THR-β激动剂在非酒精性脂肪肝炎治疗方面的研究进展

马思敏#, 朱含笑#, 李昱晴, 龙保邦, 孔　睿, 杜成林, 李福荣*, 智　英*

(山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 药学院 (药物研究所), 山东 济南 250117)

摘要: 代谢功能障碍相关的脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 已被确认为导致晚期肝病发病率上升的主要因素之一, 其患病率逐年增加。目前, 主要的治疗策略集中在生活方式的改变, 包括饮食调整和身体锻炼, 其中减轻体重尤为关键。同时, 药物治疗的研发也取得了显著进展, 特别是甲状腺激素受体β (thyroid hormone receptor β, THR-β) 激动剂, 因其在MASH治疗中的潜在疗效而受到广泛关注。本综述旨在深入探讨THR-β激动剂在MASH治疗中的最新研究进展, 以期为临床实践提供新的治疗策略和视角。

关键词: 代谢功能障碍相关的脂肪性肝炎; 代谢相关脂肪性肝病; 甲状腺激素受体β; 激动剂

中图分类号: R965　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0513-4870(2025)09-2690-12

Research progress of THR-β agonists in the treatment of MASH

MA Si-min#, ZHU Han-xiao#, LI Yu-qing, LONG Bao-bang, KONG Rui, DU Cheng-lin, LI Fu-rong*, ZHI Ying*

(*School of Pharmaceutical Sciences & Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China*)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) has been identified as one of the leading factors contributing to the rising incidence of advanced liver disease, with its prevalence increasing annually. Currently, the primary treatment strategies focus on lifestyle modifications, including dietary adjustments and physical exercise, with weight loss being particularly crucial. Meanwhile, significant progress has been made in the development of pharmacological treatments, especially thyroid hormone receptor β (THR-β) agonists, which have garnered considerable attention due to their potential efficacy in MASH treatment. This review aims to provide an in-depth exploration of the latest research advancements in THR-β agonists for MASH treatment, offering new therapeutic strategies and perspectives for clinical practice.

Key words: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; thyroid hormone receptor β; agonist

代谢功能障碍相关的脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 是一类由代谢异常导致的肝病, 临床表现谱广, 常见为代谢功能障碍相关的脂肪肝 (metabolic dysfunction-associated fatty liver, MAFL, 又称单纯性脂肪肝), 以及代谢功能障碍相关的脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), 后者特征为≥5%的肝细胞脂肪变性、炎症及肝细胞损伤的证据 (如气球样变), 伴或不伴纤维化。

目前, 由于肥胖、2型糖尿病和久坐不动的生活方式的高发, 全球约25%的人口患有MAFLD[1]。其中约20%的MAFLD患者患有MASH, 并且超过20%的MASH患者在其一生中会发展为肝硬化[2], 若不进行

收稿日期: 2025-02-14;　修回日期: 2025-04-24.
基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2022QB069).
#共同第一作者.
*通讯作者 Tel: 13053831666, E-mail: frli@sdfmu.edu.cn;
Tel: 15205411937, E-mail: zhiying@sdfmu.edu.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0137

治疗干预, 随着时间的推移, 最终可能会发展肝功能衰竭, 甚至肝癌[2,3]。调查数据显示, MAFL 患者进展为肝硬化的几率相对较小, 约为 4%, 但 MASH 患者发展为晚期肝病 (包括肝硬化、肝细胞癌等) 的可能性更高, 约为 20%[4,5]。MAFL 通常为良性非进展性疾病, 而 MASH 则被认为具有进展到晚期肝纤维化和肝相关死亡率的实质性风险[6]。然而, 大多数 MASH 患者无症状或仅有非特异性症状, 导致疾病产生不可逆进展。目前, 肝活检是诊断 MASH 的唯一公认方法, 但存在无法评估纤维化情况的局限性[2]。

据统计, 2015 年, MASH 人群中估计有 370 000 人死亡, 占 MAFLD 总死亡人数的 29%[7]。2020 年, 全球 MAFLD 患者数量达到 17.6 亿, MASH 患者数量约为 3.5 亿人, 预计到 2030 年将增至 4.9 亿。MASH 的年死亡率是 MAFL 的 1.7 倍 (每 1 000 人年事件数 25.56 *vs* 15.44), 肝脏特异性死亡率是 MAFL 的 15 倍 (每 1 000 人年事件数 11.77 *vs* 0.77)[8]。全球 MASH 患病率正在逐年上升, 因此开发治疗 MASH 的药物刻不容缓 (图 1)。

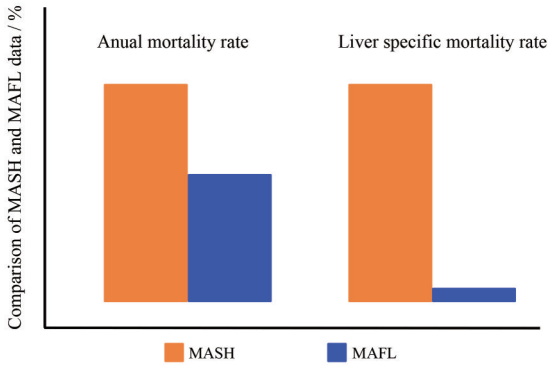


Figure 1 Multiples relationship between annual mortality and liver-specific mortality in MASH and MAFL. MASH: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MAFL: Metabolic dysfunction-associated fatty liver

近期, 针对特定关键代谢调控受体开发的新型药物在后期临床试验阶段展现出了显著的治疗效果, 表明它们在治疗肝脂肪变性方面具有巨大潜力。这类创新疗法主要聚焦于以下几个靶点: 甲状腺激素受体-β (thyroid hormone receptor β, THR-β)、纤维母细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)、胰高血糖素样肽 1 及过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 等, 这些靶点均在脂质与糖类代谢过程中扮演核心角色[1,9]。其中, 甲状腺激素及其代谢物和 THR-β 激动剂是当前较为重要且有效的干预靶点。值得注意的是, 已有一种 THR-β 激动剂的药物获得美国 FDA 的正式批准, 即 resmetirom 成为首个获批用于治疗 MASH 的 THR-β 激动剂药物。

1 发病机制

MASH 与肥胖、2 型糖尿病、血脂异常和代谢综合征密切相关[10]。严重的肝脂肪变性, 通常称为脂肪肝, 肝脂肪变性的形成是身体对一系列复杂内部和外部因素不平衡反应的表现。不良的生活习惯和过多的热量摄入, 尤其是过量的碳水化合物摄入, 会促使肝脏吸收更多的葡萄糖, 并启动肝脏内脂肪酸的代谢合成过程, 这直接导致肝脏内脂肪沉积的加剧。同时, 代谢综合征的特征, 如胰岛素敏感性降低、血脂水平紊乱及体重超标, 共同作用使肝脏陷入恶性循环: 一方面, 这些状况促使肝脏内脂肪异常堆积; 另一方面, 脂肪过载触发氧化应激机制, 产生自由基等有害物质, 进而攻击肝细胞结构和功能的核心部分 (如线粒体和内质网), 导致其功能障碍甚至崩溃, 最终致使肝细胞凋亡或坏死, 加速向更严重的肝脏病理转变的过程[11]。例如, 从脂肪肝发展为肝硬化。这种多环节、正反馈放大的病理机制是解释为何在面临相似的生活方式和饮食模式时, 某些个体更易发展或迅速恶化为晚期肝病的关键所在。值得注意的是, 过量摄入果糖已被认为会增加 MASH 患者纤维化进展的风险[12]。

此外, 胰岛素抵抗会导致肝脏中游离脂肪酸的积累, 从而引发一系列病理生理过程, 最终导致肝脏炎症。已有研究[13]表明, 炎症细胞和细胞因子在 MASH 的发病机制中起着重要作用。胰岛素抵抗不仅会促进一系列不良代谢变化, 比如刺激肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎细胞因子的分泌, 还会增强肝脏从头合成脂肪的能力, 从而增加肝脏的脂质负荷并引发更强的氧化应激反应。同时, 肠黏膜屏障功能受损, 即所谓的“肠漏”现象, 会使细菌及其产物渗入门静脉系统, 激活免疫细胞并放大局部炎症信号, 进一步加重肝细胞损伤的程度。这些负面效应的协同作用构成了 MAFLD 向更严重的 MASH 转变的基础, 并沿着慢性肝病的自然病程逐步发展, 最终导致健康肝实质被肝硬化和广泛纤维组织所取代[14]。研究表明, 睡眠不足会促进炎性细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的产生, 这两种细胞因子通过促进脂肪细胞脂解, 导致肝脏游离脂肪酸溢出, 在 MAFLD 的病理生理过程中发挥着作用[15]。此外, 脂肪组织是胰岛素抵抗和脂肪堆积的关键部位, 脂肪平衡的任何变化都可能导致 MAFL 或 MASH 的发生[12]。

2 治疗靶点

目前针对 MASH 的治疗靶点包括: 胰高血糖素样

肽1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 受体、PPAR、乙酰辅酶A羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC)、FGF-21、凋亡信号调节激酶1 (apoptosis signal-rgulating kinase 1, ASK1)、重组脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN)、法尼醇X受体 (farnesoid X receptor, FXR)、钠−葡萄糖协同转运蛋白2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2)、THR-β (图2)。

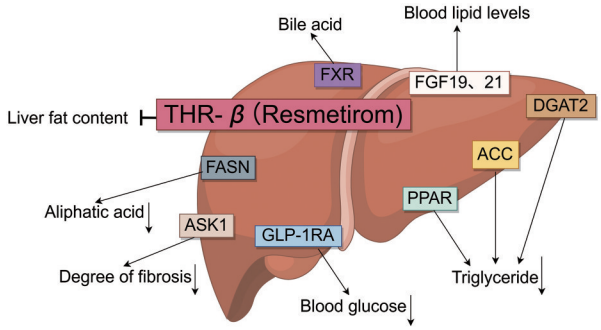


Figure 2 Potential therapeutic targets for MASH. THR-β: Thyroid hormone receptor β; GLP-1RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

2.1 胰高血糖素样肽-1受体

GLP-1是一种主要由肠道L细胞分泌的肠促胰岛素类激素。GLP-1受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 作为一类新兴的降糖药物, 通过激活GLP-1受体, 促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放, 从而起到降血糖的作用。近年研究发现, GLP-1RA药物不仅具有显著的降糖效果, 还能有效改善MASH疾病的严重程度, 且不会加重纤维化进展。

Novo Nordisk公司研发的GLP-1受体激动剂司美格鲁肽 (semaglutide) 完成了为期72周的II期临床试验。该研究共纳入320例患者, 结果显示: 在0.1、0.2和0.4 mg剂量组中, 分别有40%、36%和59%的患者实现MASH缓解且纤维化未加重, 显著高于安慰剂组的17% (0.4 mg组 *vs* 安慰剂组, $P < 0.001$)。特别值得注意的是, 0.4 mg剂量组中有43%的患者纤维化分期得到改善, 而安慰剂组为33% ($P = 0.48$)。在体重控制方面, 0.4 mg剂量组患者平均体重减轻13%, 显著优于安慰剂组的1%。然而, 与安慰剂组比较, 0.4 mg剂量组的不良反应发生率较高, 主要表现为恶心 (42% *vs* 11%)、便秘 (22% *vs* 12%) 和呕吐 (15% *vs* 2%)。此外, semaglutide组有3例 (1%) 报告恶性肿瘤, 15%的患者报告各类肿瘤 (良性、恶性或未明确类型), 而安慰剂组分别为0%和8%, 但未观察到器官特异性分布模式。该II期临床试验成功达到了主要终点, 证实semaglutide不仅能有效实现MASH消退且不加重纤维化, 同时具有良好的血糖控制效果。

除semaglutide外, 其他GLP-1类似物如利拉鲁肽 (liraglutide) 和hemiglutide也已广泛应用于2型糖尿病的治疗, 目前正在开展针对MASH的临床评估。这些研究结果将为GLP-1RA类药物在代谢性疾病治疗领域的应用提供更多循证医学依据[16]。

2.2 过氧化物酶体增殖物激活受体

PPARs家族成员包括α、γ和δ 3个亚型, 这些核受体在调节脂质代谢、维持能量平衡和改善胰岛素敏感性等方面发挥关键作用, 使其成为了防治MAFLD及其进展形式——MASH的重要药物靶点。PPARs主要分布于肝脏、棕色脂肪组织和免疫细胞中, 各自承担着独特的生物学功能, 但又在许多代谢路径上相互联动、协同作用。

其中, 沙罗格列扎 (saroglitazar) 作为一种双PPARα和PPARγ的激动剂, 已经在临床实践中证明了其在控制2型糖尿病患者的血脂异常、甘油三酯血症方面的卓越成效, 目前已在印度被批准用于治疗2型糖尿病和高甘油三酯血症的患者[17]。

在PPARs家族中, PPARα主要在肝脏中表达, 其活性变化可以显著影响脂肪酸氧化和脂肪生成过程, 导致脂肪酸产生的增加, 这直接影响到MASH的进展。因此, MASH中PPARα表达的降低对于强烈的炎症反应至关重要[18]。人肝脏PPARα基因表达与MASH严重程度、内脏脂肪和胰岛素抵抗呈负相关, 与脂联素呈正相关[19]。当PPARα功能受损或表达下调时, 脂肪酸氧化受限, 过多的游离脂肪酸堆积在肝脏, 触发炎症反应和纤维化进程, 加速MASH的发展。反之, PPARα激动剂的应用则能够刺激脂肪酸β氧化, 降低肝脏甘油三酯含量, 减轻胰岛素抵抗症状, 从而起到缓解MAFLD/MASH病变的作用。

2.3 乙酰辅酶A羧化酶

ACC是一种依赖生物素的别构羧化酶, 负责催化ATP依赖的乙酰辅酶A转化为丙二酰辅酶A[20]。作为脂肪酸合成的限速酶, ACC通过调节脂质生成和氧化的平衡在肝脏代谢中发挥关键作用。研究表明, 抑制ACC活性可显著减少肝脏甘油三酯合成, 从而改善脂肪沉积和脂肪肝症状[21]。ACC的活化具有双重效应: 一方面刺激脂质生成, 另一方面抑制脂质氧化, 共同促进脂质储存[22]。基于这些机制, ACC抑制剂在治疗MASH方面展现出潜在的治疗价值。

目前, 两种ACC抑制剂GS-0976和PF-05221304已进入临床试验阶段。研究数据显示, 这两种药物均能有效改善MASH患者的肝脏脂肪含量和无创纤维化标志物。其中, GS-0976的IIa期临床试验结果尤为显著: 经过12周治疗, MASH患者的肝脏脂肪含量明显降低,

且肝硬化程度呈现改善趋势。这些初步临床数据为ACC抑制剂在MASH治疗中的应用提供了有力支持。

然而, ACC抑制剂的临床应用仍面临挑战。临床试验中观察到的不良反应, 特别是甘油三酯水平升高, 提示研究人员需要审慎评估这类药物的安全性。这一现象可能与ACC抑制导致的代谢重编程有关, 需要在后续研究中深入探讨其机制并优化治疗方案。

2.4 成纤维细胞生长因子21

FGF19和FGF21作为FGF超家族的重要成员, 在调节脂质和葡萄糖代谢中发挥着关键作用, 虽然两者具有相似的功能特征, 但在作用机制上各具特色。动物实验研究表明, FGF19与FGF21的联合使用可显著提高胰岛素敏感性、降低体重和体脂含量、调节血脂水平, 并有效逆转肝脂肪变性。这种效果部分归因于两者对固醇调节元件结合蛋白1的协同抑制作用, 从而下调甘油三酯合成相关基因的表达, 防止肝脏脂肪过度堆积[23]。

FGF21作为一种多功能内分泌激素, 在维持能量平衡、调节蛋白质、脂质和葡萄糖稳态方面具有重要作用。然而, 由于其在循环中的半衰期较短且在自然状态下容易降解, 研究人员致力于开发稳定的FGF21类似物, 例如培贝夫明 (pegbelfermin)。尽管Bristol Myers Squibb公司最初研发的pegbelfermin在肝纤维化改善方面未能达到预期的统计学显著性而终止了进一步的研发[24]。但FGF21在MAFLD和MASH中潜在的治疗价值仍值得关注。临床观察发现, MAFLD和MASH患者的血液和肝脏组织中FGF-21的mRNA表达通常会增加, 尤其是仅患有脂肪变性的病例, 血清FGF-21浓度显著升高。因此, 降低FGF-21的表达有助于治疗MASH[12]。

在临床研究层面, FGF19类似物在针对伴有2期或3期纤维化的MASH患者的IIb期试验中, 并未显著改善肝损伤指标, 这表明单独使用FGF19可能难以逆转MASH晚期病理改变。相比之下, 另一种FGF21类似物在针对1至3期纤维化患者的II期研究中取得了更为积极的结果: 不仅显著降低了肝脏脂肪含量, 还优化了多项肝功能指标, 同时减轻了纤维化和炎症标志物的表达, 包括MASH活动评分 (NAS) 的显著降低。尤其引人注目的是, 约50%的受试者至少1级纤维化改善, 而近1/3的患者达到MASH的缓解标准, 且整体安全性良好[25]。

2.5 凋亡信号调节激酶1

ASK1是一种关键的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 位于c-Jun N末端激酶和p38的上游。研究表明, ASK1的过度激活在MASH的发病机制中起着重要作用, 其通过促进氧化应激、炎症和纤维化来加剧肝损伤[26]。

临床研究数据显示, ASK1抑制剂在MASH治疗中展现出良好的应用前景。一项短期临床试验证实, ASK1拮抗剂不仅能有效改善MASH症状, 还能使部分患者的肝纤维化程度得到显著改善[27]。这一发现在动物模型实验中得到进一步验证: 抑制ASK1活性可有效减轻肝脏炎症和纤维化程度, 促进肝脏功能恢复[28]。

基于现有研究证据, ASK1抑制剂在MASH治疗领域具有重要的临床价值。其作用机制是通过直接靶向ASK1蛋白激酶, 阻断炎症–氧化应激–纤维化的级联反应, 从而打破MASH的病理恶性循环。这种靶向治疗策略为MASH患者提供了新的治疗选择, 有望成为未来MASH治疗的重要方向。然而, 仍需开展更大规模、更长周期的临床试验来进一步验证其长期疗效和安全性。

2.6 脂肪酸合成酶

FASN是调控脂肪酸从头合成的关键限速酶, 其活性水平直接影响机体脂质代谢平衡。Denifanstat作为一种高选择性FASN抑制剂, 通过抑制脂肪酸合成途径, 不仅能有效减少肝细胞内脂肪沉积, 还对炎症反应和纤维化进程具有显著的调节作用。

临床研究数据进一步证实了denifanstat的治疗潜力。在一项为期12周的随机对照试验中, 通过磁共振质子密度脂肪分数 (MRI-PDFF) 评估显示, denifanstat治疗组中67%的患者肝脏脂肪含量相对降低 ≥ 30%, 显著优于安慰剂组的18%。此外, 该药物还能显著改善与代谢紊乱、炎症反应和纤维化相关的多种生物标志物水平。这些研究结果充分证实了denifanstat作为MASH治疗候选药物的临床应用前景[29]。

基于其独特的作用机制和显著的临床疗效, denifanstat有望成为MASH治疗领域的重要突破。然而, 仍需开展更大规模、更长周期的临床试验, 以进一步评估其长期安全性和有效性, 为MASH患者提供新的治疗选择。

2.7 法尼醇X受体

FXR作为胆汁酸合成和肠肝循环的关键调节因子, 在维持肝脏代谢稳态和预防MASH进展中发挥着重要作用[30]。FXR不仅调控胆汁酸稳态, 还深度参与糖脂代谢调节和炎症反应过程, 这一多重调控特性使其成为MASH治疗的理想靶点[31]。动物实验研究表明, FXR激动剂能有效抑制MASH进展, 并促进脂肪性肝炎和纤维化的消退[32]。

奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 是一种选择性FXR激动剂, 由人体主要胆汁酸鹅去氧胆酸半合成衍生而来, 目前已成为MASH治疗研究的重点药物[21]。在OCA治疗MASH的IIb期临床试验 (FLINT研究)

中, 研究者纳入了283例经组织学确诊的MASH患者(非酒精性脂肪性肝炎活动度评分 ≥ 4分, 排除肝硬化患者)。这项双盲、随机、安慰剂对照研究结果显示, 经过72周治疗, OCA组45%的患者NAS评分改善 ≥ 2分且无纤维化恶化, 显著优于安慰剂组。虽然两组在MASH完全缓解率方面差异无统计学意义 (OCA组22% *vs* 安慰剂组13%, $P = 0.08$), 但OCA对纤维化改善显示出显著效果 (OCA组35% *vs* 安慰剂组19%, $P = 0.004$)。然而, 这种改善尚未完全转化为晚期纤维化的根本性逆转[33]。

基于这些积极结果, 研究者进一步开展了涉及1 968例F2-F3期纤维化MASH患者的III期临床试验[34]。前期研究表明, OCA通过抑制肠道FXR信号、调节胆汁酸代谢及协同肝脏−肠道微生物群作用抑制神经酰胺合成, 从而有效改善肥胖、胰岛素抵抗和脂肪肝[30]。值得注意的是, FXR激活对抑制胆汁酸过度合成也具有关键作用[35]。

除OCA外, 其他FXR激动剂也展现出良好的治疗潜力。多项II期临床试验证实, 包括MET-409在内的多种FXR激动剂均能显著降低肝脏转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平, 且与MAFLD组织学改善密切相关, 其疗效与进入III期开发的药物相当。此外, FXR相关药物如MET-409和VK2809在MRI-PDFF检测中显示出 ≥ 30%的肝脏脂肪含量降低。Irucifen和adamine在改善纤维化方面也显示出初步疗效, 尽管adamine的晚期组织病理学结果仍需进一步验证。这些研究结果为FXR激动剂在MASH治疗中的应用奠定了重要基础。

2.8 钠−葡萄糖协同转运蛋白2

DGAT2抑制剂ION224是一种反义寡核苷酸药物, 通过特异性抑制DGAT2 mRNA的表达来减少DGAT2蛋白的生成。DGAT2是催化肝脏甘油三酯合成最后一步的关键酶, 在脂质代谢中发挥重要作用。通过降低DGAT2的表达水平, ION224药物能够有效抑制甘油三酯的生物合成途径, 从而改善肝脏脂肪变性并调节血脂水平, 达到治疗NASH的目的[24](图3)。

3 THR-β激动剂

甲状腺激素受体作为内分泌系统的关键组成部分, 在器官发育、成熟、能量消耗、脂质代谢平衡及血糖稳态维持方面发挥着至关重要的作用[36]。特别是THR-β, 其在肝脏中占主导地位, 不仅影响全身脂质分布, 还促进胆汁酸生成和脂肪氧化过程, 对维持肝脏健康具有深远影响[12]。在MASH背景下, 肝脏中THR-β表达降低可能在疾病进程中发挥潜在作用。通过激活

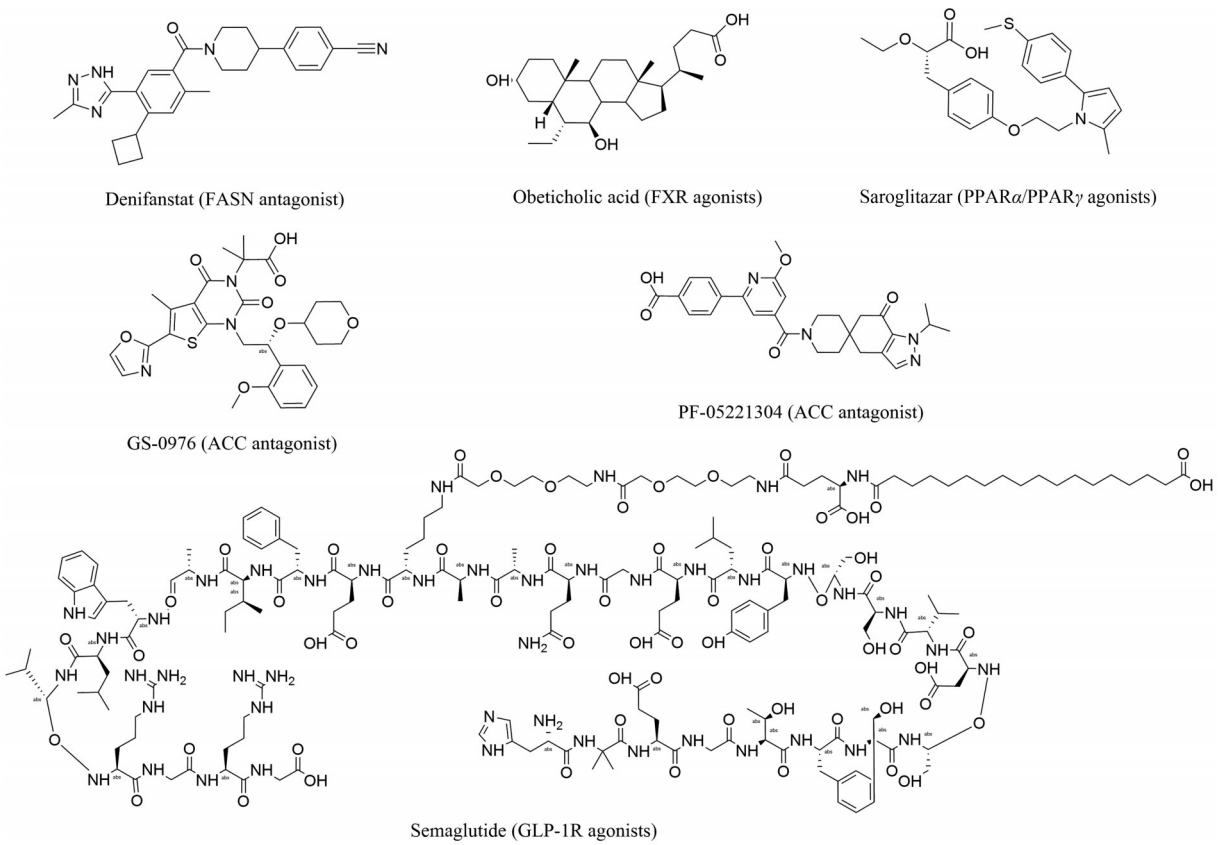


Figure 3 Representative compound structures

THR-β, 不仅能促进全身脂质水平的下调, 还有助于提高肝脏中甘油三酯分解的效率[37], 并在调节胰岛素敏感性、促进肝细胞更新和减少细胞凋亡方面表现出独特效果[9]。

THR-β激动剂通过多靶点机制发挥抗纤维化作用: 首先, 它增强线粒体β-氧化功能, 促进脂肪酸分解, 减轻脂毒性并改善肝细胞能量代谢, 从而减少肝细胞损伤; 其次, 通过抑制NF-κB等促炎信号通路, 降低炎症因子 (如TNF-α、IL-6) 的释放, 缓解肝脏炎症反应; 此外, 通过调节Kupffer细胞和肝星状细胞的活化状态, 抑制TGF-β信号通路, 减少胶原沉积和肝星状细胞的纤维化活性。这些机制协同作用, 共同改善肝脏纤维化进程 (图4)。

基于上述机制, 研究人员开发了特定的THR-β类似物, 旨在模拟甲状腺激素的有益作用, 同时尽量避免传统激素治疗可能带来的不良反应。Resmetirom在经活检确诊的MASH患者群体中的III期研究, 作为首个临床评估的THR-β选择性类似物, 标志着MASH治疗领域的一个重要里程碑。MASH患者肝脏脱碘酶表达异常及甲状腺激素浓度偏低可能与疾病状态密切相关, 这表明补充甲状腺激素或激活THR-β通路在疾病管理中具有潜在价值[38]。

临床前模型显示, 甲状腺激素类似物能够有效减少肝脏甘油三酯沉积、脂肪变性、脂质过氧化产物、炎症和纤维化标志物, 并促进丙氨酸氨基转移酶的正常化, 这与三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 给药的效果一致[39]。T3治疗不仅显著减少了肝脏内脂肪堆积和炎症反应, 还恢复了受损的线粒体功能, 进一步证实了其作为MASH治疗策略的有效性[40]。值得注意的是, THR-β激动剂由于其对肝脏的特异性作用, 成功规避了许多系统性不良反应的风险区域, 同时提高了脂质代谢效率[41]。例如, THR-β的激动剂eprotirome能够降低低密度脂蛋白胆固醇水平, 并确保心血管系统的稳定性, 进一步扩大治疗的安全范围[42]。通过增强肝脏线粒体对脂肪酸的氧化及脂质吞噬作用, 同时优化甘油三酯代谢稳态, THR-β激动剂为治疗MASH及其他脂质代谢相关疾病提供了强有力的工具[43]。总之, 靶向激活THR-β不仅在MASH治疗领域取得了重大突破, 也为探索更安全、更有效的内分泌调节方案奠定了科学基础。随着更多临床数据的积累, 未来基于THR-β激动剂的疗法可能在MASH患者中得到广泛应用, 开启一个以低不良反应为特征的个性化治疗新时代。

4 治疗NASH药物研究进展

4.1 已上市药物

瑞司美替罗 (resmetirom) 是由Madrigal制药公司开发的一种口服肝脏靶向THR-β激动剂, 于2024年3月14日获得美国FDA批准, 成为首个用于治疗MASH的药物。这一批准标志着MASH治疗领域的重大突破, 其决策基于MAESTRO-MAFLD-1[44]和MAESTRO-MASH[45]两项关键III期临床试验的结果。这两项试验评估了resmetirom在成人MASH患者、疑似MASH患者、合并MASLD和推定MASH在成人患者中的安全性和有效性。

MAESTRO-MAFLD-1是一项为期52周的大型随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评估resmetirom在

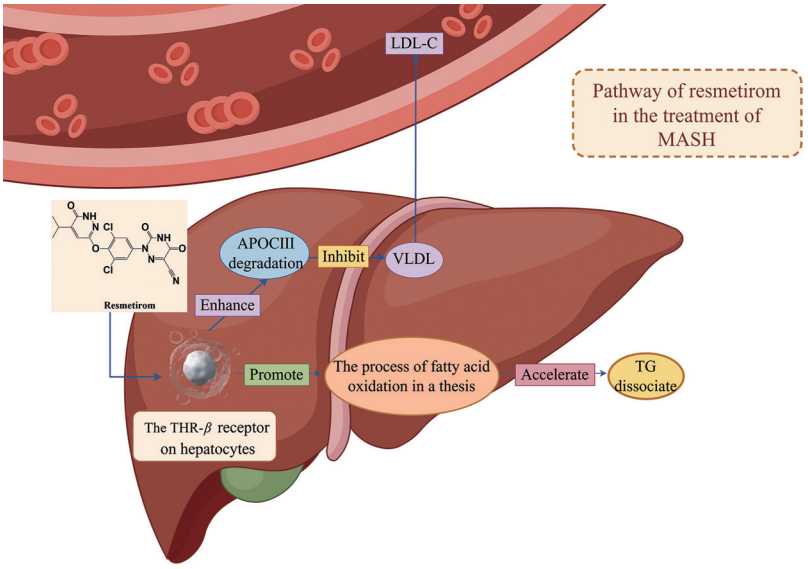


Figure 4 Pathway of resmetirom in the treatment of MASH. VLDL: Very low density lipoprotein; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; APOCIII: Apolipoprotein CIII; TG: Triglyceride

NAFL 和疑似 MASH 患者中的疗效和安全性。试验将参与者随机分为 4 组: 两组分别接受不同剂量的 resmetirom (80 和 100 mg), 一组接受安慰剂组, 另一组接受开放标签 100 mg resmetirom。主要治疗终点为治疗期间不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAEs) 的发生率, 关键次要终点包括低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 (apoB)、甘油三酯、肝脂肪含量及肝纤维化程度的变化。Resmetirom 在所有剂量组均表现出良好的安全性和耐受性, TEAEs 发生率与安慰剂组相当。此外, resmetirom 在改善脂质谱、减少肝脏脂肪和减轻纤维化方面显现出显著益处: LDL-C 和 apoB 在 16 和 52 周分别下降了约 11%～15% 和 15%～18%, 甘油三酯下降了 15%～20%, 肝脏脂肪含量分别下降了 34.9%～38.6% 和 28.8%～33.9%, 且肝纤维化呈改善的趋势。这些数据有力地支持了 resmetirom 在治疗 MASH 中的安全性和有效性[44]。Resmetirom 因其在功能性 THR 测试中对 THR-β 的高选择性及在临床前模型中的安全性而受到关注。在体内和体外实验中, resmetirom 显著促进了肝脏脂肪代谢, 同时对 THR-α 活性的影响很小, 从而降低了潜在的心脏风险[41]。一系列动物实验表明, 该药物不仅能有效降低肝脏甘油三酯水平, 改善脂肪变性、炎症和纤维化, 还表现出优异的肝组织通透性和蛋白质结合能力。在单剂量递增研究中, resmetirom 在所有测试剂量范围内均显示出良好的安全性和耐受性, 未发生严重不良事件。此外, 重复剂量试验进一步证实了其在降低肝脏甘油三酯和其他脂质过氧化指标方面的持久效果, 同时未对骨骼健康产生不良影响[46]。

在高脂膳食 (high-fat diet, HFD) 喂养的大鼠模型中, resmetirom 和 T3 治疗均显著降低了血脂水平, 这与肝脏中相关基因表达水平的增加相一致。值得注意的是, resmetirom 在这些参数上的剂量依赖性变化明显弱于 T3, 表明其在生化、细胞和动物模型中的作用更为温和。这些结果证实, resmetirom 在体外实验中表现出的 THR 激动剂特性能够在体内得到重现[47]。此外, resmetirom 具有极高的蛋白结合率 (超过 99%), 并表现出良好的肝脏组织穿透性, 显示出显著的肝脏特异性。动物模型的反复测量试验进一步表明, resmetirom 在降低肝脏甘油三酯、脂质过氧化、ALT 水平、脂肪变性、炎症和纤维化方面发挥了重要作用[48,49]。

在人体试验中, resmetirom 也取得了显著进展。一项为期 36 周的双盲、随机、安慰剂对照研究 (resmetirom-05) 纳入了通过 MRI-PDFF 诊断为 MASH 的患者。结果显示, 与安慰剂组相比, 接受 80 mg resmetirom 治疗的患者在第 12 周和第 36 周的肝脏脂肪含量显著降低, 且第二轮肝脏活检显示炎症和纤维化得到明显改善[40]。此外, 一项针对健康志愿者的 I 期剂量范围研究表明, 每日 50～200 mg 的 resmetirom 在 10～12 天内将 LDL-C 水平降低到 30%[41]。

在另一项 54 个月的 III 期试验 (NCT03900429) 中, resmetirom 对中度至重度肝损伤的 MASH 患者进行了深入研究。试验结果显示, 80 和 100 mg resmetirom 组中分别有 25.9% 和 29.9% 的患者在非酒精性脂肪肝活动评分中降低至少 2 分, 且无纤维化加重, 而安慰剂组仅为 18.7%。两种剂量的 resmetirom 在 MASH 缓解和肝纤维化改善方面均显著优于安慰剂。Resmetirom 在改善 MASH 和肝功能衰竭患者的肝脏炎症及瘢痕形成方面表现出显著疗效, 包括对中度至晚期虚弱患者的治疗。试验期间 (2019 年 3 月至 2021 年 7 月), resmetirom 展现出耐受性良好。这一系列数据再次肯定了 resmetirom 在 MASH 治疗领域的潜力, 特别是在逆转炎症和纤维化方面[46]。

综上所述, resmetirom 作为新一代 THR-β 受体激动剂, 不仅在临床前研究中表现出优异的安全性和靶向治疗能力, 而且在临床前研究中具有良好的临床应用前景。

4.2 临床 II 期

目前已进入 II 期临床试验的 4 种药物分别是: Hesco 公司的 HSK31679、Ascletis 制药公司的 ASC41、Terns 制药公司的 TERN-501 和 Viking 制药公司的 VK2809。

4.2.1 HSK31679 一项正在进行的 IIa 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究旨在新药 HSK31679 对 MAFLD 患者的疗效, 特别是其对肝脏脂肪含量的影响。研究共纳入 210 名符合条件的参与者, 这些参与者是从最初筛选的 784 名受试者中选出来的, 其中 10% 患有 2 型糖尿病, 27.8% 患有高血压, 平均体重指数为 29.0 $kg·m^{-2}$, 平均肝脏脂肪含量 (liverfat content, LFC) 为 17.0%。此外, LDL-C 水平较高, 平均为 4.37 $mmol·L^{-1}$。研究采用 MRI-PDFF 技术量化基线和 12 周 LDL-C 治疗结束时 LFC 的变化作为主要终点, 同时评估 LFC 较基线至少下降 30% 的患者比例作为次要终点。

结果显示, 与安慰剂组 LFC 下降 4.1% 相比, HSK31679 在所有剂量组中均表现出更显著的 LFC 下降。具体而言, 40 mg 组 LFC 下降 14.0%, 但未能达到统计学差异 ($P = 0.092$); 而 80 和 160 mg 组的 LFC 分别降低了 22.7% 和 29.2%, 差异均有统计学意义 ($P = 0.002$ 和 $P < 0.001$)。在 LFC 较基线降低 ≥ 30% 的患者比例方面, HSK31679 (40、80、160 mg) 3 个剂量组分别

达到23.8%、47.6%和50.0%, 远高于安慰剂组的17.1%和10 mg zetimibe组的11.9%[50]。

在安全性方面, 研究期间未发生与药物相关的严重不良事件, 也未发生三级治疗相关的不良事件, 表明HSK31679在安全性良好。尽管HSK31679各剂量组中至少发生一种治疗相关不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE) 的患者比例较高 (40 mg组为57.1%, 80和160 mg组均为73.8%), 但最常见的TRAE腹泻的发生率在40 mg组较高。与resmetirom的报告相似, 且低于安慰剂组的4.8%和zetimibe组的9.5%, 这表明HSK31679在保持疗效的同时, 耐受性良好[50]。

基于上述分析, HSK31679在降低MAFLD患者LFC方面表现出显著的剂量−反应关系, 特别是在中、高剂量下, 其疗效明显优于安慰剂组, 整体安全性可控, 为进一步研究和临床应用铺平了道路。

4.2.2 ASC41 ASC41是Ascletis制药公司开发的一种肝脏靶向、高选择性THR-β激动剂, 在同类靶点药物的临床试验中处于领先地位。其II期临床试验预计将招募约180名经肝活检证实的MASH患者, 按1∶1∶1的比例随机分配至两个ASC41治疗队列 (2或4 mg, QD) 和一个安慰剂对照组, 进行为期52周的治疗和4周的随访。

一项对42例完成12周ASC41或安慰剂治疗的患者的中期分析显示, ASC41治疗12周后显著降低了肝脏脂肪含量, 相对降幅高达68.2%, 且93.3%的患者肝脏脂肪含量相对降低 ≥ 30%。此外, ALT和AST水平分别下降32.6%和24.2%, 73.3%的患者ALT水平下降 ≥ 17 $U\cdot L^{-1}$。同时, LDL-C、总胆固醇 (serum total cholesterol, TC) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平分别下降23.4%、20.0%和42.6%。ASC41片剂显示出良好的安全性和耐受性, 大多数不良事件为1级, 总体耐受性良好[51]。

ASC41受试者的特征与resmetriom和VK-2809 II期临床试验的基线特征基本相似, 在中期分析中ASC41显著降低了肝功能标志物ALT和AST。然而, 在12周时, resmetrirom和VK-2809与安慰剂相比, ALT和AST的差异无统计学意义[51]。

4.2.3 TERN-501 临床前研究数据证实, TERN-501在微剂量下表现出较强的脂肪变性修复能力和脂质调节活性, 并具有减轻肝脏炎症和纤维化过程的潜力。特别值得注意的是, TERN-501对THR-β的特异性激活远远超过对THR-α的作用强度 (高出23倍), 表现出高度选择性, 从而极大地规避了非特异性THR激活可能引起的心脏毒性和其他脱靶不良反应。

在临床研究中, TERN-501的表现同样令人瞩目。其主要终点是通过MRI-PDFF技术测量的12周治疗后LFC的变化。研究结果发现, 在3和6 mg两个剂量水平下, 受试者的MRI-PDFF值呈现出明显的剂量−反应曲线, 其中6 mg剂量组肝脏脂肪含量减少了近一半 (45%)。此外, 在3和6 mg剂量组中, 肝脏脂肪含量至少减少30%的受试者比例显著高于安慰剂对照组。在TERN-501与TERN-101联合试验中, TERN-501 (3、6 mg) 和TERN-101 (10 mg) 联合治疗的受试者MRI-PDFF参数也有显著改善, 且在“肝脏脂肪含量降低30%以上”的标准下, 联合治疗组的结果明显优于安慰剂组[52]。

TERN-501不仅在单药治疗中表现出优异的脂肪变性逆转和肝脏保护功能, 而且在与TERN-101联合使用时对肝脏脂肪堆积的抑制作用更为显著, 为治疗MASH等肝脏疾病带来了新的希望。特别是考虑到其独特的药理机制和较低的心血管风险, TERN-501有望成为该领域的突破性疗法。

4.2.4 VK2809 VK2809旨在恢复GSD Ia小鼠的自噬、线粒体生物发生和脂肪酸β氧化过程, 显著降低其肝脏甘油三酯水平, 展现出治疗GSD Ia患者肝骨病及MAFLD的巨大潜力[53]。研究表明, VK2809在高胆固醇血症和MAFLD患者中能够显著降低血液甘油三酯水平。数据显示, 高达66.7%的受试者在服用VK2809后甘油三酯降低了50%或更多, 而安慰剂组的这一比例仅为18.2%。

在一项为期12周的II期临床研究中, 研究人员评估了VK2809在MAFLD患者中的应用效果。受试者每日服用10 mg VK2809, 结果显示, 研究结束时, 受试者的肝脏脂肪量较基线水平平均减少了50.8% (扣除安慰剂效应后)[54]。这一显著疗效得益于VK2809独特的肝脏靶向特性。作为前药, VK2809的活性成分释放高度依赖于肝脏特异性CYP3A4酶家族, 从而确保了药物的组织特异性和治疗特异性[55]。

VK2809通过诱导脂质代谢相关基因的表达, 从多个角度优化脂蛋白水平, 进而改善血脂, 包括降低LDL-C。一项为期12周的随机、双盲、安慰剂对照、多中心II期临床试验 (NCT02927184) 详细评估了VK2809在降低LDL-C和肝脏脂肪含量方面的安全性和有效性。研究结果显示, 每日服用5 mg VK2809的患者肝脏脂肪中位数减少了53.8%, 这一结果具有统计学显著性。此外, 在接受VK2809治疗的患者中, 88%的患者在12周治疗后肝脏脂肪含量减少了30%或更多。在整个研究周期中, VK2809在所有剂量下均表现出良好的安全性和耐受性, 未记录严重不良事件[54]。

4.3 临床I期

进入I期试验的3种药物是Ascletis制药的ASC43F、Eccogene的ECC4703和Aligos Therapeutics的ALG-055009。

4.3.1 ASC43F ASC43F是一种创新的复方制剂, 由5 mg THR-β激动剂ASC41和15 mg FXR激动剂ASC42组成, 旨在通过每日一次给药提供全面的治疗效果。近期在美国完成的一项I期临床试验(NCT05118516)采用开放标签设计, 评估了ASC43F在健康个体中的安全性、耐受性和药代动力学特征。试验结果显示, ASC43F在整个试验过程中均表现出优异的安全性和耐受性, 未出现临床相关不良事件, 为进一步开发奠定了坚实的基础[56]。

此前的临床研究, 包括在美国和中国进行的I期试验, 均一致表明ASC41在广泛人群中具有良好的安全性和耐受性, 涵盖健康志愿者、超重或肥胖个体及MASH患者。特别值得关注的是, 在LDL-C升高的超重和肥胖参与者中, ASC41显示出显著的降脂作用, 能够有效降低LDL-C、TG和TC水平。这一发现对潜在的非酒精性脂肪性肝炎患者的管理具有重要意义[56]。

4.3.2 ECC4703 在临床前研究阶段, ECC4703已展现出显著优于resmetirom的药效学特征, 特别是在MASH和血脂异常动物模型中表现出优异的疗效。基于这些积极的数据, 研发团队已于2022年7月成功获得FDA的IND批准, 并迅速启动系统性临床开发计划。

在美国开展的首次人体I期临床研究(NCT05552274)中, 研究团队自2022年9月起对健康受试者实施分阶段剂量递增研究。目前已完成的剂量组别数据显示, ECC4703在人体内表现出良好的安全性和耐受性。与此同时, 针对中国人群的药代动力学研究也在积极推进, 高脂血症适应症的I期临床研究(CTR20230786)已于2023年5月完成首例受试者入组, 标志着该药物在中国临床开发的重要里程碑。

4.3.3 ALG-055009 ALG-055009作为THR-β激动剂在MASH的治疗中展现潜力。根据IIa期HERALD研究最新数据(NCT06342947), 该药物在为期12周的随机、双盲、安慰剂对照试验中表现出良好的安全性和耐受性特征。研究共纳入102例伴有1～3期肝纤维化(F1～F3)的疑似MASH患者, 随机分配至4个剂量组(0.3、0.5、0.7、0.9 mg)或安慰剂组(每组约20例), 接受每日1次口服治疗。值得注意的是, 0.9 mg剂量组设有体重 ≤ 85 kg的入组限制, 其他剂量组则无此要求。

研究主要终点涵盖安全性、耐受性、药代动力学特征及通过MRI-PDFF评估的肝脏脂肪含量相对变化, 次要终点包括其他非侵入性生物标志物检测。结果显示, 0.5～0.9 mg剂量组在第12周时呈现显著肝脏脂肪减少效应: 经安慰剂校正后, MRI-PDFF检测的中位相对降幅最高达46.2% (组间比较$P < 0.05$), 且70%受试者实现较基线 ≥ 30%的肝脏脂肪相对减少。值得注意的是, 0.9 mg高剂量组在体重控制亚群中仍保持显著疗效, 提示药物具有明确的剂量效应关系[57]。

该研究数据为ALG-055009的后续临床开发提供了重要依据, 特别是在中高剂量范围(0.5～0.9 mg)展现的治疗潜力, 为进一步验证其在MASH患者中的组织学改善效应奠定了基础。

4.4 临床前

基于吡咯[3,2-b]吡啶-5-1骨架的创新药物设计取得突破性进展。研究团队通过结构导向药物设计与环化策略优化, 成功开发出新型甲状腺激素受体β激动剂——化合物**15**。该化合物在体外实验中展现出卓越的受体选择性, 对THR-β的半数有效浓度(EC_{50})低至0.03 μmol·L^{-1}, 显著优于已上市药物resmetirom。更引人注目的是其优异的组织选择性, 在小鼠模型中达到93∶1的肝血清分布比, 这一特性预示着潜在的心脏安全性优势, 有效规避了同类药物常见的脱靶毒性风险[44]。

在药效学验证方面, 化合物**15**显示出多维度的治疗潜力。通过HFD-CCl_4联合诱导的小鼠MASH模型证实, 该化合物不仅能显著抑制肝脏脂肪变性(组织学评分降低 ≥ 50%), 还可同步改善炎症浸润(炎性细胞因子IL-6下降约40%)和纤维化进程(胶原沉积减少35%)。分子机制研究表明, 其通过上调肝脏THR靶基因(如Dio1、Pklr)表达实现代谢调控, 同时显著降低TC和LDL-C水平[44]。

与resmetirom的直接对比研究凸显了化合物**15**的竞争优势。在ICR小鼠模型中, 10和3 mg·kg^{-1}剂量组分别实现TC下降32.4%和30.8%, 与等剂量resmetirom疗效相当; 但在LDL-C调控方面, 化合物**15**展现出显著优势(10 mg·kg^{-1}组62.1% *vs* 39.8%; 3 mg·kg^{-1}组53.6% *vs* 39.3%)。结合其优化的药代动力学特征——包括更高的口服生物利用度($F > 80\%$)和延长的半衰期($t_{1/2} \approx 8$ h), 该化合物在维持疗效的同时可降低给药频次[44]。

这些系统性研究数据表明, 化合物**15**作为新一代THR-β激动剂, 在改善脂质代谢紊乱、逆转MASH病理进程方面具有显著优势, 其综合性能指标已超越现有临床药物(图5)。

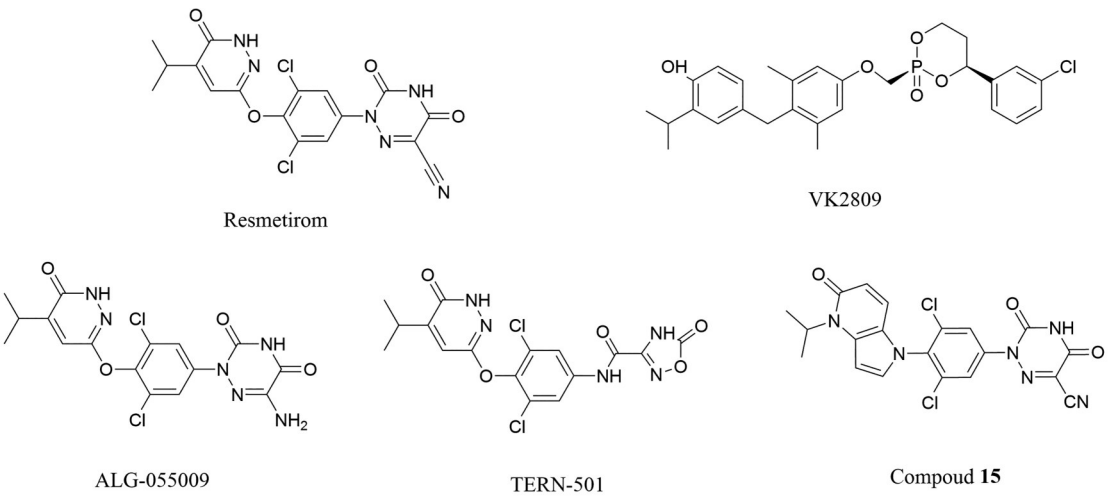


Figure 5 Selective THR-β agonists

5 展望与挑战

THR-β激动剂通过选择性激活THR-β受体, 且部分化合物具有肝脏特异性, 因而具有较低的毒副作用, resmetirom的成功上市验证了该靶点在临床应用中的有效性和安全性。相比之下, GLP-1受体激动剂主要通过调节血糖和体重间接改善肝脏脂肪, 但对纤维化的直接作用有限, 且可能引起胃肠道不良反应; FXR激动剂 (如奥贝胆酸) 虽能改善胆汁酸代谢和纤维化, 但可能引发瘙痒和血脂异常, 且对部分患者疗效不显著。但是, 不同THR-β激动剂 (如resmetirom和VK2809) 在疗效和安全性上存在差异。比如, resmetirom在纤维化改善方面表现突出, 而VK2809在脂质代谢调节上更具优势。目前, 以THR-β为靶点开展抗MASH药物的开发仍面临诸多困难, 包括疗效个体差异、对晚期纤维化改善有限、潜在的脱靶效应 (如心脏毒性) 及长期安全性数据不足等。未来需进一步优化药物选择性、探索联合治疗策略 (多靶点药物组合、个性化治疗)、加强临床试验设计、开展长期安全性研究 (延长随访), 并明确长期安全性以提升THR-β激动剂的临床应用前景。

作者贡献: 马思敏负责组织文章的框架、文章的撰写及修改; 朱含笑、杜成林负责文章的修改; 李昱晴、龙保邦和孔睿对稿件进行了完善; 智英、李福荣负责文章的思路指导、修改和审阅;

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Dufour JF. A pivotal year for NAFLD and NASH therapeutics [J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20: 75-76.

[2] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review [J]. JAMA, 2020, 323: 1175-1183.

[3] Chalasani N, Younossi Z. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases [J]. Hepatology, 2018, 67: 328-357.

[4] Matteoni CA, Younossi ZM, GramLich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity [J]. Gastroenterology, 1999, 116: 1413-1419.

[5] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 [J]. J Hepatol, 2018, 69: 896-904.

[6] Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver *vs* nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13: 643-654.

[7] Estes C, Razavi H. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease [J]. Hepatology, 2018, 67: 123-133.

[8] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64: 73-84.

[9] Sangro P, de la Torre-Alaez M, Sangro B, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment [J]. J Physiol Biochem, 2023, 79: 869-879.

[10] Dufour JF, Anstee QM, Bugianesi E, et al. Current therapies and new developments in NASH [J]. Gut, 2022, 71: 2123-2134.

[11] Sobhia ME, Kumari S, Kumar H, et al. Emerging therapies and therapeutic targets for composite liver disease: NASH [J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23: 2027-2047.

[12] Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle,

and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study [J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95: 283-289.

[13] Leng YR, Zhang MH, Luo JG, et al. Pathogenesis of NASH and promising natural products [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19: 12-27.

[14] Gariani K, Jornayvaz FR. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases [J]. Endocr Connect, 2021, 10: R52-R65.

[15] Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23: 8263-8276.

[16] Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: current and emerging [J]. J Hepatol, 2018, 68: 362-375.

[17] Jani RH, Pai V, Jha P, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar 2 and 4 mg compared with placebo in type 2 diabetes mellitus patients having hypertriglyceridemia not controlled with atorvastatin therapy (PRESS VI) [J]. Diabetes Technol Ther, 2014, 16: 63-71.

[18] Todisco S, Santarsiero A, Convertini P, et al. PPAR alpha as a metabolic modulator of the liver: role in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. Biology (Basel), 2022, 11: 792.

[19] Francque S, Verrijken A, Caron S, et al. PPARα gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. J Hepatol, 2015, 63: 164-173.

[20] Yu LP, Kim YS, Tong L. Mechanism for the inhibition of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase by pinoxaden [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107: 22072-22077.

[21] 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: 394-406.

[22] Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases [J]. Cell Metab, 2018, 27: 22-41.

[23] Talukdar S, Kharitonenkov A. FGF19 and FGF21: in NASH we trust [J]. Mol Metab, 2021, 46: 101152.

[24] Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, et al. Clinical trial landscape in NASH [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21: 2001-2014.

[25] Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, et al. Efruxifermin in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial [J]. Nat Med, 2021, 27: 1262-1271.

[26] Bunkoczi G, Salah E, Filippakopoulos P, et al. Structural and functional characterization of the human protein kinase ASK1 [J]. Structure, 2007, 15: 1215-1226.

[27] 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: 549-559.

[28] Wang PX, Ji YX, Zhang XJ, et al. Targeting CASP8 and FADD-like apoptosis regulator ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in mice and nonhuman primates [J]. Nat Med, 2017, 23: 439-449.

[29] Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, et al. TVB-2640 (FASN inhibitor) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled phase 2a trial [J]. Gastroenterology, 2021, 161: 1475-1486.

[30] Sun LL, Cai J, Gonzalez FJ. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18: 335-347.

[31] Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17: 1575.

[32] Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, et al. A farnesoid X receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloprotease expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314: 584-595.

[33] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, 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.

[34] 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: 2184-2196.

[35] Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system [J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 368: 17-29.

[36] Kowalik MA, Columbano A, Perra A. Thyroid hormones, thyromimetics and their metabolites in the treatment of liver disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 382.

[37] Keam SJ. Resmetirom: first approval [J]. Drugs, 2024, 84: 729-735.

[38] Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists [J]. Thyroid, 2019, 29: 1173-1191.

[39] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet, 2019, 394: 2012-2024.

[40] Perra A, Simbula G, Simbula M, et al. Thyroid hormone (T3) and TRbeta agonist GC-1 inhibit/reverse nonalcoholic fatty liver in rats [J]. FASEB J, 2008, 22: 2981-2989.

[41] Taub R, Chiang E, Chabot-Blanchet M, et al. Lipid lowering in healthy volunteers treated with multiple doses of resmetirom, a liver-targeted thyroid hormone receptor-β agonist [J]. Atherosclerosis, 2013, 230: 373-380.

[42] Sharma P, Levesque T, Boilard E, et al. Thyroid hormone status regulates the expression of secretory phospholipases [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444: 56-62.

[43] Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14: 259-269.

[44] 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: 2919-2928.

[45] 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: 497-509.

[46] Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy) phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (resmetirom), a highly selective thyroid hormone receptor β agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia [J]. J Med Chem, 2014, 57: 3912-3923.

[47] Luong XG, Stevens SK, Jekle A, et al. Regulation of gene transcription by thyroid hormone receptor β agonists in clinical development for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. PLoS One, 2020, 15: e0240338.

[48] Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G. Genomic and non-genomic mechanisms of action of thyroid hormones and their catabolite 3, 5-diiodo-*L*-thyronine in mammals [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 4140.

[49] Lammel Lindemann J, Webb P. Sobetirome: the past, present and questions about the future [J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20: 145-149.

[50] Xue F, Ma W, Gao J, et al. LBP-045 efficacy and safety of HSK31679, a thyroid hormone receptor β agonist, for the treatment of Asian non-alcoholic fatty liver disease: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial [J]. J Hepatol, 2024, 80: S100-S101.

[51] Fan J, Shi J, Wang H, et al. ASC41, a selective THRβ agonist significantly reduces liver fat and ALT in biopsy-confirmed MASH patients after 12-week treatment: an interim analysis of a 52-week serial liver biopsy study [J]. J Hepatol, 2024, 80: S605.

[52] Terns achieves primary endpoint and all secondary endpoints in phase 2a DUET trial of THR-β agonist TERN-501 in NASH [EB/OL]. West des Moines: BioSpace, 2023 [2025-2-10]. https://www.biospace.com/terns-achieves-primary-endpoint-and-all-secondary-endpoints-in-phase-2a-duet-trial-of-thr-%CE%B2-agonist-tern-501-in-nash.

[53] Zhou J, Waskowicz LR, Lim A, et al. A liver-specific thyromimetic, VK2809, decreases hepatosteatosis in glycogen storage disease type Ia [J]. Thyroid, 2019, 29: 1158-1167.

[54] Loomba RS, Neutel JM, Mohseni R, et al. LBP-20-VK2809, a novel liver-directed thyroid receptor beta agonist, significantly reduces liver fat with both low and high doses in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a phase 2 randomized, placebo-controlled trial [J]. J Hepatol, 2019, 70: e150-e151.

[55] Hu LY, Gu YP, Liang J, et al. Discovery of highly potent and selective thyroid hormone receptor β agonists for the treatment of nonalcoholic ateatohepatitis [J]. J Med Chem, 2023, 66: 3284-3300.

[56] He HD, Wu JZ. A Phase I, single-dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ASC43F, a fixed-dose combination oral tablet of ASC41, a thyroid hormone receptor beta agonist and ASC42, a farnesoid X receptor agonist in healthy subjects [EB/OL]. Hangzhou: Ascletis, 2022 [2025-2-10]. https://www.ascletis.com/data/upload/ueditor/20211119/A%20Phase%20I,%20single-dose%20study%20to%20evaluate%20the%20safety,%20tolerability,%20and%20pharmacokinetics%20of%20ASC43F.pdf.

[57] Aligos therapeutics announces positive topline results from the phase 2a HERALD study of ALG-055009 for the treatment of MASH [EB/OL]. West des Moines: BioSpace, 2024 [2025-2-10]. https://www.biospace.com/press-releases/aligos-therapeutics-announces-positive-topline-results-from-the-phase-2a-herald-study-of-alg-055009-for-the-treatment-of-mash.