非酒精性脂肪性肝病治疗及药物研发进展专题

·综 述·

非酒精性脂肪性肝炎治疗靶点及药物研发进展

傅宇洁[1,2]，陈曦慧[1,2]，刘珉宇[1,2]*
（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）作为一种慢性代谢性疾病，与肥胖、2 型糖尿病及高脂血症等代谢综合征密切相关。其发病机制涉及遗传、环境及生活方式等多种因素，特别是代谢紊乱作为核心驱动力，通过氧化应激、内质网应激及炎症通路激活等多种途径促进疾病进展。针对 NASH 的治疗，已识别出多个潜在的治疗靶点，如代谢调节、炎症通路阻断及抗纤维化等。NASH 还可能进展为肝硬化、肝癌等严重疾病，对人类健康构成重大威胁。此外，NASH 还常伴其他代谢性疾病，形成恶性循环，进一步加剧治疗难度和患者负担。该文旨在全面综述 NASH 的发病机制、治疗靶点及药物研究进展，并探讨其对人类的危害，为未来的研究和临床实践提供参考。

关键词：非酒精性脂肪性肝炎；代谢；治疗靶点；药物研发进展
中图分类号：R575.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2025）02-0123-007
引用：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.
DOI：10.13683/j.wph.2025.02.002

Progress in the development of therapeutic targets and drugs for non-alcoholic steatohepatitis

FU Yujie[1,2], CHEN Xihui[1,2], LIU Minyu[1,2]*
（*1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Drug-ability Evaluation, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China*）

Abstract: Non-alcoholic steatohepatitis（NASH）, as a chronic metabolic disease, is closely related to obesity, diabetes mellitus type 2, hyperlipidemia and other metabolic syndromes. Its pathogenesis involves multiple factors such as genetics, environment and lifestyle, especially metabolic disorders as the core driving force, which promote disease progression through oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and inflammatory pathway activation. For the treatment of NASH, multiple potential therapeutic targets have been identified, such as metabolic regulation, blocking of inflammatory pathways, and anti-fibrosis. NASH may also progress to severe diseases such as cirrhosis and liver cancer, which poses a major threat to human health. In addition, NASH is often accompanied by other metabolic diseases, forming a vicious cycle that further increases the difficulty of treatment and the burden on patients. This article aims to comprehensively review the pathogenesis, therapeutic targets and drug research progress of NASH, and discuss its harm to humans, so as to provide reference for future research and clinical practice.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis; metabolism; therapeutic targets; progress in drug development

收稿日期：2024-08-27
作者简介：傅宇洁，硕士研究生，研究方向：代谢相关疾病的新药研发。
通信作者：刘珉宇，研究员，博士生导师，研究方向：自身免疫、代谢、纤维化及抗肿瘤领域。

非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是由糖脂代谢紊乱诱发的以脂质过度积累、炎症和肝细胞损伤为特征的慢性肝脏疾病[1]。其病程范围从单纯性脂肪肝（simple steatosis of liver）到更严重的非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）[2]。NASH是NAFLD的严重类型，5%以上的肝细胞脂肪变性合并小叶内炎症及肝细胞气球样变性。METAVIR评分系统是用于评估肝纤维化（liver fibrosis）程度的半定量评分系统[3]。迄今为止，临床上有效治疗NASH的药物仍然非常有限，目前仅有resmetirom获得FDA批准[4]，医疗界面临着迫切的新药研发需求。因此，本文将探讨NASH的发病机制，重点关注涉及脂质代谢、胰岛素抵抗及纤维化等关键靶点，通过梳理和分析靶点的药物研发进展，为未来NASH治疗药物的开发和临床应用提供理论基础和实践指导。

1 靶点及相关药物

据统计，全球约有35%患者深受NAFLD影响、5%患者深受NASH影响，NAFLD和NASH正迅速成为全球健康领域的重大挑战[5]。目前，全球已发现百余个NAFLD/NASH治疗靶点，涉及700余款药物，主要分为代谢类、抗纤维化类和抗炎类。其中，代谢类靶点研究最多且临床进展最快，具体包括胰高血糖素样肽-1受体（glucagon-like peptide-1 receptor，GLP-1R）、甲状腺激素受体（thyroid hormone receptor，THR）-β、法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）、成纤维细胞生长因子-21（fibroblast growth factor，FGF-21）及过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferators-activated receptor，PPAR）等。

1.1 代谢类靶点

在NASH进展中，脂质代谢异常是关键驱动因素之一。肝脏中脂肪过度积累不仅会引发胰岛素抵抗，还会通过脂质毒性机制促进肝细胞损伤和炎症反应；同时，胰岛素抵抗将进一步加重肝脏脂肪沉积[6]。

1.1.1 糖代谢类靶点

GLP-1作为一种肠促胰岛素激素，能与胰腺β细胞上的GLP-1R特异性结合，激活环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）依赖的蛋白激酶A信号通路，进而促进胰岛素颗粒胞吐释放和胰岛素分泌，同时有效抑制胰高血糖素（glucagon，GCG）释放[7]。这一双重作用机制有助于维持血糖水平稳定，并在一定程度上改善肝脏脂肪变性。

Semaglutide通过模拟GLP-1的作用帮助降低血糖水平。在一项为期72周的Ⅲ期临床试验中，对于处于肝纤维化F2或F3阶段的NASH患者，semaglutide表现出显著疗效，尤其是接受0.4 mg剂量组有59%达到NASH缓解且纤维化未恶化，而安慰剂组仅17%[8]。尽管两组间纤维化阶段改善的比例无显著差异，但semaglutide在缓解NASH方面显示出显著优势。

Tirzepatide是葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP）和GLP-1受体的双重激动剂。一项针对NASH的Ⅱ期临床试验结果显示，与安慰剂相比，tirzepatide能更好地控制血糖、减轻体质量；73.3%接受最高剂量tirzepatide治疗的患者实现NASH消退且肝纤维化未恶化，且超过一半的患者肝纤维化改善≥1级[9]。

GCG/GLP-1受体双重激动剂survodutide在一项Ⅱ期临床试验中表现出抗NASH的效果。该研究显示，83%接受该药治疗的NASH成年患者病情获得显著改善，同时纤维化程度未加重[10]。尽管survodutide在Ⅱ期试验中展现出治疗NASH的潜力，但其疗效和安全性仍需进一步的Ⅲ期临床验证。

FGF21是一种主要由肝脏、脂肪组织和胸腺产生并分泌的代谢调节因子，通过内分泌、旁分泌和自分泌方式发挥作用，能增加肝脏胰岛素敏感性、

刺激脂肪酸氧化、抑制新生脂肪生成，对 NASH 患者具有有益作用[11]。

Pegbelfermin 是 FGF21 的聚乙二醇偶联类似物。尽管在一项Ⅱb 期临床试验中，pegbelfermin 治疗组谷丙转氨酶（alanine amino-transferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate transferase，AST）等生物标志物的水平较安慰组明显改善，对肝脏损伤和炎症具有潜在改善作用；但由于 pegbelfermin 在Ⅲ期临床试验中未达到其主要组织病理学终点，现已终止开发[12]。

Efruxifermin 是一种 FGF21 类似物，通过模拟 FGF21 的作用发挥治疗作用。在一项Ⅱb 期临床试验中，efruxifermin 在 NASH 伴 F2 ～ F3 肝纤维化患者中表现出色，可快速降低肝损伤标志物、促进肝脏脂肪正常化及抑制纤维生成，使患者在不依赖大幅度减轻体质量的情况下，24 周内即实现肝纤维化逆转[13]。与低剂量组和安慰剂组相比，efruxifermin 高剂量组腹泻和恶心发生率较高，但大多数不良反应为轻至中度，少数导致停药，无死亡病例[13]。基于这些积极结果，efruxifermin 的Ⅲ期临床试验即将启动，以评估其在高风险 NASH 患者中的疗效和安全性。

Pegozafermin 是 FGF21 类似物皮下注射剂。一项Ⅱb 期临床试验显示，pegozafermin 可显著改善 NASH 患者的肝纤维化并阻止 NASH 进展[14]。基于此结果Ⅲ期临床试验将于 2024 年底启动，以评估其在 F2 ～ F4 肝纤维化患者中的疗效和安全性。

钠 - 葡萄糖协同转运蛋白（sodium-dependent glucose transporters，SGLT）-2 是肾脏重吸收葡萄糖的关键蛋白，通过直接阻断 SGLT-2，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，使更多葡萄糖随尿液排出，从而降低血糖；同时还能改善胰岛素敏感性，降低心血管和肾脏风险，改善血压，减轻体质量和肝脏脂肪堆积[15]。

Empagliflozin 已进入Ⅳ期临床试验阶段，长期使用 empagliflozin 能显著改善肝脏健康状况，降低平均受控衰减参数和肝硬度。与安慰剂相比，empagliflozin 能有效改善肝细胞脂肪变性、气球样变性和纤维化的情况，并可减轻体质量、减少肝脂肪、降低转氨酶和 γ- 谷氨酸转移酶含量等[16—17]。Dapagliflozin 已进入Ⅲ期临床试验阶段，通过抑制 SGLT-2，减少内脏脂肪并改善肝脏检查指标，如血清 AST、ALT、铁蛋白和Ⅳ型胶原 7S 水平[18]。然而，在为期 12 周的研究中，dapagliflozin 并未改善无糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者的肝脏脂肪变性。

1.1.2 脂代谢类靶点

研究[19]显示，肝脏内部甲状腺功能减退已成为 NASH 的关键诱因，这主要归咎于三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T）3 水平的下降及其在体内失活的加剧。在此背景下，肝脏中的 THR-β 发挥至关重要的作用。THR-β 激活可促进胆固醇转化为胆汁酸并排出体外，降低胆固醇水平；同时，其还介导 T3 诱导的肝细胞自噬，与脂肪酸 β- 氧化协同调节肝脏脂质平衡。

Resmetirom 是一种高选择性的 THR-β 激动剂，旨在解决 NASH 中 THR-β 信号转导减弱的问题。在一项Ⅲ期临床试验中，resmetirom 显示良好的安全性和耐受性，能显著改善患者血脂、肝酶水平并减少肝脏脂肪，尽管有胃肠道等不良反应，但大多轻微[20]。Resmetirom 能改善肝脏甲状腺激素功能，降低心血管风险脂质水平，显著减少肝脏脂肪含量，并可能改善肝纤维化。尽管对肝纤维化的直接评估受限，但多项生物标志物改善支持其疗效[4]。基于此结果，FDA 批准该药上市申请，于 2024 年 3 月 15 日正式上市。

1.1.3 胆汁酸代谢类靶点

FXR 是一种胆汁酸激活的核受体，主要在肝脏和肠道中表达，作为一种代谢调节剂，在胆汁酸、胆固醇代谢及维持血脂和血糖稳态等方面发挥重要作用。因此，FXR 是多种代谢综合征，特别是与高脂血症（hyperlipidemia）有关的代谢综合征的潜在

治疗靶点。

奥贝胆酸（obeticholic acid）作为FXR激动剂可通过激活FXR受体来调节胆固醇和胆汁酸代谢。在肝脏中，奥贝胆酸通过下调细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）7A1、CYP8B1减少胆固醇向胆汁酸的转化，并增加胆红素排出；在回肠中，奥贝胆酸抑制胆汁酸重吸收，上调FGF19表达，抑制肝脏胆汁酸合成，发挥抗胆汁淤积和保肝作用[21]。Ⅲ期临床试验显示，奥贝胆酸25 mg治疗组疗效最佳，有35%患者肝纤维化改善且NASH未进一步恶化，患者体质量、血清肝酶也呈剂量依赖性降低[22]。此外，奥贝胆酸可增加胰岛素敏感性，改善合并DM的NALFD患者症状，控制肝纤维化发展[23]；然而，长期使用可能导致胆汁酸失调和瘙痒等不良反应，高剂量还可能引发肝毒性。因此，需优化剂量并严格控制使用，定期监测肝功能以确保安全性。

SIPI-7623是上海医药工业研究院自主研发的新药，是茵陈提取物的衍生物，属于FXR拮抗剂，能通过抑制FXR降低胆固醇和甘油三酯（triacylglycerol，TAG）水平，目前处于Ⅰ期临床试验。其能调节与胆固醇和脂质代谢相关的基因表达，进而降低胆固醇和TAG水平。在细胞和动物试验中，SIPI-7623能改善动脉粥样硬化和降低血脂。因此，SIPI-7623或可成为NASH的潜在治疗药物[24]。

PPAR有诸多亚型，在不同组织中各自表达，其通过调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路、线粒体β氧化信号通路以及核因子-κB信号通路等参与NASH的发生、发展[25]。

Lanifibranor属于泛PPAR激动剂，能激活所有PPAR亚型。一项Ⅱb期临床试验显示，治疗24周后，lanifibranor能显著降低NASH患者脂肪变性、活动性和纤维化的组织学评分，缓解甚至逆转NASH进程[26]。然而，与安慰剂相比，lanifibranor治疗组恶心、腹泻、外周水肿、体质量增加和贫血等不良反应更多。目前正在进行的Ⅲ期临床试验以NASH缓解和纤维化改善为主要终点，同时评估其安全性。

1.2 抗炎类靶点

近年来，研究[27]发现炎症在NASH的发生和进展中起核心作用。肝脏中过量脂质沉积不仅直接损伤肝细胞，还会激活炎症通路，招募和激活免疫细胞，引发慢性炎症，进一步加重肝细胞损伤和死亡，并促进肝纤维化形成。

趋化因子受体（C-C motif chemokine receptor，CCR）2/5主要在单核细胞、巨噬细胞、库普弗细胞和肝星状细胞中表达，CCR2可促进炎症发生、血管新生和肝星状细胞活化，促使NASH和肝纤维化进展；CCR5主要由肝星状细胞表达，引起肝纤维化。

Cenicriviroc是一种新型CCR2/5的口服拮抗剂，对急、慢性肝病模型动物具有抗炎和抗纤维化作用[28]。一项关键的Ⅱb期临床试验显示，治疗1年后，cenicriviroc组中有20%的患者肝纤维化改善至少1个等级，安慰剂组仅10%；延长治疗至2年，肝纤维化改善持续且稳定，也未见不良反应增加。同时，cenicriviroc能降低C反应蛋白、白介素-6等生物标志物水平，并在晚期肝纤维化患者中持续改善肝纤维化情况[29]。但在Ⅲ期临床试验中，一日1次、每次150 mg cenicriviroc连续服用12个月未能改善纤维化[30]。故该药尚未被批准用于NASH患者的治疗。

半乳糖凝集素（galectin）-3是一种β半乳糖苷结合蛋白，在人类中由*LGALS3*基因编码，由巨噬细胞分泌并响应组织损伤而激活，介导细胞间的黏附，参与炎症细胞的迁移和活化，促进细胞外基质（extracellular matrix，ECM）积累及组织纤维化过程[31]。

Belapectin是一种galectin-3拮抗剂，通过阻断galectin-3来减轻炎症和纤维化。在饮食诱导的NASH模型小鼠中，belapecti可显著减少肝脏胶原含量并改善纤维化。一项针对belapectin治

疗肝纤维化及门静脉高压的Ⅱb期临床试验显示，belapectin未能显著降低肝静脉压力梯度或改善纤维化及肝硬化并发症，仅单独改善了肝细胞气球样变性[32]。鉴于亚组分析中的积极结果，拟在无食管静脉曲张的NASH肝硬化患者中启动belapectin的Ⅲ期临床试验，以进一步评估其安全性和有效性。

1.3 抗纤维化类靶点

肝纤维化作为NASH疾病进展的关键环节，其不仅预示肝脏结构和功能的持续恶化，更是肝硬化及肝癌（liver cancer）发生的重要前兆。抗纤维化治疗策略的核心在于调节肝脏内ECM的合成与降解平衡，减少胶原纤维的沉积，并促进已形成的纤维组织降解、吸收。同时，通过抑制免疫细胞的活化与浸润，减轻肝脏炎症反应，进一步减轻对肝细胞的损伤，为肝细胞的修复与再生创造有利条件。

抗凋亡细胞凋亡信号调节激酶（apoptosis signal-regulating kinase，ASK）1是丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）信号通路中的MAP3K激酶，由应激源激活并触发下游生物学效应，如炎症和细胞凋亡[33]。因此，抑制ASK1已被提议作为治疗NASH的重要靶点。

Selonsertib是由美国Gilead公司研发的一种口服ASK1抑制剂。Ⅱ期临床试验已证实，selonsertib减少胶原沉积、纤维化分期、脂肪变性和炎症的作用[34]。然而，Ⅲ期临床试验因未能达到一级终点和预定48周临床终点而被终止，selonsertib单药治疗对NASH引起的桥接纤维化或代偿性肝硬化患者无抗纤维化作用[35]。故selonsertib针对NASH的临床试验已终止。

赖氨酰氧化酶样（lysyloxidase-like，LOXL）2是一种ECM相关酶，主要负责促进胶原蛋白和弹性蛋白分子之间的交联。这种交联作用会使得ECM变得更僵硬，且不易被基质金属蛋白酶降解。ECM的僵硬性增加会进一步激活成纤维细胞中的信号通路，从而促进疤痕组织的生成以及组织纤维化[36]。

Simtuzumab是针对LOXL2的人源化免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G4单克隆抗体，旨在通过抑制LOXL2的活性减少肝脏纤维化。在两项针对桥接性纤维化或与NASH相关的代偿性肝硬化患者的Ⅱb期临床试验中，无论是否使用simtuzumab或安慰剂，桥接纤维化患者的肝胶原含量均有所减少，两者无显著差异。Simtuzumab未能有效减缓肝纤维化进程、防止桥接纤维化向肝硬化发展或减少肝硬化患者的肝脏相关并发症，故该药针对NASH的开发已被终止[37]。

2 多靶点联合策略

多靶点联合用药较单一靶点的药物治疗更有可能实现疾病的全面控制，提高患者的生活质量，并降低疾病进展为更严重后果的风险，但靶点具体最佳比例需不断探索，以达到获益最大化。

Inventiva公司宣布第二阶段概念验证研究的积极结果，lanifibranor与SGLT-2抑制剂empagliflozin联合使用可显著减少肝脏脂肪变性，并改善肝功能指标和血糖控制。解决了在一些使用lanifibranor的患者中观察到的体质量增加和代谢方面的问题。目前正在进行的Ⅲ期临床试验，旨在探索二者联合使用缓解NASH及肝纤维化的效果。

CS17919是一种新型选择性ASK1抑制剂，在NASH的联合治疗中具有巨大潜力。动物试验显示，CS17919单独使用疗效轻微，但与THR-β激动剂CS27109联合使用时，表现出显著的协同效应，在降低血清ALT、AST和低密度脂蛋白的同时，还能显著改善肝脏炎症和纤维化[33]。

MK-4074是一种特异性靶向肝脏乙酰辅酶A羧化酶（acetyl CoA carboxylase，ACC）1/2的小分子抑制剂。一项Ⅰ期临床试验显示，MK-4074与pioglitazone联合治疗1个月后，肝脏TAG含量减少36%，但血浆TAG显著增加[38]。类似地，在一项Ⅱa期临床试验中，ACC1/2双重抑制剂PF-05221304在减少肝脏脂肪的同时，会使血清TAG

升高，但与 PF-06865571（二酰甘油 *O*- 酰基转移酶 2 抑制剂）联合使用，有望避免单独使用 ACC 抑制剂导致的血清 TAG 升高[39]。

3 NASH 药物开发难点

现有研究主要集中在单一靶点的药物开发。该策略很难应对 NASH 复杂的病理机制和异质性。此外，现有的动物模型无法全面模拟人类 NASH 的病理过程，限制了研究成果的临床转化。同时，NASH 按肝纤维化程度可分为 F0 ～ F4，其进展缓慢且病程长，远超出常规临床试验周期，这进一步增加新药研发的难度。非侵入性诊断技术和指标的开发是 NASH 研究重点，但目前，血清和影像学指标如 MRI 质子密度脂肪分数只能用于探索性临床研究，关键性临床研究仍需依赖肝组织病理学结果，这给新药研发带来极大挑战。

4 结语

NASH 发病机制复杂，单一药物的临床研究未能显示出明显的组织学改善，且高剂量应用时会出现耐受性问题，未来的研究重点应放在多靶点联合治疗上，以更全面地干预 NASH 的多种病理机制，提高疗效，减轻耐受性问题，并提高患者的治疗依从性。

例如，GLP-1 受体激动剂与 PPAR 激动剂或 FXR 激动剂的联合使用，可能同时改善脂质代谢、炎症和肝纤维化，从而提高整体疗效。此外，未来的研究应加强对潜在新靶点的探索，如骨桥蛋白及其相关通路，以拓展治疗选择。同时，新药研发需要建立更加精准和有效的替代终点，这些终点在早期 NASH 阶段就能预测疾病进展，并能在治疗中灵敏地反映疾病变化。同时，非侵入性诊断技术和指标的开发应继续受到重视，随着技术的不断进步，有望在未来成为 NASH 诊断和治疗的重要辅助工具，加速新药研发进程。此外，国际间应加强合作，共同制定更为合理的临床试验标准和评价体系，以加速 NASH 新药的研发和上市。

参考文献：

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

[2] ZHANG S, REN X, ZHANG B, *et al*. A systematic review of statins for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: safety, efficacy, and mechanism of action[J]. Molecules, 2024, 29(8): 1859.

[3] PARK HC, JOO YS, LEE OJ, *et al*. Automated classification of liver fibrosis stages using ultrasound imaging[J]. Bio Med Central Med Imaging, 2024, 24(1): 36.

[4] 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.

[5] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, *et al*. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis(NASH): a systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347.

[6] LEE KC, WU PS, LIN HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(1): 77-98.

[7] DAS S, RAVI H, BABU A, *et al*. Therapeutic potentials of glucose-dependent insulinotropic polypeptide(GIP) in T2DM: past, present, and future[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2024, 142: 293-328.

[8] NEWSOME PN, BUCHHOLTZ K, CUSI K, *et al*. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1113-1124.

[9] LOOMBA R, HARTMAN ML, LAWITZ EJ, *et al*. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 391(4): 299-310.

[10] SANYAL AJ, BEDOSSA P, FRAESSDORF M, *et al*. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 391(4): 311-319.

[11] 杨嘉培, 杨桂荣, 秦莲, 等. 运动调控FGF21在改善肥胖相关代谢性疾病中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(11): 2591-2603.

[12] ABDELMALEK MF, SANYAL AJ, NAKAJIMA A, *et al*. Pegbelfermin in patients with nonalcoholic steatohepatitis and compensated cirrhosis(FALCON 2): a randomized phase 2b study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(1): 113-123.

[13] HARRISON SA, FRIAS JP, NEFF G, *et al*. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(12): 1080-1093.

[14] LOOMBA R, SANYAL AJ, KOWDLEY KV, *et al*. Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue pegozafermin in NASH[J]. N Engl J Med, 2023, 389(11): 998-1008.

[15] SCHEEN AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(10): 556-577.

[16] CHEHREHGOSHA H, SOHRABI MR, ISMAIL-BEIGI F, *et al*. Empagliflozin improves liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Diabetes Ther, 2021, 12(3): 843-861.

[17] LAI LL, VETHAKKAN SR, NIK MUSTAPHA NR, *et al*. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(2): 623-631.

[18] MARJOT T, GREEN CJ, CHARLTON CA, *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition does not reduce hepatic steatosis in overweight, insulin-resistant patients without type 2 diabetes[J]. JGH Open, 2019, 4(3): 433-440.

[19] 陈沛文, 陈晶晶, 应浩, 等. 甲状腺激素受体及其选择性激动剂的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(20): 1881-1887.

[20] HARRISON SA, TAUB R, NEFF GW, *et al*. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(11): 2919-2928.

[21] GUAN B, TONG J, HAO H, *et al*. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(5): 2129-2149.

[22] YOUNOSSI ZM, RATZIU V, LOOMBA R, *et al*. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10215): 2184-2196.

[23] SANYAL AJ, RATZIU V, LOOMBA R, *et al*. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1110-1120.

[24] DENG YF, HUANG XL, SU M, *et al*. Hypolipidemic effect of SIPI-7623, a derivative of an extract from oriental wormwood, through farnesoid X receptor antagonism[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(8): 572-579.

[25] WAGNER N, WAGNER KD. Recent insights into the role of PPARs in disease[J]. Cells, 2023, 12(12): 1572.

[26] FRANCQUE SM, BEDOSSA P, RATZIU V, *et al*. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist Lanifibranor in NASH[J]. N Engl J Med, 2021, 385(17): 1547-1558.

[27] DELLI BOVI AP, MARCIANO F, MANDATO C, *et al*. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. An updated mini review[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 595371.

[28] CHEN G, YU Y, ZHU Y, *et al*. Cenicriviroc suppresses and reverses steatohepatitis by regulating macrophage infiltration and M2 polarization in mice[J]. Endocrinology, 2024, 165(7): bqae069.

[29] RATZIU V, SANYAL A, HARRISON SA, *et al*. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study[J]. Hepatology, 2020, 72(3): 892-905.

[30] ANSTEE QM, NEUSCHWANDER-TETRI BA, WONG V, *et al*. Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA phase Ⅲ randomized study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(1): 124-134.

[31] GRUJCIC M, MILOVANOVIC M, NEDELJKOVIC J, *et al*. The possible effects of galectin-3 on mechanisms of renal and hepatocellular injury induced by intravascular hemolysis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8129.

[32] CHALASANI N, ABDELMALEK MF, GARCIA-TSAO G, *et al*. Effects of belapectin, an inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1334-1345.

（下转第 142 页）

powder on intestinal microflora metabolites and liver mitochondrial energy metabolism in nonalcoholic fatty liver mice[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1147067.

[25] 严林, 李新健, 张冰冰, 等. 泽泻汤的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 191-197.

[26] 丁婧, 赵洁, 王萌萌, 等. 基于GLP-1R/cAMP/PKA/CREB的泽泻汤促进白色脂肪棕色化激活棕色脂肪作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5851-5862.

[27] 苟小军, 冯琴, 胡义扬. 祛湿化瘀方对非酒精性脂肪肝模型大鼠血清游离脂肪酸谱的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(24): 3330-3335.

[28] 宋艺佳, 刘鸣昊, 赵文霞. 细胞焦亡与非酒精性脂肪性肝炎“痰湿瘀”病机的微观联系与治疗[J]. 世界中医药, 2023, 18(17): 2480-2483.

[29] 方怡, 唐浩, 尹艺晓, 等. 祛湿化瘀方对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝组织谷胱甘肽合成的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3160-3164.

[30] FENG Q, GOU XJ, MENG SX, *et al*. Qushi Huayu decoction inhibits hepatic lipid accumulation by activating AMP-activated protein kinase *in vivo* and *in vitro*[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 184358.

[31] 黄玮, 赵晓玲, 詹常森. 胆宁片增加非酒精性脂肪肝适应症的“三结合”研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2685-2688.

[32] 张金华, 王湘宁, 江娜, 等. 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏琥珀酸脱氢酶的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(4): 9-12

[33] 柳润辉, 陈忠樑, 徐瑞林, 等. 胆宁片对实验性脂肪肝的保护作用[J]. 药学服务与研究, 2007, 7(3): 202-205.

[34] 江娜, 张金华, 王湘宁, 等. 胆宁片对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏保护作用的实验研究[J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(6): 12-16.

[35] 江娜, 张金华, 王湘宁, 等. 胆宁片对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠SOD、MDA的影响[J]. 中国社区医师, 2017, 33(2): 5-6.

（编辑：沈佳婕）

（上接第129页）

[33] LIAO G, YANG Q, MAO X, *et al*. Targeting ASK1 by CS17919 alleviates kidney-and liver-related diseases in murine models[J]. Animal Model Exp Med, 2025, 8(1): 102-113.

[34] LOOMBA R, LAWITZ E, MANTRY PS, *et al*. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial[J]. Hepatology, 2018, 67(2): 549-559.

[35] HARRISON SA, WONG VW, OKANOUE T, *et al*. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: results from randomized phase III STELLAR trials[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 26-39.

[36] IKENAGA N, PENG ZW, VAID KA, *et al*. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2(LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal[J]. Gut, 2017, 66(9): 1697-1708.

[37] HARRISON SA, ABDELMALEK MF, CALDWELL S, *et al*. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2018, 155(4): 1140-1153.

[38] KIM CW, ADDY C, KUSUNOKI J, *et al*. Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: a bedside to bench investigation[J]. Cell Metab, 2017, 26(2): 394-406.

[39] CALLE RA, AMIN NB, CARVAJAL-GONZALEZ S, *et al*. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase IIa trials[J]. Nat Med, 2021, 27(10): 1836-1848.

（编辑：沈佳婕）