

代谢相关脂肪性肝病的病理机制及药物治疗新进展

Pathological mechanism and new progress in drug treatment of metabolic dysfunction – associated steatotic liver disease

王馨悦¹, 李彦希¹, 张妍²

(1. 哈尔滨医科大学 附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

WANG Xin – yue¹, LI Yan – xi¹,
ZHANG Yan²(1. The First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China;
2. Department of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金委员会面上基金资助项目(82170431)

作者简介: 王馨悦(2004 –), 女, 本科
李彦希(2004 –), 女, 本科通信作者: 张妍, 教授, 博士生导师
Tel: (0451) 86671354

E – mail: zhangyan@ems. hrbmu. edu. cn

摘要: 全球代谢相关脂肪性肝病(MASLD)的患病率和发病率呈现出不断增高的态势, 尤以我国较为严重, 目前该疾病已经成为我国最主要的慢性肝病类型, 严重威胁着国民的健康。MASLD的发病机制极为复杂, 涉及多个层面的因素, 这使得研究人员在探索治疗方法时面临重重困难。本文针对MASLD进行了全面的综述, 着重探讨了该疾病的发病机制及其治疗方面的研究现状, 以期期为MASLD后续的研究工作提供有价值的依据, 助力应对这一严重的健康挑战。

关键词: 药物治疗; 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪肝病; 发病机制; 信号通路

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2025. 23. 012

中图分类号: R966 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 – 6821(2025)23 – 3382 – 09

Abstract: The global prevalence and incidence of metabolic dysfunction – associated steatotic liver disease (MASLD) are steadily increasing, with the situation being particularly pronounced in China. Currently, MASLD has become the most common form of chronic liver disease in the country, posing a serious threat to public health. The pathogenesis of MASLD is highly complex, involving multiple contributing factors, which presents significant challenges for researchers exploring treatment strategies. This article provides a comprehensive review of MASLD, with a focus on elucidating its pathogenesis and current advances in therapeutic research, aiming to offer valuable insights for future studies and contribute to addressing this serious health challenge.

Key words: drug therapy; metabolic dysfunction – associated steatotic liver disease; nonalcoholic fatty liver disease; pathogenesis; signaling pathway

代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction – associated steatotic liver disease, MASLD), 原被称为非酒精性脂肪肝病(non – alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是指遗传易感个体存在一种或多种心脏代谢风险因素, 且无过量酒精摄入(女性 < 20 g · d⁻¹, 男性 < 30 g · d⁻¹)的脂肪性肝病, 疾病谱包括代谢相关脂肪肝、代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction – associated steatohepatitis, MASH, 原被称为 non – alcoholic steatohepatitis, NASH)以及纤维化和肝硬化^[1–3]。MASLD 目前已成为全球范围内最常见的慢性肝病, 其患病率和发病率呈持续上升趋势。流行病学数据显示, 我国 MASLD 的发病率增长速度最为显著, 现已取代病毒性肝炎成为我国最主要的慢性肝病

类型,对国民健康构成重大威胁,亟需加强相关研究的推进。本文旨在梳理 MASLD 的发病机制,并对当前治疗策略的现状与方向进行综述,以期为该病的防治提供理论依据与研究思路。

1 MASLD 的定义与流行病学

在 2023 年欧洲肝脏研究协会大会上,由拉丁美洲肝脏研究协会、美国肝病研究协会和欧洲肝脏研究协会的多国肝脏学会领导人以及 NAFLD 命名倡议的联合主席共同宣布,将 NAFLD 正式更名为 MASLD。这一命名变更基于以下几点考量:一是“non-alcoholic”一词通过排除其他的肝脏疾病来定义这种疾病,不能准确反映疾病的病因;二是“fatty”一词被一些人认为具有侮辱性;三是现有诊断标准的酒精摄入阈值可能导致部分具有典型 NAFLD 代谢危险因素,但酒精摄入量略超标准的患者被排除在临床研究和治疗范围之外^[4]。鉴于 MASLD 这一新定义刚刚确立不久,相关的专项研究有限。在对现在已有研究进行梳理后发现,既往关于 NAFLD 的研究结论基本适用于 MASLD 的情况^[5],故本文基于 NAFLD 的相关研究数据,对 MASLD 的情况进行合理推断。

全球流行病学数据显示,MASLD 的总体患病率约为 32.4%,且呈持续上升趋势,从 2005 年及之前的 25.5% 增至 2016 年及之后的 37.8%,其中男性患病率(39.7%)明显高于女性(25.6%)^[6]。在中国,随着生活方式和饮食结构的改变,MASLD 的发病率大幅上升,目前已成为我国第一大慢性肝病,取代了病毒性肝炎的主导地位^[3]。过去二十余年的流行病学调查显示,中国 MASLD 的总体患病率为 29.6%。该疾病的增长趋势与中国肥胖率的上升趋势一致,预计 2030 年患者总数将增至 3.1 亿,成为全球 MASLD 患病率增幅最大的国家^[7]。

2 MASLD 发病机制

随着对 MASLD 研究的深入,传统的“二次打击”学说已难以充分阐释其复杂的发病机制和多样的临床表现。因此,“多重打击”学说被提出并广泛接受。该学说认为 MASLD 的进展始于胰岛素抵抗和肝脏脂质代谢紊乱,在遗传易感性的基础上,由脂毒性、氧化应激、肠道菌群失调、先天免疫炎症反应等多重因素协同驱动^[8]。

2.1 肝脏脂质代谢紊乱

肝脏脂质代谢紊乱是 MASLD 的重要病理生理基础,由脂肪酸摄入过量及合成途径异常激活、脂肪酸氧化分解受阻以及脂蛋白分泌功能障碍等多个方面的失衡引起。

作为机体脂质代谢调控的核心器官,肝脏负责代谢饮食来源的和内源性的脂肪酸。当脂肪酸输入过量时,肝脏无法通过氧化反应或以富含甘油三酯的极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)形式分泌实现完全代谢,导致甘油三酯在肝内净积累,引发脂肪变性^[9]。蓄积的脂质会进一步转化为神经酰胺等具有细胞毒性的代谢产物,它们不仅直接破坏肝细胞膜的完整性,还可激活多种炎症信号通路并诱发氧化应激反应,最终导致肝细胞损伤、凋亡或坏死^[10],推动 MASLD 的疾病进程。

2.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是 MASLD 的核心发病机制之一^[11],其特征为肝脏、脂肪组织、骨骼肌等靶器官对胰岛素的敏感性下降,导致葡萄糖摄取和利用障碍,继而引发代偿性高胰岛素血症和血糖异常^[9]。

在肝脏中,胰岛素抵抗表现为“选择性”:胰岛素抑制糖异生的功能受损,导致肝糖输出增加,而其激活固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)信号通路促进从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL)的作用仍保持相对敏感^[11],同时脂肪组织分解的调节机制发生紊乱导致脂解增加,使过多的脂肪酸被输送至肝脏^[10]。此外,骨骼肌作为机体主要的胰岛素敏感组织,当发生胰岛素抵抗时,不仅会阻碍葡萄糖的摄取^[12],还会将原本用于糖原合成的葡萄糖转移到肝脏,进一步促进脂肪生成和甘油三酯的堆积。这些机制共同驱动肝脏脂质的沉积,参与 MASLD 的发展^[9]。

2.3 氧化应激

肝脏脂质超负荷通过多种机制促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度生成而诱发的氧化应激,在 MASLD 的发病机制中扮演着核心角色,表现为促氧化物质增加和抗氧化系统功能减弱所导致的氧化还原稳态失衡,氧化还原稳态向促氧化方向偏移。这种失衡会导致信号传递障碍和氧化还原调控异常以及各种细胞结构受损^[13],如高浓度的 ROS 会介导 DNA、脂质、蛋白质等细胞大分子物质的氧化损伤,并导致受损物质的积累,从而诱发肝损伤^[14],推动 MASLD 等多种慢性疾病的病理生理变化。

2.4 线粒体功能障碍

由于肝脏需要在餐后高效处理营养代谢产物,并在空腹状态下满足能量需求以维持全身代谢平衡,其线粒体的数量和密度均显著高于其他组织,丰富的线粒体维持着肝细胞能量平衡及生理功能^[15]。

生理状态下,线粒体通过调节电子传递链活性来维持氧化还原稳态,其产生的 ROS 参与调控多种信号转导通路,对维持细胞正常功能具有重要作用。然而,在代谢异常的情况下,线粒体功能障碍会导致电子传递链效率降低,诱发 ROS 过量生成、ATP 合成减少以及氧化应激,造成细胞和组织的损伤^[13-16],进而激活单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等激酶信号通路,影响代谢与基因表达调控^[17]。同时,线粒体内反式脂肪酸过量会导致神经酰胺和二酰甘油等毒性脂质蓄积,抑制胰岛素信号的传导并激活炎症通路,共同推动 MASLD 的进展^[18]。

2.5 炎症与纤维化驱动因素

2.5.1 先天免疫激活

内毒素与血液中的脂多糖结合蛋白结合后,脂多糖转移到 Kupffer 细胞,与其表面 Toll 样受体 4-CD14 受体复合物特异性结合,进而激活下游的 MAPK 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 炎症信号通路。这些途径的激活会导致肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子的表达,同时促进一氧化氮和氧自由基等生物活性物质的产生,共同构成复杂的炎症介质网络,最终导致肝脏免疫微环境紊乱和持续性炎症反应,促进 MASLD 的进展^[19]。

2.5.2 细胞死亡途径

由 Caspase 蛋白酶家族、Bcl-2 蛋白家族和 c-Jun 氨基末端激酶介导的肝细胞凋亡在 MASLD 的进展中非常重要,其通过产生炎性小体和细胞因子刺激免疫细胞和肝星状细胞来促进肝脏纤维化^[20]。

当 FAS 受体、TNF 受体 1 和 TNF 相关凋亡诱导配体受体等经典死亡受体被激活而凋亡信号通路受抑制时,将会触发坏死性凋亡,这一过程依赖 RIPK1/RIPK3 复合物的形成。RIPK3 介导混合谱系激酶结构域样蛋白磷酸化并在质膜上形成孔洞,从而导致 IL-1 α 和 IL-33 等损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的释放,引发强烈的炎症反应,与 MASLD 的病理发展密切相关^[21]。

此外,核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 炎性小体识别病原体相关分子模式和 DAMPs 后,可激活炎性半胱天冬酶 1(caspase-1, CASP1),活化的 CASP1 切割 GSDMD 蛋白得到具有膜穿孔活性的 GSDMD-N 片段,这些片段迅速插入质膜形成活性

孔,同时 CASP1 还介导 pro-IL-1 β 与 pro-IL-18 的剪切,得到炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-18。这些炎症介质通过 GSDMD 形成的膜孔释放,推动细胞焦亡进程并引发炎症反应,促进 MASLD 的发展^[22]。

2.5.3 肝星状细胞活化与纤维化

肝星状细胞的活化是肝纤维化进展的核心环节,由持续性肝损伤所诱导并伴随胞体增大、维生素 A 脂滴的减少或消失及粗面内质网的发育增生等一系列特征性形态功能改变。死亡的肝细胞释放的凋亡小体、DNA 和炎症小体等物质可触发该活化过程,同时,炎性细胞会被招募到病变部位并产生大量细胞因子和生长因子参与调控,其中转化生长因子- β 会促进肝星状细胞向肌成纤维样细胞转化,从而产生大量胶原蛋白等细胞外基质成分,当基质合成速率超过基质金属蛋白酶的降解能力时,将导致细胞外基质的病理性沉积,最终形成肝纤维化^[23-24]。

2.6 肠-肝轴与微生物组

肠-肝轴是肠道与肝脏之间通过门静脉循环建立的复杂相互作用,受到饮食、遗传、环境等多重因素的影响。然而,当肠道菌群失调、细菌过度增殖时,内毒素会显著增多并通过多重机制破坏肠道屏障功能^[19],使脂多糖能够通过门静脉系统进入肝脏,当超出肝脏的清除能力时,脂多糖会激活模式识别受体,启动炎症小体的组装并促进促炎细胞因子的释放,诱发持续性炎症^[25],进而加重肝细胞损伤和纤维化程度。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群代谢产生的有益物质,可延缓 MASLD 的进展。肠道菌群失调会导致 SCFAs 合成不足,既削弱其对肠粘膜屏障的保护作用,又促进有害菌的增殖、炎症反应的发生以及代谢毒素的产生,最终导致肠道屏障功能受损,使肝脏暴露于菌群代谢产物的刺激下,加速 MASLD 的进程。此外,肠道菌群的改变也是肥胖症、糖尿病等代谢性疾病的诱因,进一步增加了 MASLD 的发病风险^[19]。

3 调节肝细胞代谢功能的信号通路

3.1 PI3K-Akt-mTOR 信号通路

PI3K-Akt-mTOR 通路作为胰岛素信号转导的核心调控环节,在维持肝脏糖脂代谢稳态中发挥着关键作用^[26],其功能失调是 MASLD 发生发展的重要推动因素。在高胰岛素血症状态下,胰岛素与其特异性受体结合后,募集并磷酸化胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)蛋白家族。磷酸化的 IRS 通过 SH2 结构域激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide

3-kinase, PI3K) 并催化生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP_3)。 PIP_3 作为重要的第二信使,募集 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 至细胞膜。PDK1 磷酸化 Akt 的 Thr308 位点,随后哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2 (mechanistic target of rapamycin complex 2, mTORC2) 进一步磷酸化 Ser473 位点,共同完成 Akt 完全激活的过程。过度活化的 Akt 通过磷酸化结节性硬化症蛋白复合体 (tuberous sclerosis complex, TSC),解除其对脑 Ras 同源蛋白的抑制,从而异常激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) [11]。

在 MASLD 进程中,持续活化的 mTORC1 会显著上调 SREBP-1c 的转录活性,进而促进脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1) 等脂肪合成关键蛋白的表达,增强肝脏 DNL,导致肝细胞内脂质异常沉积,加重 MASLD 的脂肪变性程度 [11,27]。

3.2 LKB1-AMPK-mTOR 信号通路

AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种进化保守的异源三聚体结构的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物,能够敏锐地感知细胞内 AMP/ATP 比率的动态变化,在协调葡萄糖与脂质代谢平衡方面具有核心调控功能。研究表明,AMPK 功能缺失会加剧饮食诱导的肝脏脂质病变,从而推动 MASLD 的进展,而其功能恢复则能缓解这些效应 [28]。

AMPK 的活化过程受上游激酶肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 的严格调控,LKB1 通过催化 α 亚基 Thr172 位点的磷酸化来激活 AMPK。活化的 AMPK 促使细胞代谢模式从合成向分解转换,一方面抑制 ATP 消耗途径,另一方面促进产能过程,并可通过启动自噬过程为糖异生提供底物。增强 AMPK 活性可显著改善胰岛素敏感性,其通过抑制 mTORC1-S6K1 通路来减轻 IRS1 丝氨酸磷酸化介导的对胰岛素信号的负反馈调节。此外,AMPK 的激活还可通过促进脂肪酸氧化来优化胰岛素的代谢作用,这一过程有助于减轻肝脏脂毒性,进而改善胰岛素抵抗状态 [29]。见图 1。

3.3 PPAR 信号通路

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是核激素受体超家族成员,其三种亚型 (α 、 β/δ 和 γ) 均在 MASLD 的脂

质代谢和葡萄糖稳态调控中发挥重要作用 [18]。

PPAR α 主要调控脂肪酸摄取、酯化、转运及脂蛋白代谢相关基因表达,能够感受机体营养状态变化,精细调节脂肪酸分解代谢、脂肪生成和酮体合成的平衡。在餐后高血糖和高胰岛素状态下,胰岛素激活的丝裂原活化蛋白激酶和葡萄糖激活的蛋白激酶 C 可增强 PPAR α 活性,促进脂肪酸合成、延长和去饱和过程。而在禁食状态下则转向激活脂肪酸摄取和 β 氧化途径,为酮体生成提供底物,维持外周组织能量供应。除此之外,PPAR α 还直接或间接地抑制 SREBP-1c 的表达来减少肝脏中的脂肪生成 [30-31]。

PPAR β/δ 通过增强线粒体功能和脂肪酸去饱和途径来促进脂质与葡萄糖的利用,其缺失会导致脂蛋白代谢和葡萄糖利用相关通路的下调,同时上调与先天免疫和炎症相关的基因表达,引起血浆葡萄糖和甘油三酯水平升高;其激活则可通过促进肌肉组织脂肪酸 β 氧化、抑制肝糖输出 [18] 以及增强葡萄糖摄取、糖原储存和糖酵解过程来维持代谢平衡 [30]。

PPAR γ 则通过促进脂肪酸摄取、甘油三酯合成和脂滴储存来改善胰岛素敏感性和葡萄糖代谢 [30],其激活可显著促进脂肪组织中的脂肪生成过程,减少脂肪酸向肝脏的转运,而在肝脏非实质细胞 (如库普弗细胞) 中特异性敲除 PPAR γ 会加剧肝损伤程度 [18]。见图 2。

4 MASLD 的治疗策略

当前 MASLD 的治疗策略呈现多元化发展格局,主要涵盖生活方式干预、药物治疗以及联合治疗与个体化精准医疗方案等。这些策略旨在通过多维度干预,协同改善肝脏代谢紊乱并延缓疾病进展。

4.1 生活方式干预

生活方式干预是 MASLD 治疗的基石,其核心在于通过综合性的饮食调整和规律运动协同调节代谢紊乱。在饮食方面,以植物性食物为基础的地中海饮食被证明可减少肝脏脂质沉积、改善胰岛素抵抗以及降低心血管风险,其特点是摄入大量橄榄油、蔬菜、坚果、豆类、全谷物和海鲜等物质,同时限制碳水化合物、红肉的摄入,长期坚持可以改善肝脏的病理变化。在运动方面,抗阻运动与有氧运动综合训练方案在改善葡萄糖代谢异常、降低肝脏脂肪沉积方面效果最佳,对非肥胖型和肥胖型的 MASLD 患者均具有显著治疗效果。通过以上措施可以达成有临床意义的减重,研究表明,体重减轻量与肝损伤改善的程度之间存在剂量依赖关系,体重减轻 $\geq 5\%$ 肝脏脂质含量降低,减轻 $7\% \sim 10\%$ 时炎症活动得到改善,减轻 $\geq 10\%$ 可显著改善纤维化程度 [1,32]。

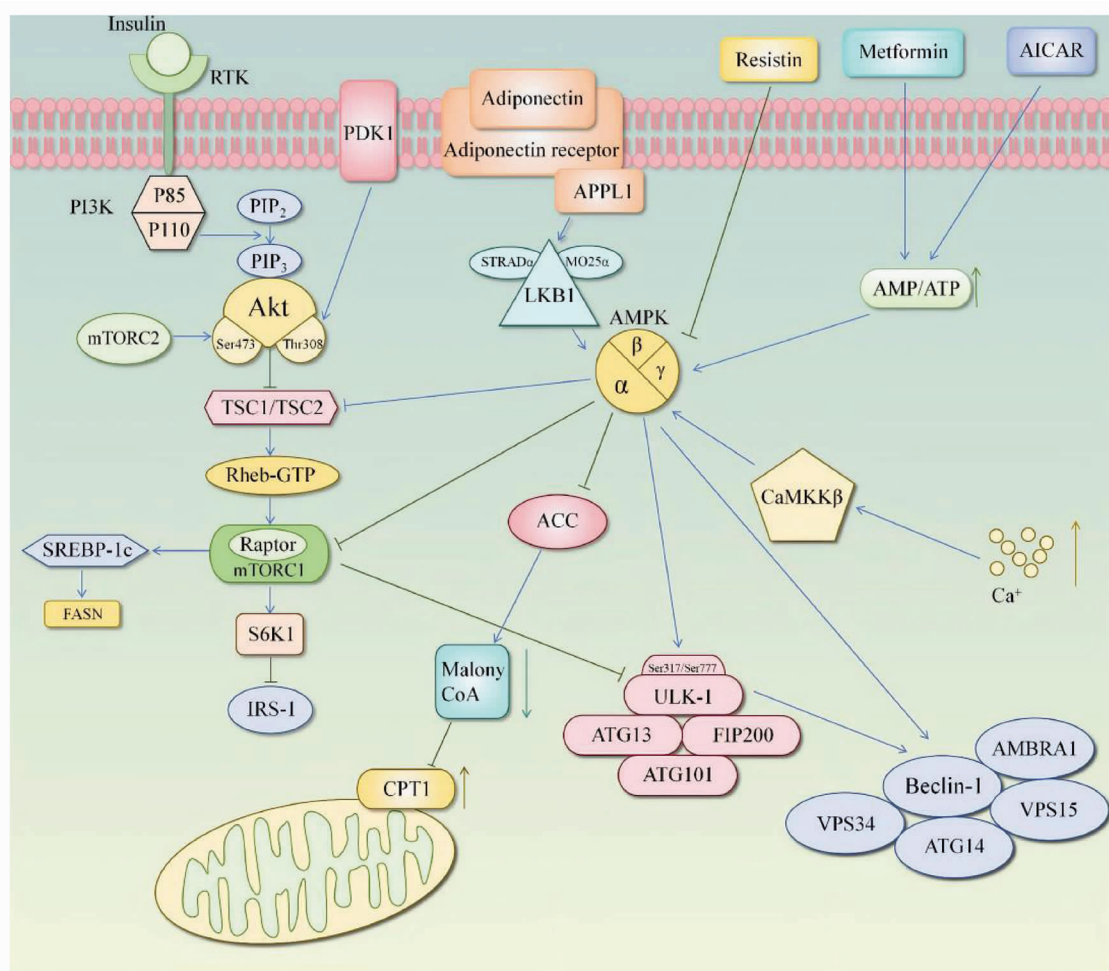


图1 磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B-雷帕霉素靶蛋白(PI3K-Akt-mTOR)信号通路和肝激酶B1-AMP活化蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白(LKB1-AMPK-mTOR)信号通路

Figure 1 Phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B-mechanistic target of rapamycin(PI3K-Akt-mTOR) pathway&liver kinase B1-AMP-activated protein kinase-mechanistic target of rapamycin(LKB1-AMPK-mTOR) pathway

RTK: Receptor tyrosine kinase; PI3K: Phosphoinositide 3-kinase; PIP: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP₃: Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate; PDK1: 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1; Akt: Protein kinase B; mTORC2: Mechanistic target of rapamycin complex 2; TSC1: Tuberous sclerosis complex 1; TSC2: Tuberous sclerosis complex 2; APPL1: Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper containing 1; STRAD α : STE20-related kinase adaptor α ; MO25 α : Mouse protein 25 α ; LKB1: Liver kinase B1; AMPK: AMP-activated protein kinase; AMP: Adenosine monophosphate; ATP: Adenosine triphosphate; AICAR: 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside; Rheb-GTP: Ras homolog enriched in brain-guanosine triphosphate; Raptor: Regulatory associated protein of mTOR; mTORC1: Mechanistic target of rapamycin complex 1; SREBP-1c: Sterol regulatory element-binding protein-1c; FASN: Fatty acid synthase; S6K1: Ribosomal protein S6 kinase 1; IRS-1: Insulin receptor substrate 1; ACC: Acetyl-CoA carboxylase; Malonyl CoA: Malonyl-Coenzyme A; CPT1: Carnitine palmitoyltransferase 1; ULK-1: Unc-51 like autophagy activating kinase 1; ATG13: Autophagy related 13; FIP200: FAK family interacting protein of 200 kDa; ATG101: Autophagy related 101; CaMKK β : Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase kinase β ; AMBRA1: Activating molecule in beclin1-regulated autophagy 1; VPS34: Vacuolar protein sorting 34; ATG14: Autophagy related 14; VPS15: Vacuolar protein sorting 15

4.2 药物治疗进展

4.2.1 靶向代谢紊乱

4.2.1.1 PPAR激动剂

PPAR受体在维持肝脏功能稳态中的核心作用使其成为MASLD治疗的重要靶点^[33]。

吡格列酮(pioglitazone)是一种PPAR γ 受体激动剂,主要通过促进脂质储存再分配和葡萄糖摄取利用

来改善胰岛素抵抗状态^[34],多数情况下能有效改善血清转氨酶水平异常和血脂代谢紊乱^[35],但需注意其可能引发的体重增加、浮肿、心力衰竭加重及骨质疏松风险增加等不良反应^[3]。

沙罗格列扎(saroglitazar)是一种PPAR α/γ 双重激动剂,可同时增加肝脏脂肪酸氧化,降低甘油三酯的合成与分泌并改善胰岛素抵抗状态,显示出治疗

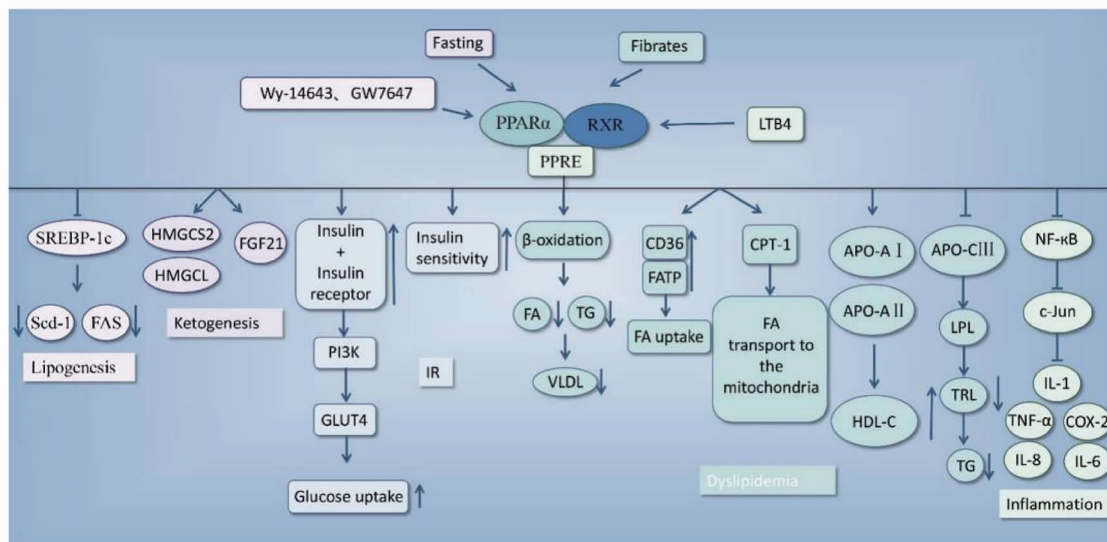


图2 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路

Figure 2 Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) pathway

Peroxisome proliferator-activated receptor- α ;RXR;Retinoid X receptor;PPRE;Peroxisome proliferator-activated receptor response element;LTB4;Leukotriene B4;HMGCS2;3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2;HMGCL;3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase;FGF21;Fibroblast growth factor 21;Scd-1;Stearoyl-CoA desaturase 1;FAS;Fatty acid synthase;GLUT4;Glucose transporter type 4;IR;Insulin resistance;FA;Fatty acid;TG;Triglyceride;VLDL;Very low-density lipoprotein;CD36;Cluster of differentiation 36;FATP;Fatty acid transport protein;APO-A I;Apolipoprotein A I;APO-A II;Apolipoprotein A II;APO-C III;Apolipoprotein C III;HDL-C;High-density lipoprotein cholesterol;LPL;Lipoprotein lipase;TRL;Triglyceride-rich lipoprotein;NF- κ B;Nuclear factor-kappa B;c-Jun;Jun proto-oncogene;IL-1;Interleukin 1;TNF- α ;Tumor necrosis factor- α ;IL-8;Interleukin 8;IL-6;Interleukin 6;COX-2;Cyclooxygenase-2

MASLD的潜力。研究人员通过优化分子结构使PPAR α 活性占主导,减少了与PPAR γ 激活相关的不良反应。临床研究证实该药物可以改善MASH患者的组织学相关参数,显著减少细胞气球样变,并且安全性和耐受性良好,于2020年3月5日在印度获批用于治疗MASH^[33,36]。

4.2.1.2 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂

作为GLP-1受体激动剂的代表性药物,司美格鲁肽(semaglutide)在动物模型中表现出降低血糖水平、减少肝脏脂肪蓄积和抗炎作用^[37]。在一项Ⅲ期试验中,每周1次剂量为2.4 mg的司美格鲁肽改善了MASH和中度或晚期肝纤维化的患者的肝脏组织学结果^[38]。2025年8月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准Wegovy(司美格鲁肽2.4 mg)联合低热量饮食与运动干预,用于治疗伴显著肝纤维化(F2至F3期)的MASH,使其成为全球首个获批用于治疗MASH的GLP-1受体激动剂。

替尔泊肽(tirzepatide)是一种葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)/GLP-1受体双重激动剂,在控制血糖和体重方面优于传统的GLP-1受体激动剂。SURPASS-3试验的子研究(仅针对2型糖尿病患

者)显示,替尔泊肽不仅能显著降低肝脏脂肪含量,还同时减少了内脏及腹部皮下脂肪,这一突破性发现促使该药物进入一项针对MASH的Ⅱ期临床试验^[39],以进一步评估其在肝脏疾病中的潜在价值。

GLP-1/胰高血糖素双重受体激动剂派维度肽(pemvidutide)在一项随机双盲安慰剂对照研究中显示出显著疗效,MASLD患者经每周1次治疗后,其肝脏脂肪含量、肝脏炎症标志物及体重均较安慰剂组出现显著降低^[40],这一结果预示了该药物在MASLD治疗领域的潜在应用价值。

4.2.1.3 法尼醇X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)激动剂

奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是一种FXR激动剂,通过作用于FXR调控FGF-19的分泌、抑制甘油三酯的合成并减轻肝脏炎症与纤维化,同时提高胰岛素敏感性,从而改善MASH患者的肝脏代谢状态^[41]。但在一项Ⅲ期试验中OCA并未达到主要终点,且存在瘙痒等副作用与潜在的肝毒性等安全问题,使其获批前景受阻^[42]。

4.2.2 抗炎与抗纤维化

4.2.2.1 ASK1抑制剂

ASK1抑制剂司隆色替(selonsertib)通过抑制

ASK1 - MAPK 信号通路来阻断肝星状细胞的活化并减少细胞外基质的产生,在临床前研究中显示出良好的抗纤维化潜力,但是在Ⅲ期临床试验中却未能达到预期效果^[43]。

4.2.2.2 CCR2/CCR5 拮抗剂

CCR2/CCR5 拮抗剂可以通过减少单核细胞浸润和调节肝脏巨噬细胞亚群来改善纤维化和脂肪性肝炎症状。西尼韦罗(cenicriviroc)在为期一年的Ⅱ期临床试验中表现出显著的抗纤维化效果,但延长治疗至两年后效果未能保持。基于Ⅲ期临床试验中期分析显示西尼韦罗的治疗并不明确有效,该药物的后续研发计划已被终止^[44]。

4.2.3 新兴靶点

4.2.3.1 THR - β 激动剂

鉴于甲状腺功能障碍与 MASLD 的发生发展之间存在密切关联,甲状腺激素相关治疗策略已成为 MASLD 的潜在疗法。甲状腺激素主要通过 THR - α 和 THR - β 两种受体介导其效应,其中 THR - β 作为肝细胞中主要的受体亚型,其激动剂通过刺激肝脏脂肪酸氧化、抑制极低密度脂蛋白的产生和分泌以及上调低密度脂蛋白受体表达等机制发挥作用,该类药物的高度肝脏靶向性使其已成为治疗血脂异常、肥胖症和肝脂肪变性的重要研发方向。

瑞司美替罗(resmetirom)是一种针对 THR - β 的选择性激动剂,由肝脏特异性的有机阴离子转运多肽 1B1 介导其吸收,可增加肝脏脂肪代谢并减轻脂毒性。瑞司美替罗对 THR - β 的选择性较 THR - α 高出 28 倍,从而有效避免因甲状腺激素过多而导致的 THR - α 介导的骨骼和心脏不良反应。2024 年 3 月 14 日,瑞司美替罗成为全球首个 FDA 批准用于治疗 MASH 的药物,这一突破性的进展标志着 MASH 药物治疗领域的重要里程碑^[45-46]。

4.2.3.2 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 类似物

FGF21 是一种内源性应激激素,可通过激活 AMPK 信号通路促进脂肪酸氧化并抑制脂肪生成,同时可促进甘油三酯以 VLDL 形式分泌,从而全面改善代谢状态并减轻肝纤维化^[42]。聚乙二醇化重组人 FGF21 类似物培贝夫明(pegbelfermin)作为治疗 MASH 相关纤维化的潜在药物,已显示出良好的安全性与较少的胃肠道不良反应,但对肝纤维化的改善作用有限,其长期疗效、最佳给药方案以及与其他药物的协同效应等问题仍需进一步研究^[47]。

4.2.4 抗氧化

4.2.4.1 维生素 E

维生素 E 通过其抗氧化特性在 MASLD 治疗中发挥重要作用,可有效清除 ROS,抑制脂质过氧化,并增强超氧化物歧化酶等抗氧化酶活性,从而减轻氧化应激对肝细胞的损伤。该维生素还能调控 SREBP - 1 等转录因子的活性,抑制肝脏 DNL,减少肝脏甘油三酯堆积,同时缓解炎症反应^[48]。临床研究表明,摄入富含维生素 E 的食物或补充剂可改善肝功能,当其与生活方式调整(如运动控制、体重管理等)或其他药物(如维生素 C 或熊去氧胆酸)联合应用时,能进一步协同增强代谢改善与肝脏保护作用,延缓肝硬化进程^[49]。

4.3 联合治疗与个体化策略

4.3.1 药物组合

鉴于 MASLD 复杂的病理生理学特征,采用多靶点联合治疗策略被认为是最具前景的策略。比如 GLP - 1 受体激动剂在减重、减少肝脏脂肪含量和改善胰岛素抵抗等方面表现突出,但其抗纤维化能力有限。因此,将其与具有明确抗纤维化活性的药物联用可能产生更全面的治疗效果。此外,目前已有临床研究表明,司美格鲁肽与 ACC 抑制剂非索考司他(firsocostat)、FXR 激动剂昔洛法克索(cilofexor)的联合疗法具有良好的耐受性,与单独使用司美格鲁肽相比,这种联合方案更显著改善了肝脏脂肪变性和生化指标。尽管联合方案的开发需经过系统临床前评估与严格临床试验以优化安全性与有效性之间的平衡,该策略仍展现出巨大的临床应用前景和治疗潜力,为 MASLD 治疗提供了新的发展方向^[50-51]。

4.3.2 基于遗传/表型的精准医疗

在疾病异质性的背景下,精准医疗旨在通过整合个体的遗传特征、环境暴露因素及生活方式差异,为 MASLD 患者制定个体化治疗方案,以期实现疗效最大化与不良反应最小化。实验研究表明,采用 N - 乙酰半乳糖胺偶联的反义寡核苷酸沉默 PNPLA3 基因,可显著改善携带人源 PNPLA3 I148M 突变并喂食 MASH 诱导饮食小鼠的 MASLD。随着化学修饰寡核苷酸的设计与合成在代谢稳定性与靶向特异性方面持续突破,结合 PNPLA3 多基因风险评估等遗传学工具,未来有望依据患者个体基因特征实现 MASLD 的精准临床治疗^[52-53]。

5 展望

MASLD 目前已成为全球范围内最常见的慢性肝病,其中我国的流行态势尤为严峻,这使得开发新型多效治疗方案更为迫切。随着对疾病异质性认识的

深化,我们的治疗方案正逐渐从泛化管理迈向精准干预。未来防治体系将不再局限于单一靶点干预,而是通过多组学整合分析个体遗传背景、肠道微生物特征以及代谢通路状态,为患者定制从生活方式调控到核苷酸药物的个体化方案。当前 MASLD 的药物研发仍面临着多重挑战,包括疾病病理生理机制的复杂性、早期诊断的困难性以及临床试验设计的特殊性等,尽管目前获 FDA 批准的药物有限,但针对不同机制的多类候选药物正处于临床研究阶段,在未来会有更多安全有效的药物投入临床应用中,为 MASLD 的治疗注入全新动力。

参考文献:

- [1] 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] RINELLA M E, NEUSCHWANDER – TETRI B A, SIDDIQUI M S, *et al*. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1797–1835.
- [3] 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.
- [4] RINELLA M E, LAZARUS J V, RATZIU V, *et al*. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature [J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1966–1986.
- [5] SONG S J, LAI J C, WONG G L, *et al*. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? [J/OL]. *J Hepatol*, 2024, 80(2): e54–e56. 2023 – 08 – 01 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37541393/>.
- [6] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE J H, *et al*. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and Meta – analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851–861.
- [7] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, *et al*. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851–1864.
- [8] CLARE K, DILLON J F, BRENNAN P N. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(5): 939–946.
- [9] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537–2564.
- [10] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER – TETRI B A, RINELLA M, *et al*. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908–922.
- [11] BO T, GAO L, YAO Z, *et al*. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction – associated steatotic liver disease [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(5): 947–968.
- [12] MERZ K E, THURMOND D C. Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake [J]. *Compr Physiol*, 2020, 10(3): 785–809.
- [13] GONZALEZ A, HUERTA – SALGADO C, OROZCO – AGUILAR J, *et al*. Role of oxidative stress in hepatic and extrahepatic dysfunctions during nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1617805.
- [14] CHEN Z, TIAN R, SHE Z, *et al*. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116–141. 2020 – 05 – 20 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32156524/>.
- [15] LONGO M, MERONI M, PAOLINI E, *et al*. Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): New perspectives for a fairy – tale ending? [J/OL]. *Metabolism*, 2021, 117: 154708. 2021 – 01 – 10 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444607/>.
- [16] ZHANG L, WANG X, CUETO R, *et al*. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation [J/OL]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101284. 2019 – 08 – 02 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400697/>.
- [17] MANSOURI A, GATTOLLIAT C H, ASSELAH T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 629–647.
- [18] XU X, POULSEN K L, WU L, *et al*. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non – alcohol – associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 287.
- [19] LIU J, WU A, CAI J, *et al*. The contribution of the gut – liver axis to the immune signaling pathway of NAFLD [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 968799. 2022 – 08 – 31 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36119048/>.
- [20] KANDA T, MATSUOKA S, YAMAZAKI M, *et al*. Apoptosis and non – alcoholic fatty liver diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(25): 2661–2672.
- [21] GAUTHERON J, GORES G J, RODRIGUES C M P. Lytic cell death in metabolic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 394–408.
- [22] SHOJAIE L, IORGA A, DARA L. Cell Death in Liver Diseases: A Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9682.
- [23] ZHANG Y, WU Y, SHEN W, *et al*. Crosstalk between NK cells and hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(6): 208.
- [24] BOUREBABA N, MARYCZ K. Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development – A molecular overview [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105739. 2021 – 06 – 23 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171492/>.
- [25] GUO Q, LI Y, DAI X, *et al*. Polysaccharides: The potential prebiotics for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) [J]. *Nutrients*, 2023, 15(17): 3722.
- [26] SANTOLERI D, TITCHENELL P M. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(2): 447–456.
- [27] DA SILVA ROSA S C, NAYAK N, CAYMO A M, *et al*. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross – talk with liver and adipose tissue [J/OL]. *Physiol Rep*, 2020, 8(19): e14607. 2020 – 10 – 10 [2025 – 11 – 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444607/>.

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038072/.
- [28] QIN W, DING Y, ZHANG W, *et al.* Small molecule - driven LKB1 deacetylation is responsible for the inhibition of hepatic lipid response in NAFLD [J]. *J Lipid Res*, 2025, 66(2): 100740.
 - [29] FORETZ M, VIOLLET B. Regulation of hepatic metabolism by AMPK [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 827—829.
 - [30] MONTAIGNE D, BUTRUILLE L, STAEELS B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12): 809—823.
 - [31] PAWLAK M, LEFEBVRE P, STAEELS B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non - alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 720—733.
 - [32] RONG L, ZOU J, RAN W, *et al.* Advancements in the treatment of non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1087260. 2023 - 01 - 16 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726464/>.
 - [33] GAWRIEH S, NOUREDDIN M, LOO N, *et al.* Saroglitazar, a PPAR - α/γ agonist, for treatment of NAFLD: A randomized controlled double - blind phase 2 trial [J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 1809—1824.
 - [34] CHAN W K, CHUAH K H, RAJARAM R B, *et al.* Metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease (MASLD): A state - of - the - art review [J]. *J Obes Metab Syndr*, 2023, 32(3): 197—213.
 - [35] MANTOVANI A, BYRNE C D, TARGHER G. Efficacy of peroxisome proliferator - activated receptor agonists, glucagon - like peptide - 1 receptor agonists, or sodium - glucose cotransporter - 2 inhibitors for treatment of non - alcoholic fatty liver disease: A systematic review [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(4): 367—378.
 - [36] SIDDIQUI M S, IDOWU M O, PARMAR D, *et al.* A Phase 2 double blinded, randomized controlled trial of saroglitazar in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(12): 2670—2672.
 - [37] NIU S, CHEN S, CHEN X, *et al.* Semaglutide ameliorates metabolism and hepatic outcomes in an NAFLD mouse model [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1046130. 2022 - 12 - 09 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36568109/>.
 - [38] SANYAL A J, NEWSOME P N, KLIERI I, *et al.* Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction - associated steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(21): 2089—2099.
 - [39] CIARDULLO S, MURACA E, VERGANI M, *et al.* Advancements in pharmacological treatment of NAFLD/MASLD: A focus on metabolic and liver - targeted interventions [J/OL]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2024, 12: goae029. 2024 - 04 - 26 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38681750/>.
 - [40] HARRISON S A, BROWNE S K, SUSCHAK J J, *et al.* Effect of pemvidutide, a GLP - 1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double - blind, placebo - controlled study [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 7—17.
 - [41] NG C H, TANG A S P, XIAO J, *et al.* Safety and tolerability of obeticholic acid in chronic liver disease: A pooled analysis of 1878 individuals [J/OL]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(3): e0005. 2023 - 02 - 09 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36757421/>.
 - [42] ZHANG X, LAU H C, YU J. Pharmacological treatment for metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease and related disorders: Current and emerging therapeutic options [J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(2): 100018.
 - [43] CHEN Q, GUO J, QIU T, *et al.* Mechanism of ASK1 involvement in liver diseases and related potential therapeutic targets: A critical pathway molecule worth investigating [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(3): 378—385.
 - [44] PUENGEL T, LEFERE S, HUNDERTMARK J, *et al.* Combined therapy with a CCR2/CCR5 antagonist and FGF21 analogue synergizes in ameliorating steatohepatitis and fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6696.
 - [45] KOKKORAKIS M, BOUTARI C, HILL M A, *et al.* Resmetirom, the first approved drug for the management of metabolic dysfunction - associated steatohepatitis: Trials, opportunities, and challenges [J/OL]. *Metabolism*, 2024, 154: 155835. 2024 - 03 - 18 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38508373/>.
 - [46] RATZIU V, SCANLAN T S, BRUINSTROOP E. Thyroid hormone receptor - β analogues for the treatment of metabolic dysfunction - associated steatohepatitis (MASH) [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 375—387.
 - [47] SHAHZIL M, HASAN F, KAZMI S K, *et al.* Evaluating the effectiveness of pegbelfermin in MASH - associated hepatic fibrosis a Meta - analysis and systematic review of randomized controlled trials [J/OL]. *JGH Open*, 2025, 9(3): e70131. 2025 - 03 - 17 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40104016/>.
 - [48] PODSZUN M C, ALAWAD A S, LINGALA S, *et al.* Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de - novo lipogenesis [J/OL]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101710. 2020 - 09 - 01 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920226/>.
 - [49] VRENTZOS E, PAVLIDIS G, KORAKAS E, *et al.* Nutraceutical strategies for metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease (MASLD): A path to liver health [J]. *Nutrients*, 2025, 17(10): 1657.
 - [50] WAN X, MA J, BAI H, *et al.* Drug advances in NAFLD: Individual and combination treatment strategies of natural products and small - synthetic - molecule drugs [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(1): 140.
 - [51] SORESI M, GIANNITRAPANI L. Glucagon - like peptide 1 agonists are potentially useful drugs for treating metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(30): 3541—3547.
 - [52] CADDEO A, ROMEO S. Precision medicine and nucleotide - based therapeutics to treat steatotic liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(Suppl): S76—S93.
 - [53] NEWSOME P N, LOOMBA R. Therapeutic horizons in metabolic dysfunction - associated steatohepatitis [J/OL]. *J Clin Invest*, 2025, 135(13): e186425. 2025 - 07 - 01 [2025 - 11 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40590228/>.

(收稿日期 2025 - 11 - 17)