

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.06.007
文章编号: 1005-8982 (2025) 06-0039-06

综述

代谢相关脂肪性肝病与慢性肾脏病的研究进展*

于明睿¹, 刘向春¹, 肖娟², 柳刚³

(1. 山东大学第二医院 肾脏多学科创新医学中心, 山东 济南 250033; 2. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033; 3. 山东大学 生殖内分泌教育部重点实验室, 山东 济南 250012)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 是以肝内脂肪过度沉积为主要改变的一种慢性代谢功能障碍性肝损害, 全球患病率逐年升高。目前越来越多的循证医学证据表明 MAFLD 与慢性肾脏病 (CKD) 关系密切。尽管两者间的机制尚未完全阐明, 许多证据提示代谢功能障碍、肠道菌群失调、遗传学特征等在其中可能起到重要作用。该文综述了 MAFLD 与 CKD 关联的临床证据, MAFLD 增加 CKD 风险的可能机制。

关键词: 慢性肾脏病; 代谢相关脂肪性肝病; 研究进展

中图分类号: R586.12

文献标识码: A

Research advances in the relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease*

Yu Ming-rui¹, Liu Xiang-chun¹, Xiao Juan², Liu Gang³

(1. Multidisciplinary Innovation Center for Nephrology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250033, China; 2. The Second Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250033, China; 3. Key laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic metabolic dysfunction-related liver injury characterized by excessive fat accumulation in the liver, and its global prevalence is increasing year by year. There is growing evidence of a strong association between MAFLD and chronic kidney disease (CKD). Although the mechanism between the two has not been fully elucidated, many studies indicate that metabolic dysfunction, gut microbiota imbalance, and genetic factors may play an important role. This review summarizes the clinical evidence of the association between MAFLD and CKD, and the possible mechanisms by which MAFLD increases the risk of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; research advances

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种复杂的慢性进行性疾病, 是全球主要公共卫生问题之一。据统计, 我国 CKD 患病率约为 8.2%, 尽管在过去的 10 年里患病率下降了约 30%, 但仍有许多人面临着进展为终末期肾脏病 (end stage

renal disease, ESRD) 的困扰^[1], 且代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 人群发生 CKD 的风险更高。

MAFLD 是以肝内脂肪过度沉积为主要改变的一种慢性代谢功能障碍性肝损害, 于 2020 年由非

收稿日期: 2023-07-03

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82370720)

[通信作者] 柳刚, E-mail: lg69007@163.com; Tel: 17660086617

酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 更名而来。对于通过肝脏组织病理学检查、影像学或血液生物标志物确诊为脂肪性肝病的患者, 只要合并超重/肥胖、 ≥ 2 项代谢危险因素、2 型糖尿病等任一条件, 即可诊断为 MAFLD^[2]。其中代谢危险因素包含腹型肥胖、高血压、甘油三酯水平持续性升高、高密度脂蛋白水平降低、糖耐量异常、胰岛素抵抗指数升高、超敏 C 反应蛋白水平升高。初步估算我国有 2 亿多 MAFLD 患者, 这一数值预计在 2030 年将突破 3 亿^[3]。MAFLD 可进一步发展为肝硬化和肝细胞癌, 还与 2 型糖尿病和代谢综合征密切相关, 促使心血管疾病、CKD 等疾病的发生^[4-5]。

当 CKD 进展到 ERSD, 患者的预后生存率及生活质量会大幅下降。提示需要对肾功能不全风险高的人群进行早发现、早干预。有研究指出, MAFLD 的可能会对肾脏疾病的进展产生负面影响。既往的综述已经深入探讨了两者间基于炎症、氧化应激、肠道菌群等的联系^[6]。本综述将总结目前 MAFLD 与 CKD 临床研究的进展, 关注 MAFLD 与 CKD 共同的发病机制。

1 MAFLD/NAFLD 与 CKD 的关系

国内外许多研究已经证实, NAFLD 与 CKD 的患病密切相关。LIU 等^[7]的横断面研究发现, NAFLD 与 CKD 患病率的增加显著相关, 其中肝纤维化程度与 CKD 的患病风险呈正相关。AKAHANE 等^[8]则提出, NAFLD 与 CKD 的患病率并非独立相关, 但肥胖、高尿酸血症和高血压等作为 NAFLD 的合并症, 可作为 CKD 的独立预测因子。

MAFLD 同样与 CKD 患病密切相关。对 NHANES 数据库进行横断面研究发现, 与非 MAFLD 患者相比, MAFLD 患者更容易出现异常蛋白尿和 CKD^[9]。AGUSTANTI 等^[10]的 Meta 分析发现, 合并 MAFLD 时 CKD 发病率增加。LIANG 等^[11]通过对中国队列随访 4.6 年发现, 基线合并 MAFLD 增加新发 CKD 风险。

相较于 NAFLD 患者, MAFLD 患者显示出更高的 CKD 风险。一方面, 与 NAFLD 患者相比, 合并 MAFLD 更有可能出现代谢合并症和晚期肝纤维化^[12]。鉴于代谢因素、肝纤维化与 CKD 的相关性, 可以合理地推断, 与 NAFLD 相比, MAFLD 与 CKD

的相关性更密切。另一方面, MAFLD 在定义时更加强调代谢功能障碍, 对于饮酒及慢性病毒性肝炎等同样可能导致 CKD 的因素也并不排除在外^[11]。通过研究 1988 ~ 1994 年 NHANES 数据库, SUN 等^[12]指出与 NAFLD 或非代谢风险 NAFLD 群体相比, MAFLD 患者的估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 较低, CKD、异常蛋白尿的患病率较高。TANAKA 等^[13]对日本队列人群进行 10 年的随访研究, 发现 MAFLD 比 NAFLD 更能预测新发 CKD。

综上所述, 与有肝脂肪变性但不合并代谢功能障碍的患者相比, MAFLD 患者发生 CKD 的风险更高, MAFLD 对 CKD 高风险人群具有重要的提示意义。

2 MAFLD 导致 CKD 的可能机制

迄今为止, MAFLD 促进 CKD 的具体机制尚未明确, 目前临床假说主要涉及代谢因素、遗传因素及肠道菌群等方面^[6]。

2.1 代谢因素

代谢功能障碍常伴随着低度炎症、氧化应激增加和多种促纤维化生长因子合成上调。与 CKD 有关的主要代谢指标, 如空腹血糖、收缩压和体质指数, 其本就是 MAFLD 的诊断标准之一。WANG 等^[6]通过对 MAFLD 患者的代谢指标 (糖化血红蛋白、血压、低密度脂蛋白) 进行分层分析, 发现 CKD 的患病风险会随着这些指标趋近正常而降低, 这证实了代谢因素影响 MAFLD 患者 CKD 发病。

2.1.1 高尿酸血症 高尿酸血症是肾脏疾病的独立危险因素, 而且可以预测肾脏疾病的发生。一方面, 尿酸水平升高形成的尿酸盐结晶沉积在肾脏中, 这些不溶性盐导致肾小管上皮细胞功能障碍、肾间质纤维化、eGFR 降低, 并最终导致肾功能衰竭。另一方面, 尿酸进入细胞, 通过激活 NADPH 氧化酶引起线粒体氧化应激, 促进上皮细胞和内皮细胞活性氧水平的快速升高, 导致内皮细胞功能障碍^[14]。除此之外, 尿酸还可能通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和氧化应激来诱发 CKD^[15]。LIU 等^[16]通过研究队列中纵向尿酸水平变化, 指出降尿酸治疗可减缓 CKD 患者的肾损伤进

展,这种益处在不合并高尿酸血症的患者中同样存在。

尿酸是果糖代谢的产物。人体肝脏通过激活多元醇途径产生内源性果糖,醛糖还原酶作为这一途径的限速酶,在肝病人群中有更高的表达水平,导致更高浓度的尿酸水平。同时,尿酸与醛糖还原酶间存在正反馈调节,尿酸通过诱导的氧化应激和激活T细胞活化核因子5剂量依赖性刺激醛糖还原酶的表达。这种恶性循环,增加了内源性果糖产生和肝脏甘油三酯积累,加快脂肪肝进程^[17]。总之,尿酸的累积加重肾损伤,还通过影响线粒体氧化应激和损伤诱发NAFLD。

2.1.2 糖尿病 糖尿病是CKD、MAFLD疾病进展的影响因素。据统计,多达50%的糖尿病患者患有糖尿病肾病,是导致ERSD的主要原因,并且具有显著增加心血管发病率和病死率的风险^[18]。慢性高血糖通过增加晚期糖基化产物、扩张细胞外基质促使糖尿病肾病进展。

通过对MAFLD患者进行空腹血糖水平的分层分析发现,CKD的患病率在这一人群中随着血糖水平的升高而逐步上升^[19]。目前尚无研究明确指出,在合并糖尿病的情况下,MAFLD对于CKD存在独立影响,但在糖尿病人群中,MAFLD基础疾病的存在再次增加了CKD患病风险。糖尿病是MAFLD的重要诱因,而且糖尿病患者的肝脏疾病进展速度更快,增加肝脏晚期纤维化的风险^[20]。

2.1.3 高血压 一方面,高血压通过影响肾脏血流动力学改变和促进血管重塑而促使疾病发生。高血压引发全身性血流动力学改变,肾小动脉增加对血管收缩物质的反应性,增加血管阻力和减少局部血流量。高血压持续存在则引发结构改变,导致小动脉内膜增厚、传入小动脉变窄,使部分肾小球缺血,进一步发生肾小球硬化和透明质变。残存的肾小球通过肥厚维持肾滤过功能,并导致微量白蛋白尿。另一方面,持续性高血压会损伤肾小管细胞,导致肾小管上皮-间质转化和肾小管间质纤维化^[21],最终造成肾脏不可逆的功能性损伤。CKD伴随钠潴留、RAAS和交感神经系统的激活,这反之升高血压,形成一种恶性循环。当合并MAFLD这一基础疾病时,高血压风险会进一步增加。

MAFLD和高血压之间存在双向关系^[22],主要

与氧化应激、炎症、RAAS激活等机制有关。NAFLD患者循环同型半胱氨酸水平升高,通过影响全身氧化应激的发生加速高血压疾病过程中血管老化^[23]。在MAFLD这一疾病状态下,以白细胞介素-6为代表的炎症因子的循环水平升高,加速慢性炎症进程,最终激活RAAS。白细胞介素-6还通过调节肝脏和肾脏中血管紧张素原的产生,进一步促进全身和局部血管紧张素II的生成及高血压的发生^[24]。除了上述通过诱发炎症及氧化应激的间接作用,MAFLD还可以影响不对称二甲基精氨酸活性。其作为一氧化氮合酶的内源性抑制剂,在脂肪肝患者体内水平显著升高,导致内源性一氧化氮减少和依赖一氧化氮的血管舒张功能受损。另有研究表明,MAFLD会增加动脉僵硬,这些因素都会影响血管收缩功能的调节,导致高血压进展^[25]。

2.1.4 脂质代谢紊乱 肥胖被视为高血压和糖尿病的前兆,同样可以增加CKD的患病风险。异位脂肪沉积在肾周,对肾脏产生机械压力;在血管周围沉积导致内皮依赖性的血管舒张功能受损。MAFLD是以肝内脂肪过度沉积为主要改变的一种慢性代谢功能障碍性肝损害,伴脂肪代谢紊乱。内脏脂肪组织作为独立的内分泌器官,分泌多种脂肪因子(如瘦素和脂联素)。脂肪肝人群常伴有瘦素浓度升高和脂联素水平降低等分泌紊乱表现。

瘦素和脂联素的失衡可能会影响CKD的发展。瘦素通过诱导RAAS激活和钠重吸收增加,损伤肾功能^[26]。LIM等^[27]一项病例对照研究指出,CKD患者的瘦素水平与eGFR间呈负相关。PARK等^[28]前瞻性研究发现,较高的瘦素水平可预测CKD发生。脂联素则可以通过刺激腺苷酸活化蛋白激酶抑制活性氧产生,从而改善肾脏炎症、氧化应激和纤维化来发挥肾保护作用^[29]。肥胖可以通过促进代谢疾病导致慢性肾病,如高血压和糖尿病,肥胖本身也可通过增加微血管高滤过而损害肾脏。总之,肥胖引起的血流动力学改变、脂质代谢异常和异位脂质聚都会引起肾脏的结构和功能问题。

2.1.5 胰岛素抵抗 胰岛素对葡萄糖稳态和能量平衡,以及脂质、蛋白质和矿物质代谢有重要作用。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是靶器官(即肝脏、骨骼肌和脂肪组织)对胰岛素作用的敏感性降低的一种表现,被认为是肥胖、2型糖尿病

和代谢综合征共同的潜在病理基础。

IR 可以通过糖尿病发病造成肾脏损害。在此之前,与 IR 相关的病理生理过程也可影响肾功能。胰岛素激活胰岛素受体,招募胰岛素受体底物可激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositide 3-kinases, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路。两条通路各自调节糖脂蛋白质代谢和细胞增殖。在 IR 状态下 PI3K/Akt 信号通路被破坏,机体增加胰岛素的合成和分泌,维持靶器官的正常反应。高胰岛素水平下,肾脏等胰岛素敏感性正常或轻微受损的组织的胰岛素依赖性生长通路激活,促进细胞增殖^[30]。生理状态下,PI3K/Akt 通路增加一氧化氮产生,发挥血管舒张作用,其中传入小动脉的血管敏感程度高于传出小动脉,从而使肾滤过分数升高。在 IR 中该通路被破坏,影响肾血流动力学,最终引发肾血流量减少^[30]。IR 同样影响肾实质细胞,增加极低密度脂蛋白胆固醇和内质网应激,引发肾小球足细胞损伤,加速蛋白尿发生^[31]。YANG 等^[32]通过对 5 347 例不伴有 CKD 的普通人群进行为期 12 年的前瞻性研究,发现 IR 趋势的增加与肾脏不良后果的风险增加有关。在普通人群和新诊断的 2 型糖尿病患者中,较高的 IR 与更快的 eGFR 下降独立相关。

肝脂肪变性诱导肝细胞所分泌的蛋白质,即肝因子的分泌产生变化。肝因子可以通过直接影响胰岛素信号通路或调节脂质和葡萄糖代谢等间接途径参与全身性 IR 发展。如在 MAFLD 中胎球蛋白-A 表达增加,被证实可以抑制胰岛素信号传导^[33]。WEI 等^[34]通过 14 年的回顾性队列研究,发现随着甘油三酯-葡萄糖指数的升高,MAFLD 人群的 CKD 发病率也随之增加。IR 还会增加肝脏脂肪生成、抑制脂肪分解和增加肝脏中脂肪酸分泌,加重脂肪肝严重程度^[35]。过量脂肪堆积产生脂毒性,促使单纯脂肪肝向脂肪性肝炎、肝纤维化进展。

2.2 肠道菌群

肠道微生物参与人体消化、免疫、代谢等活动,肠道菌群失调通过改变血管内炎症状态、破坏肠道屏障、影响免疫功能等介导血管内皮细胞损伤。内皮细胞的损伤与多种疾病相关,包括冠心病、CKD、糖尿病等^[36]。增加肠黏膜通透性会促

使细菌代谢产物异位诱发 MAFLD^[37]。硫酸吡啶酚、硫酸对甲苯酯和三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 等毒性代谢产物会加重肾脏负担。TMAO 可以通过抑制肝法尼醇 X 受体信号传导,加剧肝脏脂肪变性;对肾脏而言,高浓度循环 TMAO 加剧肾纤维化,并介导糖脂代谢及炎症途径加重肾脏损伤^[38]。

2.3 遗传因素

PNPLA3、TM6SF2、MBOAT7、GCKR 和 HSD17B13 与脂肪肝遗传易感性密切相关^[39]。其中 PNPLA3 rs 738409 的变异是被认为是主要部分,这种变异同样与肾损伤有关。正常 PNPLA3 基因通过编码脂肪酶分解甘油三酯和视黄酯,PNPLA3 rs 738409 C >G 变异则使脂肪酶活性降低,促使肝脂肪变性。研究发现,PNPLA3 相关 mRNA 和蛋白在肾小管细胞和足细胞中表达,通过增加异位脂质的积累产生脂毒性损伤足细胞,进一步导致肾纤维化和肾小球硬化^[40]。

3 总结与展望

MAFLD 和 CKD 患病率的增加已经引起全球学者们的关注。目前两者的因果关系尚不明确,当前前瞻性研究有限,需要进一步的大规模研究来验证。除此之外,MAFLD 的诊断常基于影像学标准,相关肝活检的验证实验相对较少,而且 MAFLD 疾病的严重程度是否会对 CKD 产生影响,同样需要更进一步的研究。随着代谢因素被纳入 MAFLD 的诊断标准,代谢功能障碍在两疾病间的介导作用更加明显,提醒在诊治这两种疾病时,不能仅关注其一,还要注意两者之间的相互影响。通过监测 MAFLD 患者的肾功能变化,及早发现肾脏疾病;而对于 CKD 患者来说,合并 MAFLD 可被视作肾功能恶化的警示因素,应及时采取干预措施。需要通过多学科管理方法来采取行动,调整随访和治疗,并最终改善预后。对于两者之间的关联机制,仍需要进一步探索。针对两者共存的发病机制进行分析,寻找可以同时治疗 MAFLD 和 CKD 的药物。

参 考 文 献 :

[1] WANG L M, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of chronic

- kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310.
- [2] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, 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.
- [3] 中国健康促进基金会脂肪肝防治专项基金专家委员会, 中国医药生物技术协会慢病管理分会. 代谢相关脂肪性肝病健康管理服务包(简版)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17(3): 169-179.
- [4] SUN D Q, TARGHER G, BYRNE C D, et al. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(3): 386-403.
- [5] ZHOU X D, TARGHER G, BYRNE C D, et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(4): 773-791.
- [6] WANG T Y, WANG R F, BU Z Y, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(4): 259-268.
- [7] LIU H W, LIU J S, KUO K L. Association of nonalcoholic fatty liver and chronic kidney disease: an analysis of 37,825 cases from health checkup center in Taiwan[J]. *Tzu Chi Med J*, 2020, 32(1): 65-69.
- [8] AKAHANE T, AKAHANE M, NAMISAKI T, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease: a cross-sectional study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1635.
- [9] ZHANG H J, WANG Y Y, CHEN C, et al. Cardiovascular and renal burdens of metabolic associated fatty liver disease from serial US national surveys, 1999-2016[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(13): 1593-1601.
- [10] AGUSTANTI N, SOETEDJO N N M, DAMARA F A, et al. The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17(5): 102780.
- [11] LIANG Y B, CHEN H L, LIU Y X, et al. Association of MAFLD with diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a 4.6-year cohort study in China[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): 88-97.
- [12] SUN D Q, JIN Y, WANG T Y, et al. MAFLD and risk of CKD[J]. *Metabolism*, 2021, 115: 154433.
- [13] TANAKA M, MORI K, TAKAHASHI S, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(3): 700-711.
- [14] ZHOU Y, YOU H, ZHANG A J, et al. Lipoxin A4 attenuates uric acid-activated, NADPH oxidase-dependent oxidative stress by interfering with translocation of p47phox in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1682-1692.
- [15] ZHANG M K, CUI R R, ZHOU Y, et al. Uric acid accumulation in the kidney triggers mast cell degranulation and aggravates renal oxidative stress[J]. *Toxicology*, 2023, 483: 153387.
- [16] LIU L Y, YOU L L, SUN K, et al. Association between uric acid lowering and renal function progression: a longitudinal study[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11073.
- [17] LANASPA M A, ISHIMOTO T, CICERCHI C, et al. Endogenous fructose production and fructokinase activation mediate renal injury in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(11): 2526-2538.
- [18] SELBY N M, TAAL M W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(Suppl 1): 3-15.
- [19] ABBATE M, PARVANOVA A, LÓPEZ-GONZÁLEZ Á A, et al. MAFLD and glomerular hyperfiltration in subjects with normoglycemia, prediabetes and type 2 diabetes: a cross-sectional population study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(4): e3810.
- [20] BIAN H, ZHU X P, XIA M F, et al. Impact of type 2 diabetes on nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(4): 444-453.
- [21] COSTANTINO V V, GIL LORENZO A F, BOCANEGRA V, et al. Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: renoprotective effect of losartan through Hsp70[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3146.
- [22] LI G R, PENG Y Y, CHEN Z, et al. Bidirectional association between hypertension and NAFLD: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022: 8463640.
- [23] CARNAGARIN R, SCHLAICH M. Homocysteine predicts vascular target organ damage in hypertension and may serve as guidance for first-line antihypertensive therapy[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(S1): ehab849.151.
- [24] SATOU R, PENROSE H, NAVAR L G. Inflammation as a regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(12): 100.
- [25] CHOI J M, PARK H E, HAN Y M, et al. Non-alcoholic/metabolic-associated fatty liver disease and *Helicobacter pylori* additively increase the risk of arterial stiffness[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 844954.
- [26] XUE B J, YU Y, ZHANG Z M, et al. Leptin mediates high-fat diet sensitization of angiotensin II-elicited hypertension by upregulating the brain renin-angiotensin system and inflammation[J]. *Hypertension*, 2016, 67(5): 970-976.
- [27] LIM C C, TEO B W, TAI E S, et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122009.
- [28] PARK Y C, LEE S, KIM Y S, et al. Serum leptin level and incidence of CKD: a longitudinal study of adult enrolled in the Korean genome and epidemiology study(KoGES) [J]. *BMC*

- Nephrol, 2022, 23(1): 197.
- [29] IX J H, SHARMA K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 406-412.
- [30] ARTUNC F, SCHLEICHER E, WEIGERT C, et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(12): 721-737.
- [31] SIEBER J, LINDENMEYER M T, KAMPE K, et al. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(4): F821-F829.
- [32] YANG S, KWAK S, SONG Y H, et al. Association of longitudinal trajectories of insulin resistance with adverse renal outcomes[J]. Diabetes Care, 2022, 45(5): 1268-1275.
- [33] MEEUX R C R, WATT M J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(9): 509-520.
- [34] WEI S S, WU T Y, YOU Y W, et al. Correlation between the triglyceride-glucose index and chronic kidney disease among adults with metabolic-associated fatty liver disease: fourteen-year follow-up[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1400448.
- [35] CATURANO A, ACIERNO C, NEVOLA R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to clinical impact[J]. Processes, 2021, 9(1): 135.
- [36] 于晓倩, 姜月华, 赵世腾, 等. 肠道菌群失调与血管内皮损伤的相关机制研究概况[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(5): 37-43.
- [37] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS J B, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(7): 412-425.
- [38] WANG X X, LUO Y H, WANG D, et al. A dual agonist of farnesoid X receptor (FXR) and the G protein - coupled receptor TGR5, INT-767, reverses age-related kidney disease in mice[J]. J Biol Chem, 2017, 292(29): 12018-12024.
- [39] SUN D Q, ZHENG K I, XU G, et al. PNPLA3 rs738409 is associated with renal glomerular and tubular injury in NAFLD patients with persistently normal ALT levels[J]. Liver Int, 2020, 40(1): 107-119.
- [40] MANTOVANI A, TALIENTO A, ZUSI C, et al. PNPLA3 I148M gene variant and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients with NAFLD: clinical and experimental findings[J]. Liver Int, 2020, 40(5): 1130-1141.

(李科 编辑)

本文引用格式: 于明睿, 刘向春, 肖娟, 等. 代谢相关脂肪性肝病与慢性肾脏病的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(6): 39-44.

Cite this article as: YU M R, LIU X C, XIAO J, et al. Research advances in the relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(6): 39-44.