



第一章 概 论

第一节 肝脏正常结构与生理功能特征

一、肝脏的正常解剖结构

肝脏是人体最大的实质性腺体，主要位于右季肋区，呈楔形，质地软而脆，占人体重的 $1/50\sim 1/30$ （ $2\%\sim 3\%$ ），分左叶、右叶、方叶和尾状叶。肝脏内存在两套主要的管道系统，其中Glisson系统由相互伴行的门静脉、肝固有动脉和肝管组成，是肝脏分叶与分段的结构基础；肝静脉系统主要由肝左静脉、肝中静脉、肝右静脉及其属支构成，收集肝脏血液回流汇入下腔静脉。其具有双重血供，门静脉提供约75%的入肝血量，主要输送来自胃肠道的营养物质；肝固有动脉提供约25%的入肝血量，主要为肝组织供氧。

与血管伴行的系统除了胆管系统外，还有深、浅两套淋巴管以及来自腹腔丛和迷走神经前干的神经系统，这些神经纤维末梢一直延伸至肝小叶乃至肝窦。

肝小叶是肝脏结构和功能的基本单位，呈多面棱柱状。肝小叶中央贯穿一条纵行的中央静脉，肝细胞以中央静脉为中心，呈放射状排列形成肝索（板）。作为肝小叶的主要实质细胞，肝细胞呈多角形，具有6~8个面，包括面向肝窦的窦状隙面、相邻肝细胞间的肝细胞面以及构成胆小管壁的胆小管面。肝细胞富含多种功能活跃的细胞器，包括细胞核、细胞质、线粒体、内质网（粗面和滑面）、溶酶体、高尔基复合体、过氧化物酶体（微粒体）以及饮液泡等。

肝窦则是位于相邻肝板之间的特殊毛细血管网，长约 $250\ \mu\text{m}$ ，直径为 $7\sim 15\ \mu\text{m}$ ，血流缓慢，利于血液与肝细胞间进行充分的物质交换。构成肝窦的细胞主要有肝窦内皮细胞（liver sinusoidal endothelial cells, LSECs）、库否细胞（Kupffer cells, KCs）、肝星状细胞（hepatic stellate cells, HSCs）以及肝细胞。LSECs无完整基底膜，具有窗孔，其与肝板之间的间隙即为窦周隙（Disse间隙），是物质交换的重要场所。

二、肝脏主要生理功能

肝脏是人体最大的消化腺和核心代谢器官，承担着合成、储存、分解、排泄、解毒及分泌胆汁等至关重要的生理功能。肠道吸收的各类营养物质均经由血液输送至肝脏进行加工处理、转化利用或解毒。肝细胞是执行复杂代谢功能的工厂，其线粒体是糖、蛋白质、脂肪三大营养物质氧化供能（三羧酸循环、氧化磷酸化）的主要场所，对能量



需求和损伤因素高度敏感；粗面内质网（RER）是合成蛋白质（如血浆蛋白）的核心基地；滑面内质网（SER）是进行肝糖原合成与分解、脂肪代谢、类固醇激素代谢、药物生物转化与解毒以及胆汁酸合成的关键场所。

作为胰岛素和胰高血糖素等激素的主要靶器官，肝脏精密调控着全身的代谢平衡。

（一）脂类代谢

胆汁分泌与消化：肝脏分泌的胆汁酸盐乳化食物脂肪，促进其被胰脂肪酶和肠脂肪酶消化吸收。

脂质处理与转运：吸收后的脂质（主要以乳糜微粒形式）进入肝细胞，其中肝脂肪酶水解乳糜微粒残余的三酰甘油，而胆固醇酯则被酯酶水解。水解产物（如脂肪酸、胆固醇）可用于合成新的三酰甘油、合成胆固醇及转化为胆汁酸盐（后者与胆固醇一同随胆汁排出）。

肝脏是合成血浆脂蛋白的主要器官，分泌极低密度脂蛋白（VLDL）和高密度脂蛋白（HDL）。低密度脂蛋白（LDL）主要由VLDL代谢产生。肝脏还利用乙酰辅酶A等原料合成脂肪酸，而乙酰辅酶A羧化酶是此过程的限速酶。

脂肪酸氧化：肝脏是进行脂肪酸 β -氧化（产生能量）的重要场所。

（二）蛋白质代谢

肝脏是合成血浆蛋白（尤其是纤维蛋白原、凝血酶原等）的关键器官。

（三）维生素代谢

肝脏是多种维生素的储存和代谢中心，储存了人体约95%的维生素A，同时也是维生素C、D、E、K、B₁、B₆、B₁₂、烟酸及叶酸的重要储存和代谢场所。

（四）激素代谢

肝脏是多种激素（如性激素、甲状腺激素、胰岛素、肾上腺素、肾上腺皮质激素）降解和失活的主要部位。

由此可见，肝脏的结构复杂多样，多套管道系统为肝内物质提供了极其丰富的交换网络场所，为其再生与代偿功能提供了有利的结构及功能基础。由于肝脏中相当一部分的功能与机体其他器官乃至全身的功能密切相关，因此当肝脏疾病发展到功能失代偿时，其临床表现可能为肝外症状或全身症状，导致临床误诊，阻碍肝脏疾病得到及时、有效的治疗。

（向晓雪，谭正怀）

第二节 非酒精性脂肪性肝炎概况

一、脂肪性肝炎认识简史与术语演变

人类对脂肪肝的认识可追溯至19世纪初。早在1836年, Addison就首次描述了脂肪肝现象。1838年, 病理学家Rokitansky基于病理标本提出肝脏脂肪堆积可能是肝硬化的主要诱因。大约在50年后, 即1884年, Pepper首次在糖尿病患者的肝脏中发现了脂肪浸润现象。1885年, Bartholow揭示了肥胖与脂肪肝的紧密关联。

从脂肪肝的发现, 到首次非酒精性脂肪性肝炎概念的提出, 经历了漫长的150年。1980年, Ludwig及其同事首次提出非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的概念, 用于描述一种肝组织病理改变与酒精性肝炎高度相似、但无显著饮酒史的脂肪肝进展状态。其典型患者多为肥胖女性, 常伴发糖尿病; 组织学特征包括小叶炎症、炎细胞浸润、马洛里小体(Mallory bodies)、局灶性坏死以及肝纤维化/肝硬化。后来, NASH被明确定义为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)疾病谱中的一个关键阶段。其核心组织病理学标准为超过5%的肝细胞脂肪变, 并同时存在小叶内炎症和肝细胞气球样变性, 通常伴有F0~F4级的肝纤维化。

然而, 随着人们对NASH认识的深入, 2020年国际专家鉴于该病与全身代谢功能障碍的密切联系, 在共识文件中建议将其更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), 相应的疾病谱名称也更新为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)。

为尊重早期研究文献的原始命名, 本书在引用相关文献时仍将使用NASH或NAFLD, 而在阐述团队自身研究成果时将采用更新后的MASH或MAFLD术语。

二、流行病学调查

流行病学调查显示, 截至2021年, NAFLD全球平均患病率为32.4%, 存在区域差异, 即非洲(56.8%)>北美(47.8%)>欧洲(32.6%)≈亚洲(31.6%)。2016年的研究显示NASH在NAFLD患者中的比例约为59.10%。2022年全球普通人群的NASH平均患病率为5.27%, 区域差异显著, 即拉丁美洲(7.11%)>中东和北非(5.85%)>南亚(5.42%)>东南亚(5.30%)>北美(5.00%)>东亚(4.76%)>亚太地区(4.49%)>西欧(4.02%)。

中国NAFLD患病率从1998年的23.8%显著上升至2018年的32.9%。2016年中国NAFLD患者估计约2.46亿, 预计到2030年将增至3.15亿, 其中NASH患者预计将达约4826万。

NASH患者常合并多种代谢异常, 肥胖占比57.1%~89.2%, 2型糖尿病占比35.7%~



73.1%，高脂血症占比16.9%~86.2%，高血压占比20.2%~85.7%。

约41.0%的NASH患者会进展为肝纤维化，NASH患者进展为肝硬化的风险是NAFLD患者的12倍，预计2015~2030年，由NASH引起的肝硬化病例将增加168%，肝病相关死亡率将增加178%，肝细胞肝癌（HCC）病例将增加137%；到2030年，预计每年将新增75.12万例肝硬化失代偿患者、2.62万例HCC患者、16.39万例NASH相关死亡病例。

NASH占肝病死亡病例的比例呈上升趋势，从2016年的24.6%~67.3%，预计到2030年将升至34.0%~94%。

值得注意的是，有相当比例的非肥胖NAFLD/NASH患者存在，其中非肥胖NAFLD患者的餐后血糖及三酰甘油水平可能高于肥胖NAFLD患者，非肥胖NASH患者更易进展为肝纤维化，且瘦型NAFLD患者更易出现严重肝病结局。

基因研究已发现*PNPLA3*、*PPARGC1A*、*TM6SF2*和*ADIPOQ*等基因的单核苷酸多态性（SNPs）与NAFLD/NASH的发病风险显著相关。

三、病因病机研究进展

对于NASH发病机制的认识是一个渐进的过程，人们最早从酒精肝与非酒精肝的共性出发，提出了“二次打击假说”。随着研究工作的深入，人们逐渐提出了“多种平行打击”假说，其修订版已解释NASH的发病机制，对于NASH的研究发挥了重要的促进作用。

（一）二次打击假说

人们早就发现酗酒和肥胖者容易发生肝脂肪变性（脂肪肝），摄入某些药物也可以引起相似的病理改变，这些脂肪变性可进一步发展为坏死性炎症及纤维化（脂肪性肝炎），甚至肝硬化；而且其病理组织学特征都有许多相似之处，提示其发病机制可能存在共同通路。

酒精代谢过程中产生的活性氧（ROS）和碳自由基可启动细胞膜磷脂和脂蛋白中多不饱和脂肪酸的过氧化反应。酒精尤其能强烈诱导细胞色素P450 2E1（CYP2E1）产生多种自由基（如羟乙基自由基、羟自由基、过氧化物）。此外，线粒体呼吸链、黄嘌呤氧化酶、醛脱氢酶以及过氧化物酶体中的脂肪酸 β -氧化过程也会产生活性氧（如 H_2O_2 ），其中，CYP2E1介导生成的羟乙基自由基与酒精性肝损伤中的脂质过氧化程度和肝损伤严重性关系最为密切。

基于酒精性肝病的研究，脂质过氧化被视作连接不同诱因脂肪肝进展至NASH的核心共同机制。这能较好地解释其共有的组织病理学改变，即膜脂质过氧化直接导致细胞坏死和形成巨型线粒体。脂质过氧化产物〔如4-羟基壬烯酸（4-HNE）和丙二醛（MDA）〕具有强生物学活性，可激活肝星状细胞（HSC）、促进细胞角蛋白交联形成马洛里小体，并刺激中性粒细胞趋化。MDA能激活核因子 κB （NF- κB ），后者作为关键

转录因子可上调多种促炎因子（如TNF- α 、IL-8）和黏附分子（如ICAM-1、E-selectin）的表达，驱动炎症反应。

研究发现，胺碘酮、派克昔宁可抑制线粒体 β -氧化（引起脂肪变，第一次打击），并抑制电子沿着呼吸链转运，产生超氧阴离子启动脂质过氧化。进一步研究发现，胺碘酮、派克昔宁以及DEAEH在分离的线粒体中可显著增加ROS产量。这种作用在体内表现得更强，提示这些药物不仅可引起脂肪变性，还可通过增加氧化应激引起脂肪性肝炎样损伤。

因此，氧化应激介导的脂质过氧化是连接不同诱因脂肪肝向NASH进展的共同核心病理机制，扮演着关键的“第二次打击”角色。“二次打击”理论为理解酒精性和非酒精性脂肪肝的恶化机制提供了统一框架，并为开发防治策略（如靶向抗氧化应激或脂质过氧化）奠定了重要的理论基础。

（二）多种平行打击假说（the multiple parallel hits hypothesis）

然而，单纯性肝脂肪变性通常被视为良性病变，仅少数患者会进展为炎症与纤维化。这种自限性特征可能与肝内三酰甘油蓄积及高瘦素血症的保护作用相关——两者通过隔离毒性脂质减轻肝损伤。但当肠道与脂肪组织来源的炎性介质持续激活时，可触发“炎症-纤维化-癌变”级联反应。该过程中，脂质储存增加、脂肪生成亢进及脂肪因子合成上调，可能通过加剧内质网应激传递病理信号。

基于此背景，“多重平行打击假说”被提出，以系统阐释NASH发病机制，其核心框架如下。

1. 脂毒性打击

肝内三酰甘油本身具有保护性缓冲作用，高瘦素血症亦可促进脂质氧化以抵御损伤。脂毒性攻击仅发生于外周/中枢器官对毒性脂质（如游离脂肪酸、神经酰胺）的解毒功能衰竭后，表现为脂肪变性背景下的炎症启动。

2. 肠道衍生打击

肠道菌群通过多途径调控代谢。①代谢产物通路：菌群降解膳食纤维生成的短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs），如丙酸、乙酸，可激活GPR41/43受体；SCFAs缺乏将诱发全身性炎症，串联“膳食-菌群-肠上皮”营养感应轴。②免疫识别通路：TLR5/TLR9等模式识别受体通过调节菌群稳态影响代谢炎症与胰岛素抵抗，凸显先天免疫在NASH中的关键地位。

3. 脂肪组织衍生打击

脂肪组织通过分泌因子直接作用于肝脏，保护性因子（如脂联素）缺失削弱抗炎屏障，促炎因子（如TNF- α 、IL-6）过度释放激活肝内炎症，代谢调控因子（如Fas死亡受体、PPAR γ ）失调驱动脂代谢紊乱。

目前的研究已经证实脂肪组织炎症（ATI）与肠道菌群代谢物在NASH/MASH进展中的重要作用；多种膳食成分（如高果糖、反式脂肪）被确定为促炎性打击点，遗传易感基因（如PNPLA3、TM6SF2、HSD17B13）被揭示通过脂代谢通路参与NASH进展。



目前的研究揭示了肝脏脂质堆积对MASH发生、发展起着重要作用，但没有阐明由单纯性脂肪肝发展到MASH的内在动力。多个单一靶点的有效性从另一个侧面证实了“多种平行打击假说”的正确性与片面性，充分说明MASH的发生、发展与其肝脏系统功能整体失调密切相关。目前的研究结果证实了血管与胆管系统在MASH进展中的重要地位，但没有太多的文献阐释肝内淋巴管道系统在MASH进展中所扮演的角色。此外，肝脏解剖学研究发现，在肝内同样存在多套完整的神经调控系统，但其在MASH进展中的作用也仅得到了部分阐释。因此，从神经内分泌免疫的角度深入挖掘MASH的病理机制，将对该病的有效防治产生深远影响。

四、防治MASH策略与创新药物研发现状

目前，各个国家防治MASH的主要指南均指出，MASH缺乏理想的特异性治疗方案。临床管理主要采取以下分层策略。

（一）基础疾病与生活方式干预

1. 代谢共病管控

首要控制糖尿病、高脂血症及心血管危险因素（各国指南核心推荐）。

2. 生活方式强化

增加运动量并实现减重（体重下降 $\geq 7\%$ 可显著改善肝组织学）。

（二）药物治疗策略

1. 抗氧化剂、维生素E（800 IU/d）

短期有效，但长期大剂量使用可能增加全因死亡率风险。

2. 抗纤维化药

己酮可可碱（1.2 g/d），指南推荐但疗效证据不足。

3. 保肝药物

双环醇/甘草酸制剂/水飞蓟素等。中国指南特殊推荐适用于肝活检证实MASH/显著纤维化、肝酶持续升高或NIT示进展期纤维化、合并其他肝损伤者（注：缺乏组织学改善循证）。

4. 靶向药物

Resmetirom（THR- β 激动剂），52周治疗显著改善纤维化，FDA通过优先审评批准用于NASH治疗（中国未上市）。

5. 中医药

辨证施治，需在食物运动基础上应用，选择临床证据等级高的方剂。

（三）核心临床实践原则

多模式联合治疗成为主流方案：临床医生需综合应用代谢调控、生活方式干预及个

体化药物组合（如“基础治疗+维生素E+保肝药”），以协同提升疗效。

（四）基于多重打击假说的MASH新药研发现状

全球围绕“多重平行打击假说”展开靶向药物研发，核心策略聚焦三大病理环节。

1. 针对代谢靶标的药物开发

GLP-1受体激动剂，如司美格鲁肽（semaglutide），可减少肝脏脂肪沉积（Ⅲ期临床）；ACC抑制剂，如NDI-010976，可抑制脂质合成（Ⅱ期终止：升高三酰甘油）；SCD1抑制剂，如Aramchol，可调节脂肪酸去饱和（Ⅲ期末达主要终点）；FGF19类似物，如Aldafermin（NGM282），能抑制胆汁酸合成（Ⅱ期改善纤维化）；FXR激动剂，如奥贝胆酸（OCA），可调控胆汁酸代谢（Ⅲ期获批但存心脏风险争议）；PPAR α / δ 激动剂，如Elafibranor，能改善胰岛素敏感性（Ⅲ期末达终点）；THR- β 激动剂，如Resmetirom（MGL-3196），是首个FDA批准NASH药物，52周显著改善纤维化（长期安全性待评估）。

研发瓶颈：超60%代谢靶点药物因疗效不足或安全性问题终止研发（如ACC、SCD1抑制剂）。

2. 抗炎靶点药物

ASK1抑制剂，如Selonsertib（Ⅲ期失败，纤维化改善未优于安慰剂）；TNF- α 通路阻断剂，如沙利度胺/英夫利昔单抗/己酮可可碱（临床前有效，但人体疗效证据薄弱）；趋化因子拮抗剂，如Cenicriviroc（CCR2/5双抗，Ⅱ期显示抗纤维化潜力）。

3. 抗纤维化靶点药物

聚焦TGF- β 信号轴，如Galunisertib（TGF- β R1抑制剂），临床前显著抑制SMAD2磷酸化与胶原沉积。

核心矛盾：TGF- β 兼具抑癌与促纤维化双重作用，系统性抑制可能诱发肝癌风险。

（五）中医药研发面临的困境与机遇

虽然在多因素疾病治疗中具有潜力，但MASH领域尚无获批中药新药，复方成分复杂、机制研究薄弱，系统阐明其作用机制工作量巨大、临床证据等级低，缺乏多中心RCT支持。

五、存在的问题与展望

由于MASH的发病机制至今没有系统阐明，人们对于多种可能的靶点均进行了较为深入的系统研究，但多在早期研究中就显示出一定的疗效，而最终在临床上无法通过验证，提示目前所发现的靶点都可能参与了MASH的形成与发展，并在其中发挥着一一定的而非全部的作用，也提示单靶点药物在MASH这种多因素、多靶点疾病中的治疗作用是比较有限的。

当前临床中都在尝试从单一靶点转向联合疗法（如GLP-1激动剂+FXR激动剂），



以协同破解多重打击病理网络。因此，多靶点药物可能是MASH这类疾病的最佳治疗选择，但其发展路径甚为曲折。

中药常由多味中药组成，其成分复杂、多样，具有通过多靶点、多路径发挥协同作用的先天优势，是防治MASH等多因素疾病的理想候选药物库，具有良好的开发远景，但在深入开发防治MASH的中药时需突破“粗放式研究”模式，通过组分明确化与机制可视化融入现代研发体系。

(谭正怀)

参 考 文 献

- 傅宇洁, 陈曦慧, 刘珉宇. 非酒精性脂肪性肝炎治疗靶点及药物研发进展 [J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 123, 129, 142.
- 赵文霞, 许二平, 王宪波, 等. 非酒精性脂肪性肝炎中医诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1041-1048.
- Day C P, James O F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? [J] Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.
- Devarbhavi H, Asrani S K, Arab J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update [J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537.
- Lonardo A, Leoni S, Alswat K A, et al. History of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5888.
- McCuskey RS. Anatomy of efferent hepatic nerves [J]. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2004, 280(1): 821-826.
- Povsic M, Wong O Y, Perry R, et al. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis(NASH) [J]. Adv Ther, 2019, 36(7): 1574-1594.
- Srimani P, Saha A. Liver morphology: anatomical study about the outer aspects [J]. Surg Radiol Anat, 2020, 42(12): 1425-1434.
- Tilg H, Adolph T E, Moschen A R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a Decade [J]. Hepatology, 2021, 73(2): 833-842.