

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241025

非酒精性脂肪肝病的治疗模式和潜在疗法

李 凤^{1a}, 李茂微², 王雨杉^{1b}

1 吉林省一汽总医院 a. 药物/医疗器械临床试验机构办公室, b. 药品管理部, 长春 130000

2 长春市第二医院药剂科, 长春 130000

通信作者: 李凤, 18943994025@163.com (ORCID: 0009-0009-8760-3675)

摘要: 近年来,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)在流行病学、发病机理和确定治疗靶点等方面取得了稳步进展,但在治疗药物开发领域却进展缓慢。本文综述了生活方式干预、手术方法、肠道微生物群和药物治疗在治疗NASH方面的进展,重点关注胰岛素增敏剂、抗氧化剂、降胆固醇药物、甲状腺激素类似物、肠促胰岛素和细胞因子等药物对治疗NASH的作用,以期未来治疗NASH提供更多的方法和选择。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪肝; 治疗学

基金项目: 吉林省科技厅项目(20210401054YY)

Therapeutic paradigms and potential therapies for nonalcoholic steatohepatitis

LI Feng^{1a}, LI Maowei², WANG Yushan^{1b}. (1. a. Office of Clinical Trial Institutions for Drug and Medical Devices, b. Department of Drug Management, The FAW General Hospital of Jilin Province, Changchun 130000, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Changchun, Changchun 130000, China)

Corresponding author: LI Feng, 18943994025@163.com (ORCID: 0009-0009-8760-3675)

Abstract: In recent years, steady progress has been made in the epidemiology, pathogenesis, and therapeutic targets of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), while there has been slow progress in the field of therapeutic drug development. This article reviews the advances in lifestyle intervention, surgical methods, gut microbiota, and drugs in the treatment of NASH, especially the role of insulin sensitizers, antioxidants, cholesterol-lowering drugs, thyroid hormone mimetics, incretins, and cytokines in the treatment of NASH, in order to provide more methods and options for the treatment of NASH in the future.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Fatty Liver; Therapeutics

Research funding: Jilin Provincial Department of Science and Technology Project (20210401054YY)

在全球范围内,随着代谢综合征、糖尿病和肥胖症患者的增加,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率也急剧上升,且该疾病进展不可逆,无法自行康复,是肝脏相关疾病发病和死亡的重要原因之一^[1],NAFLD现已更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)^[2]。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是NAFLD更为严重的形式,其不仅会造成严重的肝损伤,亦会引起心血管疾病、慢性肝肾疾病和肝外恶性肿瘤^[3-5],已成为全球关注的一个主要健康问题。NAFLD占有肝细胞癌(HCC)病例的10%,在

中国NAFLD-HCC的发病率预计在2016年—2030年增加82%^[6],鉴于疾病的快速进展和未满足的治疗需求,本文总结了NAFLD/NASH的多种治疗策略,重点关注NASH现行的治疗模式和潜在的治疗方法。

1 生活方式干预

健康饮食和体育活动等生活方式的调整是治疗NASH的基础,可起到控制体质量和缓解代谢紊乱的目的。减重是改善NASH组织病理学损伤最关键的因素,且减重比例与疾病改善呈正相关^[7-9]。有报道^[10]称,体质

量减轻3%~5%,可以改善肝脂肪变性,体质量减轻5%~7%,可以减少炎症反应,体质量减轻超过10%,可以缓解和消退肝纤维化。热量限制有助于改善代谢特征和有效利用能量,并能降低对细胞的氧化损伤^[11]。一项对88例肥胖和NAFLD患者的TREATY-FLD临床试验^[12],分为限时饮食组(time-restricted eating, TRE)(8:00~16:00可以饮食)和每日热量限制组(daily calorie restriction, DCR),所有参与者均限制热量摄入,女性的总热量摄入为1 200~1 500 kcal/d,男性为1 500~1 800 kcal/d,研究持续12个月,与DCR相比,TRE在降低肝内甘油三酯含量、体脂和代谢风险因素方面虽未产生额外的益处,但研究结果支持了坚持TRE方案治疗NAFLD时限制热量摄入的重要性。

2 减肥手术

NAFLD/NASH患者也可以选择减肥手术来减轻体质量。减肥手术的适合条件为: BMI ≥ 40 kg/m²且无合并症的患者;或BMI为35~39.9 kg/m²且有以下严重合并症,如2型糖尿病、高血压、NAFLD和NASH的患者^[13]。一项对288例肥胖并肝活检确诊为NASH的患者进行的多中心BRAVES临床试验^[14],将患者随机分为生活方式干预+药物治疗组(96例,33%)、Roux-en-Y胃旁路术组(96例,33%)和袖状胃切除术组(96例,33%),结果显示,Roux-en-Y胃旁路术组和袖状胃切除术组达到主要终点的人数占比(70%和70%)明显高于非手术治疗组(19%),说明减肥手术比生活方式干预和优化药物治疗更有效。但是,减肥手术毕竟是一种侵入性手术,容易引起饮食并发症,如营养缺乏、餐后高胰岛素血症、低血糖等。仍需持续关注与减肥手术相关的长期并发症。

3 肠道微生物群

肠道微生物群通过“肝肠轴”与肝脏相互作用,作用涉及特定代谢物,如胆汁酸、短链脂肪酸和脂多糖等,有助于改善能量代谢、肥胖、2型糖尿病和NAFLD^[15-16]。口服益生菌可改善脂质代谢异常和肠道微生物群失调。补充益生元和合生元可通过调节 β -氧化和脂质生成相关基因来改善高胆固醇血症大鼠肝脏炎症和胰岛素抵抗^[17]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是一种从健康供体移植粪菌以重建患者肠道菌群的方法,可用于治疗多种疾病,目前正积极探索其在NAFLD/NASH领域的作用。一项临床试验^[18]表明,FMT可以通过改善肠道微生物菌群失调来减少肝脏中的脂肪积累,从而减轻NAFLD。瘦型和肥胖型NAFLD患者的临床特征和肠道微生物组存在显著差异。与肥胖的NAFLD患者相比,FMT对瘦型NAFLD患者肠道菌群重建的效果更好。

4 药物治疗

对于大多数患者来说,调整饮食和干预生活方式往往依从性不高。生活方式干预无效或疾病晚期的患者(显著纤维化),需要给予改善肝脏炎症、纤维化和脂肪性肝炎的药物进行治疗。目前针对NASH的治疗尚处于起步阶段,仍需开展针对相关治疗靶点的随机对照临床试验进一步验证。

4.1 胰岛素增敏剂 肝脏脂肪过度积累能够促进机体形成胰岛素抵抗,对脂肪性肝炎和纤维化的发生和发展起关键推动作用^[19]。因此,胰岛素抵抗类药物可以减缓和改善NAFLD/NASH的疾病发展进程。格列酮作为噻唑烷二酮类的代表药物,是第一代胰岛素增敏剂,不仅通过降低胰岛素抵抗,而且通过改善 β 细胞功能来控制血糖,对代谢性疾病NASH有潜在疗效^[20]。格列酮无法广泛使用是因为其存在安全性问题,包括充血性心力衰竭、女性骨折以及吡格列酮可能导致膀胱癌风险增加^[21]。截至目前,吡格列酮虽被欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用,但对膀胱癌或有患膀胱癌风险的患者禁用。另一种胰岛素增敏剂是二甲双胍,作为2型糖尿病患者的治疗药物,可以减少肝脏葡萄糖生成,并增加外周葡萄糖利用率。最新研究^[22]表明,NASH会导致肝脏CD8⁺T淋巴细胞的促炎性表型改变,进而减弱了抗程序性死亡受体1治疗肝癌的效果,而使用二甲双胍可以恢复免疫疗法的疗效。目前普遍认为二甲双胍是一种安全的药物,但尚未证实它对肝组织学有疗效,因此还未用于NASH的治疗。第二代胰岛素增敏剂MSDC-0602K没有出现与第一代胰岛素增敏剂相关的副作用。根据最新IIb期52周双盲研究^[23]报告显示,MSDC-0602K虽未显示出对所用活检技术的肝组织学有显著影响,但其显著降低了空腹血糖、胰岛素、糖化血红蛋白和肝损伤标志物,且无剂量限制性副作用,该试验所获得的信息可为未来研究设计提供前期基础。

4.2 抗氧化剂 在NAFLD的疾病进程中,氧化应激增加和抗氧化防御机制缺陷促进了肝损伤以及疾病发展为NASH^[24],因此,具有抗氧化活性的药物可以用于治疗NASH。维生素E存在于细胞膜的磷脂双分子层中,有助于防止自由基引起的氧化损伤^[25]。迄今为止规模最大的随机对照试验PIVENS,选取非糖尿病和非肝硬化的NASH患者,对维生素E(800 IU/d)、吡格列酮和安慰剂进行了为期2年的试验,结果显示维生素E对患者的组织学有显著改善,而且36%接受维生素E治疗的患者脂肪变性、炎症和水肿得到了改善,并缓解了NASH^[26]。与维生素E相关的安全风险包括总病死率、出血性中风和

50岁以上男性前列腺癌^[27]。因此,维生素E的长期安全性仍然不可忽视。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,用于治疗周围血管疾病。己酮可可碱具有抗氧化作用,并抑制促炎细胞因子的产生。在一项前瞻性研究^[28]中,33例NASH患者接受了己酮可可碱联合二甲双胍的治疗,6个月后联合治疗改善了NASH患者的肝酶水平、尿酸水平和胰岛素抵抗。目前尚缺乏己酮可可碱在NASH中应用的高质量临床数据。

ZSP1601是一种泛磷酸二酯酶抑制剂,是国内首个获得临床试验批件用于治疗NASH的小分子创新药,I a期临床试验在健康人群中开展,ZSP1601的达峰时间为1.5~2.5 h,半衰期为6.34~8.64 h,与安慰剂组比较,药物耐受性良好^[29],其安全性和药代动力学特征支持对NASH患者的进一步疗效评估。在I b/II a临床试验中,ZSP601在NASH患者中具有良好的安全性和耐受性,药代动力学特征与健康人一致;接受28天治疗后,ZSP601不同剂量组对代谢、肝脂肪含量、炎症和纤维化生物标志物指标均有明显的改善作用^[30],支持在更大样本量的NASH患者中评价其长期安全性和有效性。

4.3 降胆固醇药物 胆固醇是导致肝损伤的关键因素,可通过特异性药物干预降低胆固醇进行靶向治疗。研究^[31-32]显示,虽然硬脂酰辅酶A去饱和酶1抑制剂Aramchol已被证明可降低肝脂肪含量,但在降低肝脏生化标志物方面与安慰剂组无显著差异。他汀类药物,也被称为羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,是一类降胆固醇药物。他汀类药物对脂肪变性有轻微改善,是降低血浆胆固醇和心血管疾病风险的首选药物,可是他汀类药物对改善NASH患者的肝组织学无明显效果,因此,目前不建议使用他汀类药物治疗NASH。但是,并发代谢合并症的NAFLD患者建议使用他汀类药物来改善心血管疾病的发展^[33]。

4.4 甲状腺激素类似物

甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, THR)- β 在肝细胞中高度表达,在调节NASH受损代谢通路中发挥着关键作用^[34]。NASH患者的肝脏甲状腺功能减退程度较高^[35],这表明NASH在一定程度上可能是由肝脏甲状腺功能减退引起的,目前仅该类物质获批用于NASH的治疗。

4.4.1 Resmetirom(MGL-3196) Resmetirom(MGL-3196)是一种口服的、肝靶向的THR激动剂,对THR- β 的选择性比三碘甲状腺原氨酸对THR- α 的选择性高28倍^[36]。在NASH中,Resmetirom对THR- β 的选择性有助于由肝脏介导的甲状腺激素的代谢,同时避免了通过THR- α 介导的心脏和骨骼中过多的甲状腺激素的不良影响。Resmetirom和其他甲状腺激素类似物可以降低肝脏甘油

三酯、炎症因子、纤维化标志物以及ALT水平,并减少肝脏脂肪变性、脂质过氧化^[37]。在一项MAESTRO-NASH的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验中,52周时Resmetirom 80 mg、100 mg剂量组达到主要终点NASH症状消除且肝纤维化未恶化的比例分别为25.9%和29.9%,而安慰剂组这一比例仅为9.7%($P<0.001$),此外,关键次要终点低密度脂蛋白胆固醇在内的多种脂质和脂蛋白指标显著下降^[38]。该试验是首个在NASH患者中达到FDA提出的两个主要终点的III期临床试验,因此,基于上述关键临床数据,FDA于2024年3月15日批准该药物用于治疗伴有中度至晚期肝纤维化的非肝硬化非酒精性脂肪性肝炎患者。这是FDA批准的首款NASH治疗药物,成为该领域一项里程碑式的突破。

4.4.2 VK2809 VK2809是另一种THR- β 选择性激动剂,对肝组织有特异性,具有良好的治疗潜力。它属于前药家族,在体内裂解并释放强效甲状腺素类似物。为评估VK2809在原发性高胆固醇血症和NAFLD患者中降低低密度脂蛋白胆固醇和肝脏脂肪含量的疗效、安全性和耐受性,开展了一项随机、双盲、多中心且有安慰剂对照的II期研究^[39],患者用药12周,随后停药4周。结果显示,每日使用5 mg VK2809的患者肝脏脂肪中位数减少53.8%,具有统计学差异;使用VK2809的患者中,88%的病例在12周时显示肝脏脂肪减少 $\geq 30\%$ 。在所有剂量组中,VK2809具有良好的安全性和耐受性,无不良反应报告。

4.5 胃肠激素(肠促胰岛素) 胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP)-1是一种在食物摄入后由前肠释放的肠道激素。GLP-1呈葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌而表现出降糖作用,还能延缓胃排空并抑制食欲,但其内源性形式在体内会被二肽基肽酶4迅速降解^[40]。据报道^[41],NAFLD和NASH患者的GLP-1分泌受损,所以可以选择GLP-1激动剂治疗NAFLD。司美格鲁肽在治疗NASH的II期临床中获得积极结果,高剂量组中66.7%的患者NASH症状得到消除,但在改善患者肝纤维化方面与安慰剂组比较无明显提高(5.8% vs 21.4%)^[42]。在中国已启动司美格鲁肽用于NASH的III期国际多中心临床试验,其有望为NASH治疗提供新手段。除司美格鲁肽外,GLP-1药物Retatrutide的II期临床试验数据^[43]表明,83%的肥胖个体或超重成年患者接受Retatrutide治疗,每周用药1次,24周后体质量减轻了至少15%。此外,48周后,患者的平均体质量减轻了24.2%,同时,肝脏脂肪显著减少,NASH相关生物标志物显著改善。目前的试验结果支持进一步评估Retatrutide在NASH患者中的作用。

4.6 细胞因子 细胞因子是由体内各种细胞(包括肝细胞)产生的细胞信号分子,是炎症相关疾病的关键介质。脂质积聚及炎症在NAFLD中至关重要,所以细胞因子可能通过刺激肝脏炎症、脂肪变性、细胞凋亡和坏死,以及诱导纤维化等相关机制诱发NAFLD^[44-45]。在NASH患者的脂肪组织和肝脏中观察到肿瘤坏死因子 α 的mRNA过度表达^[46]。转化生长因子 β 1信号传导可加重肝纤维化背景下的NASH^[47]。Widjaja等^[48]验证了通过基因或抗体介导的抑制白细胞介素11可预防或逆转肝细胞损伤。因此,靶向上述细胞因子具有治疗NASH的潜力。Cenicriviroc是一种位于肝星状细胞和Kupffer细胞上的趋化因子受体2型和5型的双重拮抗剂,可以阻断过度活跃的炎症信号,并破坏激活的星状细胞信号,从而靶向炎症和纤维化,但最新的Ⅲ期临床试验AURORA显示,与安慰剂组比较,Cenicriviroc未表现出对成人NASH患者肝纤维化的明显改善,仅证明该药物在肝纤维化患者中是安全的,且耐受性良好^[49]。关于细胞因子是否能够用于NASH治疗,还需要进行大量的基础研究和临床试验。

5 小结与展望

目前,对NASH的基础研究已取得了诸多突破性的进展,除用调整饮食、体育锻炼或减肥手术等方法予以治疗外,纤维化患者应在此基础上考虑药物治疗。非糖尿病NASH患者的一线治疗药物是维生素E,而糖尿病NASH患者应优先使用格列酮类、GLP-1受体激动剂等。

NASH由于其发病机制复杂、缺少合适的动物模型、肝活检作为疗效评价标准不能广泛开展等问题限制了新药研发和新治疗手段的评估。但目前FDA已批准1款THR- β 激动剂Resmetirom作为NASH的治疗药物,完成了里程碑式的突破,全球范围内亦有几种治疗NASH的创新药物正在研发,进入了Ⅲ期临床试验,已初步展现出治疗NASH的效果。新药开发不仅应注重机制研究,在未来仍需开展大样本、多中心的临床试验,关注在不同类型患者中的疗效;医药专业人员应充分利用网络平台,了解相关信息及药物进展,为干预和治疗NASH提供指导性意见,并加强公众健康教育,使NASH的治疗模式和潜在方法真正造福于人民。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李凤负责资料分析与撰写论文并最终定稿;李茂微、王雨杉协助收集资料并修改论文。

参考文献:

- [1] ZEIGERER A. NAFLD-A rising metabolic disease[J]. *Mol Metab*, 2021, 50: 101274. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101274.
- [2] WANG YK, WEI SY, LIU C, et al. A new definition of fatty liver disease: from nonalcoholic fatty liver disease to metabolic associated fatty liver disease[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(S1): 117-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230909-00080. 王永康,魏诗雨,刘昌,等. 脂肪性肝病新定义:从非酒精性脂肪性肝病到代谢功能障碍相关脂肪性肝病[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(S1): 117-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230909-00080.
- [3] DUELL PB, WELTY FK, MILLER M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American heart association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(6): e168-e185. DOI: 10.1161/ATV.000000000000153.
- [4] CIARDULLO S, BALLABENI C, TREVISAN R, et al. Liver stiffness, albuminuria and chronic kidney disease in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 105. DOI: 10.3390/biom12010105.
- [5] BJÖRKSTRÖM K, WIDMAN L, HAGSTRÖM H. Risk of hepatic and extrahepatic cancer in NAFLD: A population-based cohort study [J]. *Liver Int*, 2022, 42(4): 820-828. DOI: 10.1111/liv.15195.
- [6] ESTES C, ANSTEE QM, ARIAS-LOSTE MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- [7] POJWELS 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. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- [8] HYDES TJ, RAVI S, LOOMBA R, et al. Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(4): 383-400. DOI: 10.3350/cmh.2020.0067.
- [9] YOUNOSSI ZM, COREY KE, LIM JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 912-918. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.051.
- [10] HANNAH WN Jr, HARRISON SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(2): 339-350. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.008.
- [11] SUN J, RUAN YT, XU NN, et al. The effect of dietary carbohydrate and calorie restriction on weight and metabolic health in overweight/obese individuals: A multi-center randomized controlled trial[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 192. DOI: 10.1186/s12916-023-02869-9.
- [12] WEI XY, LIN BQ, HUANG Y, et al. Effects of time-restricted eating on nonalcoholic fatty liver disease: The TREATY-FLD randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e233513. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.3513.
- [13] CASTAGNETO-GISSEY L, CASELLA-MARIOLO J, MINGRONE G. Bariatric/metabolic surgery[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 274: 371-386. DOI: 10.1007/164_2021_565.
- [14] VERRASTRO O, PANUNZI S, CASTAGNETO-GISSEY L, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): A multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390): 1786-1797. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00634-7.
- [15] TILG H, ADOLPH TE, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.
- [16] LIU LL, ZHANG JH, CHENG Y, et al. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 958218. DOI: 10.3389/fendo.2022.958218.
- [17] ALVES CC, WAITZBERG DL, de ANDRADE LS, et al. Prebiotic and synbiotic modifications of beta oxidation and lipogenic gene expression after experimental hypercholesterolemia in rat liver[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2010. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02010.
- [18] XUE LF, DENG ZL, LUO WH, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 759306. DOI: 10.3389/

- fcimb.2022.759306.
- [19] SAKURAI Y, KUBOTA N, YAMAUCHI T, et al. Role of insulin resistance in MAFLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4156. DOI: 10.3390/ijms22084156.
- [20] BELL DSH, JERKINS T. In praise of pioglitazone: An economically efficacious therapy for type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(11): 3093-3102. DOI: 10.1111/dom.15222.
- [21] LEWIS J, HABEL L, QUESENBERRY C, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes[J]. *JAMA*, 2015, 314(3): 265-77. DOI: 10.1001/jama.2015.7996.
- [22] WABITSCH S, MCCALLEN JD, KAMENYEVA O, et al. Metformin treatment rescues CD8⁺ T-cell response to immune checkpoint inhibitor therapy in mice with NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 748-760. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.010.
- [23] HARRISON SA, ALKHOURI N, DAVISON 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.023.
- [24] CHEN Z, TIAN RF, SHE ZG, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116-141. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.
- [25] NAGASHIMADA M, OTA T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(4): 516-522. DOI: 10.1002/iub.1991.
- [26] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
- [27] LOH WQ, YOUN J, SEOW WJ. Vitamin E intake and risk of prostate cancer: A meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 14. DOI: 10.3390/nu15010014.
- [28] ČULAFIĆ M, VEZMAR-KOVAČEVIĆ S, DOPSAJ V, et al. Pentoxifylline with metformin treatment improves biochemical parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(3): 290-298. DOI: 10.2478/jomb-2019-0043.
- [29] ZHU XX, WU M, WANG H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the novel pan-phosphodiesterase inhibitor ZSP1601 in healthy subjects: A double-blinded, placebo-controlled first-in-human single-dose and multiple-dose escalation and food effect study[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(5): 579-589. DOI: 10.1080/13543784.2021.1900822.
- [30] HU Y, LI HJ, ZHANG H, et al. ZSP1601, a novel pan-phosphodiesterase inhibitor for the treatment of NAFLD, A randomized, placebo-controlled phase Ib/IIa trial[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6409. DOI: 10.1038/s41467-023-42162-0.
- [31] SAFADI R, KONIKOFF FM, MAHAMID M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(12): 2085-2091. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038.
- [32] MALIK A, NADEEM M, AMJAD W, et al. Effects of Aramchol in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). A systematic review and meta-analysis[J]. *Prz Gastroenterol*, 2023, 18(1): 67-75. DOI: 10.5114/pg.2022.113573.
- [33] WANG CE, XU WT, GONG J, et al. Research progress on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin J Med Offic*, 2022, 50(9): 897-899, 903. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.09.06. 王彩娥, 许文涛, 宫建, 等. 非酒精性脂肪性肝病治疗研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(9): 897-899, 903. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.09.06.
- [34] 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. DOI: 10.1111/bph.15427.
- [35] MAVROMATI M, JORNAYVAZ FR. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: Potential molecular mechanisms leading to NAFLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12797. DOI: 10.3390/ijms222312797.
- [36] HU LY, GU YP, LIANG J, et al. Discovery of highly potent and selective thyroid hormone receptor β agonists for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(5): 3284-3300. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01669.
- [37] KARIM G, BANSAL MB. Resmetirom: An orally administered, small-molecule, liver-directed, β -selective THR agonist for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *touchREV Endocrinol*, 2023, 19(1): 60-70. DOI: 10.17925/EE.2023.19.1.60.
- [38] HARRISON SA, BEDOSSA P, GUY CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6): 497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.
- [39] LOOMBA R, NEUTEL J, BERNARD D, et al. VK2809, a novel liver-directed thyroid receptor beta agonist, significantly reduces liver fat in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a phase 2 randomized, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2018, (6): 68. DOI: 10.1016/s0168-8278(20)30652-8.
- [40] LI QX, GAO H, GUO YX, et al. GLP-1 and underlying beneficial actions in Alzheimer's disease, hypertension, and NASH[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 721198. DOI: 10.3389/fendo.2021.721198.
- [41] BERNSTEIN C, MEYER-GERSPACH AC, BLASER LS, et al. Glucose-induced glucagon-like Peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87488. DOI: 10.1371/journal.pone.0087488.
- [42] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
- [43] JASTREBOFF AM, KAPLAN LM, FRIAS JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity - A phase 2 trial[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6): 514-526. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
- [44] DUAN YM, PAN XF, LUO JY, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880298. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880298.
- [45] FONTES-CAL TCM, MATTOS RT, MEDEIROS NI, et al. Crosstalk between plasma cytokines, inflammation, and liver damage as a new strategy to monitoring NAFLD progression[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 708959. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708959.
- [46] ALAAEDDINE N, SIDAQUI J, HILAL G, et al. TNF- α messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2012, 23(3): 107-111. DOI: 10.1684/ecr.2012.0313.
- [47] AHMED H, UMAR MI, IMRAN S, et al. TGF- β 1 signaling can worsen NAFLD with liver fibrosis backdrop[J]. *Exp Mol Pathol*, 2022, 124: 104733. DOI: 10.1016/j.yexmp.2021.104733.
- [48] WIDJAJA AA, SINGH BK, ADAMI E, et al. Inhibiting interleukin 11 signaling reduces hepatocyte death and liver fibrosis, inflammation, and steatosis in mouse models of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 777-792. e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.002.
- [49] ANSTEE QM, NEUSCHWANDER-TETRI BA, WAI-SUN WONG V, et al. Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA phase III randomized study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(1): 124-134. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.003.

收稿日期: 2024-02-21; 录用日期: 2024-03-26

本文编辑: 朱晶

引证本文: LI F, LI MW, WANG YS. Therapeutic paradigms and potential therapies for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 2082-2086.

李凤, 李茂微, 王雨杉. 非酒精性脂肪肝病的治疗模式和潜在疗法[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 2082-2086.