为正交偏最小二乘判别分析

图 1　瘦型对照组和瘦型 MAFLD 患者血浆代谢物分析

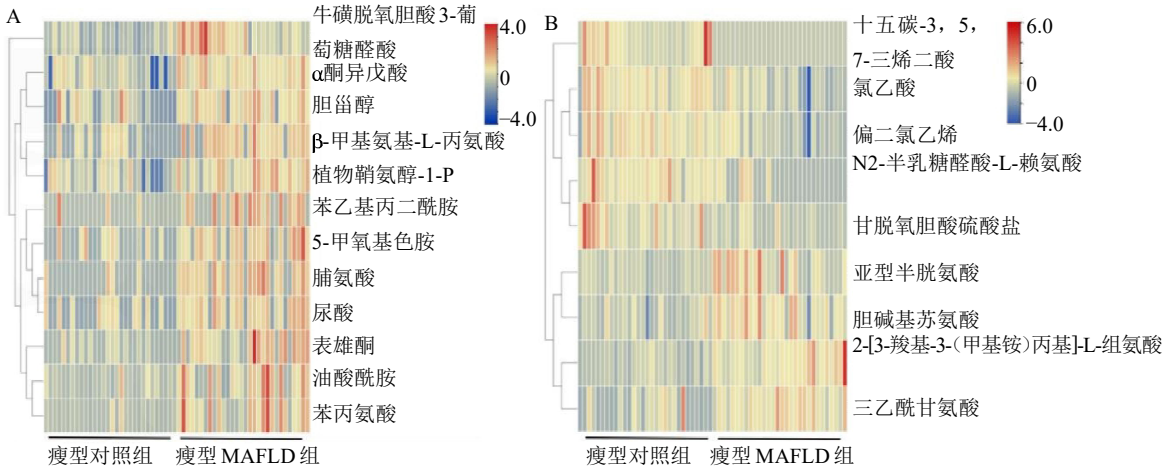
酸 3-葡萄糖醛酸（*AUC*=0.884，95%*CI*：0.799 ～ 0.970），见图 3。

2.4　差异代谢物的通路富集分析　使用 Metabo Analyst 5.0 对瘦型对照组和瘦型 MAFLD 患者之间的差异代谢物进行 KEGG 通路富集分析。结果提示芳香族氨基酸生物合成、苯丙氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢及嘌呤代谢 4 条代谢通路与瘦型 MAFLD 发生发展有关。

3　讨论

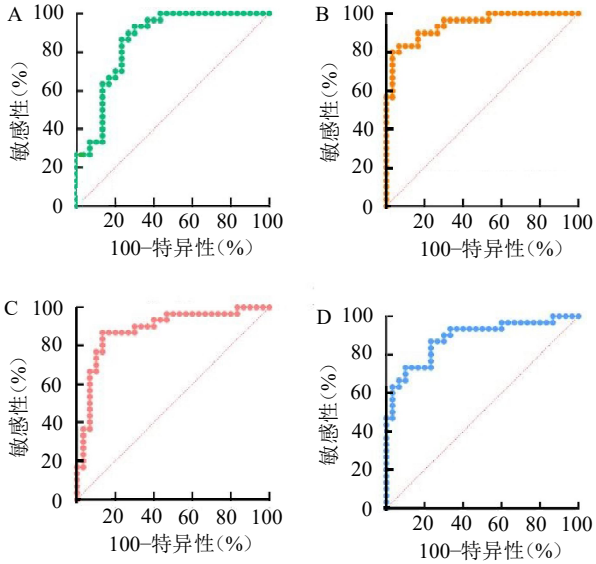
瘦型 MAFLD 是一种特殊类型的脂肪性肝病，患者体质量正常（亚裔人群 BMI ＜ 23 kg/m^2，非亚裔 BMI ＜ 25 kg/m^2），但仍存在肝脏脂肪堆积和代谢异常[8]。此外，瘦型 MAFLD 还会出现肌肉质量减少、肌肉萎缩和糖耐量受损等[9]。本研究利用超高效液相色谱-质谱联用技术和多变量统计分析，确定了瘦型 MAFLD 患者血浆中发生显著变化的代谢物。ROC 曲线结果显示，α酮异戊酸、2-[3-羧基-3-（甲基铵）丙基]-L-组氨酸、氯乙酸和牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸可能是瘦型 MAFLD 患者早期诊断的生物标志物。

α酮异戊酸是一种支链α-酮酸，属于支链氨基酸代谢途径的关键中间产物。它由缬氨酸经转氨基作用生成，进一步通过支链α酮酸脱氢酶复合体氧化脱羧，进入三羧酸循环或生酮途径。研究表明，α酮异戊酸失调与尿酸结石、癫痫和肝脏肿瘤的发生发展有关[10-12]。动物实验结果显示，外源性补充α-酮酸可以通过 mTORC 通路抑制 Akt2 蛋白表达，进而减少高脂饮食诱导的肝脏脂质积累[13]。然而，目前关于α



注：A 为正离子模式下差异代谢物热图；B 为负离子模式下差异代谢物热图。MAFLD 为代谢相关脂肪性肝病

图 2　血浆差异代谢物在每个样本中的表达情况



注：A 为α酮异戊酸，B 为 2-[3-羧基-3-(甲基铵)丙基]-L-组氨酸，C 为氯乙酸，D 为牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸

图 3　4 种血浆差异代谢物的受试者操作特征曲线

酮异戊酸的临床干预研究较少，未来需开展进一步试验以评估其治疗脂肪肝的可行性和安全性。

2-[3-羧基-3-(甲基铵) 丙基]-L-组氨酸是组氨酸翻译后的衍生物，组氨酸通过调节脂代谢、炎症和肠道菌群等多途径调控肝脏疾病的进展。研究表明，富组氨酸糖蛋白可抑制中性粒细胞浸润，减轻肝脏缺血再灌注损伤[14]。此外，肠道微生物群与组氨酸的相互作用可改善肝脏脂肪变与炎症状态，且低组氨酸水平与胰岛素抵抗相关，补充组氨酸可间接缓解肝脏脂质沉积[15]。本研究中该代谢物在瘦型 MAFLD 患者体内升高可能是机体对肝脏脂肪变的一种代偿反应，试图通过增加组氨酸类物质来对抗炎症损伤。

牛磺脱氧胆酸 3-葡萄糖醛酸是次级胆汁酸脱氧胆酸修饰形成的结合型胆汁酸代谢物。胆汁酸不仅是脂肪消化的重要介质，还与肝脏中脂质堆积有关。外源性补充胆汁酸代谢物可以激活肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体α介导的脂肪酸氧化，减缓脂肪肝加重[16]。此外，胆汁酸可靶向法尼醇 X 受体信号通路，负反馈调控肠道菌群以调节肝脏脂质代谢[17]。研究表明，金丝桃苷通过胆固醇和胆汁酸代谢减轻大鼠肝脏脂质沉积[18]。因此，靶向胆汁酸通路的药物有望成为治疗 MAFLD 的新策略。

从代谢通路分析，瘦型 MAFLD 患者中芳香族氨基酸生物合成和苯丙氨酸代谢发生改变。近年研究发现，芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸)及其代谢产物与 MAFLD 密切相关，机制涉及代谢紊乱、炎症和肠道菌群调控等[15]。本研究中瘦型 MAFLD 患者血浆苯丙氨酸含量显著升高，提示芳香族氨基酸生物合成通路呈激活状态。苯丙氨酸可通过介导线粒体自噬调控脂质代谢进程，进而促进肝细胞脂肪变。此外，苯丙氨酸水平与 MAFLD 患者体质量指数、三酰甘油及转氨酶水平升高呈正相关，且会增加该疾病的患病风险[19]。一项临床研究表明，非酒精性脂肪性肝炎患者血浆中芳香族氨基酸含量显著升高，且与总胆固醇和低密度脂蛋白呈正相关[20]。中药材肉豆蔻的提取物通过激活色氨酸抑制 NF-κB 通路，进而减轻 MAFLD 小鼠的肝脏炎症[21]。本研究表明瘦型 MAFLD 患者可能存在不同的氨基酸代谢特征，深入研究其异常氨基酸代谢过程对于寻找治疗靶点具有一定意义。

本研究发现，瘦型 MAFLD 患者血浆中尿酸含

量显著升高，提示存在嘌呤代谢通路代谢异常，表现为尿酸生成过多或排出障碍[22]。临床研究表明，血浆中尿酸水平与MAFLD患者的发病风险呈一定相关性，且独立于传统 MAFLD 的危险因素[23]。此外，动物实验结果表明尿酸通过激活NLRP3 炎症小体，诱导肝细胞脂肪蓄积并加剧胰岛素抵抗[24]。

本研究存在一些局限性：首先，样本量有限且为单中心数据，未进行样本量估算，亦未充分考虑性别、年龄、饮食习惯等混杂因素的影响，可能影响结果的适用性；此外，需要对其他类型脂肪肝进一步验证，以评估生物标志物对瘦型MAFLD的特异性。本研究结果为探索性发现，后续研究需扩大样本量并开展多中心验证，以提升研究结果的可靠性。

综上所述，本研究揭示了瘦型 MAFLD 患者的血浆代谢物图谱。4 种差异代谢物可能是早期诊断瘦型 MAFLD 的生物标志物。此外，本文强调了氨基酸代谢是导致瘦型 MAFLD 的关键代谢事件，为了解该疾病的发病机制提供了新的思路。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　周静：研究设计，数据收集整理，论文撰写；茅安锐、周鸿鲲：统计学分析，实验操作；杨杰：研究设计，研究指导，论文修改，经费支持

参 考 文 献

[1] Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. J Hepatol, 2024, 81(3): 492-542.

[2] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024 年版）[J].中华肝脏病杂志,2024,32(5):418-434.

[3] Zeng J, Fan J G, Francque S M. Therapeutic management of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease[J]. UEG Journal, 2024, 12(2): 177-186.

[4] Hagstrom H, Shang Y, Hegmar H, et al. Natural history and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(10): 944-956.

[5] Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(9): 1787-1798.

[6] Nabi O, Lapidus N, Boursier J, et al. Lean individuals with NAFLD have more severe liver disease and poorer clinical outcomes (NASH-CO Study)[J]. Hepatology, 2023, 78(1): 272-283.

[7] Almomani A, Kumar P, Onwuzo S, et al. Epidemiology and prevalence of lean nonalcoholic fatty liver disease and associated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and cardiovascular outcomes in the United States: A population-based study and review of literature[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(2): 269-273.

[8] Chen M L, Cao Y, Ji G, et al. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1217249.

[9] Gao Y T, Zhao T Y, Song S N, et al. Lean nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes mellitus: A literature review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 200: 110699.

[10] Coitinho A S, de Mello C F, Lima T T, et al. Pharmacological evidence that alpha-ketoisovaleric acid induces convulsions through GABAergic and glutamatergic mechanisms in rats[J]. Brain Res, 2001, 894(1): 68-73.

[11] Goodrich J A, Walker D, Lin X P, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and risk of hepatocellular carcinoma in a multiethnic cohort[J]. JHEP Rep, 2022, 4(10): 100550.

[12] Xu S, Liu Z L, Zhang T W, et al. Self-control study of multi-omics in identification of microenvironment characteristics in urine of uric acid stone[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 25165.

[13] Zhao H S, Zhang F Y, Sun D, et al. Branched-chain amino acids exacerbate obesity-related hepatic glucose and lipid metabolic disorders *via* attenuating Akt2 signaling[J]. Diabetes, 2020, 69(6): 1164-1177.

[14] Guo J, Akahoshi T, Mizuta Y, et al. Histidine-rich glycoprotein alleviates liver ischemia/reperfusion injury in mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Liver Transpl, 2021, 27(6): 840-853.

[15] Deng Y T, Hu M S, Huang S F, et al. Molecular mechanism and therapeutic significance of essential amino acids in metabolically associated fatty liver disease[J]. J Nutr Biochem, 2024, 126: 109581.

[16] Zhong J, He X F, Gao X X, et al. Hyodeoxycholic acid ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting RAN-mediated PPARα nucleus-cytoplasm shuttling[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5451.

[17] Kuang J L, Wang J Y, Li Y T, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis[J]. Cell Metab, 2023, 35(10): 1752-1766.e8.

[18] Wang S S, Sheng F Y, Zou L, et al. Hyperoside attenuates non-alcoholic fatty liver disease in rats via cholesterol metabolism and bile acid metabolism[J]. J Adv Res, 2021, 34: 109-122.

[19] Sun Y, Cai L L, Yu B W, et al. L-Phenylalanine promotes liver steatosis by inhibiting BNIP3-mediated mitophagy[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 250.

[20] de Mello V D, Sehgal R, Mannisto V, et al. Serum aromatic and branched-chain amino acids associated with NASH demonstrate divergent associations with serum lipids[J]. Liver Int, 2021, 41(4): 754-763.

[21] Zhao W Y, Guo M, Feng J, et al. Myristica fragrans extract regulates gut microbes and metabolites to attenuate hepatic inflammation and lipid metabolism disorders via the AhR-FAS and NF-κB signaling pathways in mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1699.

[22] Fan J, Wang D X. Serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1455132.

[23] Zhou Y J, Wei F F, Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Biochem, 2016, 49(7/8): 636-642.

[24] Wan X Y, Xu C F, Lin Y M, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism[J]. J Hepatol, 2016, 64(4): 925-932.

收稿日期：2026-01-04

（本文编辑：吴迪汉）