综述

纳米给药系统在代谢相关脂肪性肝病治疗中的应用

付庆辉，刘 洁，何 军*

（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）是一种以肝脏脂肪变性为核心特征，并伴有代谢异常的肝脏疾病。近年来，随着生活方式的改变和肥胖率的上升，MAFLD 的发病率显著上升，已成为全球公共健康的重要挑战之一。尽管人们对 MAFLD 的认识不断加深，相关药物的研究也在逐年增加，但目前针对该病的治疗药物仍相对有限。值得注意的是，一些潜在药物因稳定性差、生物利用度低、肝靶向性弱等问题，导致临床应用受限。而纳米给药系统凭借其可增强药物稳定性、提高溶解度和生物利用度、增强肝脏靶向性等优势，为该类药品的开发提供了解决方案。该文主要综述了 MAFLD 的发病机制、诊断标准、治疗现状及药物研发困境，并重点探讨了纳米给药系统在 MAFLD 治疗中的应用，以期为 MAFLD 治疗药物的开发提供参考。

关键词：代谢相关脂肪性肝病；脂肪性肝病；纳米给药系统；纳米粒；纳米乳

中图分类号：R575；R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)08-0975-09

引用：付庆辉，刘 洁，何 军．纳米给药系统在代谢相关脂肪性肝病治疗中的应用［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(8)：975-983．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.001

Nanoparticle Drug Delivery Systems for the Treatment of Metabolic Associated Fatty Liver Disease

FU Qinghui, LIU Jie, HE Jun*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a liver disease characterized by hepatic steatosis, accompanied by metabolic abnormality. In recent years, the incidence of MAFLD has significantly increased due to lifestyle changes and rising obesity rates, becoming an important public health challenge globally. Despite advancements in mechanistic understanding and escalating research efforts on therapeutic agents, effective pharmacological interventions for MAFLD remain limited. Notably, the development of potential therapeutics is often hindered by critical drawbacks such as poor stability, low bioavailability, and inadequate hepatic targeting. Nanoparticle drug delivery systems offer a promising solution by enhancing drug stability, improving solubility and bioavailability, and enabling precise hepatic targeting. This review primarily introduces the pathogenesis, diagnostic criteria, current treatment status, and challenges in drug development for MAFLD, with a particular focus on the application of nanoparticle drug delivery systems to MAFLD treatment, aiming to provide references for the development of therapeutic drugs for MAFLD.

Key Words: metabolic associated fatty liver disease; fatty liver disease; nanoparticle drug delivery system; nanoparticle; nauoemulsion

代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）是一种以肝脏脂肪变性为核心特征，并伴有代谢功能异常的慢性肝脏疾病。目前，全球约 30％的成年人口受其影响[1]。若不加以控制，MAFLD 可能进一步发展为代谢功能障碍相关的脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH），并引发更为严重的肝脏病变，如肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌，严重威胁公众健康。

MAFLD 此前被称为非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）。为更准确地描述疾病的病因并消除污名化语言，2020 年，由澳大利亚和美国学者牵头，全球 31 位 NAFLD 专家组成的国际共识小组通过协商，最终将 NAFLD 更名为 MAFLD[2]。同时，非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）也被正式更名为 MASH。本文遵循 2020 年国际共识的命名原则，优先使用 MAFLD/MASH；在引用历史研究或进行对比分析时，则保留 NAFLD/NASH。

目前，MAFLD 的治疗药物相对匮乏，仅有甲状腺激素受体 β（thyroid hormone receptor beta，THR-β）激动药瑞美替罗（resmetirom，商品名为 Rezdiffra®）一款药物获批上市。尽管已有多种药物在 MAFLD 治疗中显示出治疗潜力，但由于水溶性差、生物利用度低、难以实现肝脏靶向递送等问题，在 MAFLD 治疗中的应用受限。

在此背景下，纳米给药系统（nanoparticle drug delivery systems，NDDS）凭借其可增强药物稳定性、提高药物溶解度与生物利用度、增强肝脏靶向性等优势[3]，为 MAFLD 的治疗药物研发提供了可行的解决方案。本文主要综述了 MAFLD 的发病机制、诊断标准、治疗现状和药物研发困境，并重点探讨了 NDDS 在 MAFLD 治疗中的应用，以期为 MAFLD 治疗药物的开发提供参考。

1　MAFLD 的发病机制

目前，关于 MAFLD 的发病机制尚无统一定论。早期，学界普遍接受的是 DAY 等[4—5]提出的“双重打击”假说。该假说认为，肝脏脂质沉积和胰岛素抵抗是“第一次打击”，而脂毒性增加导致的氧化应激和炎症反应是“第二次打击”。然而，随着人们对 MAFLD 发病机制认识的不断深入，该假说被认为过于简单。目前，MAFLD 的发病被认为是“多重打击”所致[6]，主要包括脂质代谢异常、氧化应激、胰岛素抵抗、炎症反应和微生物感染等因素[7]。

具体而言，在胰岛素抵抗状态下，胰岛素不能抑制甘油三酯脂解，导致肝脏游离脂肪酸供应过量，肝脏中甘油三酯合成过多，细胞内蓄积毒性脂质产物，损害胰岛素信号转导并激活炎症通路[8]。此外，过量游离脂肪酸和甘油三酯的积累会引发肝细胞的氧化应激，导致细胞内活性氧的生成增加[9]。这些活性氧不仅会直接损伤肝细胞，还会促进肝脏炎症反应的发生，进一步加重肝脏损伤。随着炎症的持续，肝脏中的巨噬细胞被激活，释放促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 -6[10]。这些因子会加剧胰岛素抵抗并促进肝纤维化的进程。最终，这些病理变化可能导致 MAFLD 向更严重的肝脏疾病（如 MASH 和肝硬化）发展。

2　MAFLD 的诊断标准

与 NAFLD 的排除性诊断逻辑不同，MAFLD 采用正向诊断逻辑，其核心要求是在肝脏脂肪蓄积的基础上，同时满足至少 1 项代谢异常条件，即超重 / 肥胖、2 型糖尿病，或其他代谢功能障碍（非肥胖者需至少有 2 种代谢风险），如高血压、血脂异常等[2]（图 1）。尽管诊断标准存在差异，但最近的一项研究[11]表明，95.3％的 NAFLD 患者符合 MAFLD 标准。这表明，与 NAFLD 相比，MAFLD 的诊断标准覆盖了更广泛的人群。此外，MAFLD 能更有效地识别出肝纤维化和疾病进展风险较高的患者[12]，从而为临床医生提供更精准的风险评估，帮助其制定个体化的治疗方案。

收稿日期：2025-06-03

基金项目：上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目（23S41900200）、上海市“科技创新行动计划”细胞与基因治疗专项项目（23J21900600）

作者简介：付庆辉，硕士研究生，专业方向：新型给药系统。

通信作者：何　军，研究员，博士生导师，从事新型给药系统的研究。

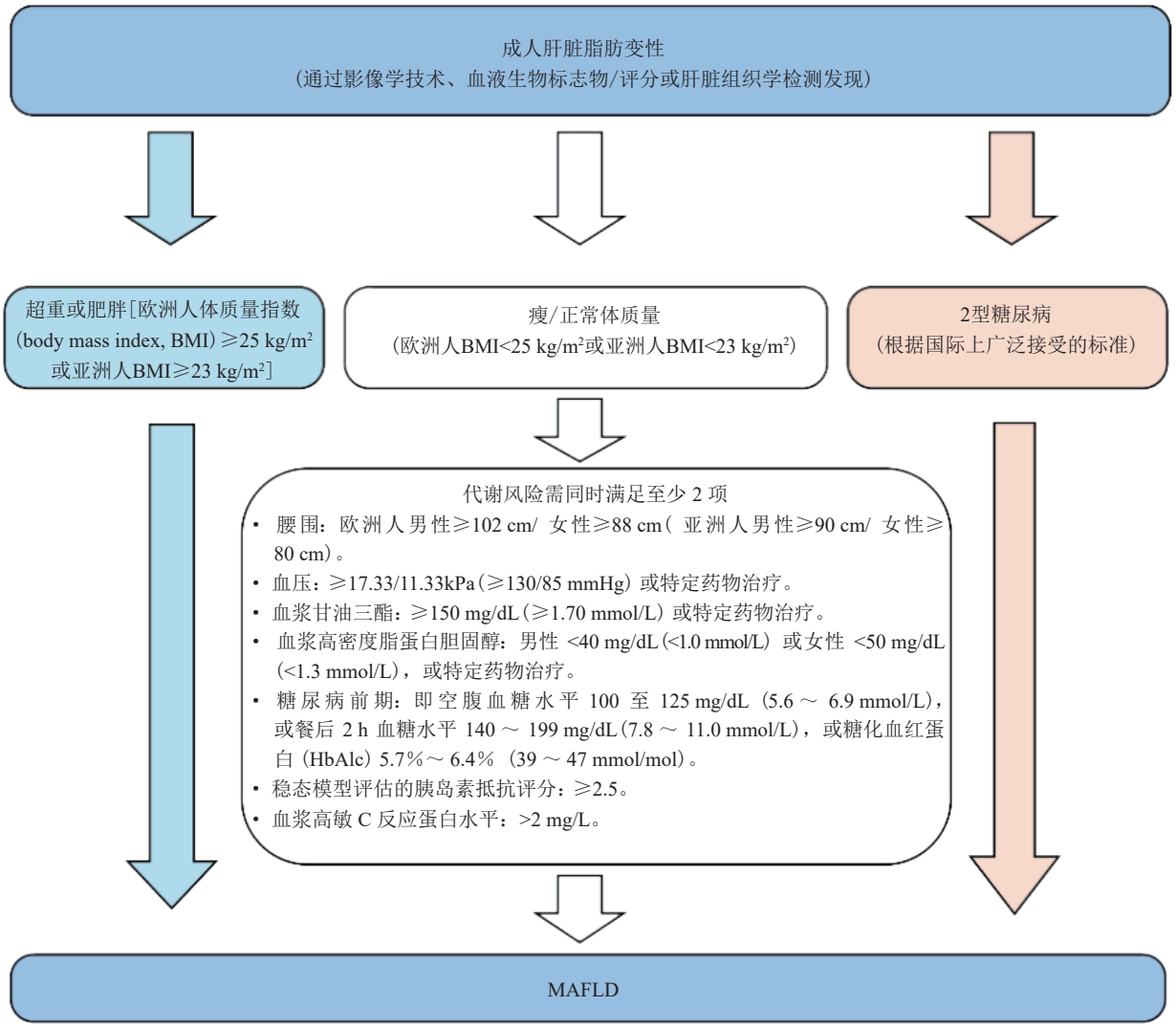


图 1 MAFLD 的诊断标准

Fig.1 MAFLD Diagnostic Criteria

3 MAFLD 的治疗现状

目前，MAFLD 的治疗主要以减重为主。研究[13]显示，体质量降低 5%～ 10%即可显著改善 MAFLD 的严重程度。MAFLD 患者可以通过调整饮食、改变生活习惯以及增加运动量等方式来实现减重。然而，仅靠减重还不足以逆转伴有严重炎症和肝纤维化的晚期 MAFLD。此外，许多患者在坚持治疗方面，表现出较差的依从性[14]。因此，药物治疗在 MAFLD 的管理中是必不可少的。

2024 年 3 月，美国 Madrigal Pharmaceuticals 公司开发的瑞美替罗获 FDA 批准上市，成为首款用于治疗患有中重度肝纤维化（F2 至 F3 期）的非肝硬化 NASH 成人患者的药物，也是目前唯一获得 FDA 批准的药物。然而，该药物治疗效果有限。一项临床试验[15]结果显示，仅有 30%的患者实现肝纤维化改善。此外，该药物需终身服用，且每年的治疗费用高达 5 万美元[16]，极大限制了在 MAFLD 治疗中的应用。

此外，有多个药物在改善肝脏健康、减缓疾病进展方面表现出良好效果，但目前大多处于临床研究阶段。如针对 2 型糖尿病和 / 或肥胖的药物（吡格列酮[17]）、胰高血糖素样肽 1 受体激动药（glucagon-like

peptide-1 receptor agonist，GLP-1 RA)（利拉鲁肽[18]和司美格鲁肽[19]）、胰高血糖素样肽-1(glucagon-likepeptide-1，GLP-1）和抑胃肽（gastric inhibitory polypeptide，GIP）双重受体激动药（替西帕肽[20]和瑞他鲁肽[21]），以及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂[22]等。

4　MAFLD治疗药物的研发困境

尽管过去10年间有数十款药物进入MAFLD临床试验，但受限于疾病本身的复杂性、评价体系的局限性，以及药物存在的一些不良反应，多数药物被迫终止研发。当前，MAFLD治疗药物研发面临的困境可归结为以下3点。

①MAFLD病理机制的高度异质性。MAFLD是脂质代谢异常、氧化应激、胰岛素抵抗、炎症反应和纤维化等多通路交互作用的系统性疾病。现有药物大多只针对单一靶点，治疗效果可能不足以完全逆转或改善MAFLD，因此导致很多临床试验无法达到主要研究终点或只能达到部分次要终点。

②临床评价体系的局限性。目前，药品监管机构多以肝脏组织学MASH缓解而肝纤维化不恶化，或肝纤维化改善而MASH不恶化，或MASH和肝纤维化同时改善作为评估MAFLD新药的标准[23]。并且，目前尚缺乏准确的无创性诊断方法，疗效的评判主要依赖于侵入性肝活检和非特异性生物标志物的检测结果。肝脏穿刺是有创性操作，不同的穿刺部位可能存在采样误差，也会对临床试验结果造成影响[24]。

③药效与安全性的矛盾。传统口服制剂的生物利用度较低，需采用高剂量来维持疗效，导致不良反应风险显著增加。如奥贝胆酸，作为首个在Ⅲ期临床试验中达到肝纤维化改善终点的药物，因会诱发血脂异常和严重瘙痒等不良反应（高剂量组瘙痒发生率高达51%）[25]，最终未能获FDA批准。

对于药学研究者而言，针对现有的MAFLD潜在治疗药物，提高其生物利用度、降低有效剂量，从而减轻毒性和不良反应，是一个极具价值的研究方向。

5　基于不同给药途径的MAFLD纳米给药系统

目前，用于MAFLD治疗的纳米给药系统主要包括脂质体、聚合物纳米粒、脂质聚合物杂化纳米粒、脂质纳米粒(lipid nanoparticles，LNP)和纳米乳等[26—41]（表1）。下面将按口服和注射2种给药途径，分别介绍上述纳米给药系统在MAFLD治疗药物开发中的应用。

5.1　口服给药的纳米药物

口服是临床常用的给药途径之一，具有服用方便、患者依从性高、安全性好等优势，尤其适用于慢性疾病的长期治疗。然而，部分药物受水溶性差、在胃肠道中稳定性不足，或容易受到肝脏首过效应的影响，导致生物利用度较低。此外，复杂的胃肠道生理环境也可能影响药物的跨膜吸收效率。为应对这些挑战，研究者采用纳米载体来递送药物。

5.1.1　提高生物利用度

维生素D是一种脂溶性维生素，可通过抑制肝星状细胞的活化和增殖来减轻炎症反应，从而在NAFLD的治疗中发挥作用[42]。为解决维生素D水溶性差且口服生物利用度低的问题，EL-SHERBINY等[41]制备了负载维生素D的纳米乳。大鼠体内药动学研究表明，口服纳米乳显著提高了维生素D的生物利用度，并增强了其在肠道的吸收。与口服维生素D治疗组相比，相同剂量的纳米乳治疗组展现出更佳的NAFLD治疗效果。

水飞蓟素是一种有效的肝保护剂[43]，但其临床应用受到水溶性差和生物利用度低[44]的限制。为解决这些问题，LIANG等[33]采用壳聚糖修饰的脂质聚合物杂化纳米粒（chitosan-functionalized lipid-polymer hybrid nanoparticles，CS-LPNs）作为载体递送水飞蓟素。采用脂质核心包载水飞蓟素，显著提高了药物稳定性，而壳聚糖能通过静电作用吸附于肠黏液层，并短暂打开肠上皮紧密连接，促进药物经跨细胞和细胞旁路途径高效吸收。该研究结果显示，CS-LPNs的口服生物利用度较游离水飞蓟素溶液提高了14.38倍。体内试验进一步证实，CS-LPNs不仅显著降低了小鼠肝脏中的甘油三酯沉积，还显著降低了血清丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）和天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）水平，有效延缓了NAFLD的进展。

表 1 用于 MAFLD 治疗的纳米给药系统及其优缺点

Tab.1 Nanoparticle Drug Delivery Systems for the Treatment of MAFLD and Their Advantages and Disadvantages

名称	优点	缺点	递送的模型药物
脂质体	①生物相容性好：与生物膜相似，能有效减轻免疫反应；②药物封装能力强：能包裹亲水性和疏水性药物；③靶向性：可通过表面修饰，实现靶向递送	①稳定性较差：受到温度、pH 值、光照等环境因素的影响，易发生相分离或聚集；②生产成本高：尤其是大规模生产时，对设备和材料的要求较高	黄芩苷[26]、水飞蓟宾[27]、白藜芦醇[28]、番茄红素[29]
聚合物纳米粒	①高稳定性：相对较高的物理和化学稳定性；②多样化的功能化修饰：可以通过控制化学合成中的工艺参数来调节聚合物性质，具备良好的靶向性和控释特性	①生物相容性问题：某些聚合物可能会引发免疫反应；②制备成本高：合成过程可能较为复杂，且成本较高	姜黄素[30]、西罗莫司（雷帕霉素）[31]、白藜芦醇[32]
脂质聚合物杂化纳米粒	①靶向递送：通过表面修饰，实现对特定细胞或组织的靶向递送，提高治疗效果；②多功能性：循环时间长、载药效率高、稳定性好、生物相容性较高	①制备成本高：制备过程较为复杂，可能增加生产成本；②生物相容性问题：某些特定类型的聚合物可能会引发生物相容性问题	水飞蓟素[33]、β- 谷甾醇[34]、牡荆素[35]
LNP	①良好的生物相容性：与细胞膜相似，能有效递送核酸药物；②靶向递送：表面可进行功能化修饰，通过结合特定的配体，实现靶向递送，提高疗效	①生产工艺复杂：制备过程中需严格控制条件；②长期贮存稳定性问题：需冷藏保存，且长期稳定性有待研究	缺氧诱导因子的小干扰 RNA（siRNA-HIF-1α）和水飞蓟宾[36]、自噬调节因子 Rubicon-3（sgRubicon-3）的向导 RNA（sgRNA）[37]、成纤维细胞生长因子 19（fibroblast growth factor 19，FGF19）mRNA[38]
纳米乳	①生物利用度高：能增加药物的溶解度和生物利用度，尤其是对于疏水性药物；②稳定性好：由于稳定的液体状态和高效的表面活性剂，可以抑制相分离和聚集，提高制剂的长期稳定性	①生产工艺复杂：高质量的纳米乳制备过程易受多种参数影响；②生产成本高：纳米乳的制备过程可能涉及复杂的设备和技术，导致生产成本较高	姜黄素[39]、石榴酸[40]、维生素 D[41]

5.1.2 增强稳定性

CHEN 等[45]采用脂质体包封小檗碱和姜黄素，以增强二者的稳定性。该研究针对传统脂质体易受胆汁酸破坏的缺陷，在脂质体中插入了胆酸盐，从而增强了脂膜稳定性；并使用离子聚合物二乙基氨基乙基葡聚糖包覆该脂质体，以增加脂质体在黏液层的稳定性，促进药物口服吸收。结果显示，这种新型脂质体不仅提高了小檗碱和姜黄素在胃肠道中的稳定性，还增强了其向黏液层和 Caco-2 单层细胞中渗透的能力。由此可见，该新型脂质体增强了小檗碱和姜黄素的口服吸收率，继而显著增强了对 NAFLD 的治疗效果。

5.1.3 改善缓控释性

黄芩苷是一种天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤等多种药理作用[46]。LIU 等[26]通过将黄芩苷封装在脂质体中来改善黄芩苷的释放特性。结果显示，该脂质体降低了黄芩苷的溶出速度，延长了释药时间，并在蛋氨酸胆碱缺乏饲料诱导的 NAFLD 小鼠模型中成功抑制了 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）信号转导和炎症介质的产生，改善了肝组织病理变化，显示出比黄芩苷单体更优的治疗效果。

牡荆素是一种天然黄酮类化合物，可通过抑制脂质合成和 TLR4/ 核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路来改善肝脏脂肪变性和炎症[47]，展现出治疗 NAFLD 的潜力。FAROOQ 等[35]通过薄膜水化法制备了牡荆素脂质体（vitexin liposomes，VLPs），并进一步采用 PEG 包覆以增强其稳定性。PEG 修饰通过减少血浆蛋白吸附和免疫细胞清除，延长了脂质体在血液循环中的半衰期。体内试验表明，经该 PEG 修饰 VLPs 口服给药治疗的大鼠在肝脏组织学、血清学指标（ALT 和 AST）及肝脏 / 体质量比的恢复方面均显著优于游离药物治疗组。

5.2 注射给药的纳米药物

与口服给药相比，注射给药能规避消化酶降解和肝脏首过效应，显著提升药物生物利用度。近年来，有研究者尝试通过注射纳米药物治疗 MAFLD。目前，用于注射给药的纳米系统主要致力于提高药物的生物利用度、改善缓控释性、增强肝靶向性等。

5.2.1 提高生物利用度

西罗莫司［雷帕霉素（rapamycin，RAPA）］在代谢疾病，尤其是在NAFLD的治疗中，具有应用潜力[48]；但其低水溶性和低生物利用度限制了临床应用[49]。为此，ZHAO等[31]以甲氧基聚乙二醇（methoxy polyethylene glycol，mPEG）-PLGA为材料，制备了负载RAPA的纳米粒（NP-RAPA）。mPEG修饰通过规避单核巨噬系统的清除，显著延长了纳米粒在血液中的循环时间，并利用EPR效应促进其在肝脏中的蓄积。体内试验结果表明，与游离RAPA治疗组相比，静脉注射NP-RAPA能以更低的剂量显著降低高脂饮食诱导的NAFLD小鼠血清ALT/AST水平，同时减少肝脏中甘油三酯的沉积。该研究证实，mPEG-PLGA纳米载体能通过延缓药物释放和优化生物分布，有效提升RAPA的治疗效能，为NAFLD治疗提供了新策略。

5.2.2 改善缓控释性

硝苯地平（nifedipine，NFD）是一种钙通道阻滞药，通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）γ改善胰岛素抵抗，被认为是NAFLD的潜在治疗药物[50]。然而，NFD的低水溶性和低生物利用度限制了临床应用。LEE等[51]采用PLGA作为载体材料，制备了包载NFD的纳米颗粒（NFD-NP）。该纳米颗粒显著提高了NFD的水溶性（较NFD提高106倍），而且延长了体内释放时间（游离NFD 2 h累积释放95%，而NFD-NP 6 d内累积释放90%）。体内研究表明，NFD-NP显著改善了饮食诱导肥胖小鼠的胰岛素抵抗和葡萄糖耐量，同时缓解了肝脏脂肪变性。

5.2.3 增强肝靶向性

LNP可通过自发吸附血浆中的载脂蛋白，形成“蛋白冠”结构，进而通过肝细胞膜上低密度脂蛋白受体介导的内吞作用，实现肝脏特异性蓄积[52]。通过优化LNP的组分，可进一步提高其被动靶向效率。例如，ZHANG等[53]研究表明，含1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰乙醇胺的LNP相较于含1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱的LNP，肝脏mRNA递送效率提升2倍，转染效率提高3倍；此外，优化PEG化脂质的结构也有助于提高LNP的肝靶向效率[54]。

基于配体的主动靶向策略也被应用于MAFLD的治疗。视黄酸作为维生素A在肝脏中代谢的活性形式，可与视黄醇结合蛋白-4（retinol binding protein-4，RBP-4）特异性结合。在肝纤维化背景下，肝星状细胞表面的RBP-4受体表达量显著上调，使其成为理想的靶点[55]。基于此，SHAN等[56]采用视黄酸来修饰LNP，以增强LNP向肝星状细胞递送核酸的能力。小鼠体内研究结果表明，经视黄酸修饰LNP递送的mRNA在纤维化肝脏中的表达水平，比采用未修饰LNP递送时高10倍以上。

6 总结与展望

鉴于MAFLD复杂的发病机制，针对MAFLD不同发病机制的多靶点药物联合应用，是实现有效治疗MAFLD的一个重要研究方向。此外，基于*N*-乙酰半乳糖胺（*N*-acetylgalactosamine，GalNAc）的肝脏靶向递送系统也为肝脏疾病的精准治疗提供了新范式。该技术通过肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体（asialoglycoprotein receptor，ASGPR）介导的内吞作用，可实现siRNA药物在肝实质细胞内的高效富集，并显著降低全身暴露风险，为肝脏疾病的治疗带来了新的希望。

目前，研究者们正致力于开发更为精准的治疗方案，以满足不同患者的个体化需求。同时，新的生物标志物和影像学技术的应用，将使早期诊断和疾病监测变得更加高效。此外，跨学科的合作与交流也为肝脏疾病的研究注入了新活力，推动了基础研究与临床应用的紧密结合。未来，随着对肝脏疾病发病机制的深入理解和新疗法的不断涌现，有望实现更全面的疾病管理，从而改善患者的生活质量。

参考文献：

[1] LE M H, YEO Y H, LI X, *et al*. 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis［J］. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, **20**(12): 2809-17. e28.

[2] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, *et al*. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement［J］. *J*

Hepatology, 2020, **73**(1): 202-209.

[3] KHADAM V K R, SINGH R P, PRAJAPATI D, *et al*. An updated comprehensive review on novel drug delivery systems (NDDS) in the pharmaceuticals [J]. *Asian J Pharm Res Dev*, 2024, **12**(1): 55-64.

[4] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, **114**(4): 842-845.

[5] DAY C P, SAKSENA S. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, **17 Suppl 3**: S377-S384.

[6] XIE Z F, LI Y F, CHENG L, *et al*. Potential therapeutic strategies for MASH: from preclinical to clinical development [J]. *Life Metab*, 2024, **3**(5): loae029.

[7] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, RINELLA M, *et al*. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, **24**(7): 908-922.

[8] LOMONACO R, ORTIZ-LOPEZ C, ORSAK B, *et al*. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2012, **55**(5): 1389-1397.

[9] ARROYAVE-OSPINA J C, WU Z M, GENG Y N, *et al*. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: implications for prevention and therapy [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, **10**(2): 174.

[10] BARREBY E, CHEN P, AOUADI M. Macrophage functional diversity in NAFLD - more than inflammation [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, **18**(8): 461-472.

[11] BIANCO C, ROMEO S, PETTA S, *et al*. MAFLD vs NAFLD: let the contest begin! [J]. *Liver International*, 2020, **40**(9): 2079-2081.

[12] YAMAMURA S, ESLAM M, KAWAGUCHI T, *et al*. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD [J]. *Liver International*, 2020, **40**(12): 3018-3030.

[13] VILAR-GOMEZ E, MARTINEZ-PEREZ Y, CALZADILLA-BERTOT L, *et al*. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, **149**(2): 367-78.e5.

[14] SAWAMOTO R, NOZAKI T, NISHIHARA T, *et al*. Predictors of successful long-term weight loss maintenance: a two-year follow-up [J]. *Biopsychosoc Med*, 2017, **11**: 14.

[15] HARRISON S A, TAUB R, NEFF G W, *et al*. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2023, **29**(11): 2919-2928.

[16] ANASTASIOU G, STEFANAKIS K, HILL M A, *et al*. Expanding diagnostic and therapeutic horizons for MASH: comparison of the latest and conventional therapeutic approaches [J]. *Metabolism*, 2024, **161**: 156044.

[17] ITO D, SHIMIZU S, HAISA A, *et al*. Long-term effects of ipragliflozin and pioglitazone on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes: 5 year observational follow-up of a randomized, 24 week, active-controlled trial: effect of ipragliflozin in MASLD [J]. *J Diabetes Investig*, 2024, **15**(9): 1220-1230.

[18] ZHAO Y, ZHAO W L, BU H E, *et al*. Liraglutide on type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 16 RCTs [J]. *Medicine* (Baltimore), 2023, **102**(6): e32892.

[19] ARAI T, ATSUKAWA M, TSUBOTA A, *et al*. Beneficial effect of oral semaglutide for type 2 diabetes mellitus in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a prospective, multicentre, observational study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, **26**(11): 4958-4965.

[20] ESPINOSA M A, FANSA S, ANAZCO D, *et al*. S2120 Tirzepatide and MASLD: real-world outcomes in patients with overweight and obesity [J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, **119**(10S): S1513-S1514.

[21] SANYAL A J, KAPLAN L M, FRIAS J P, *et al*. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial [J]. *Nat Med*, 2024, **30**(7): 2037-2048.

[22] KAWAGUCHI T, FUJISHIMA Y, WAKASUGI D, *et al*. Effects of SGLT2 inhibitors on the onset of esophageal varices and extrahepatic cancer in type 2 diabetic patients with suspected MASLD: a nationwide database study in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2024, **59**(12): 1120-1132.

[23] DO A, ILAGAN-YING Y C, MEHAL W Z, *et al*. Drug development of nonalcoholic fatty liver disease: challenges in research, regulatory pathways, and study endpoints [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, **16**(2): 125-134.

[24] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, *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.

[25] WANG K, ZHANG Y, WANG G J, *et al*. FXR agonists for MASH therapy: lessons and perspectives from obeticholic acid [J]. *Med Res Rev*, 2024, **44**(2): 568-586.

[26] LIU J, YUAN Y L, GONG X, *et al*. Baicalin and its nanoliposomes ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via suppression of TLR4 signaling cascade in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, **80**: 106208.

[27] YAN B F, ZHENG X, WANG Y, *et al*. Liposome-based silibinin for mitigating nonalcoholic fatty liver disease: dual effects via parenteral and intestinal routes [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, **6**(12): 1909-1923.

[28] LIU H, JIANG N M, KUANG G, *et al*. Chrysin and its nanoliposome ameliorated non-alcoholic steatohepatitis via inhibiting TLR4 signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, **75**(8): 1046-1057.

[29] SALEM G A, MOHAMED A A, KHATER S I, *et al*. Enhancement of biochemical and genomic pathways through lycopene-loaded nano-liposomes: alleviating insulin resistance, hepatic steatosis, and autophagy in obese rats with non-alcoholic fatty liver disease: involvement of SMO, GLI-1, and PTCH-1 genes [J]. *Gene*, 2023, **883**: 147670.

[30] YU Y, WANG Q, HUANG X, *et al*. GA receptor targeted chitosan oligosaccharide polymer nanoparticles improve non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting ferroptosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, **278**(Pt 2): 134779.

[31] ZHAO R F, ZHU M L, ZHOU S, *et al*. Rapamycin-loaded mPEG-PLGA nanoparticles ameliorate hepatic steatosis and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Chem*, 2020, **8**: 407.

[32] WAN S Q, ZHANG L, QUAN Y Y, *et al*. Resveratrol-loaded PLGA nanoparticles: enhanced stability, solubility and bioactivity of resveratrol for non-alcoholic fatty liver disease therapy [J]. *R Soc Open Sci*, 2018, **5**(11): 181457.

[33] LIANG J, LIU Y, LIU J G, *et al*. Chitosan-functionalized lipid-polymer hybrid nanoparticles for oral delivery of silymarin and enhanced lipid-lowering effect in NAFLD [J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, **16**(1): 64.

[34] ABDOU E M, FAYED M A A, HELAL D, *et al*. Assessment of the hepatoprotective effect of developed lipid-polymer hybrid nanoparticles (LPHNPs) encapsulating naturally extracted β-Sitosterol against CCl4 induced hepatotoxicity in rats [J]. *Sci rRep*, 2019, **9**(1): 19779.

[35] FAROOQ A, IQBAL A, RANA N F, *et al*. A novel Sprague-Dawley rat model presents improved NASH/NAFLD symptoms with PEG coated vitexin liposomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(6): 3131.

[36] LYU Y F, YANG X Y, YANG L, *et al*. Lipid nanoparticle-mediated hepatocyte delivery of siRNA and silibinin in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *J Control Release*, 2024, **373**: 385-398.

[37] BAI Y, NAN Y Y, WU T, *et al*. Lipid nanoparticle-mediated delivery of CRISPR-Cas9 against rubicon ameliorates NAFLD by modulating CD36 along with glycerophospholipid metabolism [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2024, **11**(31): e2400493.

[38] LOPEZ-PASCUAL A, RUSSO-CABRERA J S, ARDAIZ N, *et al*. Non-mitogenic FGF19 mRNA-based therapy for the treatment of experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. *Clin Sci*, 2024, **138**(20): 1265-1284.

[39] ELBASET M A, NASR M, IBRAHIM B M, *et al*. Curcumin nanoemulsion counteracts hepatic and cardiac complications associated with high-fat/high-fructose diet in rats [J]. *J Food Biochem*, 2022, **46**(12): e14442.

[40] ZAMORA-LÓPEZ K, NORIEGA L G, ESTANES-HERNÁNDEZ A, *et al*. *Punica granatum* L. -derived omega-5 nanoemulsion improves hepatic steatosis in mice fed a high fat diet by increasing fatty acid utilization in hepatocytes [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 15229.

[41] EL-SHERBINY M, ELDOSOKY M, EL-SHAFEY M, *et al*. Vitamin D nanoemulsion enhances hepatoprotective effect of conventional vitamin D in rats fed with a high-fat diet [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, **288**: 65-75.

[42] ELIADES M, SPYROU E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**(6): 1718-1727.

[43] VARGAS-MENDOZA N, MADRIGAL-SANTILLÁN E, MORALES-GONZÁLEZ A, *et al*. Hepatoprotective effect of silymarin [J]. *World J Hepatol*, 2014, **6**(3): 144-149.

[44] KESHARWANI S S, JAIN V, DEY S, *et al*. An overview of advanced formulation and nanotechnology-based approaches for solubility and bioavailability enhancement of silymarin [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2020, **60**: 102021.

[45] CHEN Y, JIANG Z H, XU J Z, *et al*. Improving the ameliorative effects of berberine and curcumin combination via dextran-coated bilosomes on non-alcohol fatty liver disease in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 230.

[46] DINDA B, DINDA S, DASSHARMA S, *et al*. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **131**: 68-80.

[47] INAMDAR S, JOSHI A, MALIK S, *et al*. Vitexin alleviates

non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK in high fat diet fed mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **519**(1): 106-112.

[48] WANG Y, SHI M, FU H, *et al*. Mammalian target of the rapamycin pathway is involved in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Med Rep*, 2010, **3**(6): 909-915.

[49] OTHMAN R, VLADISAVLJEVIC G T, NAGY Z K, *et al*. Encapsulation and controlled release of rapamycin from polycaprolactone nanoparticles prepared by membrane micromixing combined with antisolvent precipitation [J]. *Langmuir*, 2016, **32**(41): 10685-10693.

[50] NAKAGAMI H, SHIMAMURA M, MIYAKE T, *et al*. Nifedipine prevents hepatic fibrosis in a non-alcoholic steatohepatitis model induced by an L-methionine-and choline-deficient diet [J]. *Mol Med Rep*, 2012, **5**(1): 37-40.

[51] LEE S, HAN D, KANG H G, *et al*. Intravenous sustained-release nifedipine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by restoring autophagic clearance [J]. *Biomaterials*, 2019, **197**: 1-11.

[52] JOHNSON L T, ZHANG D, ZHOU K J, *et al*. Lipid nanoparticle (LNP) chemistry can endow unique *in vivo* RNA delivery fates within the liver that alter therapeutic outcomes in a cancer model [J]. *Mol Pharm*, 2022, **19**(11): 3973-3986.

[53] ZHANG R, EL-MAYTA R, MURDOCH T J, *et al*. Helper lipid structure influences protein adsorption and delivery of lipid nanoparticles to spleen and liver [J]. *Biomater Sci*, 2021, **9**(4): 1449-1463.

[54] GAO M H, ZHONG J F, LIU X X, *et al*. Deciphering the role of PEGylation on the lipid nanoparticle-mediated mRNA delivery to the liver [J]. *ACS nano*, 2025, **19**(6): 5966-5978.

[55] SAEED A, BARTUZI P, HEEGSMA J, *et al*. Impaired hepatic vitamin A metabolism in NAFLD mice leading to vitamin A accumulation in hepatocytes [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, **11**(1): 309-325.e3.

[56] SHAN X Z, ZHAO Z Q, LAI P P, *et al*. RNA nanotherapeutics with fibrosis overexpression and retention for MASH treatment [J]. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 7263.