

治疗非酒精性脂肪性肝炎药物研究进展

刘玉嫣¹, 朱邗枝², 贾步云¹, 陈光亮¹

(1 安徽中医药大学中西医结合学院, 合肥 230012; 2 安徽医科大学临床医学院, 合肥 230031)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)全球患病率约为3%~5%,生活方式干预是防治NASH的主要方法,减肥药奥利司他、抗氧化剂维生素E、胰岛素增敏剂吡格列酮等对NASH具有一定的治疗作用。近年来,针对不同机制开发的治疗NASH药物已经进入不同阶段的临床试验,如过氧化物酶体增殖激活受体 α 和 δ 的双重激动剂lanifibranor、胰高血糖素样肽-1受体激动剂利拉鲁肽、乙酰辅酶A羧化酶抑制剂firsocostat、甲状腺激素受体激动剂resmetirom、硬脂酰辅酶A去饱和酶-1抑制剂aramchol、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂dapagliflozin、成纤维细胞生长因子-21类似物efruxifermin、法尼醇X受体激动剂奥贝胆酸等。本文就NASH的治疗现状以及新药的临床研究做了系统性的总结。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝炎; 药物治疗; 研究进展; 作用机制; 临床试验

[中图分类号] R975 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2044-07

Progress in research on drugs for treatment of nonalcoholic steatohepatitis

LIU Yu-yan¹, ZHU Han-zhi², JIA Bu-yun¹, CHEN Guang-liang¹

(1 College of Integrated Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2 Clinical Medical College, Anhui Medical University, Hefei 230031, China)

[Abstract] Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) has a global prevalence of about 3%~5%, and lifestyle interventions are the main prevention and treatment methods of NASH. The diet pill orlistat, antioxidant vitamin E, and insulin sensitizer pioglitazone have certain therapeutic effects on NASH. In recent years, many therapeutic drugs for NASH of different mechanisms have entered clinical trials at different stages, such as the double agonist lanifibranor of peroxisome proliferator activated receptor α/δ , glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, acetyl CoA carboxylase inhibitor firsocostat, thyroid hormone receptor agonist resmetirom, stearyl-CoA desaturase-1 inhibitor aramchol, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin, fibroblast growth factor-21 analogue efruxifermin, Fani-X receptor agonist obeticholic acid, etc. In this paper, the current status of NASH treatment and clinical research of new drugs are systematically summarized.

[Key words] nonalcoholic steatohepatitis; medical treatment; research progress; mechanism of action; clinical trials

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2018ZX09739-010)

[作者简介] 刘玉嫣,女,硕士研究生,主要从事药物防治代谢性疾病研究。联系电话:(0551)68129165,E-mail:liuyuyan2019@stu.ahtcm.edu.cn。

[通讯作者] 陈光亮,男,博士生导师,教授,主要从事药物防治代谢性疾病研究。联系电话:(0551)68129165,E-mail:chguangl@163.com。

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)病情进展的关键阶段,以5%以上的肝细胞脂肪变、小叶内炎症、肝细胞气球样变和纤维化为特征^[1]。肝活检是诊断NASH的金标准^[1]。NASH与肥胖、血脂异常、2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)、胰岛素抵抗(insu-

lin resistance, IR)、代谢综合征等密切相关^[2]。目前尚无有效的治疗药物,生活方式的干预是 NASH 的主要防治方法,当体重减轻 7%~10% 时对 NASH 的治疗有效^[2]。在指南中推荐使用的药物有维生素 E、吡格列酮等,但这些药物的有效性和安全性存

在争议^[3-4]。新药的研究主要针对 NASH 的不同发病机制,如调节糖脂代谢、调节胆汁酸代谢、减轻炎症、抑制氧化应激和凋亡等(见表 1)。本文就 NASH 的治疗现状以及新药的临床研究进行系统性总结。

表 1 部分临床试验的 NASH 治疗药物

药物	主要靶点	临床进展	临床阶段	主要研究人群	首要研究终点	NCT
orlistat	减肥药	completed	Ⅳ期临床	NASH,代偿性肝病	体重减轻;纤维化改善	NCT00160407
vitamin E	抗氧化剂	completed	Ⅳ期临床	NASH	NASH 缓解	NCT04977661
pioglitazone	PPAR γ 受体激动剂	completed	Ⅳ期临床	NASH,T2DM	肝脏组织学特征改善	NCT00227110
lanifibranor	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 激动剂	recruiting	Ⅲ期临床	NASH 伴纤维化(F2 或 F3)	NASH 缓解且纤维化改善	NCT04849728
		completed	Ⅱ期临床	NASH	NASH 缓解;纤维化无恶化	NCT03008070 ^[17]
saroglitazar	PPAR α/γ 激动剂	completed	Ⅱ期临床	NAFLD,NASH	肝脏脂肪含量降低;肝纤维化改善	NCT03061721 ^[18]
利拉鲁肽	GLP-1 受体激动剂	completed	Ⅱ期临床	NASH,NAS \geq 3	肝脏组织学特征改善	NCT01237119
semaglutide	GLP-1 受体激动剂	recruiting	Ⅲ期临床	NASH	纤维化至少改善 1 期;肝炎无恶化	NCT04822181
		completed	Ⅱ期临床	肝胆疾病,NASH	NASH 缓解;无纤维化恶化	NCT02970942 ^[20]
dulaglutide	GLP-1 受体激动剂	not yet recruiting	Ⅳ期临床	T2DM,NASH	NASH 改善;纤维化无恶化	NCT03648554
		completed	not applicable	NAFLD,T2DM	肝脏脂肪含量降低	NCT03590626 ^[21]
tirzepatide	GIP/GLP-1 受体激动剂	recruiting	Ⅱ期临床	NASH	NASH 改善;纤维化无恶化	NCT04166773
PF-05221304	ACC 抑制剂	recruiting	Ⅱ期临床	NASH 伴纤维化(F2 或 F3)	NASH 改善;纤维化无恶化或改善	NCT04321031
resmetirom	THR- β 激动剂	recruiting	Ⅲ期临床	NASH 伴纤维化(F2 或 F3)	NASH 缓解	NCT03900429 ^[25]
aramchol	SCD1 抑制剂	recruiting	Ⅲ期临床	NASH 伴纤维化(F2 或 F3)、NAS \geq 4	纤维化改善且 NASH 无恶化; NASH 缓解且纤维化无恶化	NCT04104321
		completed	Ⅱ期临床	脂肪肝、NASH、肝纤维化	肝脏脂肪含量降低;NASH 缓解;纤维化无恶化	NCT02279524 ^[27]
阿托伐他汀	调脂药	not yet recruiting	Ⅱ期临床	NASH	NAS 评分改善;纤维化无恶化或改善	NCT04679376
dapagliflozin	SGLT2 抑制剂	recruiting	Ⅲ期临床	NASH	肝脏组织学特征改善	NCT03723252
pegbelfermin	FGF-21 类似物	completed	Ⅱ期临床	NASH	肝脏脂肪含量降低	NCT02413372 ^[34]
efruxifermin	FGF-21 类似物	completed	Ⅱ期临床	NASH	肝脏脂肪含量降低;NAS 评分至少降低 2 分	NCT03976401 ^[36]
OCA	FXR 激动剂	active, not recruiting	Ⅲ期临床	NASH 伴纤维化(F2 或 F3)	纤维化改善且 NASH 无恶化; NASH 缓解且纤维化无恶化	NCT02548351 ^[38]
cilofexor	FXR 激动剂	recruiting	Ⅱ期临床	NASH、肝硬化	NASH 无恶化且纤维化至少改善 1 期	NCT04971785
EDP-305	FXR 激动剂	recruiting	Ⅱ期临床	NASH,NAS \geq 4	纤维化至少改善 1 期且肝炎无恶化;肝炎消退无纤维化	NCT04378010
aldafermin	FGF-19 激动剂	completed	Ⅱ期临床	NASH	纤维化至少改善 1 期且 NASH 无恶化	NCT03912532 ^[42]

药物	主要靶点	临床进展	临床阶段	主要研究人群	首要研究终点	NCT
水飞蓟素	—	completed	II 期临床	无肝硬化的 NASH, NAS \geq 4	肝脏组织学特征改善且 NAS 评分至少降低 2 分	NCT00680407
小檗碱	—	unknown	IV 期临床	NASH	NAS 评分改善; NASH 组织学特征改善	NCT03198572

IV 临床研究是指已上市的药物进行 NASH 适应证的临床研究; NCT: 国家临床试验, national clinical trial; NAS: NAFLD 活动评分, nonalcoholic fatty liver disease activity score; GIP: 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽, glucose-dependent insulintropic polypeptide; THR- β : 甲状腺激素 β 受体, thyroid hormone receptor- β ; SCD1: 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1, stearoyl-CoA desaturase-1; OCA: 奥贝胆酸, obeticholic acid; PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体, peroxisome proliferator-activated receptors; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1, glucagon-like peptide-1; ACC: 乙酰辅酶 A 羧化酶, acetylcoenzyme A carboxylase; SCLT2: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2, sodium-glucose cotransporter 2; FGF-21: 成纤维细胞生长因子-21, fibroblast growth factor-21; FXR: 法尼醇 X 受体, farnesoid X receptor

1 奥利司他

减肥是改善 NASH 组织学特征的关键因素。奥利司他是一种口服肠道脂肪酶抑制剂, 具有减肥作用, 可减少食物脂肪的吸收, 阻止三酰甘油 (triglyceride, TG) 进入肝脏, 也可改善 IR 和肝脏的脂肪浸润。临床试验表明^[5], 奥利司他可以降低肝脏脂肪含量、改善脂肪变性, 在一定程度上延缓 NASH 的进展, 这种效果可能是体重减轻带来的。

2 维生素 E

氧化应激在 NASH 的疾病进展中起关键作用。维生素 E 是一种抗氧化剂, 可以抑制脂质过氧化和炎症细胞因子的分泌, 改善谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 及谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平、减轻肝脂肪变性和小叶炎症, 减缓 NASH 的进程^[6]。2020 年日本临床实践指南指出: 维生素 E 可以用来治疗 NASH^[7]。针对无糖尿病的 NASH 患者, 维生素 E 可以改善脂肪变性、肝脏炎症、气球样变, 但不能改善纤维化^[8]。针对伴 T2DM 的 NASH 患者, 维生素 E 可以改善脂肪变性, 缓解 NASH (维生素 E 33% vs 安慰剂 12%), 不能改善纤维化, 仅在联合吡格列酮治疗后炎症和气球样变有所改善^[9]。虽然维生素 E 是目前公认对 NASH 治疗有效的抗氧化剂, 但长期大剂量使用存在安全性担忧^[10]。

3 调节糖脂代谢的药物

3.1 PPAR 激动剂

吡格列酮是 PPAR γ 激动剂。在 NASH 和 T2DM 患者中, 可提高胰岛素敏感性、降低转氨酶水平、减轻脂肪变性、炎症和气球样变、改善 NASH^[11-12]。但其在临床上的广泛应用也存在一些问题, 如前列腺癌或胰腺癌风险增加、体重增加、体液潴留、女性骨折和心血管事件增加等^[13-14]。吡格列酮是 2 种立体异构 [R-吡格列酮 (PXL065) 和

S-吡格列酮] 的混合物, PXL065 保留了治疗 NASH 的疗效, 不会出现体重增加、水肿等不良反应^[15]。所以可适当降低吡格列酮的使用剂量或使用有较少不良反应的 PXL065 来减少不良反应的发生^[12]。

elafibranor 是 PPAR α 和 PPAR δ 的双重激动剂, 可以改善胰岛素敏感性、脂质代谢、葡萄糖稳态并减少炎症。临床试验表明, elafibranor 组与安慰剂组相比 NASH 缓解率更高 (19% vs 12%), 纤维化无恶化且肝纤维化分区减少, 肝酶、脂质和全身炎症显著降低^[16]。然而, 在 III 期临床试验 (NCT02704403) 中, NASH 缓解而无纤维恶化的比例同安慰剂相似 (19.2% vs 14.7%), 导致试验终止。

lanifibranor 可平衡激活 PPAR α 和 PPAR δ 及部分激活 PPAR γ , 可改善 NASH 患者的肝脂肪变性、炎症、纤维化, 使 NASH 得以改善^[17]。saroglitazar 可以改善 NASH 患者的组织学特征外, 还可以显著改善 ALT, IR 和动脉粥样硬化性血脂异常^[18]。

3.2 GLP-1 受体激动剂

利拉鲁肽是一种 GLP-1 受体激动剂, 用于治疗 T2DM 和肥胖症, 还可以减轻 NASH 患者的体重、改善肝脏脂肪变性、减缓纤维化进展、缓解 NASH^[19]。另一种 GLP-1 受体激动剂 semaglutide 治疗效果与前者相似, 对降低血糖和肥胖的效果更好, 但纤维化改善的患者比例并不显著高于安慰剂, 可能是由于没有足够的持续时间来明显改善纤维化阶段^[20]。dulaglutide 可以显著降低 NAFLD 患者肝脂肪含量, 降低 γ -谷氨酰基转移酶水平, 可以用于 T2DM 患者 NAFLD 的早期治疗^[21]。tirzepatide 是 GIP 和 GLP-1 双重受体激动剂, 与其他 GLP-1 受体激动剂一样, 它具有减轻体重、降低血糖的作用, 还可以降低 T2DM 患者 NASH 相关生物标志物 (肝细胞角蛋白 18) 和纤维化生物标记物 (Pro-C3) 的水平并升高脂联素水平^[22]。

3.3 ACC 抑制剂 ACC 是脂肪酸合成的主要调节器,可以增加新生脂肪的生成并抑制线粒体脂肪酸的氧化,从而导致脂肪变性。firsocostat (GS-0976) 是 ACC 直接抑制剂,可特异性减少肝脏新生脂肪的生成。在 Loomba 等^[23] 研究中,GS-0976 治疗组与安慰剂组相比,12 周后 NASH 患者肝脏脂肪变性得到改善,金属蛋白酶组织抑制因子、 γ -谷氨酰基转移酶、ALT 和 AST 水平显著降低。PF-05221304 是 ACC 的肝靶向抑制剂,可以剂量依赖性地抑制肝脏新生脂肪,随着剂量的增加,新生脂肪抑制可达到 90%,耐受性良好,但空腹/餐后血清 TG 水平会有所升高^[24]。

3.4 THR- β 激动剂 resmetirom (MGL-3196) 是一种肝脏导向、口服活性、选择性 THR- β 激动剂,通过增加肝脏脂肪代谢和降低脂肪毒性改善 NASH。Harrison 等^[25] 报道临床试验表明:MGL-3196 可以减少肝脏脂肪、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、TG 和肝纤维化,还可以改善肝脏脂肪分数和健康相关生命质量^[26]。

3.5 SCD1 抑制剂 SCD1 抑制剂可以减少脂肪酸的合成,导致肝脏中 TG 和脂肪酸的减少。aramchol 是胆汁酸和脂肪酸的结合物,通过抑制 SCD1 来降低肝脏脂肪变性。Ratziu 等^[27] 报道临床试验表明,aramchol 治疗组与安慰剂相比 NASH 缓解 (16.7% vs 5%)、纤维化改善 (29.5% vs 17.5%)、肝脏 TG 和肝酶水平下降,但降低肝脏脂肪的主要终点没有达到。一项评价 aramchol 安全性和有效性的 III 期临床试验正在进行中 (NCT04104321)。

3.6 他汀类药物 他汀类药物 (阿托伐他汀或瑞舒伐他汀) 可以改善 NAFLD/NASH,减少心血管疾病的发生,降低肝癌的风险且安全性可接受^[28-29]。瑞舒伐他汀可以有效地控制 FGF-19 类似物 NGM282 (aldafermin) 引起的相关胆固醇升高,两者联合应用可能是改善 NASH 患者心血管风险状况的合理策略^[30]。

3.7 SGLT2 抑制剂 SGLT2 可以重吸收约 90% 肾小球滤过的葡萄糖。SGLT2 抑制剂用于治疗 T2DM,抑制肾脏对葡萄糖的再吸收,降低血糖水平,还具有改善 NASH 的潜力,可以降低 NASH 患者的体重、血脂、血糖,改善 IR,有望成为治疗 NASH 的候选药物之一^[31]。dapagliflozin 是一种高效、选择性的 SGLT2 抑制剂,可降低 NASH 患者肝脏的脂肪含量、减轻体重、降低血糖、AST 和 ALT 等^[32]。另一种抑制剂 ipragliflozin 对患有糖尿病的 NASH 患者

有效,并且可以降低血糖和控制肥胖^[33]。

3.8 FGF-21 类似物 FGF-21 是糖脂代谢的重要调节因子,由肝脏产生,可调节血糖、改善 IR 和氧化应激,还可以降低脂肪变性、炎症和纤维化。pegbelfermin 是一种聚乙二醇化 FGF-21 类似物,可改善肥胖 T2DM 患者的代谢和肝纤维化。Sanyal 等^[34] 试验表明:皮下注射 pegbelfermin 可以显著降低肝脏脂肪分数、TG、肝转氨酶,升高脂联素水平,具有良好的耐受性。

LLF580 作为 FGF-21 类似物,可以降低 IR、肝脏脂肪 (52%)、血清 TG (54%)、总胆固醇、LDL-C,升高脂联素水平。这表明它可能对包括高 TG 血症和 NAFLD 在内的部分代谢紊乱有效^[35]。efruxifermin 可以模拟天然 FGF 的生物活性特征。Harrison 等^[36] 报道临床试验表明:所有剂量的 efruxifermin 治疗 12 周后肝脏脂肪分数降低 12% ~ 14%、ALT 水平随时间降低、血脂水平和 IR 得到改善、肝脏脂肪含量降低且伴随着肝脏应激反应显著降低。相关不良反应为胃肠道反应 (48%),主要为轻度或中度和暂时性。

4 调节胆汁酸代谢的药物

4.1 FXR 激动剂 FXR 可以通过促进细胞生长因子等调节因子的释放,对脂质、葡萄糖和免疫稳态发挥调节作用,还可以改善脂肪性肝炎和纤维化^[37]。OCA 作为 FXR 激动剂,可以改善胰岛素敏感性,抑制脂质的吸收和积累,显著改善 NASH 患者的纤维化。Younossi 等^[38] 研究表明,OCA 治疗组与安慰剂组相比纤维化得到改善 [18% (10 mg) 和 23% (25 mg) vs 12%],且 NASH 未恶化。服用 25 mg OCA 的患者中,纤维化没有恶化的比例显著增加。OCA 治疗呈剂量依赖性,与安慰剂组相比 ALT [26% (10 mg) 和 33% (25 mg) vs 6%] 及 AST (19% 和 24% vs 4%) 水平显著降低,而且 25 mg OCA 治疗的患者肝细胞气球样变和小叶炎症得到改善,但会产生瘙痒等不良反应,LDL-C 浓度也会增加,这可能是导致动脉粥样硬化的潜在风险,可以同时使用他汀类药物以逆转 LDL-C 的升高^[39]。cilofexor, EDP-305, MET409 等作为 FXR 激动剂,可以降低肝脏的脂肪变性和炎症,但也都会出现瘙痒等不良反应^[37]。

4.2 FGF-19 类似物 FGF-19 是胆汁酸代谢的主要调节剂,也是脂质和碳水化合物代谢的重要参与者^[40]。aldafermin 是一种 FGF-19 类似物,可以降低

NASH 患者的肝脏脂肪含量、改善肝脂肪变性和纤维化,缓解 NASH,调节胆汁酸合成和脂质稳态^[41]。一项持续 24 周的临床试验表明^[42]: aldafermin 可以使 NASH 纤维化改善且不恶化,不良事件大多为轻度或中度。

5 抑制炎症反应的药物

趋化因子受体抑制剂是治疗 NASH 引起纤维化的理想方法,具有抗炎和降低氧化应激的作用。研究发现:趋化因子受体 2/5 在 NASH 患者中高表达,通过激活炎症信号通路和免疫细胞浸润从而导致肝纤维化。cenicriviroc 在治疗 NASH 的 II 期临床试验中观察到纤维化的改善,而且也具有有良好的耐受性^[43]。基于这些数据,对于纤维化的患者进行了 III 期临床试验(NCT03028740),但试验结果显示药物缺乏疗效,所以被提前终止。

6 抑制细胞应激和凋亡的药物

凋亡信号调节激酶 1 是氧化应激以及内质网应激的关键激酶,在 NASH 的肝细胞损伤、炎症和纤维化中起关键作用。Loomba 等^[44]报道的一项 II 期临床试验表明:凋亡信号调节激酶 1 选择性抑制剂 selonsertib 可以减少 NASH 和 2~3 期肝纤维化患者的肝纤维化,但 III 期临床试验(NCT03053050)表明,selonsertib 对 NASH 所致的桥接性纤维化或代偿性肝硬化患者没有抗纤维化作用^[45],而导致试验终止。

7 中药

中药具有改善肝脏脂质代谢、炎症、减轻肝纤维化、调节肠道微生物群等作用,在改善肝功能、血脂和转归指标方面具有优势^[46]。常用的药物有水飞蓟素、白藜芦醇、姜黄素、小檗碱等^[47]。水飞蓟素对 NASH 患者具有肝保护作用,且耐受性好、不良反应发生率低^[48]。小檗碱对炎症性疾病和代谢性疾病有益,它可以促进胰岛素分泌,改善 IR、抑制脂肪生成、减少肝脏脂肪变性,是一种潜在的抗代谢疾病药物^[49]。目前一项名为小檗碱治疗 NASH 的疗效和安全性的临床试验正在进行中(NCT03198572)。

8 联合用药

鉴于 NASH 复杂的病理生理学机制,单靶点的 NASH 治疗药物常因有效性和安全性问题难以继续推进,联合用药可以提高疗效、减少不良反应^[50]。如 ACC 抑制剂 PF-05221304 单独应用会导致 TG 水平升高,当它与甘油二酯酰基转移酶 2 抑制剂 PF-06865571 联合应用时可以有效地抑制 ACC 抑制剂介导的 TG 的增加,同时降低肝脏脂肪变性和转氨

酶浓度^[51]。在桥接纤维化和肝硬化的患者中,cilofexor/firsocostat 耐受性良好,可改善 NASH,并可能具有抗纤维化作用,能够改善非侵入性指标。这种联合疗法为 NASH 晚期纤维化患者提供了长期治疗后纤维化消退的可能性,而且与 firsocostat 联合使用能够降低 cilofexor 的使用剂量,这将 FXR 激活剂的剂量依赖性并发症(例如瘙痒和低密度脂蛋白升高)降至最低^[52]。此外,semalugide, cilofexor 和 firsocostat 的组合在 NASH 中显示出比单独使用 semalugide 更大的益处^[53]。

9 总结与展望

NASH 发病率的不断升高以及尚未出现有效的治疗药物使得相关的药物研究有巨大的市场潜力。目前 NASH 的发病机制也未完全阐明,但随着研究的深入,新的药物不断涌现,主要从调节血糖、血脂、胆汁酸代谢、抑制炎症、减少氧化应激和凋亡等方面来治疗 NASH^[54]。由于 NASH 的发病机制复杂,存在多种并存的并发症,针对单一靶点或机制的药物不足以改善 NASH,可以进行多途径或多靶点治疗^[55-56],这样不仅可以提高组织学改善的程度,还可以减少不良反应。NASH 需要长时间连续服药,因此 NASH 的新药临床试验必须考虑长期使用的安全性和耐受性等问题。通过发病机制的深入研究和临床试验的不断进行,希望可以在 NASH 的药物治疗方面有所突破。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会肝病学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.
- [2] SHEKA AC, ADEYI O, THOMPSON J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. JAMA, 2020, 323(12): 1175-1183.
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Diabetologia, 2016, 59(6): 1121-1140.
- [4] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE JE, et al. 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(1): 328-357.
- [5] YE JZ, WU YQ, LI FX, et al. Effect of orlistat on liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease with obesity: assessment using magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12: 1756284819879047.
- [6] FOUADA A, ABDELAZIZ AE, HUSSEIN M, et al. A randomized

- controlled trial comparing the effects of Vitamin E, Ursodeoxycholic acid and Pentoxifylline on Egyptian non-alcoholic steatohepatitis patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (23): 7449 – 7459.
- [7] TOKUSHIGE K, IKEJIMA K, ONO M, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020 [J]. *Hepatol Res*, 2021, 51 (10): 1013 – 1025.
- [8] SANYAL AJ, CHALASANI N, KOWDLEY KV, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18): 1675 – 1685.
- [9] BRIL F, BIERNACKI DM, KALAVALAPALLI S, *et al.* Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1481 – 1488.
- [10] NAGASHIMADA M, OTA T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(4): 516 – 522.
- [11] HUANG JF, DAI CY, HUANG CF, *et al.* First-in-Asian double-blind randomized trial to assess the efficacy and safety of insulin sensitizer in nonalcoholic steatohepatitis patients [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5): 1136 – 1147.
- [12] DELLA PEPA G, RUSSO M, VITALE M, *et al.* Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA. IT randomised trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 178: 108984.
- [13] NDAKOTSU A, VIVEKANANDAN G. The role of thiazolidinediones in the amelioration of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25380.
- [14] CUSI K, ORSAK B, BRIL F, *et al.* Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(5): 305 – 315.
- [15] JACQUES V, BOLZE S, HALLAKOU-BOZEC S, *et al.* Deuterium-stabilized (R)-pioglitazone (PXL065) is responsible for pioglitazone efficacy in NASH yet exhibits little to No PPAR γ activity [J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(8): 1412 – 1425.
- [16] RATZIU V, HARRISON SA, FRANCQUE S, *et al.* Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and- δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1147 – 1159. e5.
- [17] FRANCQUE SM, BEDOSSA P, RATZIU V, *et al.* A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(17): 1547 – 1558.
- [18] GAWRIEH S, NOUREDDIN M, LOO N, *et al.* Saroglitazar, a PPAR- α/γ agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial [J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 1809 – 1824.
- [19] PATEL CHAVEZ C, CUSI K, KADIYALA S. The emerging role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of NAFLD [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): 29 – 38.
- [20] 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.
- [21] KUCHAY MS, KRISHAN S, MISHRA SK, *et al.* Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(11): 2434 – 2445.
- [22] HARTMAN ML, SANYAL AJ, LOOMBA R, *et al.* Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1352 – 1355.
- [23] LOOMBA R, KAYALI Z, NOUREDDIN M, *et al.* GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1463 – 1473. e6.
- [24] BERGMAN A, CARVAJAL-GONZALEZ S, TARABAR S, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a liver-targeting acetyl-CoA carboxylase inhibitor (PF-05221304): a three-part randomized phase 1 study [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(4): 514 – 526.
- [25] HARRISON SA, BASHIR M, MOUSSA SE, *et al.* Effects of resmetirom on noninvasive endpoints in a 36-week phase 2 active treatment extension study in patients with NASH [J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(4): 573 – 588.
- [26] YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, TAUB RA, *et al.* Hepatic fat reduction due to resmetirom in patients with nonalcoholic steatohepatitis is associated with improvement of quality of life [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(6): 1354 – 1361. e7.
- [27] RATZIU V, DE GUEVARA L, SAFADI R, *et al.* Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1825 – 1835.
- [28] DOUMAS M, IMPRIALOS K, DIMAKOPOULOU A, *et al.* The role of statins in the management of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(38): 4587 – 4592.
- [29] ZOU BY, ODDEN MC, NGUYEN MH. Statin use and reduced hepatocellular carcinoma risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(2): 435 – 444. e6.
- [30] RINELLA ME, TROTTER JF, ABDELMALEK MF, *et al.* Rosuvastatin improves the FGF19 analogue NGM282-associated lipid changes in patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 735 – 744.
- [31] MIRARCHI L, AMODEO S, CITARRELLA R, *et al.* SGLT2 inhibitors as the most promising influencers on the outcome of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3668.
- [32] HE K, LI JX, XI W, *et al.* Dapagliflozin for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 185: 109791.
- [33] TAKAHASHI H, KESSOKU T, KAWANAKA M, *et al.* Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(1): 120 – 132.
- [34] SANYAL A, CHARLES ED, NEUSCHWANDER-TETRI BA, *et al.* Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial [J]. *Lancet*, 2019, 392(10165): 2705 – 2717.
- [35] RADER DJ, MARATOS-FLIER E, NGUYEN A, *et al.* LLF580, an FGF21 analog, reduces triglycerides and hepatic fat in obese adults with modest hypertriglyceridemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): e57 – e70.
- [36] HARRISON SA, RUANE PJ, FREILICH BL, *et al.* Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(7): 1262 – 1271.
- [37] FIORUCCI S, BIAGIOLI M, SEPE V, *et al.* Bile acid modulators for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6): 623 – 632.
- [38] YOUNOSSI ZM, RATZIU V, LOOMBA R, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2184 – 2196.
- [39] SIDDIQUI MS, VAN NATTA ML, CONNELLY MA, *et al.* Impact of obeticholic acid on the lipoprotein profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 25 – 33.

- [40] SCIARRILLO CM, KEIRNS BH, KOEMEL NA, *et al.* Fibroblast Growth Factor 19: potential modulation of hepatic metabolism for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2021, 41(5): 894 – 904.
- [41] HARRISON SA, NEFF G, GUY CD, *et al.* Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 219 – 231. e1.
- [42] HARRISON SA, ABDELMALEK MF, NEFF G, *et al.* Aldafermin in patients with non-alcoholic steatohepatitis (ALPINE 2/3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(7): 603 – 616.
- [43] RATZIU V, SANYAL A, HARRISON SA, *et al.* Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 892 – 905.
- [44] LOOMBA R, LAWITZ E, MANTRY PS, *et al.* The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 549 – 559.
- [45] HARRISON SA, WONG VWS, OKANOUE T, *et al.* Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: results from randomized phase III STELLAR trials[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 26 – 39.
- [46] CHEN MT, XIE Y, GONG SL, *et al.* Traditional Chinese medicine in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105849.
- [47] CICERO A, COLLETTI A, BELLENTANI S. Nutraceutical approach to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): the available clinical evidence[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1153.
- [48] GILLESSEN A, SCHMIDT HH. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4): 1279 – 1301.
- [49] XU XM, YI H, WU JS, *et al.* Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: both pharmacological data and clinical evidence[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 133: 110984.
- [50] DUFOUR JF, CAUSSY C, LOOMBA R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges[J]. *Gut*, 2020, 69(10): 1877 – 1884.
- [51] CALLE RA, AMIN NB, CARVAJAL-GONZALEZ S, *et al.* ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials [J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1836 – 1848.
- [52] LOOMBA R, NOUREDDIN M, KOWDLEY KV, *et al.* Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 625 – 643.
- [53] ALKHOURI N, HERRING R, KABLER H, *et al.* Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, open-label phase II trial [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 607 – 618.
- [54] 黄樱硕, 魏巍, 佟小非, 等. 非酒精性脂肪性肝炎新药临床试验方案的系统评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 798 – 804.
- [55] 宋艺佳, 刘鸣昊, 赵文霞. 细胞焦亡与非酒精性脂肪性肝炎“痰湿瘀”病机的微观联系与治疗[J]. 世界中医药, 2023: 1 – 4.
- [56] 孙懿, 黄鑫宇, 屈雅琴, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨石榴皮对非酒精性脂肪性肝炎的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(17): 2384 – 2392.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-04-20