·综 述·

非酒精性脂肪性肝病药物研发进展

陈丽娜，马红玲，王科冉，张丽新，斯日古楞*
（内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）已成为全球常见的慢性肝病之一，其发病率随肥胖和代谢综合征的发病率增加迅速上升。目前，NAFLD 的治疗多以生活方式干预为主，但缺乏特效药物。随着对 NAFLD 病理生理机制研究的深入，针对代谢紊乱、炎症和纤维化的多种靶点药物成为热点。该文对 NAFLD 药物研发的最新进展进行综述，统计分析 NAFLD 全球研究趋势及治疗热点，重点介绍代谢调节剂、抗炎和抗纤维化药物以及新兴靶点的临床试验结果，并探讨 NAFLD 未来研发方向。

关键词：非酒精性脂肪性肝病；药物研发；药物靶点
中图分类号：R575.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)09-0978-006
引用：陈丽娜, 马红玲, 王科冉, 等. 非酒精性脂肪性肝病药物研发进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(9): 978-983. DOI：10.13683/j.wph.2025.09.017

Research progress on drug development for non-alcoholic fatty liver disease

CHEN Li'na, MA Hongling, WANG Keran, ZHANG Lixin, Siri Guleng*
(*Department of Pharmacy, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) has become one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, with its incidence rising rapidly alongside the increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome. At present, the treatment of NAFLD mainly relies on lifestyle intervention, but there is a lack of specific drugs. With in-depth research into the pathophysiological mechanisms of NAFLD, multiple drugs target metabolic disorders, inflammation, and fibrosis have become a hot topic. This article reviewed the latest advancements in NAFLD drug development, statistically analyzed global research trends and therapeutic hotspots, focused on introducing the clinical trial outcomes of metabolic modulators, anti-inflammatory or anti-fibrotic agents, and emerging targets, and discussed the future directions in this field.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; research and development of drug; drug target

1986 年，非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）的概念首次被提出[1]。NAFLD 是一种与胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和代谢综合征（metabolic syndrome）密切相关的慢性肝病。随着对其病理机制研究的深入，其命名已向“代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）”转变，突破“非酒精性”这一术语的局限性[2—4]，但学术研究中 NAFLD 仍被广泛使用。研究[5]显示，NAFLD 的全球总体患病率约为 32.4%。一项报告[6]显示，中国 NAFLD 的发病率是全球首位，且增幅较大。在中国 NAFLD 的总体患病率逐年增加，其疾病负担已超过病毒性肝炎（viral hepatitis）成为我国首要慢

收稿日期：2025-03-14
作者简介：陈丽娜，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：斯日古楞，主任药师，研究方向：临床药学及药事管理。
基金项目：公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0047)

性肝病[7]。尽管生活方式干预（如饮食控制和运动）是 NAFLD 治疗的基石，但患者长期依从性差，疗效有限，新的药物研发迫在眉睫。本文将对近年来 NAFLD 药物研究进展进行综述，结合文献计量学分析全球趋势及热点，探讨 NAFLD 潜在治疗靶点与未来发展方向。

1 NAFLD 的病理生理机制

NAFLD 的发病机制复杂，涉及多种代谢和炎症通路的相互作用[8]。IR 是 NAFLD 的核心病理生理机制之一[9]，该病患者将摄入的葡萄糖从骨骼肌糖原合成转移到肝脏[10]，增加肝脏脂肪再生和高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia）的发生率，进而发展成 NAFLD，肝细胞损伤触发炎症，可引起肝脏甘油三酯（triglyceride，TAG）合成增多，氧化利用和转运减少，导致肝脏脂肪沉积，同时糖脂毒性导致线粒体功能障碍、内质网应激以及脂质过氧化损伤等机制导致肝脏炎症进一步加剧，损伤星状细胞活化，从而导致细胞外基质沉积和纤维化形成，进展为非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）；肠道微生物群与 NAFLD 具有相关性[11]，其通过肠－肝轴调节肠道与肝脏之间的相互作用，肠道微生物及其代谢产物可通过影响肝脏内胆汁酸分泌导致 NAFLD，肠道菌群失调可能导致内毒素血症（endotaxemia）和系统性炎症，促进 NAFLD 的进展[12]。此外，肌少症（sarcopenia）、甲状腺功能减退症（hypothyroidism）、睡眠呼吸暂停综合征（sleep apnea syndrome）、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome）以及全垂体功能减退症（panhypopituitarism）等也参与 NAFLD 的发病[13]。

2 NAFLD 全球研究趋势及治疗热点

检索 1986 年 1 月至 2025 年 1 月期间 Web of Science 数据库中收录的 NAFLD 药物治疗及药物研发相关文献，共纳入文献 1 808 篇，通过文献标题、摘要、关键词信息数据可视化的方法呈现 NAFLD 药物治疗及药物研发的研究规律和分布情况，揭示该领域在一定时期的研究热点[14—15]。关键词出现频率由高到底“metabolic syndrome”（581 篇）、“insulin resistance”（475 篇）和“obesity”（239 篇），说明 NAFLD 药物治疗开展的研究是以代谢综合征、IR 和肥胖（obesity）为主。此外，中介中心性的关键词由高到低依次是“insulin resistance”（0.13）、“adipose tissue”（0.12）、“metabolic syndrome”（0.10）以及“diabetes mellitus”（0.09），表明 IR、脂肪组织、代谢综合征、糖尿病（diabetes mellitus，DM）在 NAFLD 药物治疗领域开展的研究具有较高的学术影响力，这些也是该领域的研究热点。

根据文献中排名前 20 位的突发性关键词并按其突现时间进行排序，发现 NAFLD 的研究主要集中为 3 个阶段，第 1 阶段（1999 年至 2004 年），NAFLD 的研究主要集中在慢性疾病研究发病机制；第 2 阶段（2004 年至 2015 年），主要研究疾病的治疗方式，主要以生活方式干预，药物治疗未有突破；第 3 阶段（2020 年至今），随着新型胰岛素、降脂药物的上市，NAFLD 的概念再次被提出，新药研发初见成效，联合治疗成为趋势。

3 NAFLD 的治疗及药物研发

通过对 NAFLD 全球研究进展、热点以及其病理生理机制的分析，目前尚未有任何药物正式获批用于 NAFLD 的治疗，现阶段研发主要聚焦于代谢调节、抗炎和抗纤维化等靶点。

3.1 代谢调节靶点

3.1.1 过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）激动剂

PPAR 参与 NAFLD 的发生和进展，通过调节脂肪、葡萄糖和胰岛素代谢，抑制炎症反应和肝纤维化，是目前颇有潜力的治疗 NAFLD 的靶点[16]，PPAR 主要包括 PPARα、PPARγ 和 PPARβ/δ 这 3 种亚型[17]。

噻唑烷二酮类（thiazolidinedione，TZD）为高选

择性的 PPARγ 激动剂，是一种增加胰岛素敏感性的降糖药物。因其具有调节脂肪代谢和糖代谢的作用，目前关于 TZD 药物单药或联合用药治疗 NAFLD 的研究热度较高[18—20]。研究[21]表明，TZD 代表药物吡格列酮（pioglitazone）在改善 NASH、IR、肝酶异常和脂肪肝（fatty liver）等方面均有较佳疗效，尽管吡格列酮可改善 NASH，但由于其可导致体质量增加、组织水肿和骨折等不良反应，从而限制了其在临床上的应用，而 PXL065 是 Poxel 公司研发的氘修饰的 R- 吡格列酮，通过氘代可改善药物的药代动力学特性，不仅可降低 PPARγ 活性，也能保留 TZD 作用。在临床前研究[22]中，PXL065 与吡格列酮相关的 NASH 疗效相当，同时未有明显的体质量增加或液体潴留，目前仍处于Ⅱ期临床试验阶段。

拉尼兰诺（lanifibranor）是一种泛 PPAR 激动剂，可改善成人 NASH 患者的葡萄糖 / 脂质代谢并逆转脂肪性肝炎和纤维化[23]。拉尼兰诺是我国首个进入临床Ⅲ期的治疗 NASH 药物。其可显著改善肝脏、肌肉和脂肪组织的 IR。拉尼兰诺在治疗减少肝脂肪变性和与代谢功能障碍相关的心脏代谢危险因素方面是安全有效的[24]，同时其可改善由高脂肪饮食诱导的 NASH 模型小鼠的所有组织病理学特征，包括肝纤维化，而选择性 PPAR 激动剂则仅可改善一部分组织病理学特征[25]。

有研究[27]显示，治疗 IR、2 型 DM（type 2 DM，T2DM）和代谢综合征的新方法是同时激活 PPARα、PPARγ 和 PPARβ/δ[26]。西格列他钠（chiglitazar sodium）作为我国全程自主研发的原创新药、全球首个获批上市的 PPAR 全激动剂，其可起到协同与拮抗效应，协同作用涉及糖脂代谢、肝脏保护和抗炎，而其拮抗作用可控制体质量。西格列他钠不仅具有降低血糖、调节血脂及保护肝脏的作用，同时其药物安全性较佳。目前西格列他钠批准的适应证只针对高血糖患者。值得关注的是，目前该药物上市后相关研究也在筹备进行中，以期在糖、脂及能量代谢领域深耕探索，为患者带来更多临床获益。

贝特类为选择性 PPARα 激动剂，是一种以降 TAG 为主的调血脂药，佩玛贝特（pemafibrate）是一种新型高效的 PPARα 激动剂，其通过调剂肝脏脂代谢，升高高密度脂蛋白胆固醇并降低血浆中的 TAG 水平。2017 年 7 月佩玛贝特在日本获得全球首个上市许可，用于治疗高脂血症（hyperlipidemia），包括家族性高脂血症。佩玛贝特剂量从标准剂量 0.2 mg 递增至 0.4 mg 对难治性 MAFLD 患者有效[28]。

埃拉菲布拉诺（elafibranor）是 PPARα、PPARδ 双重激动剂，其被批准主要用于治疗原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC），可通过激活 PPARα 和 PPARδ 调节脂质代谢和炎症反应。Ⅱ期临床试验显示，埃拉菲布拉诺可显著改善 NASH 患者的肝纤维化，但Ⅲ期临床试验对 NASH 消退的主要终点无显著的统计学影响。司拉德帕（seladelpar）是由美国 CymaBay 公司研发的 PPARδ 激动剂，因不良反应原因Ⅱ期临床试验被终止。

3.1.2 瑞美替罗（resmetirom）

瑞美替罗是一种甲状腺激素受体 β 激动剂，通过促进脂肪酸氧化和降低血脂来改善 NASH。瑞美替罗通常不会影响甲状腺功能，耐受性良好[29]。Ⅲ期随机对照试验[30]表明，在 NASH 消退和肝纤维化改善方面均优于安慰剂。2024 年 3 月 14 日，瑞美替罗成为全球首个美国食品药品监督管理局批准用于治疗 NASH 药物，为患有非肝硬化 NASH 和中度至晚期肝纤维化的成人患者提供治疗选择[31]，是继奥贝胆酸（obeticholic acid）失败后试验进展最快的创新药物，但其在用于 NASH 治疗的道路上仍将面临不少挑战。

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

GLP-1 受体激动剂如利拉鲁肽（liraglutide）和司美格鲁肽（semaglutide），通过改善 IR 和减轻体质量，

间接改善 NAFLD。在 MAFLD 患者中使用 GLP-1 激动剂可降低主要心血管事件、降低门静脉高压以及改善 MAFLD 结局 [32]。尽管 GLP-1 受体激动剂疗效显著，但其最初并不是针对 MAFLD 患者 [33]。

3.2 抗炎与抗纤维化靶点

3.2.1 法尼素 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）激动剂 —— 奥贝胆酸

FXR 是一种核素受体，因法尼醇可激活该转录因子而命名 [34]，MAKISHIMA 等 [35] 发现胆汁酸是 FXR 内源性配体。奥贝胆酸是一种选择性 FXR 激动剂。研究 [36] 表明，奥贝胆酸可显著改善肝纤维化，具有抗炎作用。其可调节胆汁酸代谢并抑制炎症的作用，研发者开始探索奥贝胆酸在 PBC 治疗潜力。

3.2.2 核因子（nuclear factor，NF）-κB

NF-κB 蛋白家族可选择性的结合在 B 细胞 κ- 轻链增强子，是代谢、氧化、免疫和炎症反应间重要的分子联系 [37]。其在 NAFLD 大鼠模型中激活程度高 [38]。PPAR 激动剂和他汀类降脂药物最终均可诱导 NF-κB 活化，从而减轻高脂饮食 DM 小鼠的炎症反应 [39]。目前，关于 NF-κB 治疗 NAFLD 的研究停留在理论研究和动物试验阶段。

3.2.3 凋亡信号调节激酶（apoptosis signal regulating kinase，ASK）1 抑制剂 ——selonsertib

Selonsertib 是一种 ASK1 抑制剂，可抑制炎症和纤维化信号通路。然而，Ⅲ期临床试验未能达到主要终点，提示其疗效可能有限。

3.2.4 趋化因子受体（chemokine receptor，CCR）2/CCR5 抑制剂

Cenicriviroc（以下简称 CVC）通过抑制单核和巨噬细胞的浸润，减轻炎症和纤维化。由于缺乏治疗肝纤维化的疗效，CVC 的Ⅲ期临床试验以失败告终。失败的原因可能是巨噬细胞也通过分泌基质金属蛋白酶降解细胞外基质，抑制肝星状细胞活化，参与疾病消退 [40]

3.3 肠道微生物群调节

肠 - 肝轴强调肝脏和肠道之间错综复杂的相互作用，如肠道微生物群生态失调破坏肠道屏障功能，导致内毒素增加，激活氧化酶，促进氧化应激，进而诱导的肠屏障功能损伤，最终加剧肝脏炎症和疾病进展 [41]。益生菌和益生元通过调节肠道菌群改善代谢，降低肝脂肪含量和炎症标志物 [42]。

4 结语

NAFLD 病理机制复杂，涉及代谢紊乱、炎症、纤维化及肠道微生态失衡等多种因素。当前研究聚焦于 IR、炎症 - 纤维化信号通路及肠道 - 肝脏轴微生态干预，单一抗炎 / 抗纤维化靶点药物临床疗效受限，提示需联合代谢调控策略。此外，肠道微生态干预虽具潜力，但面临菌群特异性与个体异质性挑战。未来 NAFLD 药物研发可能会从探索靶向药物联用策略，协同调控肝脏与全身代谢；整合非药物干预（生活方式、菌群调节）与药物治疗，构建“肝内 - 肝外”一体化的综合管理模式，通过机制创新突破 NAFLD 治疗瓶颈。

参考文献：

[1] SCHAFFNER F, THALER H. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. Prog Liver Dis, 1986, 8: 283-298.

[2] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, *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] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014.

[4] ESLAM M, SARIN SK, WONG VW, *et al*. The Asian Pacific Association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6): 889-919.

[5] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE JH, *et al*. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and

meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 851-861.

[6] LE MH, LE DM, BAEZ TC, *et al*. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1, 201, 807 persons[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 287-295.

[7] LOU TW, YANG RX, FAN JG. The global burden of fatty liver disease: the major impact of China[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2024, 13(1): 119-123.

[8] LOOMBA R, FRIEDMAN SL, SHULMAN GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell, 2021, 184(10): 2537-2564.

[9] FLANNERY C, DUFOUR S, RABOL R, *et al*. Skeletal muscle insulin resistance promotes increased hepatic de novo lipogenesis, hyperlipidemia, and hepatic steatosis in the elderly[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2711-2717.

[10] RABOL R, PETERSEN KF, DUFOUR S, *et al*. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(33): 13705-13709.

[11] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS JB, *et al*. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(7): 412-425.

[12] 赵丽, 罗娟, 陈晶. 肠道微生物群与非酒精性脂肪性肝病的最新研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(6): 700-703.

[13] DUELL PB, WELTY FK, MILLER M, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(6): e168-e185.

[14] 段蓉, 李正翔. 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析[J]. 中国药房, 2022, 33(1): 116-122.

[15] 董微, 闻育. 基于数据关联性聚类的数据布局算法[J]. 计算机工程与应用, 2014, (3): 117-120.

[16] KHAZNADAR F, KHAZNADAR O, PETROVIC A, *et al*. MAFLD pandemic: Updates in pharmacotherapeutic approach development[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(7): 6300-6314.

[17] BERTHIER A, JOHANNS M, ZUMMO FP, *et al*. PPARs in liver physiology[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(5): 166097.

[18] CUSI K, ORSAK B, BRIL F, *et al*. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(5): 305-315.

[19] VIOLI F, CANGEMI R. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1185-1186.

[20] WANG Z, DU H, ZHAO Y, *et al*. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1111430.

[21] JACQUES V, BOLZE S, HALLAKOU-BOZEC S, *et al*. Deuterium-stabilized(R)-pioglitazone(PXL065) is responsible for pioglitazone efficacy in NASH yet exhibits little to no PPARγ activity[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(8): 1412-1425.

[22] Harrison SA, Thang C, Bolze S, *et al*. Evaluation of PXL065 - deuterium-stabilized (R)-pioglitazone in patients with NASH: a phase Ⅱ randomized placebo-controlled trial (DESTINY-1)[J]. J Hepatol, 2023, 78(5): 914-925.

[23] BARB D, KALAVALAPALLI S, GODINEZ LEIVA E, *et al*. Pan-PPAR agonist lanifibranor improves insulin resistance and hepatic steatosis in patients with T2D and MASLD[J]. J Hepatol, 2025, 82(6): 979-991.

[24] SOUZA M, AL-SHARIF L, ANTUNES VLJ, *et al*. Comparison of pharmacological therapies in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis for fibrosis regression and MASH resolution: systematic review and network meta-analysis[J]. Hepatology, 2025, doi: 10.1097/HEP.0000000000001254.

[25] LEFERE S, PUENGEL T, HUNDERTMARK J, *et al*. Differential effects of selective - and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages[J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 757-770.

[26] EVANS JL, LIN JJ, GOLDFINE ID. Novel approach to treat insulin resistance, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: simultaneous activation of PPARα, PPARγ, and PPARδ[J]. Curr Diabetes Rev, 2005, 1(3): 299-307.

[27] XU HR, ZHANG JW, CHEN WL, *et al*. Pharmacokinetics, safety and tolerability of chiglitazar, a novel peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) pan-agonist, in healthy Chinese volunteers: a phase Ⅰ study[J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(6): 553-563.

[28] SHINOZAKI S, MIURA K, TAHARA T, *et al*. Effectiveness of pemafibrate dose escalation on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease refractory to standard dose[J]. Metabolites, 2025, 15(2): 100.

[29] DUTTA D, KAMRUL-HASAN ABM, MONDAL E, *et al*. Role of resmetirom, a liver-directed, thyroid hormone receptor beta-selective agonist, in managing nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocr Pract, 2024, 30(7): 631-638.

[30] HARRISON SA, BEDOSSA P, GUY CD, *et al*. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in nash with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(6): 497-509.

[31] AU K, ZHENG MH, LEE WJ, *et al*. Resmetirom and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Perspectives on multidisciplinary management from global healthcare professionals[J]. Curr Obes Rep, 2024, 13(4): 818-830.

[32] HAVRANEK B, LOH R, TORRE B, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease outcomes[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 4947.

[33] CORTES-MARTIN A, PLAZA-DIAZ J. Exploring the therapeutic potential of glucagon-like peptide 1 agonists in metabolic disorders[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(4): 101436.

[34] FORMAN BM, GOODE E, CHEN J, *et al*. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites[J]. Cell, 1995, 81(5): 687-693.

[35] MAKISHIMA M, OKAMOTO AY, REPA JJ, *et al*. Identification of a nuclear receptor for bile acids[J]. Science, 1999, 284(5418): 1362-1365.

[36] KAMRUL-HASAN A, MONDAL S, NAGENDRA L, *et al*. Role of obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. touchREV Endocrinol, 2024, 20(2): 54-61.

[37] MORADI MN, BEHROUJ H, ALIPOOR B, *et al*. Chlorella vulgaris is an effective supplement in counteracting non-alcoholic fatty liver disease-related complications through modulation of dyslipidemia, insulin resistance, and inflammatory pathways[J]. J Food Biochem, 2021, 45(10): e13914.

[38] SITUMORANG JH, CHEN MC, KUO WW, *et al*. 9-POHSA prevents NF-κB activation and ameliorates LPS-induced inflammation in rat hepatocytes[J]. Lipids, 2023, 58(5): 241-249.

[39] JIN X, LIU L, ZHOU Z, *et al*. Pioglitazone alleviates inflammation in diabetic mice fed a high-fat diet via inhibiting advanced glycation end-product-induced classical macrophage activation[J]. FEBS J, 2016, 283(12): 2295-2308.

[40] GEERVLIET E, KARKDIJK E, BANSAL R. Inhibition of intrahepatic monocyte recruitment by Cenicriviroc and extracellular matrix degradation by MMP1 synergistically attenuate liver inflammation and fibrogenesis *in vivo*[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 16897.

[41] ZHOU M, LV J, CHEN X, *et al*. From gut to liver: Exploring the crosstalk between gut-liver axis and oxidative stress in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Ann Hepatol, 2025, 30(1): 101777.

[42] BELEI O, OLARIU L, DOBRESCU A, *et al*. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(11): 1161-1168.

（编辑：沈佳婕）