

非酒精性脂肪性肝病的靶点发现与药物研发进展

孙召琿¹, 杨臻峥², 郑晓南^{1,2}

(1 中国药科大学理学院, 南京 210009; 2 中国药科大学《药学进展》编辑部, 南京 210009)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种常见的慢性代谢性疾病, 其主要特征为肝脏脂肪堆积。NAFLD 的发生和发展与多种代谢异常相关, 包括肥胖、糖尿病和高血脂等。由于其在全球范围内的高发病率和危险性, NAFLD 已成为公共卫生领域的一个重要问题。然而到目前为止, NAFLD 的治疗方法非常有限, 至今欧美和我国均无相关药物获批上市, 且近年来新药临床试验并不顺利。本文综述了 NAFLD 治疗靶点、新药临床研究进展及治疗新途径, 此外总结了 NASH 临床试验高失败率的原因并提出了相应解决方案, 旨在为新药研发提供思路与参考。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 临床试验; 治疗策略; 新靶点

[中图分类号] R975.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2394-09

Progress in target discovery and drug development for non-alcohol fatty liver disease

SUN Zhao-hui¹, YANG Zhen-zheng², ZHENG Xiao-nan^{1,2}

(1 School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2 Editorial Office of Progress in Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic metabolic disease characterized by the accumulation of fat in the liver. The onset and progression of NAFLD are associated with a variety of metabolic abnormalities, including obesity, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. Due to its high prevalence and risk worldwide, NAFLD has become an important issue in public health. However, to date, treatments for NAFLD are very limited, with no relevant drugs approved for marketing in Europe, America, or China and clinical trials of new drugs have gained no progress in recent years. This paper reviews the therapeutic targets, clinical research progress of new drugs, and new treatment strategies for NAFLD, in addition to summarizing the reasons for the high failure rate of NASH clinical trials and proposing corresponding solutions, aiming at providing ideas and reference for new drug development.

[Key words] non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; clinical trials; treatment strategies; new targets

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcohol fatty liver disease, NAFLD) 是指肝脏在没有其他明确原因 (如饮

酒) 的情况下, 出现了大量脂肪堆积的疾病。其主要病理特征为肝脏中出现大泡性脂肪病变。如果患者肝脏中脂肪蓄积并有炎症, 则被称为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。NASH 可能会导致进行性纤维化并发展成肝硬化, 但不是所有 NAFLD 患者都会发展成 NASH 和肝硬化^[1]。

数据显示, NAFLD 的患病率约为 30%, 主要分布

[作者简介] 孙召琿, 男, 硕士研究生, 主要从事医药信息分析工作。
E-mail: 987432414@163.com。

[通讯作者] 杨臻峥, 男, 副编审, 主要从事编辑工作及国内外药理学信息研究。联系电话: (025) 83271227, E-mail: yxjz03@163.com。郑晓南, 女, 编审, 主要从事医药产业政策和科技期刊研究。联系电话: (025) 83271568, E-mail: xiaonanzheng@163.com。

在亚太、中东和南美洲地区。而 NASH 的患病率相对较低,NAFLD 患者中约有 16% 会进展为 NASH^[2]。NASH 的概念最早由 Ludwig 等于 1980 年提出;1986 年 Schaffner 等提出了 NAFLD 的概念。NASH 首先被定义为无过量饮酒等肝损伤因素的个体所发生的酒精样脂肪性肝炎。在随后的研究中,NASH 被发现与肥胖、代谢综合征、高胆固醇等因素有关,并且可能进展为肝硬化和肝癌等严重疾病。随着对 NASH 认识的不断深入,这种疾病逐渐引起了医学界和公众的重视。2022 年 2 月代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 被认可并用以替代 NAFLD,这是一种更准确的描述肝脏疾病的术语,同时也可以纳入更广泛的患者人群^[3]。为了便于理解及按照习惯,本文仍然使用旧的名称。

目前,NAFLD 尚无任何获得权威机构批准上市的治疗药物,但 NAFLD 患者的数量庞大,存在重大的、未被满足的临床需求。本文对 NAFLD 靶点、相关新药的 III 期临床试验进展情况以及开发中的新兴治疗方法进行综述,并总结了 NAFLD 新药临床试验成功率低的可能原因,展望了未来药物研发方向。

1 驱动 NAFLD 发展的信号通路和相关治疗靶点

目前研究表明,NAFLD 发病机制和发展是一个复杂的过程。1998 年提出的“二次打击”学说解释了部分 NAFLD 的发病机制^[4],其第 1 次打击为肝脏脂质沉积和胰岛素抵抗、第 2 次打击为氧化应激。而近年来的研究表明,“多重平行打击”学说可以更好地解释 NAFLD 的发病机制,其核心思想是 NAFLD 发病过程中,多重打击同时发挥作用,包括胰岛素抵抗、脂毒性、炎症级联反应、肠道屏障破坏、肠-肝轴失衡和脂肪组织与肝脏炎症因子的交互作用等,这些多重因素相互作用导致 NAFLD 的发生。例如:代谢应激导致肝细胞脂质堆积和炎症的发生,主要是氧化应激和细胞功能障碍的双重作用导致^[5];脂毒性被认为导致肝细胞线粒体功能受损、三羧酸循环代谢障碍、琥珀酸积蓄和肝纤维化^[6];而减少脂肪堆积、减轻脂毒性、改善胰岛素敏感性和改善代谢状态则可能改善 NAFLD 的病情,并且停止或逆转纤维化进展^[7]。

NAFLD 的进展通常经历以下几个阶段:非酒精性脂肪肝(non-alcohol fatty liver, NAFL)、NASH、肝纤维化、肝硬化,并且有发展成肝癌的可能性。在 NAFL 阶段,肝细胞内会出现脂肪沉积,但没有明显

的炎症和细胞损伤;而在 NASH 阶段,脂肪变性会导致肝细胞气球样变以及小叶炎症,并伴随不同程度的纤维化。为了确诊 NASH,需要进行肝活检^[8]。之后的肝纤维化阶段,肝脏的纤维化程度逐渐加重,但此阶段的纤维化程度还不足以符合肝硬化的诊断标准;在肝硬化阶段,肝脏组织已经发生了严重的纤维化,肝脏结构和功能严重受损,可能会出现门静脉高压、腹水和肝昏迷等严重并发症^[9-10]。

目前,针对 NAFLD 的治疗方法还比较有限,主要包括生活方式干预和药物治疗^[11]。在 NAFLD 的早期阶段,生活方式干预是首选的治疗方法。适当的饮食、运动、减轻体重、控制血糖和避免过度饮酒等方法可以有效地降低 NAFLD 的发病率和病情的严重程度^[12]。一般的临床干预和治疗包括以下方法:饮食调整、运动、减轻体重、控制血糖和避免过度饮酒^[13-14]。

值得注意的是,虽然饮食和运动等生活方式因素可以在早期阶段帮助减轻症状和控制疾病进展,但当 NAFLD 发展到 NASH 时,需要采用更加综合和有效的治疗方法,因此药物治疗主要针对的是 NASH 阶段的患者。

目前在研药物大多靶向于代谢异常、脂毒性、代谢应激、炎症反应、坏死性凋亡、纤维化等途径^[15-16]。且药物并非只是对单一途径产生作用。

改善代谢异常的靶点有:乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1(stearoyl CoA desaturase-1, SCD-1)和脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN),针对这些靶点的药物可以通过特异性抑制脂肪酸合成途径中的酶起到抑制 NASH 进展的作用^[17];成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor-19, FGF-19)为一种胃肠道激素,可调节胆汁酸合成、葡萄糖代谢和肝脏脂肪酸氧化^[18];法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)是胆汁酸的核受体,其激动剂主要维持胆固醇的代谢稳态^[19];胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体,其激动剂可以增强胰岛素的产生和释放,是葡萄糖稳态中功能的关键调节剂,还能通过抑制脂毒性和代谢应激的作用来缓解 NASH^[20-21]。

与抑制脂毒性、代谢应激途径相关的靶点如下:肝甲状腺激素受体 β (thyroid hormone receptor- β , THR- β)与全身降脂、胆汁酸合成增加和脂肪氧化有关,THR- β 激动剂可降低肝脂肪变性和循环脂质,并缓解 NASH^[22];过氧化物酶体增殖受体(per-

oxisome proliferator-activated receptor, PPAR), 包括 PPAR- α , PPAR- γ 和 PPAR- β/δ 这 3 种亚型。其在脂肪生成、脂质储存、葡萄糖代谢中起着至关重要的作用, 并且可促进脂肪酸代谢和抑制巨噬细胞介导的炎症^[23-24]; 肝脏 X 受体 α (liver X receptor- α , LXR- α) 在调节脂肪酸、胆固醇和葡萄糖代谢以及控制炎症方面有重要作用^[25]。

具有抗纤维化作用的药物主要包括成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21) 类似物和半乳糖凝集素 3 蛋白 (galectin-3, Gal-3) 抑制剂。FGF-21 是一种应激诱导激素, 在调节能量平衡和葡萄糖和脂质稳态方面发挥重要作用。研究表

明, 施用 FGF-21 对一系列肥胖相关代谢并发症有益, 其通过减少肝脏脂肪和炎症、逆转纤维化和增加胰岛素敏感性来缓解 NASH^[26]。Gal-3 是一种 β -半乳糖苷结合蛋白, 与肝脏的慢性炎症和纤维化有关^[27]。

针对炎症和细胞凋亡途径的靶点包括 C-C 趋化因子受体 2 型 (C-C chemokine receptor-2, CCR-2) 和 CCR-5、细胞凋亡信号调节激酶-1 (apoptosis signal-regulating kinase-1, ASK-1) 和泛半胱天冬酶等^[28-30]。

基于 NASH 发生与发展的治疗机制及相关靶点的药物见图 1。

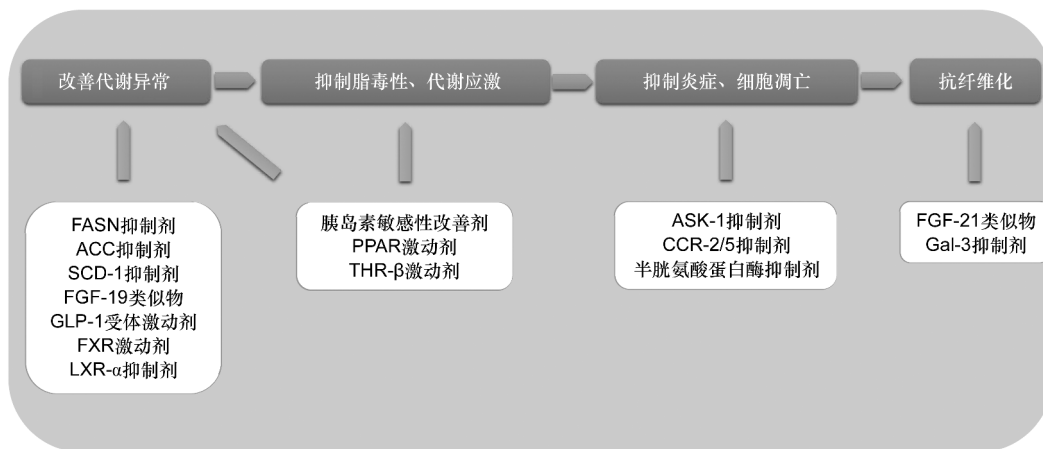


图 1 NASH 主要治疗机制及相关药物

此外, 靶向线粒体功能障碍、靶向细胞外囊泡以及靶向肠道菌群-肝脏轴等也有望成为 NASH 的新兴治疗方向^[31]。

2 NASH 治疗药物最新研究进展

近年来, 全球在 NASH 药物领域的研发投入显著增加, 然而这些药物在过去几年的临床试验中

未能取得成功。近期, 有一些研发机构公布了其 NASH 管线最新临床研究成果, 同时也有一些针对新靶点的药物开启了临床试验。本文将着重对临床试验近期有最新积极进展的新药进行介绍。表 1 重点介绍了处于 III 期临床研究阶段的 NASH 药物。

表 1 处于 III 期临床研究阶段的 NASH 药物

药品名称	研发机构	靶点	作用机制	临床试验阶段	Clinical Trials 登记号
奥贝胆酸 (obeticholic acid)	日本住友制药公司; Intercept Pharmaceuticals	FXR	FXR 激动剂, 调节胆汁酸的合成、转运和代谢, 改善胰岛素抵抗, 降低血液中三酰甘油水平 ^[32]	III 期临床结束 (申请上市)	NCT03439254
aramchol	Galmed Pharmaceuticals Ltd	SCD-1	SCD-1 抑制剂, 抑制脂肪合成, 降低肝脏脂肪含量 ^[33]	III 期临床 (达到终点)	NCT04104321
奥替普拉 (oltipraz)	PharmaKing	LXR- α	通过抑制 LXR- α 的活性而具有抗脂肪变性作用 ^[34]	III 期临床结束	NCT04142749

药品名称	研发机构	靶点	作用机制	临床试验阶段	Clinical Trials 登记号
司美格鲁肽 (semaglutide)	Novo Nordisk	GLP-1	促进脂肪代谢、抑制炎症反应、改善肝纤维化、促进胰岛素分泌和胰岛素敏感性 ^[21,35]	Ⅲ期临床	NCT04822181
resmetirom	Roche; Madrigal Pharmaceuticals; Via Pharmaceuticals	THR- β	通过选择性激活甲状腺素受体控制脂质代谢,影响血清胆固醇和三酰甘油水平,进而减少肝脏脂肪堆积 ^[36]	Ⅲ期临床(达到终点)	NCT03900429
赛格列扎 (saroglitazar)	Zydus Lifesciences	PPAR- α/γ	PPAR- α/γ 激动剂,促进脂肪酸氧化、提高胰岛素敏感性、具有抗炎作用 ^[37]	Ⅲ期临床(印度批准上市)	NCT05133336
拉尼兰诺 (lanifibranor)	正大天晴公司; Inventiva	PPAR- $\alpha/\beta/\gamma$	PPAR- $\alpha/\beta/\gamma$ 激动剂,可调节脂质代谢、抗炎作用、改善胰岛素抵抗和纤维化途径 ^[38]	Ⅲ期临床	NCT04849728
azemigitazone (MSDC-0602K)	Cirius Therapeutics; Metabolic Solutions Development	PPAR- γ	PPAR- γ 激动剂,促进脂肪代谢、增加胰岛素的敏感性 ^[39]	Ⅲ期临床	NCT03970031
belapectin	Galectin Therapeutics, Inc.	Gal-3	半乳糖凝集素抑制剂,抑制纤维化、减少肝脏炎症反应 ^[40]	Ⅲ期临床	NCT04365868
达格列净 (dapagliflozin)	南方医科大学	SGLT-2	调节肝脏炎症和氧化应激、调控肾脏通透性、促进尿糖排泄 ^[41]	Ⅲ期临床	NCT03723252

2.1 改善代谢异常的药物

代谢异常是导致 NASH 发生的重要因素。针对代谢异常的治疗途径主要包括调节肝细胞脂肪酸氧化、脂质合成和胆汁酸合成等。下文整理了针对代谢异常药物的最新临床研究结果。其中达格列净作为经典的降血糖药物,用于拓展治疗 NASH, 本文不再赘述。

2.1.1 FXR 激动剂 FXR 激动剂如奥贝胆酸在改善各种代谢特征方面比大多数其他治疗方案更为优越,如改善肝脏脂肪变性以及减轻肝脏炎症和纤维化。然而,奥贝胆酸的临床试验成功伴随着一些不良反应,如瘙痒、高密度脂蛋白胆固醇下降、低密度脂蛋白胆固醇升高,并且可能导致药物诱导的肝毒性^[42]。根据 2022 年 7 月公布的数据,接受奥贝胆酸(25 mg, qd)治疗 18 个月时有 22.4% 的患者实现了纤维化程度改善且未出现 NASH 恶化,而安慰剂组达到该指标的患者只有 9.6% ($P < 0.0001$)^[43]。2023 年 1 月,奥贝胆酸作为治疗 NASH 所致早期肝硬化伴发肝纤维化患者的新药的上市申请已被美国 FDA 受理^[44]。

2021 年 6 月 14 日,拓臻生物(Terns Pharmaceuticals)公司公布了其 NASH 小分子候选药物 FXR 激动剂 TERN-101 的 II a 期临床试验结果。研究结果显示,没有患者因不良反应而停止治疗,且与安慰剂

组相比,TERN-101 治疗组观察到 NASH 的多个标志物如校正纵向弛豫时间加权像的影像学表现、磁共振质子密度脂肪分数和谷丙转氨酶得到改善^[45]。

2.1.2 SCD-1 抑制剂 Aramchol 是一种脂肪酸和胆汁酸偶合物(fatty acid bile acid conjugate),能通过下调肝细胞中的 SCD-1 活性从而对肝内脂质代谢起到有益的调节作用^[46]。2023 年 1 月 4 日, Galmed Pharmaceuticals 公司宣布 aramchol 用于治疗 NASH 的 III 期临床研究中开放标签部分达到主要终点。此次临床试验分为双盲研究和开放标签研究 2 部分。开放标签研究共纳入 157 例经活检确诊的 NASH 患者,旨在评估 aramchol(300 mg, bid)治疗 NASH 和肝纤维化的安全性和药理学性质。结果显示,接受 aramchol 治疗 48 周和 72 周后,分别有 39% 与 61% 的患者在组织学上有超过 1 个阶段的纤维化改善($P < 0.0001$),此外,26.5% 的患者实现了 NASH 缓解且肝纤维化程度没有恶化^[47]。

2.1.3 LXR- α 抑制剂 奥替普拉是一种 LXR- α 抑制剂,通过抑制 LXR- α 的活性调节胆固醇外排和运输以及调节脂肪生成和葡萄糖代谢^[48]。目前奥替普拉应用于治疗 NASH 和肝纤维化的 III 期临床试验(NCT04142749)已于 2022 年 10 月结束,但结果还未公布。II 期临床研究结果显示,肝脂肪含量

≥20%的 NASH 患者使用奥替普拉治疗 24 周后,肝脂肪含量显著降低^[49]。

2.1.4 GLP-1 受体激动剂 semaglutide 是 GLP-1 类似物,能起到 GLP-1 受体激动剂的作用,已获批准上市的适应证包括 2 型糖尿病和肥胖。GLP-1 类似物对 2 型糖尿病患者的作用机制包括血糖控制、降低体重和激活肝酶。这些作用机制使得 GLP-1 成为 NASH 的治疗靶点之一^[50]。诺和诺德公司于 2020 年公布了该药治疗 NASH 患者的 II b 期临床试验结果(NCT02970942)。semaglutide 在 230 例 NASH 伴纤维化患者的疗效显著优于安慰剂,NASH 缓解率 0.1 mg 组为 40%,0.2 mg 组为 36%,0.4 mg 组为 59%,而安慰剂组为 17%^[51]。目前,semaglutide 治疗 NASH 的 III 期临床试验正在进行中(NCT04822181),计划纳入 1 200 例 NASH 伴 F2/3 期纤维化患者,主要研究终点为治疗 72 周的 NASH 缓解或纤维化改善的患者比例。

2.2 抑制脂毒性和代谢应激的药物

2.2.1 THR-β 激动剂 resmetirom 是一种高度选择性的 THR-β 激动剂,2022 年 12 月,Madrigal 公司最近发布了其针对 NASH 疾病的药物 resmetirom 的 III 期临床试验结果,结果表明,接受 100 和 80 mg 药物治疗的患者的 NASH 得到显著改善,分别为 30% 和 26%,而安慰剂组为 10%;此外,患者肝纤维化也有显著改善,分别为 26% 和 24%,而安慰剂组为 14%。上述结果表明,该项临床研究的主要和关键次要终点均已达成,而这 2 个终点被美国 FDA 认为能够预测患者的临床受益,并支持药物加速批准^[52]。2023 年 1 月公布的更多研究成果进一步证明了 resmetirom 在改善 NASH 肝脏组织学方面的疗效。基于这些令人鼓舞的研究结果,Madrigal 公司计划在 2023 年上半年提交 resmetirom 的新药申请,并申请加速批准^[53]。

2.2.2 过氧化物酶体增殖受体激动剂 saroglitazar 是一款由印度制药企业 Zydus Cadila 公司开发、用于治疗他汀类药物无法控制的血脂异常/高三酰甘油血症的 2 型糖尿病的药物,于 2013 年 9 月在印度上市。它是一种 PPAR-α/γ 的双靶点激动剂,通过调节 PPAR-α 和 PPAR-γ 活性起到降脂和降糖作用。2020 年 3 月,saroglitazar 在印度获批准用于治疗 NASH,属于新适应证的扩展。而其适应证的扩展主要基于其 III 期临床试验结果,治疗组达到了主要和次要终点。但由于其另一项 II 期临床试验(NCT03061721)

显示,该药对肝细胞损伤和纤维化的疗效有限^[54]。因此 saroglitazar 对 NASH 患者疗效还有待进一步观察。saroglitazar 的 III 期临床试验(NCT05133336)正在开展中,目前尚无数据披露。

2022 年 8 月 30 日,Pixel 公司宣布其氘代 R-吡格列酮(PXL065)治疗 NASH 的 II 期临床研究达到主要终点。结果显示 PXL065 可显著性降低肝脂肪含量和肝纤维化相关的生物标志物水平。此外,组织学结果显示,在 PXL065 所有剂量治疗组中,42% 的患者实现了肝纤维化改善且 NASH 没有恶化,而安慰剂组的这项数据为 17%^[55]。

此外 2021 年 10 月,Inventiva 公司公布了 lanifibranor 在 NASH 患者中的 II b 期临床试验结果。该研究达到了 NASH 症状得到缓解同时肝脏纤维化程度没有恶化的主要终点^[38]。2022 年 9 月 21 日,正大天晴药公司与 Inventiva 公司达成合作协议,共同开发和商业化 lanifibranor。MSDC-0602K 虽然在 II b 期临床试验中对 NASH 肝组织学改善效果不理想,但对于 2 型糖尿病合并肝损伤的患者,MSDC-0602 对肝损伤和糖代谢有改善作用^[39]。因此,NASH 合并 2 型糖尿病患者的 III 期临床试验(NCT03970031)正在进行中。

2.3 抗纤维化的药物

2.3.1 FGF-21 类似物 2022 年 9 月 13 日,Akero Therapeutics 公司宣布旗下 FGF-21 的长效类似物 efruxifermin(AKR-001)在 II b 期临床研究中,可改善肝硬化前期 NASH 患者的肝纤维化并防止疾病恶化,efruxifermin 28 和 50 mg 剂量组均达到了改善肝脏纤维化的主要终点以及多个次要终点。

试验中,efruxifermin 上述 2 种剂量在 24 周后的主要和次要终点均显现出统计学意义。在接受 2 种剂量治疗的患者中,分别有 39% 和 41% 的患者实现了至少一个阶段的肝纤维化改善且 NASH 没有恶化,而安慰剂组该比例为 20%^[56]。

2023 年 3 月 23 日,89bio 公司宣布其在研新药 pegozafermin 用于治疗 NASH 患者的 II b 期临床研究取得了积极结果。pegozafermin 是一款糖基聚乙二醇化的 FGF-21 类似物,数据表明,每 2 周 1 次 44 mg 和每周 1 次 30 mg 剂量组肝纤维化评分改善 ≥1 且无 NASH 恶化的患者比例分别为 27% 和 26%,而安慰剂组为 7%^[57]。

2.3.2 Gal-3 抑制剂 belaeptin 是 Galectin Therapeutics 公司的 Gal-3 抑制剂,其主要适应证是 NASH

合并肝硬化或晚期肝纤维化。2018年的Ⅱ期临床试验结果显示, belapectin 治疗 NASH 合并晚期肝纤维化未达到理想的结果^[27,58]。目前, belapectin 预防 NASH 肝硬化合并食管静脉曲张的有效性和安全性的Ⅱb/Ⅲ期临床试验正在进行中(NCT04365868)。

2.4 靶向炎症和肝细胞凋亡

这一类型的药物包括泛半胱天冬酶抑制剂、CCR-2/5 拮抗剂、ASK-1 抑制剂等,但从目前的临床结果(NCT03205345, NCT03028740, NCT03053063)来看,尽管有些靶点在临床前研究中都表现出了一定的潜力,但最后的临床结果都以失败告终。

3 NASH 治疗新途径的探索

近年来,研究人员尝试从新的角度针对 NASH 的病因和发病机制,开发具有针对性和疗效的 NASH 药物。这些新途径的发现,或许能为 NASH 治疗这一难题带来新的希望。

3.1 线粒体

线粒体障碍是 NASH 发展的重要因素之一,其可导致脂肪肝细胞的死亡和纤维化,从而加速疾病的进展。目前的研究表明,线粒体结构异常与 NASH 炎症、纤维化都有关联,且有临床前的证据表明维持线粒体稳态、保护线粒体结构、抑制线粒体通透、线粒体自噬改善有助于预防 NASH 的发展^[59]。因此,进一步研究如何保护和修复线粒体功能以及如何降低氧化应激对线粒体的损伤,可以作为未来 NASH 治疗的方向和思路。这可能涉及线粒体疗法、抗氧化剂治疗、营养治疗等多种策略的结合。

3.2 细胞外囊泡

近年来研究表明,细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)作为信号转导介质,可导致脂质积累、巨噬细胞和肝星状细胞活化,在 NASH 发展过程中进一步促进炎症和肝纤维化进展。因此,可以被用作 NASH 的生物标志物^[60]。同时也有一些研究表明, EV 还具有治疗潜力,通过它们可以调节细胞的代谢和炎症状态,从而影响 NASH 的发生和发展。一些前期的研究表明,髓系特异性白细胞介素-6 可以诱导髓系细胞释放富含 miR-223 的 EV,这种 EV 可以作用于肝细胞减轻 NAFLD 相关的纤维化^[61]。

虽然这些发现为 NASH 的预防和治疗提供了一定的参考,但是对于 EV 在 NASH 中的作用和调控机制仍需要进一步的研究和验证。

3.3 肠道微生物群、肠肝轴

近年来,越来越多的证据表明,肠道微生物群-

肠肝轴在 NAFLD 中发挥着至关重要的作用,尤其是在疾病向更晚期发展的过程中。大量的临床前模型和充足的人体研究表明,NAFLD 患者的微生物群发生了改变。而肠道菌群影响脂肪肝疾病的潜在机制一方面来自肠道菌群的代谢产物,另一方面由细菌内毒素所驱动^[62]。目前通过肠道菌群-肝脏轴治疗 NAFLD 的途径和潜在靶点包括调节肠屏障功能障碍、内毒素血症、靶向肠道微生物群失调及代谢和粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)^[14]。甘草酸二铵是一种天然的生物活性五环三萜类糖苷,有临床前研究表明其通过调节肠道菌群和恢复肠道屏障来预防 NAFLD^[63]。

当然,虽然越来越多的临床前试验和临床研究表明肠道菌群失调对 NAFLD 的进展有一定促进作用,但是哪些菌株(或菌株的缺乏)可能驱动该疾病的一些关键特征,如肝脏脂肪变性、炎症、肝损伤或胰岛素抵抗的进程仍有待进一步地阐明。

4 联合治疗

NASH 发病机制复杂,单一药物的临床研究有些未能显示出显著地组织学改善。因此,目前也有不少联合用药的研究正在开展,以提高疗效并提高患者用药依从性。

2020 年吉利德公司进行了一项Ⅱ期临床研究,探究了 FXR 激动剂 cilofexor(GS-9674)和 ACC 抑制剂 firsocostat(GS-0976)的联合应用。早期研究表明,该联合疗法可以降低患者的肝脂肪含量,但对于肝纤维化严重(F3~F4 期)的患者而言,未达到改善纤维化的主要治疗目标。然而,该研究在 NAS 积分和其他多项次要治疗目标上取得了进展^[64]。NAS 评分是用于评估 NAFLD 的一种方法。该评分系统通过显微镜下进行肝组织病理学评估以判断 NAFLD 患者是否存在 NASH 的病变及其程度^[65-66]。

2021 年吉利德公司和诺和诺德公司合作,启动了 GLP-1 受体激动剂 semaglutide 与 cilofexor 和 firsocostat 固定剂复方三药联合的Ⅱb 期临床研究。结果表明,在 NASH 引起的轻至中度纤维化患者中,semaglutide 联合 firsocostat 和/或 cilofexor 通常耐受性良好,并且可能比单独使用 semaglutide 治疗提供更多益处(NCT04971785)^[67]。

此外,辉瑞公司和诺华公司也在包括中国在内的多个国家开展了两药联合治疗 NASH 的Ⅱ期临床研究。辉瑞公司的联合方案为 ACC 抑制剂 PF-05221304 联合 DGAT2 抑制剂 PF-06865571(ervo-

gastat)^[68],而诺华公司的组合为 FXR 激动剂 tropifexor 联合 SGLT1/2 抑制剂 LIK066(licogliflozin)^[69]。

5 NASH 临床试验高失败率的原因与解决方案

迄今为止,大部分 NASH 治疗药物的 II 期临床试验以上新药管线疗效不佳甚至失败,这反映了现阶段对该疾病、靶点和其异质性理解的缺乏。目前遇挫的药物包括 selonsertib(ASK-1 抑制剂)、elafibranor(PPAR- α/δ 双重激动剂)、emricasan(半胱氨酸蛋白酶抑制剂)和 seladelpar(PPAR- δ 激动剂)等^[70-73]。

NASH 临床试验的失败率较高的原因可能包括以下几个方面:① 临床试验患者选择的标准不够合理,且患者人数不足,导致试验的结果不够准确和可靠。② NASH 的发病机制复杂,NASH 患者异质性较大,用药阶段肝脏病理差异化以及进展速度不一致。③ NASH 的病程进展缓慢,试验时间过短,很难观察到明显的疗效,临床试验开展生活方式一致性管理较困难。④ 未能合理设置临床试验主要终点。⑤ 临床上缺乏有效的非侵入诊断指标以替代肝穿刺等^[74]。为了解决这些问题,业内专家学者总结并提出了一些建议:① 基于更加明确的疾病亚型分类筛选患者,设计更合理的患者入组标准,同时尽可能扩大试验样本的规模,提高试验结果的准确性和可靠性。② 应用多种药物组合,采用联合治疗的方式,以期达到更好的疗效。③ 制定个性化治疗方案,根据患者的基因和代谢组学信息等因素来调整治疗方案,以提高疗效。④ 开发新的诊断指标,通过无创生物标志物监测疾病情况。⑤ 建立更为逼真的动物模型来验证新药的疗效和安全性,提高药物研发的成功率^[8,75]。此外,近年来已有一些企业与科研院所应用人工智能技术辅助和加速 NASH 药物的筛选和研发,并初获成效。未来,随着基础研究的愈加深入,人们对 NASH 病理机制的理解也会更加清晰,从而为研发有效的 NASH 药物提供更为可靠的理论基础。

6 结语与展望

虽然目前还没有针对 NASH 的获批药物,但随着近年来对 NASH 机制方面的研究和临床试验的推进,很多 NASH 药物研发有了新进展。其中,老药新用是一个研究热点,一些糖尿病药物的应用潜力在 NASH 的治疗中已经得到了证实。这些药物可以通过多种机制来改善 NASH,例如:减少肝脏内的糖原合成、促进脂肪酸氧化以及抑制脂肪酸的合成等。

此外,新兴的免疫细胞治疗也是一个备受关注的领域,目前的研究表明:靶向肝内 B 细胞具有治疗 NASH 的潜力^[76]。不过尽管免疫细胞治疗具有广阔的前景,但在治疗 NASH 上,其临床应用中的安全性和有效性仍需要进一步的研究。

由于 NASH 的病理机制异常复杂,单一药物治疗较为有限。联合治疗和个性化治疗被认为是未来治疗非酒精性脂肪性肝病的重要发展方向^[77-78]。通过根据患者的基因和代谢组学信息来设计个性化治疗方案,可以针对性地提高疗效。

未来,为了提高新疗法和新药物的试验成功率、减少患者痛苦以及降低穿刺带来的风险,临床上迫切需要开发更可靠的非侵入性生物标志物作为主要终点以替代侵入性肝穿。

此外,当前有大量的临床试验正在评估 NASH 联合疗法,未来几年是否会出现更有效的联合治疗方案,非常值得期待。临床前研究中,人源化的肝脏器官和肝脏芯片可能取代动物模型并获得更好的临床相关性。这些研究工作都将有望加速新疗法的研发和临床应用(致谢:本文在撰写过程中,得到了前 NASH 新药联盟主席王建华博士的指导与建议,在此表示诚挚感谢)。

[参 考 文 献]

- [1] VERDELHO M, MACHADO. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1769 - 1777.
- [2] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, DE AVILA L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 793 - 801.
- [3] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999 - 2014. e1.
- [4] DAY CP, JAMES OF. Steatohepatitis: a tale of two hits? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842 - 845.
- [5] CHANG JS, AHN JH, KANG SH, et al. Metabolic stress index including mitochondrial biomarker for noninvasive diagnosis of hepatic steatosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 896334.
- [6] LIU XJ, XIE L, DU K, et al. Succinate-GPR91 receptor signaling is responsible for nonalcoholic steatohepatitis-associated fibrosis: effects of DHA supplementation[J]. *Liver Int*, 2020, 40(4): 830 - 843.
- [7] ROBERT F, SCHWABE. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1913 - 1928.
- [8] FRIEDMAN SL, NEUSCHWANDER-TETRI BA, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908 - 922.
- [9] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947 - 957.

- [10] BRUNT EM, WONG VWS, NOBILI V, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15080.
- [11] SHEKA AC, ADEYI O, THOMPSON J, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(12): 1175 – 1183.
- [12] SEMMLER G, DATZ C, REIBERGER T, *et al.* Diet and exercise in NAFLD/NASH: beyond the obvious [J]. *Liver Int*, 2021, 41(10): 2249 – 2268.
- [13] ROEB E, GEIER A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)-current treatment recommendations and future developments[J]. *Z Gastroenterol*, 2019, 57(4): 508 – 517.
- [14] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 63.
- [15] FERGUSON D, FINCK BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8): 484 – 495.
- [16] YANG YY, XIE L, ZHANG NP, *et al.* Updates on novel pharmacotherapeutics for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1180 – 1190.
- [17] HARRIMAN G, GREENWOOD J, BHAT S, *et al.* Acetyl-CoA carboxylase inhibition by ND-630 reduces hepatic steatosis, improves insulin sensitivity, and modulates dyslipidemia in rats [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(13): e1796 – e1805.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] DRUCKER DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity[J]. *Mol Metab*, 2022, 57: 101351.
- [21] LI QX, GAO H, GUO YX, *et al.* GLP-1 and underlying beneficial actions in alzheimer's disease, hypertension, and NASH[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 721198.
- [22] KANNT A, WOHLFART P, MADSEN AN, *et al.* Activation of thyroid hormone receptor- β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(12): 2412 – 2423.
- [23] BOECKMANS J, NATALE A, ROMBAUT M, *et al.* Anti-NASH drug development hitches a lift on PPAR agonism [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 37.
- [24] HAN L, SHEN WJ, BITTNER S, *et al.* PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β / δ and PPAR- Γ [J]. *Future Cardiol*, 2017, 13(3): 279 – 296.
- [25] CARIELLO M, PICCININ E, MOSCHETTA A. Transcriptional regulation of metabolic pathways via lipid-sensing nuclear receptors PPARs, FXR, and LXR in NASH[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1519 – 1539.
- [26] GENG LL, LAM KSL, XU AM. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11): 654 – 667.
- [27] AL ATTAR A, ANTARAMIAN A, NOUREDDIN M. Review of galectin-3 inhibitors in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(4): 457 – 464.
- [28] KOVALIC AJ, SATAPATHY SK, CHALASANI N. Targeting incretin hormones and the ASK-1 pathway as therapeutic options in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(2): 97 – 106.
- [29] WILSON CH, KUMAR S. Caspases in metabolic disease and their therapeutic potential[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6): 1010 – 1024.
- [30] LEFERE S, DEVISSCHER L, TACKE F. Targeting CCR2/5 in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and fibrosis: opportunities and challenges [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 89 – 92.
- [31] SHARPTON SR, SCHNABL B, KNIGHT R, *et al.* Current concepts, opportunities, and challenges of gut microbiome-based personalized medicine in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1): 21 – 32.
- [32] CHAPMAN RW, LYNCH KD. Obeticholic acid-a new therapy in PBC and NASH[J]. *Br Med Bull*, 2020, 133(1): 95 – 104.
- [33] 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.
- [34] BROOKS SC 3rd, BROOKS JS, LEE WH, *et al.* Therapeutic potential of dithiolethiones for hepatic diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(1): 31 – 43.
- [35] ARAI T, ATSUKAWA M, TSUBOTA A, *et al.* Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus: a pilot study [J]. *JGH Open*, 2022, 6(7): 503 – 511.
- [36] 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(10213): 2012 – 2024.
- [37] JAIN MR, GIRI SR, BHOI B, *et al.* Dual PPAR α / γ agonist saroglitazar improves liver histopathology and biochemistry in experimental NASH models [J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 1084 – 1094.
- [38] 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.
- [39] HARRISON SA, ALKHOURI N, DAVIDSON BA, *et al.* Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 613 – 626.
- [40] CHALASANI N, ABDELMALEK MF, GARCIA-TSAO G, *et al.* Effects of belaepectin, an inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1334 – 1345. e5.
- [41] LI LR, LI QH, HUANG WB, *et al.* Dapagliflozin alleviates hepatic steatosis by restoring autophagy via the AMPK-mTOR pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 589273.
- [42] GEGE C, HAMBRUCH E, HAMBRUCH N, *et al.* Nonsteroidal FXR ligands: current status and clinical applications[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 256: 167 – 205.
- [43] INTERCEPT. Intercept announces positive data in fibrosis due to nash from a new analysis of its phase 3 regenerate study of obeticholic acid (OCA) [EB/OL]. (2022 – 07 – 07) [2023 – 05 – 20]. <https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/intercept-announces-positive-data-fibrosis-due-nash-new-analysis>.
- [44] INTERCEPT. FDA accepts intercept's new drug application for OCA for the treatment of pre-cirrhotic liver fibrosis due to NASH [EB/OL]. (2023 – 01 – 19) [2023 – 05 – 20]. <https://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/fda-accepts-intercepts-new-drug-application-oca-treatment-pre>.
- [45] WANG YJ, CRITTENDEN DB, ENG C, *et al.* Safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and formulation of liver-distributed farnesoid X-receptor agonist TERN-101 in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(10): 1198 – 1208.
- [46] BHATTACHARYA D, BASTA B, MATO JM, *et al.* Aramchol downregulates stearyl CoA-desaturase 1 in hepatic stellate cells to attenuate cellular fibrogenesis [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(3): 100237.
- [47] GALMED. Galmed reports results from the open-label part of the ARMOR study showing improvements in histology, imaging, and biomarkers with Aramchol[EB/OL]. (2023 – 01 – 04) [2023 – 05 – 20]. <https://galmedpharma.investorroom.com/2023-01-04-Galmed-reports-results-from-the-Open-Label-part-of-the-ARMOR-study-showing-improvements-in-histology,-imaging,-and->

- biomarkers-with-Aramchol.
- [48] GRIFFETT K, BURRIS TP. Development of LXR inverse agonists to treat MAFLD, NASH, and other metabolic diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1102469.
- [49] KIM W, KIM BG, LEE JS, *et al.* Randomised clinical trial: the efficacy and safety of oltipraz, a liver X receptor alpha-inhibitory dithiolethione in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(8): 1073–1083.
- [50] ARMSTRONG MJ, HOULIHAN DD, ROWE IA, *et al.* Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(2): 234–242.
- [51] 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.
- [52] MADRIGAL. Madrigal announces positive topline results from the pivotal phase 3 MAESTRO-NASH clinical trial of resmetrom for the treatment of NASH and liver fibrosis[EB/OL]. (2022–12–19) [2023–05–20]. <https://ir.madrigalpharma.com/news-releases/news-release-details/madrigal-announces-positive-topline-results-pivotal-phase-3>.
- [53] MADRIGAL. Madrigal announces additional positive results from the pivotal phase 3 MAESTRO-NASH clinical trial of resmetrom for the treatment of NASH with liver fibrosis[EB/OL]. (2023–01–06) [2023–05–20]. <https://ir.madrigalpharma.com/news-releases/news-release-details/madrigal-announces-additional-positive-results-pivotal-phase-3>.
- [54] 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.
- [55] HARRISON SA, THANG C, BOLZE S, *et al.* Evaluation of PXL065-deuterium-stabilized (R)-pioglitazone in patients with NASH: a phase II randomized placebo-controlled trial (DESTINY-1) [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5): 914–925.
- [56] AKERO. In akero therapeutics' phase 2b HARMONY study, both the 50mg and 28mg EFX doses achieved statistical significance on primary and secondary histology endpoints after 24 weeks[EB/OL]. (2022–09–13) [2023–05–20]. <https://ir.akerotx.com/news-releases/news-release-details/akero-therapeutics-phase-2b-harmony-study-both-50mg-and-28mg-efx>.
- [57] 89BIO. 89bio's phase 2b ENLIVEN trial of pegozafermin in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) achieved high statistical significance on both primary histology endpoints with weekly (QW) and every-two-week (Q2W) dosing at 24 weeks [EB/OL]. (2023–03–22) [2023–05–20]. <https://ir.89bio.com/news-releases/news-release-details/89bios-phase-2b-enliven-trial-pegzozafermin-non-alcoholic>.
- [58] HARRISON SA, DENNIS A, FIORE MM, *et al.* Utility and variability of three non-invasive liver fibrosis imaging modalities to evaluate efficacy of GR-MD-02 in subjects with NASH and bridging fibrosis during a phase-2 randomized clinical trial [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203054.
- [59] ZHAO QY, LIU JY, DENG H, *et al.* Targeting mitochondria-located circRNA SCAR alleviates NASH via reducing mROS output [J]. *Cell*, 2020, 183(1): 76–93. e22.
- [60] SARA, THIETART. Extracellular vesicles as biomarkers in liver diseases: a clinician's point of view [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1507–1525.
- [61] WU DQ, ZHU HQ, WANG H. Extracellular vesicles in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 707429.
- [62] EZZAIDI N, ZHANG X, COKER OO, *et al.* New insights and therapeutic implication of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and its associated liver cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 459: 186–191.
- [63] LI Y, LIU TY, YAN C, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate protects against nonalcoholic fatty liver disease in mice through modulation of gut microbiota and restoration of intestinal barrier [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3860–3870.
- [64] 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.
- [65] KLEINER DE, BRUNT EM, VAN NATTA M, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, 41(6): 1313–1321.
- [66] BRUNT EM, JANNEY CG, DI BISCEGLIE AM, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(9): 2467–2474.
- [67] 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.
- [68] PFIZER. Pfizer granted FDA fast track designation for ervogastat/clesacostat combination for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [EB/OL]. (2022–05–26) [2023–05–20]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-granted-fda-fast-track-designation>.
- [69] NOVARTIS. Efficacy, safety and tolerability of the combination of tropifexor & licogliflozin and each monotherapy, compared with placebo in adult patients with NASH and liver fibrosis [EB/OL]. (2022–07–11) [2023–05–20]. <https://www.novartis.com/clinicaltrials/study/nct04065841>.
- [70] GILEAD. Gilead announces topline data from phase 3 STELLAR-4 study of selonsertib in compensated cirrhosis (F4) due to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [EB/OL]. (2019–02–11) [2023–05–20]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/2/gilead-announces-topline-data-from-phase-3-stellar4-study-of-selonsertib-in-compensated-cirrhosis-f4-due-to-non-alcoholic-steatohepatitis-nash>.
- [71] GENFIT. GENFIT: announces results from interim analysis of RESOLVE-IT phase 3 trial of elafibranor in adults with NASH and fibrosis [EB/OL]. (2020–05–11) [2023–05–20]. <https://ir.genfit.com/news-releases/news-release-details/genfit-announces-results-interim-analysis-resolve-it-phase-3>.
- [72] NOVARTIS. Novartis provides update on phase 2b ENCORE-LF trial in NASH cirrhosis [EB/OL]. (2019–06–24) [2023–05–20]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-phase-2b-encore-lf-trial-nash-cirrhosis>.
- [73] CYMABAY. Cymabay therapeutics halts clinical development of seladelpar [EB/OL]. (2019–11–25) [2023–05–20]. <https://ir.cymabay.com/press-releases/detail/476/cymabay-therapeutics-halts-clinical-development-of-seladelpar>.
- [74] YOUNOSSI ZM, LOOMBA R, ANSTEE QM, *et al.* Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis [J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 349–360.
- [75] FRAILE JM, PALLIYIL S, BARELLE C, *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-A review of a crowded clinical landscape, driven by a complex disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3997–4009.
- [76] BARROW F, KHAN S, WANG HG, *et al.* The emerging role of B cells in the pathogenesis of NAFLD [J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2277–2286.
- [77] 陈茹, 刘晓艳, 陈静, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的效果观察——评《肝病合并内分泌疾病》[J]. *世界中医药*, 2023, 18(10): 1492.
- [78] 刘玉硕, 马申, 轩秋慧, 等. 治疗非酒精性脂肪性肝病的调节代谢类药物临床试验研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(16): 1584–1594.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023–05–22