

代谢相关脂肪性肝炎治疗药物临床试验中新方法的应用进展

Progress of new methods in clinical trials for metabolic dysfunction – associated steatohepatitis

林琳, 陈颖

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076)

LIN Lin, CHEN Ying

(Center for Drug Evaluation, China National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

摘要: 代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction – associated steatohepatitis, MASH) 临床治疗需求亟待满足, 是肝病领域新药的研发热点。MASH 发病机制复杂, 当前的疾病认知和药物局限, 临床试验需要进行肝活检和长期观察临床结局, 药物研发难度较高。为加速研发进程, 越来越多的新方法、新技术开始被开发和探讨是否可以应用于 MASH 治疗药物临床研发。本文将介绍 MASH 临床研发中无创检测、优化临床试验设计、人工智能技术等新方法的相关进展, 并探讨应用于临床试验所面临的挑战和解决策略。

关键词: 代谢相关脂肪性肝炎; 无创检测; 临床试验设计; 人工智能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.021

中图分类号: R575.1; R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0279-06

Abstract: Metabolic dysfunction – associated steatohepatitis (MASH) has become a research hotspot for new drug development in the field of liver diseases. Given the complex pathogenesis of MASH, coupled with constraints in disease understanding and therapeutic options, clinical trials are required to involve liver biopsies and prolonged monitoring of clinical outcomes, thereby contributing to the difficulties in drug development. To accelerate the R&D process, an increasing number of new methods and technologies are being developed and explored for application in clinical development of MASH therapeutic drugs. This paper introduces the progress of new methods such as non – invasive tests, optimized clinical trial designs, and artificial intelligence technologies in MASH clinical development, and discusses the challenges encountered in their application to clinical trials.

Key words: metabolic dysfunction – associated steatohepatitis; non – invasive test; clinical trial design; artificial intelligence

代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction – associated steatohepatitis, MASH), 既往也称非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 是代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction – associated fatty liver disease, MAFLD) 疾病谱中的进展形式。近年来, MAFLD 患病率和发病率不断升高, 成为全球公共卫生问题, 过去 20 年我国成人 MAFLD 汇总患病率 29.6%, 已取代病毒性肝炎成为我国第一大慢性肝病^[1]。

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室第三批二期课题项目 (2025SKLDRS0365)

作者简介: 林琳 (1992 –), 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作

通信作者: 陈颖, 副研究员

Tel: (010) 80995753

E – mail: chenyc@ cde. org. cn

MASH 涉及多种发病机制,患者数量庞大,存在很大未满足的临床需求,是目前肝病领域新药的研发热点。为促进和规范 MASH 治疗药物研发,2019 年我国发布《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则(试行)》^[2],初步建立了 MASH 伴有显著肝纤维化(包括代偿期肝硬化)临床评价模型。欧盟、美国也均发布了 MASH 治疗药物临床研发技术指南^[3-4]。2024 年 3 月,美国加速批准了全球首个 MASH 治疗药物甲状腺激素受体 β 激动剂 Resmetirom,进一步加强了 MASH 药物研发的信心。

目前对 MASH 疾病认知有限,药物作用机制存在局限性,临床试验需要进行肝活检和长期观察临床结局,药物研发难度较高。为加速研发进程,越来越多的新方法、新技术开始被开发和探讨是否可以应用于 MASH 治疗药物临床研发。本文将介绍 MASH 临床研发中新方法、新技术的相关进展,并探讨应用于临床试验所面临的挑战。

1 无创检测(non-invasive test, NIT)

1.1 无肝硬化 MASH 受试者入选和疗效评价

国内外 MASH 临床试验指导原则^[2-4]均推荐肝组织学检查作为Ⅲ期临床试验受试者主要入选标准和很可能预测临床获益的替代终点,相比于临床结局终点,加速了药物研发上市的进程。但肝活检也存在有创、采样和评价误差等局限性,导致临床试验中受试者筛选失败率较高、结果解读一致性不理想,为减少受试者负担、加速入组、满足迫切的临床需求,期望在 MASH 药物研发中引入更加灵活有效的受试者入选和疗效评价方法^[5]。MASH 相关的 NIT 包括血液生物标志物、影像学检查、无创评分模型等,不受活检样本采样局限性的影响,安全、简便,在 MASH 诊断和预后评估中显示出一定潜力。我国、亚太、欧洲、美国等多个国家地区临床诊疗指南均已推荐 NIT 在临床实践中用于 MAFLD/MASH 患者的诊断、风险评估和分层管理^[1,6-9]。对于在临床试验中应用 NIT,国内外指导原则当前观点基本一致,对开发和使用 NIT 持鼓励态度,尚未明确推荐作为Ⅲ期临床入选标准和替代终点,例如我国在探索性临床试验的早期概念验证阶段,允许采用 NIT 作为受试者入选标准和主要疗效指标,而在药物研发后期探索和确证性临床试验阶段,仅推荐作为次要或探索性终点。

随着 NIT 的创新和优化,越来越多的研究提供了 NIT 在 MASH 诊断、风险评估和预测临床获益方面的有利数据,鉴于肝活检存在的局限性以及 NIT 的替代

潜力,制药工业界希望寻求 NIT 在 MASH 临床试验的进一步应用,与监管机构展开了较多沟通。美国食品药品监督管理局(FDA)曾在 2023 年 9 月开展了关于“生物标志物在 MASH 临床试验中用于诊断和治疗效应评估”的研讨会^[10],主要讨论了在 MASH 伴有显著肝纤维化(无肝硬化)人群中使用生物标志物的话题。2025 年 8 月 FDA 发布对于 NIT 的当前观点^[11],文中阐述了 NIT 替代肝组织学的一些监管考虑。对于作为入选标准,目前 FDA 认可在临床结局试验中使用 NIT 进行受试者筛选和入组,在以组织学为替代终点的试验中,认可在筛选阶段基线活检前使用 NIT 以便在更好地识别可能符合试验资格的受试者,避免对不符合资格的受试者进行不必要的活检;对于将 NIT 用作替代终点,目前证据水平仍存在不确定性,FDA 愿与外部相关方合作,深入探讨监管关注的问题,以期基于观察性数据和其他证据,使 NIT 替代肝组织学成为可能。2025 年 8 月 27 日 FDA 公告已接收一份资格认定意向书^[12],该意向书旨在将振动控制瞬时弹性成像进行的肝脏硬度测量认定为用于成人 MASH 伴中重度肝纤维化患者临床试验的很可能预测临床获益的替代终点,根据意向书,该生物标志物可预测 MASH 患者的全因死亡或肝脏相关事件风险。接收意向书标志着在 FDA 药物研发工具认定流程的第一步正式启动,相关企业将与 FDA 合作开展后续认定工作,以支持该生物标志物在特定使用场景下的应用。

由上可见,将 NIT 用于无肝硬化 MASH Ⅲ期临床试验受试者入选和疗效评价方面是 MASH 临床研发趋势之一。结合适应症研发和 NIT 的特点和现状,从监管角度 NIT 在具体筛选和使用方面还存在一些挑战。从药物临床试验的目的出发,无肝硬化 MASH 治疗药物Ⅲ期试验,受试者应能够代表临床有治疗需要的 MASH 患者,即确诊 MASH 且存在肝脏事件风险的人群,主要疗效终点反映患者临床获益(减少临床终点事件),如为替代终点需要具有对临床获益的预测能力。肝组织学检查目前仍然是 MASH 诊断和严重程度的金标准,MASH 伴肝纤维化的诊断需要进行肝活检以评估脂肪变性、小叶炎症、气球样变和纤维化评分。肝组织学检查是国内外临床试验指导原则推荐的替代终点,但也应意识到,肝组织学改善的替代终点与临床结局的因果关系尚未确立,试验药物需要进一步开展临床试验确证临床结局的获益方可获得完全批准。因此,如果拟采用特定 NIT 作为Ⅲ期临床入选标准和替代终点,需要具备足够的数据支持其

可以替代组织学在诊断、基线严重程度评估和动态疗效评价方面的作用,具有预测临床获益的能力,且在尚未完全验证的情况下仍然需要开展确证临床获益的研究。除此之外,采用 NIT 还存在以下挑战:(1) NIT 阈值的确定非常重要。当用作受试者入选标准时,若阈值过低可能未筛选出有临床结局发展风险的人群,研究因统计效力不足而无法证明临床获益,若阈值过高,可能无法充分代表目标适应症人群,且受试者疾病过重会对治疗反应不足,可能有更高的安全性风险。用作替代终点时,需要关注 NIT 何种变化程度能够预测临床结局有意义的改变。目前适应症领域对 NIT 阈值有较多研究,例如基于大样本队列的分层阈值等。(2)证明 NIT 与组织学相关能有助于支持其机制原理方面的解释,而肝脏硬度由肝纤维化和脂肪性肝炎两方面贡献,目前 NIT 的种类较多,各有侧重,通常不区分纤维化和脂肪性肝炎的贡献^[13-15],导致可能较难评估 NIT 数值变化是由于纤维化改善、炎症改善还是两者同时改善,通过单一数值变化是否能够说明临床获益;(3)大多数 NIT 的阴性预测值较好,阳性预测值较肝活检偏低,如肝脏硬度测量、ELF 评分等,这意味着通过这些 NIT 识别假阳性的可能性^[16],可能需要多种 NIT 组合以提高诊断和评估的效能,如何筛选和验证可靠性强、一致性好的 NIT 存在挑战;(4)采用 NIT 还存在新技术的成本、可及性等挑战。

1.2 代偿期肝硬化 MASH 受试者入选

对于代偿期肝硬化 MASH III 期临床试验,受试者筛选需要确保肝硬化病因是 MASH 以及存在肝硬化这两点。我国指导原则规定 MASH 肝硬化代偿期的患者,在肝组织病理学确诊 MASH 的基础上,还应有肝硬化的组织病理学证据。然而,仅根据组织学进行筛选可能会排除一部分潜在受试人群,有研究显示约 40% 的 NASH 肝硬化患者的肝活检可能未显示典型的组织学病变,如脂肪变性和肝细胞气球样变^[17]。2020 年,国际肝脏论坛发布临床试验中 MASH 肝硬化定义的共识^[18],详细定义了“明确”、“很可能”、“可能”为代偿期肝硬化 MASH 的情形,将 NIT 和代谢合并症在 MASH 诊断中的作用引入了相关定义,作为肝活检的补充。该论坛由各国学者、美国 and 欧洲肝脏研究协会、FDA 和欧盟药品管理局(EMA)、制药工业界和患者代表组成。共识中明确的 NASH 肝硬化情形包括:a. 当前肝脏活检显示肝硬化伴脂肪性肝炎;b. 患者既往活检显示脂肪性肝炎,根据临床病史或当前特征、影像学、NIT 或活检判断,目前有肝硬化;若当

前进行活检,脂肪变性或脂肪性肝炎的组织学证据可能已经消失。有至少一种并存或既往代谢合并症,以证实 MASH 为根本病因;c. 当前活检显示肝硬化伴脂肪变性,有至少 2 种并存或既往代谢合并症(包括肥胖和/或 2 型糖尿病)以证实 MASH 为根本病因。以上 a 定义的把握度最高,a、b、c 定义均需排除其他病因,共识初步建议代谢合并症持续时间至少为 5 年。查询 clinicaltrials 网站,Resmetirom 等药物的代偿期肝硬化国际多中心 III 期临床试验正在采用上述肝脏论坛标准,目前已完成入组^[19]。若新药临床试验入选标准中拟采用上述国际肝脏论坛共识的定义,应保证受试者符合“明确”为代偿期肝硬化 MASH 的情形。同时共识未推荐判断是否存在肝硬化的 NIT 具体阈值,因此方案中相关阈值的确定应有充分依据。

2 优化临床获益确证研究

MASH 药物研发无论是否采用替代终点,最终均需开展确证临床结局获益的研究。此类研究一般为长达 5 年或更长时间的安慰剂对照试验,其间存在诸多挑战,因此优化研究策略和设计对于提高药物研发效能具有重要意义。

通常情况下,无肝硬化和代偿期肝硬化两个人群需各自获得临床获益的确证性数据以支持相应适应症的完全批准。近期 FDA 接受一种新的研发策略^[10-11,20],当试验药物同时开发无肝硬化和肝硬化两个人群治疗用药时,若在无肝硬化患者中观察到组织学替代终点改善,且在疾病严重程度更高的肝硬化患者中确证了临床结局获益,则可以将临床获益外推至无肝硬化患者,从而支持两个人群治疗用药的完全批准。这种策略可能是基于疾病自然进程、严重程度以及整体数据的考虑,在申办方对试验药物有足够信心的前提下可提高整体研发效能。但应关注到,此种策略中并未提供无肝硬化患者的直接临床获益证据,鉴于试验药物在 F2-F4 纤维化各阶段的获益/风险特征不一定相同,收集无肝硬化患者的临床结局数据仍具有重要意义。并且此种策略也存在研发风险,如果在肝硬化患者中未获得临床结局获益的积极结果,则在无肝硬化患者中仅观察组织学替代终点将不足以支持该人群的完全批准,分别开展临床获益研究可为两个人群的完全批准提供更为稳妥的疗效安全性保证。因此如果采用该策略,推荐在无肝硬化患者中继续收集临床结局数据,至少直至肝硬化患者获得临床获益结果,基于充分考虑 ICH E6(R3)“符合目的”的原则,使临床试验既能保证获取足够数据,又能最大

限度保障受试者权益。

关于临床获益研究具体设计的优化也有一些新的讨论,包括增加临床结局复合终点的范畴等。相关讨论尚无共识,此类优化设计建议尽早与监管机构沟通。对于增加指导原则未推荐的其他终点事件,需要关注该事件是结局事件还是替代指标,如为替代指标需要考虑其是否具有指示临床结局的意义,例如替代指标“MELD 评分 ≥ 15 ”被指导原则推荐作为终点事件之一,是考虑到该指标代表了患者达到接受肝移植的标准,因为并非达到肝移植标准的所有受试者都有机会接受肝移植手术,在复合终点中加入该指标将会统计到所有达到肝移植事件标准的患者^[21]。另外,临床复合终点的评价方式可能选择至发生事件的时间(连续变量)或一定时间内发生事件受试者的比例(分类变量),设计时需要特别关注各组分评价时间和间隔对结果的影响,如死亡是连续观察的,而肝硬化是在计划的活检访视时观察的,合理安排研究的随访时间。

3 人工智能(artificial intelligence, AI)技术

AI 在药品生命周期中的潜在用途广泛。近年来, AI 在 MASH 领域中医学图像识别、无创检测和治疗决策等方面的开发和应用进展迅速,且在部分领域表现优异。

在肝脏组织病理学解读方面, AI 技术已开始临床试验中应用。2025 年 2 月, EMA 通过了首个基于 AI 的 MASH 临床试验工具“AIM - NASH”的资格认定^[22-24]。AIM - NASH 开发的目的是为了减少肝组织学检查在不同病理学家间的阅片误差,通过准确、一致地有效量化 MASH 组织学特征来支持肝活检的病理解释。AIM - NASH 是一种基于非酒精性脂肪性肝病活动性评分(NAFLD Activity Score, NAS)组分(脂肪变性、小叶炎症、气球样变)和肝纤维化分期确定疾病活动度的工具,可辅助单中心的病理学家,用于 MASH II、III 期临床试验患者的入组筛选和基于组织学的疗效评估(主要或次要终点)。需注意的是, AIM - NASH 是对病理学家阅片的补充,而不是替代。它的技术平台包括全切片图像扫描仪 Aperio AT2、AISight 临床试验平台以及符合欧盟数据保护法规的信息安全管理系统。开发过程包括模型开发、多种方式的验证包括临床验证等,采用来自于 9 个大型临床试验中 59 名病理学家评估的 5 000 多份肝活检、10 万多条注释进行机器学习模型训练。临床验证结果显示,与病理学家阅片相比,它在小叶炎症和气球样变方面上更优,在脂肪变性和

纤维化分期方面达到非劣效。由一名病理学家确认的 AIM - NASH 结果可以准确的评估 MASH 疾病活动度,比目前临床试验中依赖 3 名独立病理学家达成的共识变异度更小。另外,通过多个案例临床试验的回顾性分析发现,使用 AIM - NASH 后部分试验结果发生变化,例如更清晰的显示剂量效应曲线,或是某些指标的应答率降低,未发现引入系统性偏倚的风险。目前该工具的资格认定针对当前的“锁定”状态,意味着机器学习模型不能被修改或替换, EMA 高度鼓励后续优化模型,如有重大变更可能需要对该工具进行重新认定,同时也必须记录微小变更,在药品申报上市时将工具变更情况一并递交至监管机构。

AI 在 MASH 适应症方面的其他应用也显示出较大潜力,但均尚处于研究阶段。在肝脏成像方面,可使用 AI 以提升诊断准确性,如采用卷积神经网络或深度学习模型,提高超声对肝脂肪变性诊断准确性,提高磁共振对肝脂肪变性、肝纤维化分期、肝硬化等的诊断准确性,以及辅助生成影像报告等。以 AI 优化磁共振肝纤维化分期诊断为例,可通过影像组学、深度学习挖掘微结构特征,融合临床及血清学指标建模,提升各分期诊断精准度与标准化程度,减少人工判读误差。在无创检测方面,通过 AI 优化检测结果解读,协助临床医生预测 MASH、检测肝硬化、区分不同肝脏疾病等。在疾病预测方面,使用 AI 预测肝硬化、肝细胞癌结局等^[25-26]。

AI 技术能够处理大量复杂数据,有望在 MASH 临床研发中有更多应用,提高药物研发效能。目前 MASH 领域大多数算法仍处于早期阶段,我们在拥抱新技术的同时,也应关注到在临床研发中使用 AI 技术存在的挑战。FDA 在 2025 年 1 月发布的《使用人工智能支持药品和生物制品监管决策的注意事项:行业和其他利益相关方指南》草案^[27]中指出, AI 使用带来的一些独特挑战:(1)用于训练 AI 模型的数据集在质量、规模和代表性方面的差异,可能会引入偏差,并引发对 AI 驱动结果可靠性的质疑;(2)由于支撑这些模型的计算和统计方法复杂,在理解 AI 模型如何开发和如何得出结论方面可能具有难度,因此需要方法的透明度;(3)已部署模型输出准确性的不确定性可能难以解读、解释或量化;(4)当引入新的数据输入且这些输入与模型训练所使用的数据不同时,模型的性能可能会随时间推移或在不同的部署环境中发生变化,这就需要对这些模型进行生命周期维护。除以上挑战外, EMA 在 2024 年 9 月发布的《人工智能在药品

生命周期中应用的反思文件》^[28]中还提到, AI 需要满足法律、法规和伦理原则, 强化数据管理和隐私保护等。为了规范 AI 技术在药品监管中的开发应用, FDA、EMA 等监管机构近期陆续出台了相关政策和指导性文件, 并建立了沟通交流机制等^[29]。我国的 AI 技术发展处于世界前列, AI 应用受到国家高度重视, 在药品监管领域的相关规范性文件有待完善^[30-31]。在 MASH 临床研发的背景下, 鼓励将影响药物研发效能的关键问题转化为 AI 的具体应用场景, 在此过程中, 相关方应积极与监管机构展开交流, 及时、充分地沟通研究思路、进展及可能存在的问题, 同时把风险防范放在重要位置, 在确保安全、合规的基础上, 深入研究 AI 在这些场景中的应用, 合理运用 AI 技术, 助力药物研发。

4 展望

近年来, 不断涌现的新方法、新技术为 MASH 药物研发带来诸多新的可能性和探讨, 部分已通过验证并投入使用, 如 AI 辅助阅片工具可切实提高病理阅片的效率和准确性, 各国监管机构均对新方法的开发和应用持鼓励态度。在对这些新方法提高药物研发效率抱有期待的同时, 也需正视它们目前存在的不足和挑战。对于新方法在 MASH 药物研发过程中的开发、筛选和使用, 有待监管机构进一步与学界、工业界共同讨论形成相关共识, 建立临床评价技术标准, 科学推进 MASH 新药高效、高质量研发。

参考文献:

- [1] 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 (04): 494—510.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心. 2019 - 12 - 17 [2025 - 09 - 24]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfo?page?zdzyIdCODE=d063e4593382d93532f1c72bde9ab676>.
- [3] FDA. Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis with Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment (Draft) [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2018 - 12 - 04 [2025 - 09 - 24]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/noncirrhotic-nonalcoholic-steatohepatitis-liver-fibrosis-developing-drugs-treatment>.
- [4] EMA/CHMP. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for chronic non - infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH) DRAFT [EB/OL]. London (UK): EMA. 2018 - 11 - 15 [2025 - 09 - 24]. <https://www.ema.europa.eu/en/draft-reflection-paper-regulatory-requirements-development-medicinal-products-chronic-non-infectious-liver-diseases-pbc-psc-nash>.
- [5] HARRISON SA, ALLEN AM, DUBOURG J, et al. Challenges and opportunities in NASH drug development [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (3): 562—573.
- [6] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines on non - invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update [J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (3): 659—689.
- [7] ESLAM MOHAMMED, FAN JIAN - GAO, YU MING - LUNG, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction - associated fatty liver disease [J]. *Hepatology International*, 2025, 19 (2): 261—301.
- [8] RINELLA ME, NEUSCHWANDER - TETRI BA, SIDDIQUI MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2023, 77 (5): 1797—1835.
- [9] WATTACHERIL J J, ABDELMALEK M F, LIM J K, et al. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165 (4): 1080—1088.
- [10] FDA. Use of Biomarkers for Diagnosing and Assessing Treatment Response in Noncirrhotic NASH Trials [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2023 - 11 - 01 [2025 - 09 - 24]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/use-biomarkers-diagnosing-and-assessing-treatment-response-noncirrhotic-nash-trials-09182023>.
- [11] ANANIA F A, HAGER R, HIGGINS K, et al. Non - invasive tests: Establishing efficacy for metabolic dysfunction - associated steatohepatitis beyond the biopsy - Current perspectives from the Division of Hepatology and Nutrition, US Food and Drug Administration [J]. *Hepatology*, 2025.
- [12] FDA. FDA accepts proposal for reasonably likely surrogate endpoint for 'MASH' all - cause mortality or liver - related events [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2025 - 08 - 27 [2025 - 09 - 24]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-accepts-proposal-reasonably-likely-surrogate-endpoint-mash-all-cause-mortality-or-liver-related>.
- [13] 孙成林, 孙亚朦, 陈姝延, 等. 非酒精性脂肪性肝病无创评估的应用与前景 [J]. *肝脏*, 2023, 28 (08): 889—891.
- [14] ABDELHAMEED F, KITE C, LAGOJDA L, et al. Non - invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction - associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD [J]. *Curr Obes Rep*, 2024, 13 (3): 510—531.
- [15] CHANDRA KUMAR CV, SKANTHA R, CHAN WK. Non - invasive assessment of metabolic dysfunction - associated fatty liver disease [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022, 13: 20420188221139614.
- [16] 曾静, 范建高. MASLD 管理中无创检测替代肝活检添新证据: 突破还是挑战? [J]. *肝脏*, 2024, 29 (05): 491—493.
- [17] YOUNOSSI Z, STEPANOVA M, SANYAL AJ, et al. The conundrum

- of cryptogenic cirrhosis: Adverse outcomes without treatment options [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6):1365—1370.
- [18] NOUREDDIN M, CHAN JL, BARRADAS K, *et al*. Attribution of Nonalcoholic Steatohepatitis as an Etiology of Cirrhosis for Clinical Trials Eligibility: Recommendations From the Multi-stakeholder Liver Forum [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2):422—427.
- [19] Medinine U. S. National Library of A Phase 3 Study to Evaluate the Effect of Resmetirom on Clinical Outcomes in Patients With Well-compensated NASH Cirrhosis (MAESTRO-NASH-OUTCOMES) [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2022-08-26 [2025-09-24]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05500222?intr=Resmetirom&aggFilters=phase;3&rank=1>.
- [20] FDA. Regulatory Perspectives for Development of Drugs for Treatment of NASH [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2021-03-30 [2025-09-24]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/regulatory-perspectives-development-drugs-treatment-nash-01292021#event-information>.
- [21] 陈颖, 鲁爽, 徐小文, 等. 《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验原则(试行)》要点解读 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(03):379—384.
- [22] EMA. Qualification opinion for artificial intelligence-based measurement of non-alcoholic steatohepatitis histology in liver biopsies to determine disease activity in NASH/MASH clinical trials [EB/OL]. London (UK): EMA. 2025-04-24 [2025-09-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/qualification-opinion-artificial-intelligence-based-measurement-non-alcoholic-steatohepatitis-histology-liver-biopsies-determine-disease-activity-nash-mash-clinical-trials_en.pdf.
- [23] IYER JS, JUYAL D, LE Q, *et al*. AI-based automation of enrollment criteria and endpoint assessment in clinical trials in liver diseases [J]. *Nat Med*, 2024, 30(10):2914—2923.
- [24] PULASKI H, HARRISON SA, MEHTA SS, *et al*. Clinical validation of an AI-based pathology tool for scoring of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Nat Med*, 2025, 31(1):315—322.
- [25] SCHATTENBERG JM, CHALASANI N, ALKHOURI N. Artificial Intelligence Applications in Hepatology [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8):2015—2025.
- [26] ZHANG L, MAO Y. Artificial Intelligence in NAFLD: Will Liver Biopsy Still Be Necessary in the Future? [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 11(1):117.
- [27] FDA. Considerations for the Use of Artificial Intelligence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products: Draft Guidance for Industry and Other Interested Parties [EB/OL]. Maryland (USA): FDA. 2025-01-06 [2025-09-24]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-artificial-intelligence-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological>.
- [28] EMA. Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle [EB/OL]. London (UK): EMA. 2024-09-09 [2025-09-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle_en.pdf.
- [29] 谢金平, 张鼎衡, 陈怡, 等. 欧美人工智能在制药领域应用的监管政策研究及对我国的启示 [J]. 中国食品药品监管, 2025, (03):14—21.
- [30] 国务院. 国务院关于印发新一代人工智能发展规划的通知 [EB/OL]. 北京: 国务院. 2017-07-08 [2025-09-24]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5216427.htm.
- [31] 熊玮仪, 鲁爽, 王涛. 人工智能在医药产业及药品监管中的应用与思考 [J]. 中国食品药品监管, 2024, (05):26—33.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-12-09)