

· 综述 ·

## 抗肝纤维化药物研发进展

张文东<sup>1</sup>, 王瑞范<sup>2</sup>, 吴会敏<sup>3</sup>, 杨 慧<sup>1\*</sup>, 王国成<sup>3\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009;  
3. 天士力控股集团有限公司研究院化学药品开发中心, 天津 300410)

**摘要:** 肝纤维化是由慢性肝损伤发展为肝硬化、肝癌的重要病理过程, 目前临床上尚无有效治疗肝纤维化的化学药物, 因此抗肝纤维化药物的研发仍是新药研发的热点。大多数在研药物的主要作用机制为抑制引起肝纤维化的各种因素, 包括肝星状细胞活化增殖、炎症、氧化应激及细胞外基质生成等。本文在此分类基础上就相关靶点和药物进行简要梳理和分析, 以期抗肝纤维化药物的进一步研发提供参考。

**关键词:** 抗肝纤维化药物; 肝纤维化; 肝星状细胞; 炎症; 氧化应激; 细胞外基质

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 05-0667-09

## Research progress in drugs for anti-hepatic fibrosis

ZHANG Wen-dong<sup>1</sup>, WANG Rui-fan<sup>2</sup>, WU Hui-min<sup>3</sup>, YANG Hui<sup>1\*</sup>, WANG Guo-cheng<sup>3\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Chemical Medicine R&D Center, Tasly Academy, Tianjin Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China)

**Abstract:** Hepatic fibrosis is an important pathological process in the development of liver cirrhosis and liver cancer from chronic liver damage. So far there is no effective chemical drug in clinic for treatment of hepatic fibrosis. Therefore, the research in anti-hepatic fibrosis drugs is a hot topic. For drugs currently under research and development, most of the mechanisms of action are related to inhibition of factors that could cause or deteriorate liver fibrosis, including activation and proliferation of hepatic stellate cells, inflammation, oxidative stress and production of extracellular matrix, et al. In this review, we briefly analyze targets and drugs related to the mechanisms mentioned above in order to provide a reference to the future research and development of anti-hepatic fibrosis drugs.

**Key words:** anti-hepatic fibrosis drug; hepatic fibrosis; hepatic stellate cell; inflammation; oxidative stress; extracellular matrix

肝纤维化是一个由慢性肝病转化而来的严重健康问题, 若未得到合理的治疗将发展成肝硬化、肝衰竭或肝癌, 最终导致死亡。目前针对肝纤维化的治疗局限于控制病因或中药治疗, 至今仍然没有进入临床应用的化学药物<sup>[1]</sup>。肝纤维化属于可逆性病变, 若

进行积极有效的治疗, 可以减轻或逆转。随着人们对肝纤维化发生、发展机制取得突破性的认知, 已有多种在研药物通过干预肝纤维化过程中的重要环节, 在临床前动物模型研究和/或临床研究中取得了良好的抗肝纤维化效果。

### 1 肝纤维化流行现状

肝纤维化是慢性肝病在修复过程中导致的病理状态, 慢性肝病主要包括慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)、慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C,

收稿日期: 2017-12-08; 修回日期: 2018-01-04.

\*通讯作者 Tel: 86-22-29736221, E-mail: wanggc@tasly.com;

Tel: 86-471-6653149, E-mail: yanghui1962@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-1231

CHC)、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 等, 严重危害人类健康。慢性肝病导致的肝纤维化是肝硬化的早期阶段, 肝硬化病程超过 5 年, 约 10% 的患者将发展为肝癌。截止 2015 年, 流行病学调查结果显示, 世界范围内约有乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 携带者 2.57 亿人, 88.7 万人死于 HBV 导致的肝硬化; 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 携带者约 7100 万人, 39.9 万人死于 CHC 导致的肝硬化<sup>[2]</sup>。肝硬化每年造成全世界 120 万人死亡, 死亡率大于 5 种主要癌症, 2015 年世界因肝癌死亡人数约 81 万<sup>[3]</sup>。在全球范围内中国肝病负担最重, 约 3 亿人受到影响<sup>[4]</sup>, 2015 年调查结果显示, 肝癌更是造成中国约 42.2 万人死亡<sup>[5]</sup>。

## 2 肝纤维化发病机制

肝纤维化是由多种病因学因素引起, 如酗酒、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、原发性胆汁性肝硬化和原发性胆管性肝硬化<sup>[6]</sup>。ALD 是指长期大量饮酒所致的一种肝脏疾病, 过度饮酒会导致酒精性脂肪肝, 戒酒可逆转这一症状<sup>[7]</sup>。慢性病毒性肝炎是由肝脏病毒引起的, 其治疗主要通过抑制病毒复制和抗病毒, 从而使症状得到改善。HBV 多用恩替卡韦或替诺福韦进行治疗<sup>[8]</sup>, HCV 可以用索非布韦或利巴韦林进行治疗<sup>[9]</sup>。NASH 导致的纤维化状况, 要通过控制饮食、进行运动、控制体重等进行控制治疗。

肝纤维化是持续性肝损伤的必然结果, 持续性肝损伤的成因与多种信号因子有关, 包括趋化因子信号、脂肪因子信号、神经内分泌信号、血管生成信号及 NADPH 氧化酶信号等。肝脏病毒、损伤、过量脂肪酸或胆汁酸等可以诱导肝细胞发生炎症反应。炎症反应发生时刺激 Kupffer 细胞等释放转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 及角质形成细胞生长因子, 这些生长因子将导致肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 或肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MFB) 活化、分化与增殖, 合成大量以胶原为主要成分的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 使之逐渐沉积从而引起肝纤维化<sup>[10]</sup>。

## 3 在研药物和靶点

大多数在研药物的主要作用机制与抑制肝纤维

化形成过程中的各种因素有关, 主要包括 HSC 活化增殖、炎症、氧化应激及 ECM 生成等。

### 3.1 抑制 HSC 活化增殖

HSC 活化是肝纤维化形成的关键环节, 被视为抗肝纤维化药物重要的靶标<sup>[11]</sup>。HSC 活化增殖过程与一系列复杂的细胞因子介导的信号通路有关, 如 TGF- $\beta$ 、PDGF、FGF 等, 且这些通路并非互相独立, 而是彼此联系、互相影响、共同发挥作用。一些小分子酶同样也可以促进 HSC 活化, 如组织蛋白酶 B (cathepsin B)、羟甲基戊二酰辅酶还原酶 (HMG-CoA 还原酶) 等。若对上述细胞通路或信号因子进行阻断, 可有效抑制 HSC 活化增殖, 使肝纤维化状况得到改善<sup>[12]</sup>。现将抑制 HSC 活化增殖相关在研药物汇总至表 1。

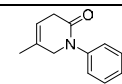
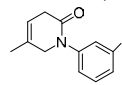
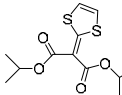
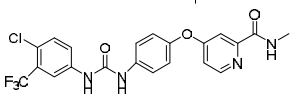
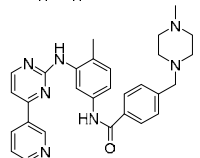
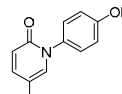
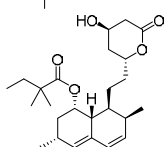
**3.1.1 TGF- $\beta$ 1/Smad** TGF- $\beta$ 1 是目前发现的最强的促纤维化细胞因子, 可以诱导 HSC 活化, 促进 ECM 分泌, 形成肝纤维化<sup>[13]</sup>。Smad 蛋白家族是 TGF- $\beta$ 1 关键的下游信号, 包括膜受体激活 Smads (Smad1、2、3、5、8)、通用 Smad (Smad4) 及抑制性 Smads (Smad6、7) 三大类<sup>[14]</sup>, Smad7 可抑制 Smad3 和 Smad4 的活性而阻断 TGF- $\beta$  信号效应<sup>[15]</sup>。

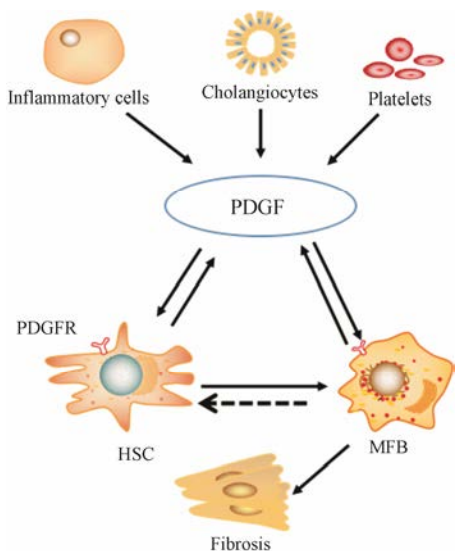
吡非尼酮 (pirfenidone, PFD) 是一种广谱抗纤维化药物, 其抗肝纤维化研究已进入 II 期临床试验阶段。对 34 名受试者进行为期 2 年的临床研究, 结果显示, 67% 的患者纤维化状况出现缓解, 改善了患者的炎症、纤维化和脂肪变性, 降低了 TGF- $\beta$ 1 水平, 减少了纤维化受体的表达<sup>[16]</sup>。氟非尼酮 (fluorofenidone, AKF-PD) 是 PFD 的 me-better 药物, AKF-PD 在四氯化碳、二甲基亚硝胺以及猪血清诱导的大鼠肝纤维化模型中均有显著的抗纤维化作用<sup>[17]</sup>。马洛替酯 (malotilate) 可以显著减轻二甲基亚硝胺诱导的实验性大鼠的肝损伤, 使肝纤维化程度得到改善, Smad3/4 表达水平下调, Smad7 表达水平上调<sup>[15]</sup>。

**3.1.2 PDGF** PDGF 是 HSC 分化过程中重要的有丝分裂原, 主要来源于免疫细胞、胆管细胞、血小板等。PDGFs 与细胞表面的 PDGF- $\alpha/\beta$  受体结合成二聚体, 通过下游酪氨酸激酶磷酸化作用于细胞内受体, 使活化的 HSC 增殖分裂 (图 1)<sup>[18]</sup>, 因此抑制 PDGF 受体有助于抑制活化 HSC 的功能<sup>[19]</sup>。

Sorafenib 能抑制血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 和 PDGF- $\beta$  受体, 明显改善肝损伤和肝纤维化, 促进血管生成<sup>[20]</sup>。在肝硬化临床试验中, sorafenib 有显著肝脏保护作用, 但 Child-Pugh B 患者治疗期间出现肝

**Table 1** Anti-hepatic fibrosis drugs relating to inhibiting activation and proliferation of hepatic stellate cell (HSC)

Drug	Target	Original research unit	Research state	NCT number	Structure
Pirfenidone	TGF- $\beta$	Marnac	Phase II	NCT02161952	
Fluorofenidone	TGF- $\beta$	Hainan Pharmaceutical	Phase I	-	
Malotilate	Smad	-	Preclinical study	-	
Sorafenib	VEGFR-2 PDGF- $\beta$	Bayer	Phase III	NCT01849588	
Imatinib	PDGF	Novartis	Phase I	NCT00025415	
BMS-986036	FGF-21	Bristol-Myers Squibb	Phase II	NCT02413372	Growth factor analog
Hydronidone	FGFR1	Shanghai Genomic	Phase II	NCT02499562	
Simvastatin	HMG-CoA reductase	Merck	Phase II	NCT03150459	
VBY-376	Cathepsin B	ViroBay	Phase I	NCT00557583	Undisclosed



**Figure 1** The involvement of platelet-derived growth factor (PDGF) in liver fibrosis process. PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor; MFB: Myofibroblasts

硬化恶化情况生存率低于 Child-Puge A 患者, 毒性分布无明显区别<sup>[21]</sup>。Sorafenib 未来有可能成为一种新型的治疗肝纤维化的方法, 为一些慢性肝病提供治疗选择, 但其有效剂量及不良反应尚需进一步确认<sup>[22]</sup>。Imatinib mesylate 是 PDGF- $\alpha/\beta$  受体的抑制剂。在胆汁

性大鼠肝纤维化模型中, imatinib 短期内可以明显降低 HSC 的增殖, 在肝纤维化早期有效, 而对长期肝损伤效果不明显<sup>[23]</sup>。

**3.1.3 FGF** FGF 家族有 20 多种成员, 分为典型 FGFs、内分泌 FGFs 和细胞内 FGFs, 与 4 种不同配体 (FGFR1~4) 结合, 促进早期胚胎发展、器官形成, 对于成年组织可以调节新陈代谢、修复组织再生、激活信号通路。FGFR1 介导的信号传导与肝纤维化、肝硬化密切相关; 内分泌 FGFs 中 FGF15/19 和 FGF21 可以调控 HSC, 抑制肝纤维化发生, 在慢性酒精小鼠肝纤维化模型中 FGF21 主要作用于改善肝脏脂质堆积和肝脏炎症损伤<sup>[24]</sup>。

BMS-986036 是一种聚乙二醇修饰的 FGF21 类似物, II 期临床研究对 74 名 NASH 患者进行为期 16 周的双盲对照试验, 皮下注射 BMS-986036 或空白安慰剂, BMS-986036 组相对于安慰剂组显著降低 NASH 患者的肝脂肪含量, 结果表明 BMS-986036 可以改善 NASH、脂肪变性、肝损伤和纤维化状况, 但受试者出现轻微不良反应, 如腹泻、恶心、排便频繁, 未发生严重不良反应<sup>[25]</sup>。FGFR1 抑制剂 hydronidone 可以改善四氯化碳、二甲基亚硝胺和人血清白蛋白在大鼠

和小鼠模型中诱发的肝纤维化状况，I 期临床研究结果显示药物吸收速率较快，受试者有良好的依从性，无明显的不良反应，但食物摄取会降低 hydronidone 的吸收速率<sup>[26]</sup>。

**3.1.4 HMG-CoA 还原酶** 他汀类代表药物辛伐他汀 (simvastatin) 为 HMG-CoA 还原酶抑制剂，在高脂饲养导致的非酒精性肝纤维化大鼠模型中可显著增加 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 活性，抑制 HSC 活化，减轻肝纤维化状况，逆转肝脏继发的纤维化改变<sup>[27]</sup>。

**3.1.5 Cathepsin B** Cathepsin B 参与 HSC 的增殖分化，抑制 cathepsin B 的活性可以减缓或抑制 HSC 的增殖<sup>[28]</sup>。VBY-376 是一种 cathepsin B 抑制剂，可以缓解 NASH 患者的肝纤维化状况。在肝脏毒素引起的小鼠纤维化模型中，使用 VBY-376 分别进行预防和逆转治疗，结果显示 VBY-376 可以明显减轻纤维化状况，但预防治疗效果更佳，已在 46 名健康志愿者中完成 I 期临床试验并取得了理想的结果<sup>[29]</sup>。

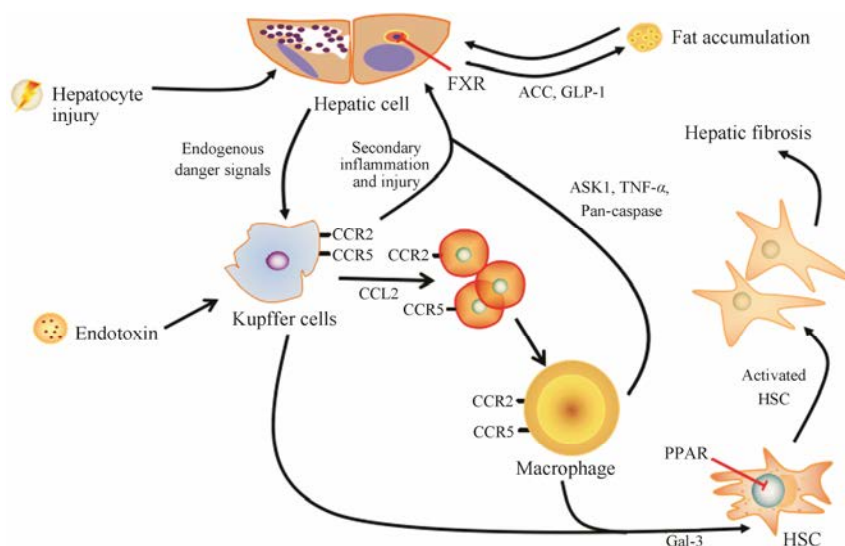
### 3.2 抑制炎症

细胞毒素、肝脏损伤及脂肪过度积聚等可以使肝脏发生炎症反应，炎症细胞释放的炎症因子导致免疫细胞旁分泌，从而促进 HSC 活化而引起肝纤维化，同时释放细胞凋亡因子使炎症反应扩大。通过抑制肝内脂肪积聚、促炎因子释放及免疫细胞旁分泌可以有效控制肝纤维化。促炎因子主要包括趋化因子、免疫细胞旁分泌细胞凋亡因子、半乳凝素-3 (galectin-3, Gal-3) 和过氧化物酶体增殖物等。炎症导致肝纤维化过程如图 2<sup>[30]</sup>。与抑制炎症相关药物汇总见表 2。

**3.2.1 抑制脂肪积聚** 脂肪酸在肝内过多积聚产生

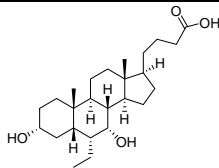
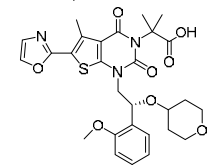
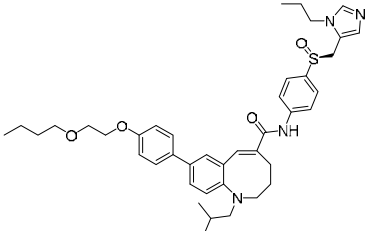
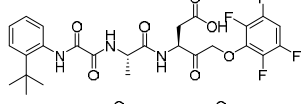
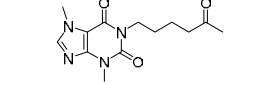
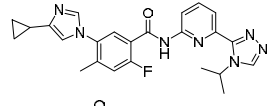
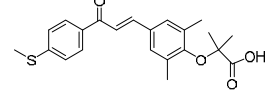
肝脏毒性损伤作用，导致肝脏细胞发生炎症反应。胆汁酸激活的法尼酯 X 受体 (farnesoid-X receptor, FXR) 信号可以增强胰岛素敏感性，减少肝细胞糖质和脂肪新生<sup>[31]</sup>。FXR 激动剂 obeticholic acid (OCA, INT-747) 是一种半合成的鹅去氧胆酸，在 283 名 NASH 患者中进行为期 72 周的双盲随机安慰剂对照实验，结果显示用药组纤维化状况有明显改善，仅少数患者出现瘙痒等轻微不良反应<sup>[32]</sup>。乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 是催化肝脏内脂肪从头合成第一步的限速酶，抑制 ACC 可以减少肝脏内脂肪的积累。GS-0976 作为一种 ACC 抑制剂，在 II 期随机双盲对照临床研究中，对 126 例 NASH 并伴有纤维化患者进行为期 12 周临床试验，结果显示用药组可以使肝脏纤维化标志物 TIMP-1 明显降低，但未能改变肝硬度<sup>[33]</sup>。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 通过各种途径增加胰岛素释放和降低胰高血糖素分泌，减少肝脏脂肪变性，可直接改善肝纤维化状态。利拉鲁肽 (liraglutide) 是一种 GLP-1 类似物，在随机双盲安慰剂对照的 II 期多中心临床试验中，对患者进行了为期 48 周的研究，肝脏活检结果显示，用药组 39% 的受试者 NASH 状况得到改善，肝纤维化程度未出现进一步加重，安慰剂组仅有 9% 受试者出现好转<sup>[34]</sup>。

**3.2.2 趋化因子** 趋化因子是一类具有化学趋化作用的小分子蛋白质，有调控炎症反应的功能。为了应对肝脏炎症，Kupffer 细胞分泌 CC 趋化因子配体 2/5 (CC chemokine ligand type 2/5, CCL2/5)，与相应的 CC 趋化因子受体 2/5 (CC chemokine receptor types



**Figure 2** The process of inflammation leading to hepatic fibrosis. CCR2/5: CC chemokine receptor types 2/5; CCL2: CC chemokine ligand type 2; FXR: Farnesoid-X receptor; ACC: Acetyl CoA carboxylase; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; Gal-3: Galectin-3; ASK1: Apoptosis-signal-regulating kinase 1; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; PPAR: Peroxisome proliferators-activated receptor

**Table 2** Anti-hepatic fibrosis drugs relating to inhibiting inflammation

Drug	Target	Original research unit	Research state	NCT number	Structure
Obeticholic acid	FXR	Intercept	Phase III	NCT02548351	
GS-0976	ACC	Gilead	Phase II	NCT02856555	
Liraglutide	GLP-1	Novo Nordisk	Phase III	NCT02654665	Peptide analogues
Cenicriviroc	CCR2/5	Takeda	Phase III	NCT03028740	
Emricasan	Pan-caspase	Conatus Pharmaceutical	Phase II b	NCT02686762	
Pentoxifylline	TNF- $\alpha$	US Pharm Holdings	Phase II	NCT02283710	
Selonsertib	ASK1	Gilead	Phase III	NCT03053063	
Elafibranor	PPAR- $\alpha/\delta$	Genfit	Phase III	NCT02704403	
GR-MD-02	Gal-3	Galectin Therapeutics	Phase II	NCT02421094	Galactoarabino-rhamnogalaturonan
GM-CT-01	Gal-3	Galectin Therapeutics	Preclinical study	-	Galactomannan

2/5, CCR2/5) 结合, 这些促炎因子使炎症反应扩大, 导致纤维化状况严重<sup>[30]</sup>。

Cenicriviroc 是 CCR2 和 CCR5 的双重抑制剂, 在 II 期临床研究中, 30 名轻中度肝损伤受试者结果显示 cenicriviroc 可以快速阻断 CCR2 和 CCR5, 150 mg cenicriviroc 可以用于治疗轻中度肝损伤, 且仅有 1 名患者出现口干、肠胃胀气等轻微不良反应, 但 cenicriviroc 对重度肝损伤及 NASH 患者的疗效还需进一步验证<sup>[35]</sup>。

**3.2.3 细胞凋亡因子** 细胞凋亡因子有 Pan-caspase、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ )、细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis-signal-regulating kinase 1, ASK1) 等。Pan-caspase 通过激活凋亡蛋白酶促进细胞凋亡; TNF- $\alpha$  参与凋亡配体激活和表达; ASK1 可以被促纤维化刺激因子活化, 激活诱导细胞凋亡的信号通道, 导致细胞

凋亡。

Emricasan 可以抑制 caspase 活性, 减少细胞凋亡, 改善炎症环境, 抑制 HSC 活化<sup>[36]</sup>, 被用于 NASH 患者的肝纤维化治疗。在多中心的 II b 期临床试验中, 对 74 例肝硬化患者进行为期 3 个月的研究结果表明, emricasan 可以改善重度肝硬化患者的肝功能, 且安全性耐受性良好, 不良反应出现情况与安慰剂组相似<sup>[37]</sup>。TNF- $\alpha$  抑制剂 pentoxifylline 是一种甲基黄嘌呤的衍生物, 可以通过抑制 TNF- $\alpha$  基因转录降低炎症状态, 减少氧化应激, 改善 NASH 患者肝纤维化程度, 但是对酒精性肝炎患者无明显作用<sup>[38]</sup>。ASK1 抑制剂 selonsertib (GS-4997) 在 74 例 NASH 患者中进行了为期 24 周的临床研究, 结果显示降低了细胞凋亡过程中的生物标志物, 改善了 NASH 患者 2-3 期的纤维化状况, 目前处于临床 III 期研究中<sup>[39]</sup>。

**3.2.4 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)** PPARs 是核受体的一类, 包括 PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\beta/\delta$ 、PPAR- $\gamma$ 。激活后的 PPAR 可以抑制 Kupffer 细胞释放炎症因子, 减轻炎症反应。Elafibranor (GFT-505) 是一种 PPAR- $\alpha/\delta$  激动剂, 在双盲对照 II 期临床试验中, 276 例 NASH 患者显示 elafibranor 可以改善 NASH 状况, 缓解脂肪性肝炎, 有明显的肝保护作用和良好的耐受性, 对照组间的不良反应发生率基本一致<sup>[40]</sup>。Elafibranor 治疗伴有轻度肝纤维化的 NASH 患者也已进入 FDA 的快速通道。

**3.2.5 Gal-3** Gal-3 是一种具有免疫作用的凝集素, 过度表达能够明显促进炎症反应, 使肝纤维化进一步扩大<sup>[41]</sup>。炎症状态下, Gal-3 在 Kupffer 细胞及免疫细胞中大量表达。Gal-3 抑制剂 GM-CT-01 和 GR-MD-02 均能降低肝脏纤维化状况。GR-MD-02 是一种复杂的碳水化合物, 在对肝纤维化的 NASH 患者进行有效性评估发现, 肝纤维化及肝脏僵硬程度得到明显改善, 且安全性耐受性良好, 其临床 II 期试验正在进行之中<sup>[42]</sup>。

### 3.3 抑制氧化应激

氧化应激是纤维化的诱发因素之一, 减少氧化损伤可改善肝功能和降低纤维化发生。减少氧化损伤可以通过抑制 NADPH 氧化酶 (NADPH-oxidase, NOX) 或血管紧张素受体等来实现。抑制氧化应激相关在研药物基本信息见表 3。

**3.3.1 NOX** NOX 是一种多组分跨膜酶复合物, 其成员包括 NOX1、NOX3、NOX4、NOX5、DUOX1 和 DUOX2。在肝纤维化过程中, NOX 发挥重要作用。

在肝脏中, Kupffer 细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞表达 NOX2, 而肝细胞和内皮细胞表达 NOX1、NOX2 和 NOX4。NOX1、NOX2 和 NOX4 介导不同的配体刺激, 促进纤维化, 主要表现为促进细胞增殖、迁移、ECM 合成、重塑、炎症以及增强收缩性<sup>[31]</sup>。在四氯化碳或胆道结扎形成的肝纤维化小鼠模型中, GKT137831 通过抑制 NOX1 和 NOX4, 减少了肝纤维化程度<sup>[43]</sup>。

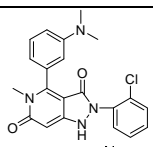
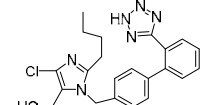
**3.3.2 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)** Ang II 通过刺激非吞噬细胞 NOX 诱导氧化应激来促进纤维化。Losartan 是一种 Ang II 受体阻滞剂。对 14 例慢性丙肝肝纤维化患者进行为期 18 个月的临床试验, 结果显示 50% 受试者炎症、纤维化状况有所改善<sup>[44]</sup>。

### 3.4 抑制 ECM 生成

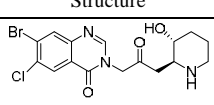
ECM 主要由 I、III 型胶原蛋白组成, 正常情况下 ECM 生成与沉降处于相对平衡状态, 发生肝损伤时, 组成 ECM 的胶原蛋白过量产生且发生交联, 交联后不易被蛋白酶降解, 因此抑制 ECM 产生或交联是一种有效逆转肝纤维化的方法。与此相关的酶主要有基质金属蛋白酶 (matrix degrading metalloproteinases, MMPs) 和赖氨酰氧化酶 (LOX) 等。抑制 ECM 生成相关抗肝纤维化药物见表 4。

**3.4.1 基质金属蛋白酶/组织金属蛋白抑制因子 (MMPs/TIMPs)** 正常情况下 ECM 可以被 MMPs 降解; 在各种肝损伤的刺激下, 活化的 MMPs 被组织金属蛋白抑制因子 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 抑制, ECM 在肝细胞内过度沉积, 导致肝纤维化<sup>[45]</sup>。Halofuginone 是喹诺酮类小分子衍生物, 可以特异性抑制 I 型前胶原合成, 在四氯化碳肝硬化

**Table 3** Anti-hepatic fibrosis drugs relating to inhibiting oxidative stress

Drug	Target	Original research unit	Research state	NCT number	Structure
GKT137831	NOX1/4	GenKyo Tex SA	Phase II	NCT03226067	
Losartan	Ang II	Merck	Phase IV	NCT00298714	

**Table 4** Anti-hepatic fibrosis drugs relating to inhibiting generation and degradation of extracellular matrix

Drug	Target	Original research unit	Research state	NCT number	Structure
Halofuginone	MMPs/TIMPs	Akashi therapeutics	Preclinical study	-	
Simtuzumab	LOXL2	Gilead	Phase II	NCT01707472	Monoclonal antibody

大鼠模型中可抑制 I 型前胶原的表达与合成, 大幅度降低 TIMP 水平, 被视为一个有前途的抗肝纤维化药物<sup>[46]</sup>。

**3.4.2 LOX** LOX 家族对胶原蛋白交联有明显作用, 对硫代乙酰胺诱导的肝纤维化小鼠给予 LOX 家族中 LOXL2 的抑制剂可以明显抑制胶原蛋白交联<sup>[47]</sup>。

Simtuzumab (GS-6624) 是一种 LOXL2 的单克隆抗体, 对 NASH 诱发的肝硬化和纤维化有良好的治疗效果。在 II a 期临床试验中, 对 18 名晚期纤维化患者进行为期 22 周的研究, 结果显示受试者有良好的耐受性, 目前正在进行 II b 期临床试验<sup>[48]</sup>。

#### 4 联合用药

对单一环节、单一靶点进行阻断或抑制已显示出明显的抗纤维化活性, 但是由于肝纤维化的成因涉及多因子、多途径、多细胞, 所以研究多靶点多种药物联合作用以期达到更优的效果。

##### 4.1 GLP-1R 和 FXR

FXR 抑制剂 OCA 可以降低 NASH 小鼠的脂肪含量, GLP-1R 激动剂 IP-118 既可以降低脂肪含量, 也可以降低 ALT、AST。在饮食诱导的 NASH 及肥胖的小鼠模型中, 两者联合用药比单一使用 IP-118 能明显降低体重, 进一步提高葡萄糖耐受性, 降低肝脏脂肪含量<sup>[49]</sup>。

##### 4.2 天然药物联合用药

表没食子儿茶素没食子酸酯、牛磺酸和三羟基异黄酮是 3 种从天然产物中提取的具有不同抗纤维化作用的化合物, 在四氯化碳肝纤维化大鼠模型中使用上述 3 种化合物联合给药, 结果显示治疗肝纤维化的效果优于单一用药<sup>[50]</sup>, 其机制可能与加快自由基清除, 减轻脂质过氧化损伤, 同时抑制 TGF- $\beta$ 1 的表达, 减少细胞外基质的合成有关<sup>[51]</sup>。

#### 5 结语与展望

不同类型肝纤维化成因不同, 随着对发病机制的研究越来越深入, 人们对肝纤维化治疗药物作用靶点的认识也越来越清晰, 除了文章中所陈述的这些靶点, 还有 COX-2 酶抑制剂、低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、Gas6/Axl 等。许多药物已在研发过程中显示明确的抗肝纤维化效果, 为肝纤维化治愈提供了极大的可能性, 但是单一药物往往会因为靶点单一、给药剂量大等因素导致明显的不良反应。在这种情况下, 联合用药在临床研究中显示出了提高疗效并降低毒副作用的优势, 因此针对多靶点的联合用药是抗肝纤维化药物研发的一个重要方向。此外, 还有许多生物类药物取得十分

瞩目的进展, 如 serelaxin, 基因治疗也是未来抗肝纤维化不可或缺的研究方向。

#### References

- [1] Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis [J]. Clin Res Hepatol Gas, 2015, 39: S60-S63.
- [2] World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [R]. Geneva: WHO. 2017.
- [3] Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. JAMA Oncol, 2017, 3: 524-548.
- [4] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60: 2099-2108.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [6] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis [J]. J Clin Invest, 2005, 115: 209-218.
- [7] Lieber CS, Jones DP, Decarli LM. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets [J]. J Clin Invest, 1965, 44: 1009-1021.
- [8] Wang GQ, Wang FS, Cheng J, et al. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Chin J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志), 2015, 31: 1941-1960.
- [9] Mangia A, Susser S, Piazzolla V, et al. Sofosbuvir and ribavirin for genotype 2 HCV infected patients with cirrhosis: a real life experience [J]. J Hepatol, 2017, 66: 711-717.
- [10] Fu LZ, Zhen T, Zhang YS. Advances in understanding the role of TGF- $\beta$ /Smad signalling pathways in the pathogenesis of livers fibrosis [J]. Chin J Clin Pharm Therap (中国临床药理学与治疗学), 2014, 19: 1189-1195.
- [11] Karthikeyan S, Potter JJ, Geschwind JF, et al. Deregulation of energy metabolism promotes antifibrotic effects in human hepatic stellate cells and prevents liver fibrosis in a mouse model [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 469: 463-469.
- [12] Yu H, Xin D, Jian L. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis [J]. Exp Cell Res, 2017, 352: 420-426.
- [13] Xu MC, Zhang F, ZhuGe YZ. Current research status of mechanisms of the development and progression of liver fibrosis [J]. Chin J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志), 2016, 32: 1806-1809.

- [14] Zhao SS, Shao RG, He HW. Potential targets for anti-liver fibrosis [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 1365–1371.
- [15] Huang H, Kang Y, Huang X. Effect of malotilate on expression of Smads protein in rats with dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis [J]. *J Prac Hepatol (实用肝病杂志)*, 2015, 18: 525–529.
- [16] Florescontreras L, Sandovalrodríguez AS, Menaenriquez MG, et al. Treatment with pirfenidone for two years decreases fibrosis, cytokine levels and enhances CB2 gene expression in patients with chronic hepatitis C [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 131–141.
- [17] Huang JM. Observation of the Effect of Fluorofenidone on Rat Hepatic Stellate Cell Proliferation (氟非尼酮对大鼠肝星状细胞增殖作用的观察) [D]. Changsha: Central South University, 2012.
- [18] Dobie R, Connelly J, Henderson NC. PDGF-mediated regulation of liver fibrosis [J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2015, 3: 225–233.
- [19] Wu XX, Zhang CZ, Wang X, et al. Targeting angiogenesis and vascular remodeling as a novel therapeutic approach to liver fibrosis [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 535–540.
- [20] Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28: 53–61.
- [21] DA Fonseca LG, Barroso-sousa R, Bento AD, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3: 793–796.
- [22] Rui M, Jiang C, Liang Y, et al. Sorafenib: a potential therapeutic drug for hepatic fibrosis and its outcomes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 459–468.
- [23] Neef M, Ledermann M, Saegesser H, et al. Oral imatinib treatment reduces early fibrogenesis but does not prevent progression in the long term [J]. *J Hepatol*, 2006, 44: 167–175.
- [24] Zhao CQ. Effect and Mechanism of Secretory Fibroblast Growth Factor 21 and 19/15 in Alcoholic Livers Diseases (分泌型成纤维细胞生长因子 21 和 19/15 在酒精性肝病中的作用调节机制) [D]. Changchun: JiLin University, 2015.
- [25] Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri B, et al. LBO-02-BMS-986036 (pegylated FGF21) in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a phase 2 study [J]. *J Hepatol*, 2017, 66: S89–S90.
- [26] Liu Y, Wu J, Li Z, et al. Tolerability and pharmacokinetics of hydronidone, an antifibrotic agent for hepatic fibrosis, after single and multiple doses in healthy subjects: an open-label, randomized, dose-escalating, first-in-human study [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42: 37–48.
- [27] Cao W, Yan L, Wang W, et al. Simvastatin inhibits activation of hepatic stellate cells and promotes activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. *Chin J Hepatol (中华肝病杂志)*, 2012, 20: 304–309.
- [28] Li CY, Chen CP, Shen CY. Dynamic expression of cathepsin B in hepatic stellate cells (HSC-T6) and its significance [J]. *J Med Res (医学研究杂志)*, 2012, 3: 36–41.
- [29] Cathepsin B Inhibitor: VBY-376 [EB/OL]. Virobay Company official website: <http://www.virobayinc.com/VBY-376.php>.
- [30] Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR phase 2b study design [J]. *Contemp Clin Trials*, 2016, 47: 356–365.
- [31] Cannito S, Novo E, Parola M. Therapeutic pro-fibrogenic signaling pathways in fibroblasts [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 57–84.
- [32] Neuschwander-Tetri BA, Rohit L, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385: 956–965.
- [33] Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, et al. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor GS-0976 Leads to Significant Improvements in MRI-PDFF in a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients with NASH [R]. Washington: AASLD, 2017.
- [34] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet*, 2016, 387: 679–690.
- [35] Lefebvre E, Gottwald M, Lasseter K, et al. Pharmacokinetics, safety, and CCR2/CCR5 antagonist activity of cenicriviroc in participants with mild or moderate hepatic impairment [J]. *Clin Transl Sci*, 2016, 9: 139–148.
- [36] Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2015, 35: 953–966.
- [37] Frenette C, Morelli G, Shiffman M, et al. Emricasan (IDN-6556) orally for three months in patients with cirrhosis and meld scores 11–18 improves clinical parameters of cirrhosis in patients with baseline meld score  $\geq 15$  [J]. *J Hepatol*, 2016, 64: S210.

- [38] Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31: 129–141.
- [39] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial [J]. *Hepatology*, 2017. DOI: 10.1002/hep.29514.
- [40] Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and  $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1147–1159.
- [41] Duan XY, Fan JG. Advances in research on relationship between galectin-3 and liver diseases [J]. *World Chin J Dig (世界华人消化杂志)*, 2009, 17: 1909–1912.
- [42] Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis [J]. *Aliment Pharm Ther*, 2016, 44: 1183–1198.
- [43] Jiang JX, Chen X, Serizawa N, et al. Liver fibrosis and hepatocyte apoptosis are attenuated by GKT137831 a novel NOX4/NOX1 inhibitor *in vivo* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53: 289–296.
- [44] Colmenero J, Bataller R, Sanchobru P, et al. Effects of losartan on hepatic expression of nonphagocytic NADPH oxidase and fibrogenic genes in patients with chronic hepatitis C [J]. *Am J Physiol-Gastr L*, 2009, 297: G726–G734.
- [45] Chen XY, Yang CQ. Progress in the pathogenesis of liver fibrosis [J]. *Chin J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志)*, 2016, 19: 121–124.
- [46] Xu MH, Cao W. Effect of halofuginone on the change of mRNA of collagen I, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and  $\alpha$ -smooth muscle actin in cirrhosis rats [J]. *Suzhou Univ J Med Sci (苏州大学学报)*, 2009, 29: 256–258.
- [47] Ikenaga N, Peng ZW, Vaid KA, et al. Original article: selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal [J]. *GUT*, 2017, 66: 1697–1708.
- [48] Meissner EG, Mclaughlin M, Matthews L, et al. Simtuzumab treatment of advanced liver fibrosis in HIV and HCV-infected adults: results of a 6-month open-label safety trial [J]. *Liver Int*, 2016, 36: 1783–1792.
- [49] Jouihan H, Will S, Guionaud S, et al. Superior reductions in hepatic steatosis and fibrosis with co-administration of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist and obeticholic acid in mice [J]. *Mol Metab*, 2017, 6: 1360–1370.
- [50] Cao W, Li Y, Li M, et al. Txn1, Ctsd and Cdk4 are key proteins of combination therapy with taurine, epigallocatechin gallate and genistein against liver fibrosis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 611–619.
- [51] Cao W, Liao M, Zhou Y, et al. Therapeutic effects and mechanisms of combined therapy of taurine and genistein on liver fibrosis in rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul (中国实验方学学报)*, 2015, 21: 107–111.