

非酒精性脂肪肝病机制与药物治疗的文献计量分析：研究热点与趋势（2014—2024）



冯佳欣¹, 尹靖², 李秋萍², 谭柳萍², 陶晓静², 杨晓敏³, 张蓓⁴, 张洪平²

1. 广西中医药大学研究生院（南宁 530200）
2. 广西中医药大学第三附属医院柳州市中医医院·柳州市中药<壮瑶药>制剂研发重点实验室·柳州市中药<壮瑶药>制剂开发工程技术研究中心药学部（广西柳州 545001）
3. 柳州市妇幼保健院院办（广西柳州 545001）
4. 广西中医药大学第一附属医院药学部（南宁 530023）

【摘要】目的 非酒精性脂肪肝病（NAFLD）已逐渐成为全球范围内的重要公共卫生问题，本文系统梳理 NAFLD 机制研究领域的文献特征与研究热点，为相关研究提供参考。**方法** 基于 Web of Science 数据库，检索 2014—2024 年 NAFLD 机制相关文献，采用 CiteSpace 和 VOSviewer 软件进行文献计量与可视化分析。**结果** 初步检索获得 6 032 篇相关文献，去重复筛，最终纳入 3 525 篇。年发文量整体上升；高频关键词主要包括胰岛素抵抗（IR）、氧化应激、炎症反应与肝脂肪变性等；NAFLD 涉及多学科与多系统机制，其中代谢综合征/IR、肠道菌群及肝脏免疫细胞等成为研究热点；中国在该领域的科研产出位居全球前列。**结论** NAFLD 机制研究已形成以代谢异常和免疫调控为核心的研究格局，研究重心正加速向免疫调控与多器官互作机制聚焦。

【关键词】 非酒精性脂肪肝病；可视化分析；机制；文献计量学；研究热点与趋势；CiteSpace；VOSviewer；知识图谱

【中图分类号】 R969；R575

【文献标识码】 A

Bibliometric analysis of non-alcoholic fatty liver disease mechanisms and pharmacological treatment: research hotspots and trends (2014—2024)

FENG Jiaxin¹, YIN Jing², LI Qiuping², TAN Liuping², TAO Xiaojing², YANG Xiaomin³, ZHANG Bei⁴, ZHANG Hongping²

1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. Department of Pharmacy, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, The Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine; Liuzhou Key Laboratory for Preparation Development of Chinese Materia Medica (Zhuang and Yao); Liuzhou Engineering Research Center for Preparation Technology of Chinese Materia Medica (Zhuang and Yao), Liuzhou 545001, Guangxi Province, China
3. Administrative Office of Liuzhou Maternal and Child Health Hospital, Liuzhou 545001, Guangxi Province, China
4. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202511040

基金项目：2023 年全国中药特色技术传承人培养项目（T20234832005）；广西科技重大专项项目（AA23023035）；广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题（GXZYB20230470）；广西中医药大学自然科学研究项目（2024MS036）；柳州市科技计划项目（2022CAC0217）

通信作者：张蓓，博士，副主任药师，Email: 1665711@qq.com

张洪平，博士，主任药师，Email: zhp515@163.com

Nanning 530023, China

Corresponding authors: ZHANG Bei, Email: 1665711@qq.com; ZHANG Hongping, Email: zhpings15@163.com

【Abstract】Objective Because non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increasingly becoming a major global public health issue, so as to systematically summarize the bibliometric characteristics and research hotspots in the field of NAFLD mechanism research, and to provide a reference for future studies. **Results** An initial search yielded 6 032 relevant articles. After deduplication, 3 525 articles were ultimately included. The overall number of articles published annually increased. High-frequency keywords mainly included insulin resistance (IR), oxidative stress, inflammatory response, and hepatic steatosis. NAFLD mechanism research involves multiple disciplines and biological systems, with metabolic syndrome/IR, gut microbiota, and hepatic immune cells emerging as major research hotspots. China ranks among the leading countries worldwide in terms of research output in this field. **Conclusion** Research on NAFLD mechanisms has formed a research pattern centered on metabolic dysregulation and immune regulation. Research is increasingly focusing on immune regulation and multi-organ interaction mechanisms.

【Keywords】 Non-alcoholic fatty liver disease; Visualization analysis; Mechanisms; Bibliometrics; Research hotspots and trends; CiteSpace; VOSviewer; Knowledge graph

非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种由多种代谢因素引发的肝脏疾病, 其核心特征为肝脏内脂肪的异常积聚, 通常定义为肝脏脂肪含量超过肝脏重量的 5%~10%, 且不伴有显著饮酒史。近年来, NAFLD 已成为全球范围内的公共健康挑战, 尤其是在经济发展迅速的国家和地区。随着现代社会生活方式的改变, 如饮食不均衡、缺乏运动及肥胖率的上升, NAFLD 的发病率呈现出显著的增长趋势。肥胖症、糖尿病、高血脂等代谢综合征常与 NAFLD 密切相关, 这些高风险群体中的 NAFLD 患病率更为突出^[1-3]。

NAFLD 发病机制尚未完全阐明, 涉及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、脂肪毒性、氧化应激与炎症免疫等多通路耦合, 并日益强调肠-肝轴、免疫微环境与跨器官互作在疾病进展中的作用^[4-5]。在机制维度, 热点结构如何演化、前沿主题如何迁移以及关键机制集群之间如何耦合, 仍缺乏系统的结构化证据总结。因此, 本文采用文献计量学与可视化分析, 对 2014—2024 年 NAFLD 机制相关文献进行作者-机构-国家合作网络、关键词共现/聚类、突现词及时序分析, 旨在识别研究热点与趋势, 并为机制证据链整合与后续研究选题提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据检索

计算机检索 Web of Science 核心数据库, 文

献检索式以主题词 TS= (“NAFLD”) AND TS= (“mechanism”) 进行, 文献类型为 Article 和 Review, 语言选择英文, 日期选取 2014 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日, 系统地收集其核心数据, 包括国家、机构、来源、出版时间、作者信息、关键词等。

1.2 文献筛选标准、流程与数量变化

首先依据标题与摘要进行初筛, 纳入标准为明确诊断为 NAFLD 且研究内容聚焦其发病机制及相关代谢调控、免疫炎症或信号通路的文献; 排除不涉及机制探讨的治疗类研究、诊断类文献、会议摘要及其他无关文献。该过程由两位研究者独立完成筛选, 若存在分歧则通过讨论或由第三位研究者仲裁。随后采用 CiteSpace 软件结合人工核查进行去重处理, 剔除重复文献。进一步阅读全文进行复筛, 排除研究对象或研究内容不符合者, 将最终纳入的文献用于后续可视化计量分析。

1.3 研究方法

将筛选的文献以 refworks 形式导出到相应的文件夹并以 CiteSpace 6.2.R4 和 VOSviewer 能够识别的格式 “download_XXX” 形式命名, 导出的文献记录中包含作者、机构、摘要、关键词、文章题目、年份、期刊等信息。将数据导入软件, 时间选择 2014 年 1 月至 2024 年 12 月, 每年为 1 个时间切片, 其他参数选择默认。运用 CiteSpace 和 VOSviewer 软件, 对作者、机构及关键词等进行可视化分析, 并绘制聚类图谱。

2 结果

初步检索获得 6 032 篇相关文献，基于标题、摘要初筛后剩余 3 741 篇，去重后剩余 3 539 篇，基于全文复筛后最终纳入 3 525 篇，用于后续可视化计量分析。其流程具体见图 1。

2.1 发文量分析

2014—2022 年 NAFLD 机制研究发文量持续上升，2022 年后增速放缓，2023 年出现了明显回落的现象（图 2）。该变化可能反映该领域由早期大规模机制探索阶段，逐步转向对核心通路的深度验证、跨器官互作解析及成果转化整合阶段。这种研究范式的深化通常伴随着产出周期的延长，可能导致年度发文量增速的自然调整。总体而言，2022

年后的趋势变化更可能体现领域自身发展的阶段性特征及研究热点的自然演化，本文重点关注该背景下知识结构与研究主题的演进。

全球共有 80 余个国家参与 NAFLD 机制研究（出版物数量最多的前 10 个目录见图 3 和表 1）。从产出规模看，中国发文量居首（1 955 篇，55.46%），美国位列第 2（585 篇，16.59%）。然而，美国篇均被引次数 57.7 次/篇显著高于中国的 21.7 次/篇。高产出与高影响力并存的格局说明，不同国家在推动研究广度和深度方面各有侧重：前者助力主题扩张，后者则更可能在研究方法、核心证据和共识形成上起到引领作用。这一“高产出、相对较低影响力”的现象值得深入探讨。

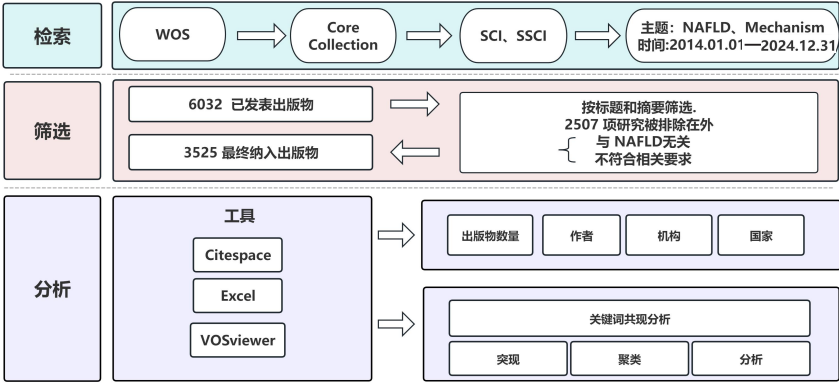


图1 文献计量学研究的流程图
Figure 1. Flow chart of bibliometric study



图2 2014—2024年出版物数量图
Figure 2. Number of publications from 2014 to 2024

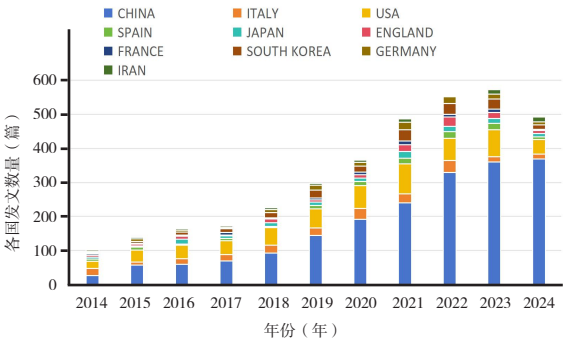


图3 出版物数量最多的10个国家
Figure 3. Number of publications in the top 10 countries

表1 出版物贡献数量最多国家情况

Table 1. Countries with the highest number of publications contributed

排名	国家	发文量（篇）	中心性	被引次数（次）
1	中国	1 955	0.12	42 365
2	美国	585	0.30	33 737
3	意大利	232	0.25	14 746
4	韩国	193	0.00	4 806
5	日本	123	0.06	3 924

($n=21$) 对 NAFLD 机制研究具有卓越的贡献。通过分析作者合作网络可以看出,作者合作关系呈现出较明显的集中态势:少数核心作者之间联系紧密,形成稳定的合作圈层;同时也存在多个相对分散的外围圈层,彼此之间联系不够充分。该结构提示该领域知识生产具有显著的“带头人效应”,核心作者更易持续整合团队与资源,形成稳定研究主线,并推动关键机制反复验证、逐步形成领域共识。相比之下,外围作者多围绕特定模型、人群或单一通路开展研究,研究路径相对独立,跨团队交流与方法共享不足。

进一步结合关键词聚类与突现结果,作者圈层结构在一定程度上对应研究议题的聚集特征。核心作者群体多聚焦于“代谢异常-炎症免疫-肠-肝轴”等主干机制,边缘群体则偏向细分主题探索。该格局既有利于细分领域深入发展,也可能因圈层互动不足而限制跨机制证据整合与成果传播。未来加强跨团队、跨机制协作,尤其在关键通路交叉点开展联合研究,或有助于提升该领域研究体系的连贯性与知识扩散能力。

2.3 关键词分析

关键词共现网络表明,本领域存在相对稳定的核心研究议题,主要聚焦于 IR、氧化应激、炎症反应与脂肪肝变性等高频主题(图7)。不同研究无论从饮食、遗传、药物干预或特定细胞与信号通路切入,其机制解释多最终回溯至上述关键环节。关键词关联结构的演化进一步表明,研究范式正由单通路解释转向多环节耦合与层级整合,近年尤为强调代谢异常与免疫激活的双向作用,并通过肠-肝轴影响骨骼肌与心血管系统,逐步形成跨器官网络化模型。

图8和表3均是对关键词聚类的展示,将研究主题划分为代谢异常/细胞应激、炎症免疫、肠-肝轴[菌群-胆汁酸-法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)]以及系统并发症,如心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)等相对独立的集群。其中,胆汁酸与菌群相关簇权重较高,提示其已由边缘方向转变为具有前景和转化潜力的研究前沿。各聚类在问题层级上存在差异,分别对应代谢驱动、肝内微环境调控及系统性并发症,构成分层式研究结构,为整合机制链与识别关键靶点提供了框架依据。

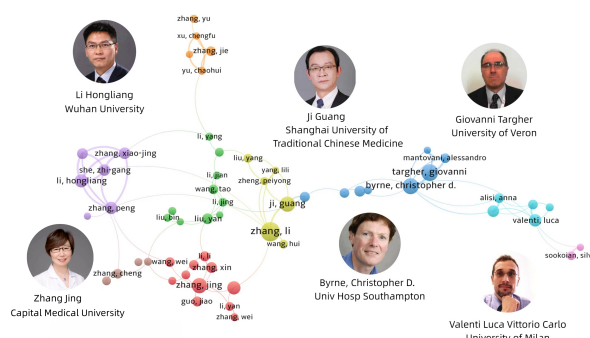


图6 NAFLD机制研究作者合作网络图

Figure 6. Network map of author cooperation in NAFLD mechanism research

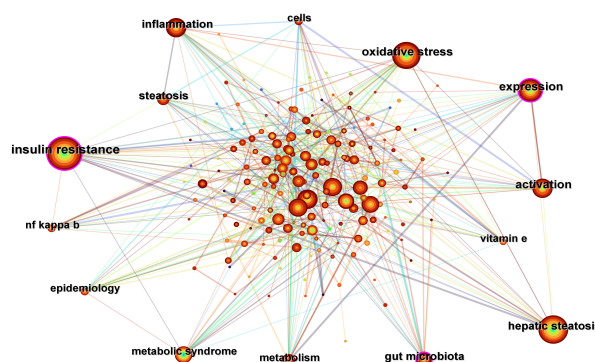


图7 NAFLD机制关键词共现网络图

Figure 7. Co-occurrence network map of NAFLD mechanism keywords

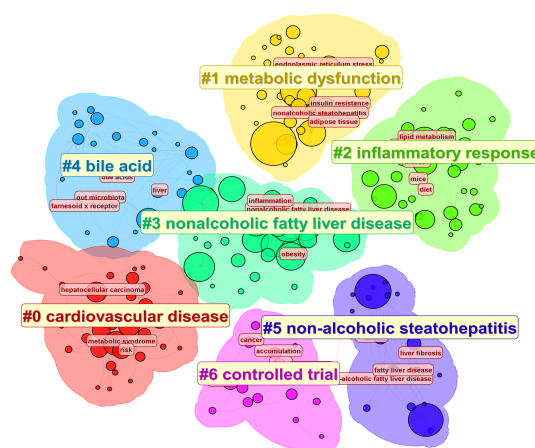


图8 NAFLD机制的聚类网络图

Figure 8. Clustering network map of NAFLD mechanism

突现词与时间线(图9和表4)显示研究前沿具有明显阶段性:早期以“代谢综合征/胰岛素抵抗(metabolic syndrome/IR)”等经典代谢轴为主,2021年后“肝库普弗细胞(Kupffer cells)”

持续突现,2022年后“肠道菌群(microbiota)”“骨骼肌(skeletal muscle)”“2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)”等主题增强,意味着研究重点正在由代谢轴单通路解释,过渡到涉及肠道微生态、骨骼肌功能和慢性共病网络的系统机制验证与人群分层探索。

2.4 NAFLD相关药物治疗研究热点分析

结合关键词聚类(表3)与突现词分析(表4),本研究发现近年来NAFLD相关药物干预研究呈现出清晰的主体结构。在聚类#4中,“奥贝胆酸(obeticholic acid)”“FXR 激动剂(FXR agonist)”等关键词形成稳定集群,表明以胆汁酸受体为靶点的药物研发已成为机制研究向临床转化的重要方向。同时,聚类#2中出现“没食子酸(gallic acid)”“网络药理学(network pharmacology)”“肠道菌群(intestinal flora)”等关键词,提示天然药物及中药活性成分结合网络药理学策略,已成为近年药学研究的重要热点。

表4中粗线条的显著出现明确标识了突现词在某一时期内的活跃状态,突现词结果进一步显示,“奥贝胆酸(obeticholic acid)”“提取物(extract)”“对照试验(controlled trial)”“中医药(traditional Chinese medicine)”等药学相关关键词在2020年后持续增强,提示NAFLD研究正逐步从机制探索向药物干预与临床验证阶段过渡。这些结果表明,NAFLD研究已呈现出从“机制发现”向“靶点-药物-临床验证”转化的明显趋势。

综上,2014—2024 年 NAFLD 机制研究的知识结构呈现“核心代谢机制轴稳定、免疫与微生态前沿加速外延、系统并发症主题持续强化”的趋势。国家与机构层面呈现“高产出”与“高影响力”并存的结构差异,在合作和作者网络中,核心团体占据主导地位,部分连接不同团队的桥梁角色,则在推动知识传播中发挥了关键作用。同时,关键词聚类与突现结果表明,研究焦点正从单一机制向跨系统的综合机制演化,为后续探索机制耦合与证据补全提供了方向。

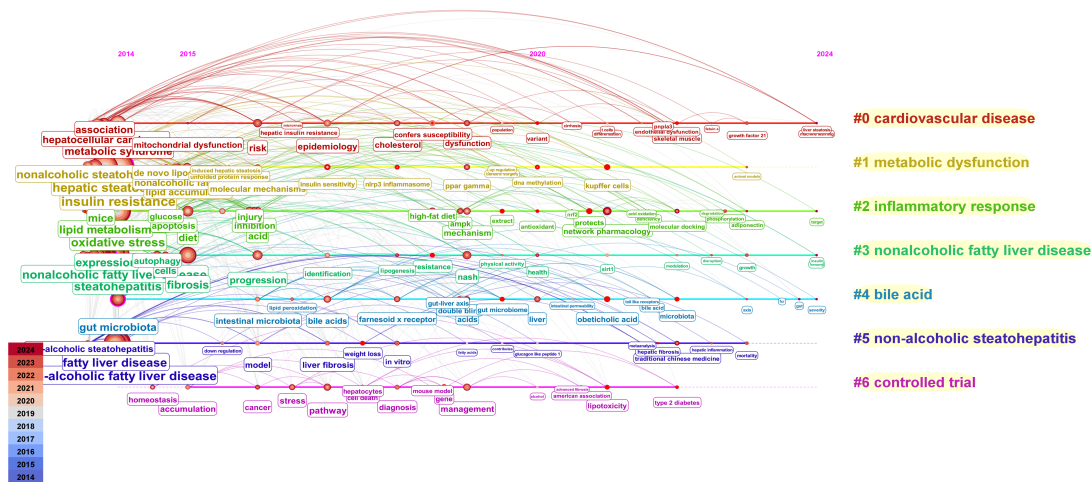


图9 NAFLD机制关键字的聚类时间线
Figure 9. Clustering timeline of NAFLD mechanism keywords

表3 关键词聚类表
Table 3. Keyword clustering

编号	节点数	年份	聚类主题	关键词
#0	33	2017	CVD	CVD; 冠状动脉疾病; 系统评价; 多系统疾病; 地中海饮食
#1	32	2016	代谢功能障碍	代谢功能障碍; 新见解; 治疗策略; 表观遗传机制; 危险因素
#2	32	2017	炎症反应	炎症反应; 没食子酸; 网络药理学; 肝脏氧化应激; 肠道菌群
#3	30	2016	NAFLD	NAFLD; 糖尿病; 非酒精性脂肪性肝炎; 肝脏IR; 有益作用
#4	22	2019	胆汁酸	胆汁酸; 肠道菌群; 肠道微生物组; 奥贝胆酸; FXR激动剂
#5	20	2018	非酒精性脂肪性肝炎	NAFLD; 非酒精性脂肪性肝炎; 缺乏胆碱饮食; 未来研究方向; 减重代谢手术
#6	16	2018	对照试验	对照试验; 肝脏脂质生成; 小鼠模型; 非酒精性脂肪性肝炎发生发展; 肝脏游离脂肪酸受体2信号通路

表4 前25关键词突现表
Table 4. Top 25 keywords with the strongest citation bursts

关键词	首现年份（年）	突现强度	开始年份（年）	结束年份（年）	2014—2024年
代谢综合征	2014	30.03	2014	2018	
IR	2014	26.51	2014	2016	
自然病程	2014	14.28	2014	2019	
肿瘤坏死因子α	2014	10.76	2014	2020	
危险因素	2014	10.56	2014	2017	
肝细胞癌	2014	8.04	2014	2017	
基因表达	2014	6.95	2014	2018	
糖尿病	2014	6.92	2014	2018	
CVD	2014	6.78	2014	2017	
非酒精性脂肪性肝炎	2014	6.19	2014	2016	
脂肪组织	2014	5.70	2014	2018	
小鼠	2014	5.61	2014	2015	
未折叠蛋白反应	2016	6.99	2016	2020	
肝脏IR	2017	6.62	2017	2018	
内质网应激	2014	6.17	2018	2019	
耐药性/抵抗	2019	8.44	2019	2022	
提取物	2020	8.25	2020	2021	
变异	2020	6.75	2020	2022	
库普弗细胞	2021	8.23	2021	2024	
核因子相关因子2信号通路	2021	6.00	2021	2022	
奥贝胆酸	2021	5.92	2021	2024	
美国肝病学会	2021	5.60	2021	2022	
肠道菌群	2022	7.67	2022	2024	
骨骼肌	2022	6.67	2022	2024	
T2DM	2022	6.30	2022	2024	

3 讨论

3.1 主要研究方向的演变

为与前文可视化结果形成呼应，本文以关键词共现与聚类分析为基础，梳理了近 10 年 NAFLD 机制研究的主要方向，包括代谢功能障碍、炎症免疫、胆汁酸-菌群信号通路及心血管并发症研究热点由早期的脂质代谢紊乱与 IR，逐步扩展至肠道菌群、胆汁酸信号与固有免疫，并在近年进一步延伸到 CVD、骨骼肌功能与 T2DM 等跨器官网络，显示研究正由单一肝内机制走向多系统互动与共病框架。与以往主要关注发文量和国家/期刊分布的文献计量研究相比，本文更突出机制主题的时间演化，有助于把握该领域由单维代谢视角向多维机制模型的转变。

3.1.1 IR与NAFLD的关系

在聚类与突现结果中，IR 始终处于代谢功能障碍集群核心并高频出现于 NAFLD 机制主题。IR 通过增强外周脂解和肝内脂质合成，诱导游离脂肪酸过载和脂毒性中间产物积聚，进一步触发

氧化应激、炎症反应及纤维化进展；炎症和内质网应激反过来又加重 IR，形成恶性循环^[7-10]。临床实践表明，减重与运动干预能够改善胰岛素敏感性并延缓或逆转 NAFLD 进程^[11]，从而减少代谢底物异常蓄积与肝内脂质沉积，抑制氧化应激并部分阻断上述循环。未来研究可进一步聚焦跨系统信号通路的动态调控及代谢、炎症、心血管功能的网络耦合机制，为干预策略提供更精准的靶点依据。

3.1.2 肠道微生物群与NAFLD的关系

肠道微生物群相关主题在近年显著升温，并在关键词聚类中与胆汁酸/FXR 信号轴共同构成权重较高的独立研究方向。这一热点的出现，主要源于“肠屏障破坏-内毒素进入-肝内免疫激活”链条的逐步明确，以及菌群代谢产物在调控宿主能量代谢中的作用不断被证实；此外，胆汁酸谱改变可通过激活 FXR 等受体通路影响脂糖代谢与炎症反应等关键环节^[12-14]。关键词突现分析中，“microbiota”及相关干预词频频出现，提示肠道菌群研究正由相关性探索走向因果验证与转化评

估。未来可聚焦可重复标志物组合的筛选,并在分层人群中比较不同干预策略的疗效差异,以支持精准诊疗与靶点开发。相较既往综述多为定性描述,本文结合突现词与聚类时间线,明确了该主题自 2022 年起由边缘方向转为独立前沿集群,提供了基于时间演化的量化证据补充。

3.1.3 肝脏巨噬细胞与 NAFLD 的关系

关键词突现分析显示,以“Kupffer cells”为代表的肝脏巨噬细胞近年来成为 NAFLD 研究的另一焦点。其活化状态和表型转化在脂毒性、肠源性内毒素和代谢信号的共同驱动下发生改变,可通过炎症因子、趋化因子和细胞外基质成分的分泌,放大肝内炎症反应并推动非酒精性脂肪性肝炎及纤维化进展^[13]。从转化角度看,Kupffer 细胞因其定位明确、表型可塑,成为免疫调节与靶向干预研究的潜力焦点。未来围绕其活化状态与功能重塑开展机制研究,有望为 NAFLD 精准治疗提供新的突破口。

3.1.4 CVD 与 NAFLD 的关系

关键词聚类中“cardiovascular disease”形成相对独立主题簇,说明“肝-心轴”已由并发症概念发展为 NAFLD 机制研究的重要方向。从机制上看,NAFLD 与 CVD 在 IR、慢性低度炎症和动脉粥样硬化易损斑块形成等方面具有共同基础^[15]。越来越多研究表明,“肝-心轴”并非只是简单共病:内脏脂肪功能障碍与脂毒性可加重脂代谢异常,肝内去新生脂肪生成增强进一步增加富含甘油三酯的极低密度脂蛋白分泌,在 IR 与慢性炎症叠加下,最终导致血管内皮损伤与血栓形成^[7,16-17]。结合前述“胆汁酸-肠道微生物群”独立集群可见,肠-肝信号与肝内代谢异常的叠加可能推动其形成独立研究热点。未来,建议在队列研究与干预试验中同步纳入肝脏表型、心血管终点及肠-肝信号指标,并结合机器学习等方法实现更精细的风险分层与机制验证,从而进一步推动“肝-心轴”研究从机制探索走向临床预测与个体化干预^[18]。

3.1.5 骨骼肌与 NAFLD 的关系

依据为关键词突现分析结果:“skeletal muscle”自 2022 年开始出现显著突现并持续至 2024 年(strength=6.67),提示“骨骼肌-肝脏代谢互作”已成为 NAFLD 研究的新兴热点。骨骼肌除运动功能外,还参与能量代谢与胰岛素敏

感性调控;骨骼 IR 及肌量减少可削弱外周葡萄糖利用,并通过肌源性因子改变与炎症负荷增加等途径间接促进肝脂沉积与疾病进展^[19]。研究者们正通过深入探讨肌肉与肝脏之间的代谢交互机制,期望发现新的治疗靶点或发展新的治疗策略。这种以跨器官代谢耦合为特征的新兴主题在既往时间窗较早或机制分层不足的计量综述中体现有限。未来改善骨骼肌功能、促进肌肉代谢健康,或为 NAFLD 治疗提供新的方向^[20]。

3.1.6 T2DM 与 NAFLD 之间的关系

依据关键词突现分析结果显示“type 2 diabetes mellitus”自 2022 年开始出现显著突现并持续至 2024 年,提示 T2DM 与 NAFLD 的双向促进已成为近年研究的上升前沿之一。大量研究证实,这两种代谢性疾病之间存在着密切且复杂的交互关系,尤其是在 IR 这一核心病理背景下更为显著^[21]。两者共同根植于 IR 和脂毒性背景,NAFLD 可增加 T2DM 发病风险,T2DM 又加速 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎和纤维化进展,形成双向促进的病理过程^[22]。近年来的研究逐渐聚焦于如何打断这两种疾病之间的“共病通路”,通过改善胰岛素敏感性、调节肝脂代谢等手段,来实现对 NAFLD 和 T2DM 的协同控制。胰高血糖素样肽 1 受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等兼具改善葡萄糖代谢和减重效应的新型药物,为同时缓解肝脏与全身代谢负担的联合治疗策略提供了药理学基础,同时基于代谢表型与疾病分期的精准干预策略亦在推进,为联合治疗提供更多可能^[21]。

3.1.7 药物研发与治疗策略的研究演化

从药学角度看,本研究结果进一步揭示了 NAFLD 研究正由机制导向逐步向靶点导向与药物验证导向转化。关键词聚类与突现分析中,FXR 相关通路及候选药物(如 obeticholic acid)持续出现,表明胆汁酸信号轴已成为小分子干预的重要靶点。与此同时,天然产物与中药相关关键词阶段性增强,反映出“多靶点调控-多通路干预”策略逐渐成为 NAFLD 药物研究的重要方向。此外,“controlled trial”等关键词的出现则显示部分候选药物已进入临床验证。总体而言,研究热点的演化反映出 NAFLD 领域正在逐步形成以靶点与药物验证为核心的药学研究闭环。

3.2 研究的局限性与未来方向

3.2.1 研究的局限性

尽管本研究基于文献计量与可视化方法较系统地梳理了近十年 NAFLD 相关研究热点与趋势,但仍存在以下局限。首先,检索以“NAFLD”为核心检索词构建文献集合,未能充分覆盖 2020 年后逐步提出的“代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)”及其后续命名体系如代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)、脂肪性肝病 (steatotic liver disease, SLD) 相关文献,可能导致对近年研究增长趋势的低估,因此对 2022 年后发文量波动的解释需保持谨慎。其次,在机制证据的深度与一致性方面,NAFLD 涉及糖脂代谢、炎症免疫及肠道微生态等多层级通路,不同研究在人群队列、模型类型与评价指标上的异质性较大,导致机制链条在因果强度、证据等级与适用范围上缺乏统一可比基础,限制了整体机制图谱的整合。最后,临床转化证据仍以动物与观察性研究为主,干预试验和纵向追踪不足且模型与临床表型存在差异,相关结论推广需审慎,同时非侵入性诊断、分型标准与特异性治疗策略仍待完善^[23-25]。

3.2.2 未来可能的研究方向

未来研究应在统一框架下并行纳入 NAFLD 与 MAFLD/MASLD 同义检索以提升趋势解释的稳健性,并结合多中心纵向队列、因果推断与多组学整合,重点验证“免疫细胞-肠-肝轴/胆汁酸-跨器官互作”链条中的关键节点与可干预靶点。同时,加强肝病学、免疫学、微生物组学与代谢病学的协同研究,并引入机器学习与数据挖掘用于风险分层、标志物组合筛选及疗效异质性解释,可进一步提升机制证据的可复现性与临床转化价值^[26-29]。

综上,基于 2014—2024 年 Web of Science 核心合集的 3 525 篇文献分析显示,NAFLD 发病机制研究已由代谢紊乱与 IR 逐步拓展至炎症免疫、肠道微生态及多系统结局相关机制。关键词聚类揭示出 CVD、代谢功能障碍、炎症反应、胆汁酸通路等稳定研究主题,突现词则反映出近年库普弗细胞、微生物群、骨骼肌及 T2DM 等成为研究新热点,研究重心正加速向免疫调控与多器官互作机制聚焦。

参考文献

- 1 Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(10): 1929–1934. DOI: [10.1023/A:1005531209146](https://doi.org/10.1023/A:1005531209146).
- 2 Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Liver Int*, 2009, 29(1): 113–119. DOI: [10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x).
- 3 Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH[J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(1): 1–16. DOI: [10.1016/j.cld.2007.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.02.009).
- 4 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5): 1836–1846. DOI: [10.1002/hep.24001](https://doi.org/10.1002/hep.24001).
- 5 Hassan W, Duarte AE. Bibliometric analysis: a few suggestions[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(8): 102640. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2023.102640](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102640).
- 6 Wei N, Xu Y, Li Y, et al. A bibliometric analysis of T cell and atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948314. DOI: [10.3389/fimmu.2022.948314](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948314).
- 7 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 711–725.e6. DOI: [10.1053/j.gastro.2012.02.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.003).
- 8 Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, et al. The liver as an endocrine organ: linking NAFLD and insulin resistance[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1367–1393. DOI: [10.1210/er.2019-00034](https://doi.org/10.1210/er.2019-00034).
- 9 Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(4): 370–379. DOI: [10.1055/s-0028-1091981](https://doi.org/10.1055/s-0028-1091981).
- 10 Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes[J]. *Diabetes*, 2005, 54(Suppl 2): S73–S78. DOI: [10.2337/diabetes.54.suppl_2.S73](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S73).
- 11 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 367–378. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.04.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005).
- 12 Hu H, Lin A, Kong M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 142–158. DOI: [10.1007/s00535-019-01649-8](https://doi.org/10.1007/s00535-019-01649-8).
- 13 Zhang X, Coker OO, Chu ES, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 761–774. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-319664](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319664).
- 14 Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(3): 535–542. DOI: [10.3945/ajcn.113.068890](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890).
- 15 Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll*

- Cardiol, 2019, 73(8): 949–963. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.11.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050).
- 16 Lechner K, McKenzie AL, Kräkel N, et al. High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18(4): 176–185. DOI: [10.1089/met.2019.0105](https://doi.org/10.1089/met.2019.0105).
- 17 Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(16): 2089–2105. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024).
- 18 Huang DQ, Downes M, Evans RM, et al. Shared mechanisms between cardiovascular disease and NAFLD[J]. *Semin Liver Dis*, 2022, 42(4): 455–464. DOI: [10.1055/a-1934-6027](https://doi.org/10.1055/a-1934-6027).
- 19 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. DOI: [10.1016/j.jhep.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016).
- 20 Kim HY, Choi JY, Park YM. Relative skeletal muscle mass and non-alcoholic fatty liver disease: from association to causation[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(5): 509–511. DOI: [10.21037/hbsn.2019.08.02](https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.08.02).
- 21 Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an update[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(6): 930–940. DOI: [10.1111/jdi.13741](https://doi.org/10.1111/jdi.13741).
- 22 Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic impact of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 632–638. DOI: [10.2337/dc15-1597](https://doi.org/10.2337/dc15-1597).
- 23 Hansen HH, Feigh M, Veidal SS, et al. Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis in preclinical drug development[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(11): 1707–1718. DOI: [10.1016/j.drudis.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.007).
- 24 Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 373–375. DOI: [10.1002/hep.22054](https://doi.org/10.1002/hep.22054).
- 25 Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1005. DOI: [10.3390/cells9041005](https://doi.org/10.3390/cells9041005).
- 26 Rong L, Zou J, Ran W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1087260. DOI: [10.3389/fendo.2022.1087260](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260).
- 27 Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: a global public health perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 531–544. DOI: [10.1016/j.jhep.2018.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033).
- 28 Nam D, Chapiro J, Paradis V, et al. Artificial intelligence in liver diseases: improving diagnostics, prognostics and response prediction[J]. *JHEP Reports*, 2022, 4(4): 100443. DOI: [10.1016/j.jhepr.2022.100443](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100443).
- 29 Ratziu V, Hompesch M, Petitjean M, et al. Artificial intelligence-assisted digital pathology for non-alcoholic steatohepatitis: current status and future directions[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2): 335–351. DOI: [10.1016/j.jhep.2023.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.015).

收稿日期: 2025 年 11 月 14 日 修回日期: 2026 年 01 月 17 日
本文编辑: 马琳璐 李 阳