·综 述·

胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗代谢相关脂肪性肝炎的临床研究进展

曾艳艳[1]，兰志龙[2]，李英博[2]，姜 山[2]，倪 娜[1*]，王俊龙[1*]
（1. 中国医药工业研究总院临床研究中心，上海 200437；2. 上海益临思医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：代谢相关脂肪性肝炎（metabolic associated steatohepatitis，MASH），原名为非酒精性脂肪性肝炎。若不加以控制，其可导致肝硬化及肝癌的发生。随着学科不断发展，MASH 的诊断和治疗均有很大进步，但由于其复杂的作用机制，不少临床试验即使进入Ⅲ期也以失败告终。该文从 MASH 的代谢障碍为考虑点，汇总其靶向代谢的胰高血糖素肽 -1 受体与其他肠促胰岛素信号通路的双重 / 三重受体激动剂，为更好地开发 MASH 治疗及设计相关临床试验提供一定参考。

关键词：胰高血糖素样肽 -1；胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂；代谢相关脂肪性肝炎；非酒精性脂肪性肝炎；代谢相关脂肪性肝病；非酒精性脂肪性肝病

中图分类号：R575.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2025）02-0130-008

引用：曾艳艳, 兰志龙, 李英博, 等. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗代谢相关脂肪性肝炎的临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46（2）: 130-137. DOI：10.13683/j.wph.2025.02.003

Clinical progress of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of metabolically associated steatohepatitis

ZENG Yanyan[1], LAN Zhilong[2], LI Yingbo[2], JIANG Shan[2], NI Na[1*], WANG Junlong[1*]
（*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. Shanghai InnoClinic Pharmaceutical Development Co, Ltd., Shanghai 200437, China）

Abstract: Metabolic associated steatohepatitis（MASH）, formerly known as non-alcoholic steatohepatitis. If the disease is not controlled, it can lead to cirrhosis and liver cancer. With the continuous development of the discipline, the diagnosis and treatment of MASH have made great progress. However, because of its complex mechanism of action, many clinical trials have failed even after entering phase Ⅲ. This aritcle focused on the metabolic disorder of MASH, and summarized the double/triple receptor agonists targeting the metabolism of glucagon peptide-1 receptor and other incretin signaling pathways, so as to provide certain references for the better development of MASH treatment and the design of related clinical trials.

Key words: glucagon-like peptide-1; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; metabolic associated steatohepatitis; non-alcoholic steatohepatitis; metabolic associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease

随着全球肥胖（obesity）和 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的发病率逐年上升，相关的肝病，尤其是代谢相关脂肪性肝炎（metabolic associated steatohepatitis，MASH），即非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）的更新命名，正迅速成为全球健康领域的一个重大挑战[1—2]。MASH 是由代谢相关脂肪性肝病（metabolic

收稿日期：2024-12-17
作者简介：曾艳艳，硕士研究生，研究方向：临床药学及临床研究。
通信作者：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

associated fatty liver disease，MAFLD），原名为非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）进展而来的严重慢性肝脏疾病，以 5% 以上的肝细胞脂肪变、小叶内炎症以及肝细胞气球样变和纤维化为特征[3]。新更新的命名强调作为该病基础的代谢功能障碍的概念，尤其强调评估代谢综合征（metabolic syndrome，MS）个体特征的必要性[4]。以司美格鲁肽（semaglutide）为代表的胰高血糖素肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 受体激动剂（GLP-1 receptor agonists，GLP-1RA）最初是为治疗 T2DM 而开发，其可显著改善 T2DM 的病理生理缺陷，并具有减少心血管死亡、改善动脉粥样硬化、减轻体质量、降低收缩压以及改善血脂谱等多重降糖外获益[5]。更有研究显示，司美格鲁肽在改善患者肝纤维化方面具有潜力[6]。基于其多效性的作用机制、显著的临床研究进展，GLP-1 与其他肠促胰岛素信号通路的双重 / 三重受体激动剂正成为治疗 MASH 的一个新兴且具有潜力的靶点[7]。

1 疾病名称的变更及未满足的临床需求

2020 年以亚太肝病学会为主提出用 MAFLD 取代 NAFLD，突出强调代谢功能障碍的重要性，如超重或肥胖（obesity）、T2DM 或存在至少 2 种代谢风险异常[8]；2023 年欧洲肝病学会提出用代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated statotic liver disease，MASLD）替代 MAFLD，着重强调对代谢危险因素的识别，旨在确定患有胰岛素抵抗是肝脂肪变性的主要原因[1]；2024 年国内专家则建议将英文术语“MAFLD”和“MASLD”均翻译为“代谢相关脂肪性肝病”[2]。证据表明，NAFLD 与 MASLD 定义之间具有极好的一致性，96% 以上的 NAFLD 患者符合 MASLD 标准[4]；因此，这两种定义可互换使用[9]。MASLD 已成为世界范围内最常见的肝脏疾病，现已取代病毒性肝炎（viral hepatitis）成为我国第一大慢性肝病[2]。据统计，MASLD 全球患病率从 25.3%（1990—2006 年）上升至 38.2%（2016—2019 年）。在过去 30 年里，全球 MASLD 的患病率增加近 50%。而 MASH 作为疾病发展到肝纤维化（liver fibrosis）和肝癌（liver cancer）的重要中间环节，MASH 全球患病率已从过去预估的 3% ～ 5% 增长至 5.27% 左右，部分地区甚至超过 6%[10—11]。

针对 MAFLD 的治疗需多学科协作，治疗对策为减轻体质量、缩减腰围、改善胰岛素抵抗、防治 MS 和 T2DM、缓解 MASH 及逆转肝纤维化[2]。在疾病早期阶段，生活干预是首选治疗方法，包括适当饮食、运动、减轻体质量、控制血糖和避免过度饮酒等；但当疾病发展至 MASH 时，需要采用更加综合、有效的治疗方案，因此药物的研发主要针对 MASH 阶段的患者。尽管全球首款 MASH 新药瑞美替罗（resmetirom）已于 2024 年 3 月 14 日在美国获批上市，但该药的疗效并不佳。瑞美替罗 52 周治疗数据显示，不同组别患者肝纤维化改善至少 1 级的比例分别为 25.9%（高剂量 100 mg）、24.2%（低剂量 80 mg）和 14.2%（安慰剂）[12]。表明其对脂肪病变和肝纤维化的改善作用未达到理想效果，虽疗效优于安慰剂，但对大部分患者可能效用并不明显。这些数据还是基于大样本研究得出的，可见该药物的治疗效果并不能满足大部分的临床需求。

2 MASH 的发病机制及相关靶点的治疗药物

MASH 是多种因素同时作用的结果，包括基因变异、脂质代谢异常、氧化应激、免疫反应改变和肠道微生物群失衡[13]。其发病机制相当复杂，尚未完全阐明，目前广为接受的是“多重打击”理论。该理论认为，脂肪在肝细胞中的积累导致细胞器功能障碍和脂质毒性。然后，氧化应激物质或信号分子通过细胞外囊泡或扩散传递，激活其他实质细胞和非实质细胞，进而引起炎症级联反应、脂肪性肝炎（steatohepatitis）和肝纤维化。另一方面，肠道来源的细菌终产物、代谢物、肠道激素、脂肪组织来源的细胞因子或脂联素以及肾素 - 血管紧张素系统

均参与脂肪变性发展为炎症和肝纤维化的过程[14]。基于复杂的作用机制，在研药物主要分为靶向代谢、靶向炎症以及具有抗纤维化作用这3大类。

代谢障碍作为MASH的重要始动因素之一，其本身也会增加肝纤维化的发生风险。多项研究[15—16]显示，在T2DM或肥胖患者中并发MASLD的患病率高达57%～73%；在伴有高血压（hypertension）或高脂血症（hyperlipidemia）或符合MS定义的糖尿病（diabetes mellitus）患者中也有较高的发病率；在具有代谢危险因素的患者中，糖尿病已成为肝纤维化发展和疾病进展的首要驱动因素。从疾病的发生发展、病程以及肝脏结局来看，通过干预代谢障碍进行治疗可能有利于获得肝组织学的改善。靶向代谢的药物也在目前MASH临床试验中占大多数。

如表1所示，除已上市的THR-β激动剂瑞美替罗外，临床研究进展快且疗效佳的是GLP-1受体激动剂和靶向GLP-1与其他肠促胰岛素信号通路的双/三重受体激动剂，如胰高血糖素（glucagon，GCG）受体和（或）葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽（glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP）受体等。GLP-1通过与其受体结合，刺激胰岛β细胞分泌胰岛素、抑制胰岛α细胞分泌GCG、延缓胃排空并降低食欲，主要表现为降糖效应[17]。而GCG作用于相应受体后，可促进与糖异生、糖原分解和脂肪酸代谢相关基因的表达，主要表现为升糖效应。同时，GCG能影响机体代谢和产热过程，外源性给予GCG能促进脂质分解[18]。GIP在胰腺内与其受体结合后，可增加胰岛素释放并促进胰岛素的合成及分泌，特点是非葡萄糖依赖的促胰岛素分泌，也可增加GCG的分泌，具有双重作用[18]。除肠促胰岛素效应外，GIP还能抑制胃酸分泌、促进骨细胞生长及骨形成、调节神经细胞的增殖和分化以及促进信号传递作用[19]。

3 GLP-1RA代谢通路在MASH中的作用机制

研究[20—22]表明，GLP-1RA可通过多种机制改善肝脏健康状态，包括调节食欲、改善胰岛素敏感性、减少肝脏脂肪堆积以及潜在的抗炎和抗纤维化作用。

GLP-1通过作用于下丘脑和脑干的GLP-1受体，抑制食欲，增加饱腹感，从而减少食物摄入。这导致能量摄入减少，促进能量负平衡，进而减轻体质量；也可通过迷走神经传递信号，进一步增强饱腹感、减少食物摄入。迷走神经传入的GLP-1受体信号可调节血糖耐受性，且独立于食物摄入[20]。体质

表1 进入Ⅱ期临床试验及以上阶段的靶向代谢通路的治疗MASH和（或）纤维化的药物

Table 1 Drugs that target metabolic pathways to treat MASH and (or) fibrosis entering phase Ⅱ clinical trial and beyond

靶点	在研药物
GLP-1受体激动剂	司美格鲁肽、survodutide、pemvidutide、efinopegdutide、tirzepatide、DD01、ADZ9550
法尼酯X受体激动剂	法尼酯X受体314、cilofexor、nidufexor、HEC96719、CS-0159、TERN-101、MET-642、MET-409、HPG1860、EYP-001、奥贝胆酸（obeticholic acid，终止）、tropifexor（终止）、EDP-305（终止）
甲状腺激素受体（thyroid hormone receptor，THR）-β	瑞美替罗（resmetirom，批准上市）、VK-2809、ASC41、TERN-501、HSK-31679
成纤维细胞成长因子受体（fibroblast growth factor，FGFR）21	efruxifermin、TAQ2225、BOS-580、BMS-986036
FGFR1/FGFR2/FGFR3	BIO89-100、pegozafermin（终止）
过氧化物酶体增殖激活受体	pioglitazone、lanifibranor、saroglitazar、seladelpar（终止）、elafibranor（终止）
细胞凋亡信号调节激酶1	GS-4997、selonsertib（终止）
乙酰辅酶A羧化酶	selonsertib（终止）、firsocostat（终止）
FAS	TVB-2640、ASC40

量下降主要是由于脂肪组织的损失，减少脂肪组织来源的长链脂肪酸和肝组织中的甘油[21]。脂肪组织的长链脂肪酸是肝脏新脂肪生产的强有力的刺激物和底物，而甘油是肝脏糖异生的底物。因此，肠促胰岛素作用促进的体质量减轻，通过促进减少肝脂质积累，对肝脏有强大影响。

除增强胰岛素敏感性、调节脂肪代谢等调节胰岛素相关的信号通路外，GLP-1RA 还具有一定抗炎、抗氧化应激作用[22]。GLP-1RA 能促进巨噬细胞向抗炎的 M2 型极化，抑制促炎的 M1 型巨噬细胞的活性，从而改变肝脏内的免疫微环境，减轻炎症反应；通过抑制炎症信号通路，如核因子 -κB、促分裂原活化的蛋白激酶通路，减少炎症因子的释放，保护肝细胞；通过上调抗氧化酶，如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等的表达，增强肝脏抗氧化能力，减轻氧化应激对肝细胞的损伤；同时 GLP-1RA 也能减少氧化应激产物的生成，降低脂质过氧化反应，保护肝细胞膜的完整性，维持细胞的正常功能。

因肝脏上没有 GLP-1 受体，GLP-1RA 对于肝脏的作用是间接的，故单靶点抗纤维化作用有限，而与其他靶点联合，如 GCG 受体、GIP 受体，则可同时激活多个受体，增强疗效。

4 GLP-1RA 代谢通路的临床研究进展

单用 GLP-1RA 司美格鲁肽在Ⅱ期临床试验中显示出对 MASH 的疗效，能在 MASH 的发展早期调节脂代谢和改善炎症，但对肝纤维化的改善作用不明显[6]；而 GLP-1 与 GCG 结合，如 cotadutide（MEDI0382），对糖脂代谢具有积极影响，并可改善 MASH 的纤维化评分[23]。MEDI0382 因商业原因被原研公司阿斯利康于 2023 年 4 月停止开发，但其仍然开启了代谢性疾病领域研究的新纪元[24]。以肠促胰岛素为基础的、联合其他胃肠激素发挥协同作用的单分子多重受体激动剂在临床研究阶段表现出优异的降糖、减轻体质量以及更好的心血管收益[25]。靶向多个受体的单分子药物具有疗效最大化、不良反应减轻及药动学性质更稳定等优点[26]，目前有多款进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验的 GLP-1RA 药物。

4.1 Efinopegdutide（HM12525A、INJ-6456511）

Efinopegdutide 是一款 GLP-1 受体 /GCG 受体双重激动剂，在研适应证包括 MASH、MASLD、肥胖、T2DM 和终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）。

一项随机、平行、开放标签、活性对照的Ⅱa 期临床试验（NCT04944992），共纳入 145 例 MASH 患者，其主要疗效终点是在治疗 24 周后，通过盲法独立中心审查评估测量的肝脏脂肪含量相对于基线的降低幅度，次要疗效终点包括 24 周后体质量和空腹血脂水平（总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油）与基线相比的变化情况。结果显示，efinopegdutide 组 24 周后肝脏脂肪水平降低 72.7%，体质量减轻 8.5%；活性对照组肝脏脂肪水平降低 42.3%，体质量减轻 7.1%[27]。

但该研究存在一定局限性，包括开放标签设计可能导致疗效结果的评估存在主观性偏倚，研究的样本量相对较少、研究期限较短，长期疗效和安全性仍需进一步研究等。故默沙东公司也正在开展多项Ⅱ期临床试验旨在评估 efinopegdutide 对不伴有肝硬化的 MASH 患者和 MASH 伴有继发代偿性肝硬化（compensatory cirrhosis）患者的疗效和安全性。

4.2 Pemvidutide（ALT-801）

Pemvidutide 是一种包含 EuPor 结构域（一项专有技术）的 GLP-1 受体 /GCG 受体双激动剂，可延长血清半衰期，减缓 pemvidutide 进入血液的速度，从而提高耐受性。

近期，美国一项为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照Ⅰ期临床试验（NCT05006885），受试者为超重或肥胖 MASLD 患者。95 例受试者按 1∶1∶1∶1 随机分配，每周接受 1.2、1.8、2.4 mg pemvidutide 或安慰剂治疗。结果显示，在 12 周时，肝脏脂肪

含量的绝对减少值分别为8.9%、14.7%和11.3%，而安慰剂组为0.2%；肝脏脂肪含量相对减少值分别为46.6%、68.5%、57.1%，安慰剂组为4.4%。此外，分别有40.0%（$P = 0.001$）、72.2%（$P < 0.0001$）和70.0%（$P < 0.0001$）的受试者在1.2、1.8和2.4 mg的pemvidutide剂量下实现肝脏脂肪含量减少≥50%，而在安慰剂组中无受试者达到该标准[28]。尽管这是一项在MASLD中进行的非侵入性研究，但观察到的脂肪变性和肝脏炎症的快速、显著改善可能预示着在后期临床研究中改善MASH及其组织病理学终点和相关合并症的可能性。

Pemvidutide已完成用于治疗肥胖的MOMENTUM Ⅱ期临床试验并公布临床数据，MASH IMPACT研究是一项正在进行的Ⅱb期临床试验，Altimmune公司将在2024年美国肝病研究协会肝脏年会上展示pemvidutide对MASLD患者血浆血脂水平影响的最新数据。

4.3 Survodutide（BI456906）

Survodutide是勃林格殷格翰公司原研的一款GLP-1受体/GCG受体双激动剂，正在开发的适应证包括肥胖、MASH。双重信号通路的同步激活不仅能更大程度地减轻体质量，还可提供额外临床获益[29]。

2024年，survodutide获得中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）“突破性疗法”认定，拟用于MASH的治疗。此次突破性疗法认定是基于其Ⅱ期临床试验结果（NCT04771273），此研究旨在评估每周皮下注射survodutide对伴有或未伴有T2DM的MASH及（F1～F3）肝纤维化成年患者的疗效。结果提示，survodutide在改善MASH且肝纤维化不进展方面优于安慰剂[30]。

另一项Ⅱ期临床试验（NCT04667377）结果显示，survodutide治疗组实际达到并维持4.8 mg剂量的不伴有糖尿病的成人超重/肥胖患者中，46周时体质量降幅可达18.7%[31]。基于这两项结果，survodutide有望成为改善肥胖患者体质量和代谢风险因素、MASH及肝纤维化患者的治疗新选择。目前，多项正在进行中的大型Ⅲ期临床试验探究survodutide对超重/肥胖患者MASH及肝纤维化的影响，期待未来更多的循证数据。

4.4 Tirzepatide

Tirzepatide是一种GIP受体和GLP-1受体双重激动剂，这是目前上市效果较佳的减肥药物[32]。在国内获批的适应证有用于改善成年T2MD患者的血糖控制以及改善成年肥胖或伴有至少一种体质量相关合并症的超重患者长期体质量管理。近期，还公布tirzepatide用于治疗伴有肝纤维化的MASH患者的Ⅱ期临床试验结果，在安慰剂组、5、10及15 mg tirzepatide治疗组中，52周时MASH改善且肝纤维化未恶化的受试者占比分别为9.8%、43.6%、55.5%和62.4%；纤维化改善至少1个阶段且MASH未恶化的受试者比例分别为29.7%、54.9%、51.3%和51.0%。Tizepatide治疗组中最常见的不良反应为胃肠道事件，大多数为轻、中度[33]。现有临床数据支持进行更广泛、更长期的研究，以深入评估tirzepatide治疗MASH的效果和安全性。

4.5 GLP-1RA代谢通路治疗MASH的疗效数据对比

表2汇总GLP-1RA代谢通路治疗MASH临床有效性结果。与survodutide、tirzepatide相比，efinopegdutide和pemvidutide均可降低肝脏脂肪含量，但公布的数据结果中未见肝纤维化相关评估指标。肝纤维化评估有多种方法，包括肝活检、影像学检查及血清学检查等。2019年12月NMPA发布的《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则（试行）》[34]中强调，尽管肝组织学检查存在有创性、取样和评价误差等局限性，但其仍然是目前

MASH 诊断的“金标准”。由于肝组织穿刺活检是一种创伤性检查，患者的穿刺意愿不高，这同时也加大临床试验的入组难度，且在短期内无法动态跟踪反映纤维化的整个过程。

GLP-1RA 代谢通路在早期临床研究中显示出降低血糖和体质量等效果，现逐渐拓展适应症至 MASLD、MASH 适应症。国内也有不少企业研发以 GLP-1RA 为靶点治疗 MASLD、MASH 的新药，不过大多数在研药物尚处于临床早期阶段。无创诊断技术因其可重复性高、创伤性较少的优势，不少研临床研究在评估药物疗效的同时也在积极探索无创评估的准确性。

5 结语

由于 MASH 发病机制复杂，难以平衡新药的疗效和安全性，加之药品监督管理局对 MASH 新药临床试验终点的评判标准极为严格，导致在过去 40 多年中，已有上百款 MASH 新药研发失败。

MASH/MASLD 药物治疗的目标在于延缓、阻止、逆转 MASH 的进展，改善患者临床结局，包括降低肝硬化及其并发症的发生率、减少肝移植的需求、提高存活率以及改善患者生活质量等；在研靶点也主要针对改善代谢和胰岛素抵抗、抗炎、抗纤维化等不同作用机制。MASLD 等肝脏脂肪疾病的更名有助于更好地识别需早期干预和存在高风险疾病进展的患者。本文从疾病发展的驱动因素，介绍了几种研发进展较快且疗效突出的 GLP-1 受体、GCG 受体以及 GIP 受体双 / 三重受体激动剂，这些在研药物在降低肝脏脂肪含量、缓解肝纤维化等方面具有一定疗效，初步结果令人鼓舞，此外，充分了解和利用减肥药治疗 MASH 的潜力的研究仍在继续，以更全面的安全数据来评估药物的有效性和安全性。

随着肝脏脂肪变性、炎症损伤和纤维化等无创生物标志物研究的深入，未来的治疗和随访监测策略将更加个性化和无创化，在强调安全性和近期肝脏疗效的同时，更关注患者的生活质量、肝脏和肝外不良结局以及整体获益，从而降低脂肪性肝病患者的疾病负担并改善其远期预后。

表 2 GLP-1RA 代谢通路治疗 MASH 的疗效对比

Table 2 Comparison of efficacy of GLP-1RA metabolic pathway in treatment of MASH

药物	阶段	时间/周	样本量	剂量组	纤维化改善1分以上且MASH未恶化的患者比例/%	MASH改善且纤维化未恶化的患者比例/%	肝脏脂肪含量相对于基线的降低/%
efinopegdutide[27]	Ⅱa期	24	145	Efinopegdutide 10 mg	–	–	−72.7
				司美格鲁肽2.4 mg	–	–	−42.3
pemvidutide[28]	Ⅰ期	12	95	1.2 mg	–	–	−46.6
				1.8 mg	–	–	−68.5
				2.4 mg	–	–	−57.1
				安慰剂	–	–	−4.4
survodutide[30]	Ⅱ期	24	293	2.4 mg	34	47	–
				4.8 mg	36	62	–
				6.0 mg	34	43	–
				安慰剂	22	14	–
tirzepatide[33]	Ⅱ期	52	190	5 mg	54.9	43.6	–
				10 mg	51.3	55.5	–
				15 mg	51.0	62.4	–
				安慰剂	29.7	9.8	–

参考文献：

[1] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, *et al*. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. Ann Hepatol, 2024, 29(1): 101133.

[2] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510.

[3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.

[4] MIAO L, TARGHER G, BYRNE CD, *et al*. Current status and future trends of the global burden of MASLD[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(8): 697-707.

[5] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(5): 353-361.

[6] 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.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 重组胰高血糖素样肽-1受体激动剂药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2024-12-16)[2024-12-16]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/da6047f52aedee4ca9ed09e93517d43b.

[8] 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.

[9] YOUNOSSI ZM, PAIK JM, STEPANOVA M, *et al*. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2024, 80(5): 694-701.

[10] 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.

[11] PAIK JM, GOLABI P, YOUNOSSI Y, *et al*. The growing burden of disability related to nonalcoholic fatty liver disease: data from the global burden of disease 2007—2017[J]. Hepatol Commun, 2020, 4(12):1769-1780.

[12] 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.

[13] XU X, POULSEN KL, 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.

[14] 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.

[15] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PRICE JK, *et al*. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(10): 1999-2010.

[16] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals[J]. Gut, 2021, 70(5): 962-969.

[17] ZHIHONG Y, CHEN W, QIANQIAN Z, *et al*. Emerging roles of oxyntomodulin-based glucagon-like peptide-1/glucagon co-agonist analogs in diabetes and obesity[J]. Peptides, 2023, 162: 170955.

[18] 叶赛, 鲁一兵. 肠道激素多受体激动剂治疗代谢性疾病的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(6): 477-480.

[19] LYNGGAARD MB, GASBJERG LS, CHRISTENSEN MB, *et al*. GIP(3-30)NH2 - a tool for the study of GIP physiology[J]. Curr Opin Pharmacol, 2020, 55: 31-40.

[20] YABUT JM, DRUCKER DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor-based therapeutics for metabolic liver disease[J]. Endocr Rev, 2023, 44(1): 14-32.

[21] TARGHER G, MANTOVANI A, BYRNE CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(2): 179-191.

[22] ZHENG Z, ZONG Y, MA Y, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 234.

[23] SHANKAR SS, DANIELS SJ, ROBERTSON D, *et al*. Safety and efficacy of novel incretin Co-agonist cotadutide in biopsy-proven noncirrhotic MASH with fibrosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(9): 1847-1857.

[24] SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(2): 129-138.

[25] PERREAULT L, SKYLER JS, ROSENSTOCK J. Novel therapies with precision mechanisms for type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(6): 364-377.

[26] KNERR PJ, MOWERY SA, FINAN B, *et al*. Selection and progression of unimolecular agonists at the GIP, GLP-1, and glucagon receptors as drug candidates[J]. Peptides, 2020, 125: 170225.

[27] ROMERO-GOMEZ M, LAWITZ E, SHANKAR RR, *et al*. A phase Ⅱa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2023, 79(4): 888-897.

[28] HARRISON SA, BROWNE SK, SUSCHAK JJ, *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.

[29] WHARTON S, LE ROUX CW, KOSIBOROD MN, *et al*. Survodutide for treatment of obesity: rationale and design of two randomized phase 3 clinical trials (SYNCHRONIZE-1 and -2)[J]. Obesity (Silver Spring), 2025, 33(1): 67-77.

[30] 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.

[31] LE ROUX CW, STEEN O, LUCAS KJ, *et al*. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(3): 162-173.

[32] WADDEN TA, CHAO AM, MACHINENI S, *et al*. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(11): 2909-2918.

[33] 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.

[34] 国家药品监督管理总局. 非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则(试行)[EB/OL]. (2019-12-17)[2019-12-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20191220141201879.html.

(编辑：沈佳婕)