

非酒精性脂肪肝病药物研究进展

李 政^{1,2}, 陈莲如¹, 刘玉霞¹

(1.广东药科大学 药学院, 广东 广州 510006; 2.广东省教育厅 新药发现与成药性评价重点实验室, 广东 广州 510006)

摘 要 非酒精性脂肪肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)正在成为全球主要的慢性肝病,可引起肝硬化、肝癌等终末期肝病。NAFLD是多系统代谢疾病,与肝外器官疾病联系密切,其发病机制复杂,与脂肪生成、代谢紊乱、炎症及纤维化等相关,尽管研究不断深入,但目前尚无有效药物可用于治疗NAFLD。NAFLD市场前景巨大,因此针对NAFLD的新药开发迫在眉睫。总结NAFLD治疗靶点及相关在研药物,并重点综述近期临床数据积极的NAFLD新药研发进展,以期为本领域研究提供最新的研究资料和参考。

关键词 非酒精性脂肪肝病; II期; III期; 炎症; 肝纤维化

中图分类号 R972

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Advances in Drug Research for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

LI Zheng^{1,2}, CHEN Lianru¹, LIU Yuxia¹

(1.School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2.Key Laboratory of New Drug Discovery and Evaluation, Department of Education of Guangdong Province, Guangzhou 510006, China)

Abstract Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which can lead to end-stage liver illnesses like cirrhosis and liver cancer, is emerging as the most common chronic liver disease in the world. NAFLD is a multi-system metabolic disorder that is closely associated with illnesses of extrahepatic organs. Its pathophysiology is complicated and linked to fibrosis, inflammation, metabolic problems, and lipogenesis, among other things. No viable medications exist to treat NAFLD despite ongoing, thorough research. The need for new NAFLD medications is urgent given the size of the NAFLD market. In order to give the most recent research data and a resource for researchers, this article reviews the therapeutic targets and related medications in development for NAFLD and focuses on the recent developments of NAFLD drug development with promising clinical data.

Key words non-alcoholic fatty liver disease; phase II; phase III; inflammation; liver fibrosis

收稿日期: 2022-10-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(81803341); 广东省大学生科技创新“攀登计划”专项资金(pdjh2022a0262); 大学生创新创业项目(202110573005)资助

通讯作者: 李政, 男, 汉族, 博士, 副教授, 研究方向: 抗糖尿病/非酒精性脂肪肝药物的设计、合成及生物活性研究, E-mail: li.zheng.sky@163.com。

1 引言

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)正在成为全球主要的慢性肝病,包括非进行性亚型非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)和进行性亚型非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。根据流行病学调查,2015~2021年,NAFLD的总患病率由25.24%进展为29.38%^[1]。我国成人NAFLD患病率也逐年上升,2018年已接近30%,其中7%~30%已进展为NASH^[2]。非酒精性脂肪肝病占慢性肝病总死亡原因的45.8%^[3],但由于疾病的机制复杂,至今未有药物获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准。近期NAFLD治疗指南推荐生活方式干预、减肥手术和药物治疗。然而这些治疗方法并不能有效治疗疾病,急需开发新的治疗NAFLD有效药物。本文主要总结了近期临床数据积极的药物靶点,这些积极进展有望推动NAFLD的药物研发。

2 NAFLD的发病机制

NAFLD的发病机理复杂,“二次打击”学说曾得到普遍的认同^[4]。此理论认为,初次打击的中心是胰岛素抵抗,而后出现的炎症、氧化应激、脂质过氧化等“二次打击”损伤肝脏,使其发展为NASH,甚至出现肝纤维化。随后Tilg和Moshen提出的“多重打击”学说包括广泛的平行打击,考虑到脂肪组织分泌的激素,营养因子,肠道微生物群以及遗传和表观遗传因子,似乎更准确地解释其发病机制^[5]。在NAFLD发病过程中,可以确定的是肝脏糖脂代谢失衡,甘油三酯(Triglyceride, TG)来路大于去路导致肝脏TG过度沉积,进而影响正常的脂质代谢、葡萄糖调节和炎症;高水平的游离脂肪酸又进一步诱导胰岛素抵抗。NAFLD是多致病因素的代谢性疾病,与肝外疾病密切关联,特别是II型糖尿病等代谢疾病。糖尿病和代谢综合征早期往往伴随骨骼肌胰岛素抵抗,此时机体将本该在骨骼肌进行糖原合成的葡萄糖转移到肝脏进行脂肪从头合成,从而加剧NAFLD的发展。

根据肝组织纤维化Metavir评分系统^[6],NAFLD临床进展通常可分为四个阶段,第一个阶段是肝脏脂肪积累,即形成NAFL。第二阶段是早期NASH,以脂肪浸润和肝脏炎症为特征,属于NAS评分中F0无纤维化和F1可忽略不计的纤维化区间。第三阶段是由慢性炎症和细胞损伤引起的纤维化,组织学分析可判断为F2晚期纤维化和F3桥接纤维化。第四阶段即是肝硬化。NASH进展比NAFL迅速,是导致肝硬化、肝细胞癌、肝移植和全因死亡的主要病因,因此当前药物研发主要聚焦于NASH。

3 治疗药物与作用靶点

随着NAFLD发病机制的逐渐明朗,在研药物靶点呈现多样性。这些药物多针对代谢紊乱、氧化应激和炎症等方面,其中调控代谢又包括了胆汁酸代谢、脂代谢、葡萄糖代谢^[7]。根据其报道的机制,这些药物靶向大致可分为四类:(1)代谢靶向;(2)氧化应激和炎症靶向;(3)纤维化靶向;以及(4)肠道菌群。如今在研药物众多,一些已进入III期临床,但更多药物未达到研究终点。近期出现不少临床数据积极的靶点,有望推动NAFLD的药物研发。

3.1 调节代谢的靶点

3.1.1 PPAR激动剂。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)控制许多细胞内的代谢过程,其亚型包括 α 、 β (或 δ)和 γ 。其中 α 亚型受体在肝脏和棕色脂肪表达较多,其通过调节脂肪酸转运及 β -氧化来提高脂质代谢,同时通过提高NASH相关的肠道粘膜通透性以及改善肝脏炎症损伤,发挥抗炎作用^[8];PPAR δ 在骨骼肌、脂肪、肝脏、心脏中均有表达,其主要功能是调节糖、脂代谢及炎症反应;PPAR γ 在免疫系统和脂肪组织表达较多,主要调节机体免疫、胰岛素抵抗以及脂肪细胞分化。目前多个PPAR激动剂在针对NAFLD/NASH的临床试验中取得重要进展。

Saroglitazar是PPAR α/γ 受体激动剂,2013年在印度获批上市,主要是针对因II型糖尿病所致的血脂异常。在小鼠模型研究中,该药物可改善胰岛素抵抗和脂肪性肝炎^[9]。在临床研究中,NAFLD患者和经过

肝活检证实的 NASH 患者服用该药物后,其血清转氨酶水平显著下降^[10],但 Saroglitazar 作为治疗 NASH 的药物未被主流机构认可。目前,印度正在开展一项 III 期临床(NCT04193982),旨在对比单独和联合使用维生素 E 治疗 NAFLD/NASH 患者的效果。

Elafibranor(GFT505)是用于治疗 NASH 的 PPAR α/δ 受体激动剂,避免激活 PPAR γ 受体可能导致的患者体重增长、水肿以及诱导心衰和骨质疏松等问题^[11]。Elafibranor 能提高腹部肥胖患者肝脏和外周组织的胰岛素敏感性,并调控糖、脂类的代谢,减少炎症的发生。临床研究发现,接受 Elafibranor 治疗的患者,其转氨酶、血脂、葡萄糖和全身炎症指数均有明显下降,且对药物的耐受性较好,未出现如体重增加、心血管事件等的不良反应^[12]。但其 III 期临床研究效果不佳,安慰剂的应答率异常高。与安慰剂比较,NASH 的病理表现及肝纤维化均无明显改善。

Pemafibrate(K-877)是高选择性的 PPAR α 激动剂,其对 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 的 EC₅₀ 分别为 1 nmol/L、1.10 μ mol/L 和 1.58 μ mol/L^[13]。此前,多项样本为血脂异常患者的 II/III 期临床试验结果表明 Pemafibrate 降脂效果显著,其有望成为治疗 NAFLD 的候选药物。NASH 动物模型中的非临床研究表明, Pemafibrate 可改善肝脂含量,血浆转氨酶水平和 NASH 的各种病理指标(脂肪变性,气球样变和纤维化)^[14]。一项为期一年的回顾性研究显示, Pemafibrate 能持久降低 NAFLD 患者的谷丙转氨酶(Glutamic pyruvic transaminase, GPT 又称 ALT)水平,长期治疗还改善患者肝功能 ALBI 评分和 MAC-2 结合蛋白糖基化异构体(M2BPGi)纤维化指标等。目前, Pemafibrate 治疗 NAFLD 的 II 期临床试验(NCT03350165)正在进行。

Lanifibranor(IVA337, Inventiva Pharm)是由 Inventiva 生物制药公司开发的泛 PPAR 激动剂,在一定剂量范围内能激活 3 种 PPAR 亚型受体。一项样本为 NASH 患者的 II b 期临床研究显示, Lanifibranor 达到主要终点,显著降低了 Steatosis Activity Fibrosis 评分。此外, Lanifibranor 也达到关键的次要终点,包括 NASH 消退、纤维化无恶化和肝纤维化改善^[15]。因此, FDA 授予 Lanifibranor 治疗 NASH 的“突破性疗法称号”。自 2015 年 1 月以来, Lanifibranor 被认为是首个获得该称号的 NASH 治疗药物。一项名为 NA-TiV3 的 III 期临床试验(NCT04849728)正在进行,其旨在评估 Lanifibranor 治疗 NASH 的长期疗效和安全性。

3.1.2 FXR 激动剂。法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)是多功能的核激素受体,通过负调控 CYP7A1 和增加 SHP 表达,促使胆汁酸代谢从而减少脂质吸收^[16]。在抗炎免疫方面, FXR 能选择性抑制 NF- κ B 介导的肝脏炎症反应^[17],还能下调 MCP-1,使其抑制巨噬细胞浸润从而减轻肝脏炎症^[18]。FXR 能调控糖脂代谢和抗炎免疫,维持肝脏代谢的稳态,对多种代谢疾病也有较好的疗效,成为治疗非酒精性脂肪肝领域的热点。

奥贝胆酸(OCA)是强效 FXR 激动剂,由鹅去氧胆酸结构改造获得,美国 FDA 于 2016 年 5 月有条件批准其用于治疗原发性胆汁性肝硬化,2016 年 12 月 12 日 OCA 于欧盟上市,用于治疗同一适应症。OCA 是近 20 年来首个获 FDA 批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化药物。鉴于 OCA 改善肝硬化的能力,研究者探索其在 NAFLD 领域的效益。2019 年, OCA 的关键 III 期临床试验(REGENERATE)取得积极结果,肝纤维化程度至少改善 1 级,且 NASH 没有恶化的患者比例高于安慰剂组^[19]。但因其不良反应大于收益, OCA 治疗 NASH 的适应症未获得 FDA 批准。近日, Intercept 宣布 OCA 样本为肝纤维化患者的新 III 期临床试验达到主要终点,积极结果与 2019 年一致。此次三期临床试验不同在于终点的判断方式,根据 FDA 最新的指南,此次组织阅片分析以共识小组形式取代原先的单独中心检验形式。Intercept 会据此再次提交申请 OCA 的新药申请,但无论是 2019 年的 III 期数据还是新中期数据, 25 mg/d 高剂量组的瘙痒率都高于 50%,对于慢性代谢疾病,高瘙痒率将大大打击患者的依从性。OCA 作为目前 NAFLD 领域的强效药物,起着重要的指导作用,在不降低治疗效果的前提下,通过改造其结构,从而降低瘙痒率是可行的研究方向。

TERN-101(LY2562175)是一种肝脏选择性的非甾体非胆汁酸类 FXR 激动剂,在肝脏中持续激活 FXR 受体而短暂激活肠 FXR 受体,由于其不经肝肠循环从而具有更精确的药动学性质。临床前数据表明,与安慰剂组相比, TERN-101 治疗组明显减少肝损伤标志物和炎症纤维化^[20]。TERN-101 的 I 期临床数据表明其在健康志愿者中耐受性良好,未见 LDL 升高和瘙痒问题^[21]。其 II a 期临床数据和其他 FXR 激动剂一样,

也出现瘙痒等不良反应,但其瘙痒率只有 17%。

3.1.3 THR β 激动剂。甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, THR α)和 β 受体(THR β)两种亚型。其中 THR β 在肝脏高表达,介导促甲状腺激素分泌和胆固醇代谢,激活 THR β 能增加胆汁酸合成和脂肪氧化,进而减少脂肪生成。THR- β 激动剂能够改善 NASH 患者的脂质异常,并诱导 NASH 和纤维化消退^[22]。

Madrigal Pharmaceuticals 公司研发的 Resmetirom 是目前最先进入 III 期临床试验(NCT03900429)的 THR β 激动剂。第一个 III 期试验的 topline 数据表明,Resmetirom 治疗组达到了主要和关键次要终点,表现出良好的临床安全性,并且两个治疗组的耐受性均良好、有效性数据优异。这一积极结果推动第二个 III 期临床试验 MAESTRO 的开展,其中 MAESTRO-NAFLD-1 针对 NAFLD 患者,以安全性为主要终点;而 MASTRO-NASH 则是作为 NASH 适应症注册的关键性研究,以 NASH 缓解同时肝纤维化无恶化作为首要评估终点。其两项 II 期临床试验均显示 NASH 患者的肝脂肪相对含量降低超过 30%^[23,24]。由于肝脏脂肪与肝脏纤维化的形成机制密切相关,对于以降低肝脏脂肪为主的药物,降低 30% 的相对脂肪含量可以逆转至少一级的纤维化。

3.1.4 FGF21 类似物。成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是一种参与脂质利用的新型代谢调节因子,属于 FGF19 亚家族。FGF21 主要由肝脏组织产生,由 PPAR α 调控表达,能够不依赖胰岛素调控血脂,改善脂肪变性导致肝细胞损伤和纤维化^[25]。FGF21 与 FGF 受体结合发挥作用,主要是脂肪组织中的 FGFR1c、肝脏中的 FGFR2c 和胰腺中的 FGFR1c 或 FGFR3c 介导传递信号^[26]。FGF21 发挥生物学功能还需要结合共受体 β -Klotho,当 β -Klotho 缺失时 FGF21 不能直接与 FGFR 结合。FGF21 被称为代谢领域的多面手,已在临床前模型中被证明对肝脏以外的各种组织起作用,包括脂肪组织,胰腺,骨骼肌和中枢神经系统。与许多潜在 NASH 疗法的候选药物相比,FGF21 不仅对肝脏产生直接作用以改善其代谢状态,其多样化的肝外作用还可作用于全身代谢以减轻肝脏的代谢负荷。

天然 FGF21 的药代动力学特性较差,包括短半衰期(啮齿动物的半衰期约为 1 h,非人灵长类动物的半衰期约为 0.5~2 h)及其对蛋白酶聚集和降解的易感性。治疗慢性代谢疾病需要长期用药,目前多家公司对 FGF21 进行研究改造。除了研发类似物,阿斯利康通过给小鼠皮下注射编码人 FGF21 蛋白的 mRNA,也获得治疗水平的 FGF21^[27]。

目前研发 NASH 适应症的 FGF21 类似物中,Akero 公司的 FGF21 衍生物 Efruxifermin (AKR-001)进展较快。Efruxifermin 是 Fc-FGF21 融合蛋白,与天然人 FGF21 相比,具有更长半衰期和更强受体亲和力。II a 临床数据表明,Efruxifermin 所有剂量组均显著减少肝脏脂肪含量以及反映肝损伤和纤维化的无创生物标志物的水平,表现为患者体重下降、胰岛素敏感性和糖脂代谢以及肝组织学改善^[28]。Efruxifermin 耐受性较好,报告的最常见不良事件是一过性轻至中度的胃肠道反应。目前 FDA 已授予其用于 NASH 治疗的快速通道资格。

Pegbelfermin(BMS-986036)是新型聚乙二醇修饰的 FGF 21 类似物,其采用 Ambrx 的定点偶联技术大幅改善 FGF-21 类似物的半衰期、可以延长服药时间至每周一次。先前的研究表明其可以改善 II 型糖尿病肥胖人群的肝纤维化程度及临床代谢指标。一项针对 NASH 患者的 II a 期临床试验(NCT02413372)达到主要临床终点,每周 10 mg 和 20 mg 治疗组患者的肝脏脂肪含量绝对值分别下降 6.8%和 5.2%,并表现出良好的安全性和耐受性。而 Pegbelfermin 的 II b 期试验(NCT03486899)未达到终点,百时美施贵宝公司也因此终止了对其研发^[29]。

3.1.5 GLP-1 靶点。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是糖尿病领域的成熟靶点。除作用于胰腺外,GLP-1 还能改善外周胰岛素敏感性,参与调控血糖的生理反应,增加肝脏葡萄糖摄取和糖原合成,延缓胃排空以及降低食欲,且减少动脉粥样硬化的发生^[30]。胰岛素抵抗是脂肪肝的发病机制之一,不少公司开发了 NASH 适应症,目前多个 GLP-1 药物已进入 NASH 临床试验研究。

Semaglutide 是 Novo Nordisk 公司研发的长效 GLP-1 类似物,用于治疗成年 2 型糖尿病。2020 年 8 月,FDA 授予其治疗 NASH 的突破性疗法资格。回顾 GLP-1 类似物治疗 NASH 的临床数据,Semaglutide

能显著降低炎症因子和 ALT 水平,但改善肝脏纤维化的效果不明显^[31]。近日,一项样本为代偿性肝硬化 NASH 患者的 II 期临床研究(NCT03987451)未达到主要终点,安慰剂的治疗效果优于 Semaglutide。2021 年 4 月,诺和诺德已经启动了 Semaglutide 治疗 NASH 的国际多中心 III 期临床,此失败的 II 期临床试验不影响 Semaglutide 的 III 期临床试验。该失败结果与其前期临床数据一致, Semaglutide 对肝脏纤维化影响程度不大,不能有效治疗肝硬化,进一步明确 Semaglutide 的 NAFLD 适应症范围。

Tirzepatide(LY3298176、MOUNJARO)是新型 GLP-1/GIP(gastric inhibitory polypeptide,抑胃肽)双受体激动剂,以葡萄糖依赖性方式增强第一时相和第二时相胰岛素分泌,并降低胰高血糖素水平。一项样本为二型糖尿病患者的 II 期临床试验结果显示, Tirzepatide 治疗组的肝药酶和 NASH 生物标志物水平降低,脂联素水平升高^[32]。但该试验样本未通过活检确诊 NASH,实验人员也没有评估患者肝脏脂肪含量变化。其针对 NASH 患者的 II 期临床(NCT04166773)正在进行中,主要终点为肝纤维化未恶化的患者比例。

3.1.6 SGLT1/2 抑制剂。钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-dependent glucose transporters, SGLT)有两个亚型, SGLT1 和 SGLT2 都是上皮葡萄糖转运的重要介质,在肾脏葡萄糖的重吸收中起重要作用,成为治疗糖尿病的主要药物靶标。SGLT1 在肠道吸收膳食葡萄糖, SGLT2 负责肾脏中大部分葡萄糖的再摄取, SGLT1 重吸收剩余的葡萄糖^[33]。SGLT2 抑制剂 Dapagliflozin 展示出治疗 NASH 的潜力,目前已经进入 III 期临床试验。SGLT2 敲除或用 SGLT2 选择性抑制剂治疗仅引起约 60% 的葡萄糖排泄,而双重 SGLT1/2 抑制剂可能通过靶向表达 SGLT1 的肠道和肾脏进一步改善血糖控制^[34]。FXR 激动剂 Tropicifexor 联合 SGLT1/2 抑制剂 Licogliflozin 已开展 II 期临床试验(NCT04065841)。

3.1.7 ACC 抑制剂。乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coA carboxylase, ACC)是脂肪酸合成限速酶,其活性增强或表达增加可以促进脂肪的合成。ACC 在调节脂肪酸的代谢中具有重要作用,抑制 ACC 能够改善血脂异常,促进肝脏再生^[35]。目前处于临床阶段的 ACC 抑制剂有 MK-4074、Firsocostat (NDI-010976)和 PF-05221304。MK-4074 是仅存在于肝细胞中的有机阴离子转运蛋白转运蛋白的底物,能强烈抑制 ACC1 和 ACC2,实现了肝脏靶向性。其在临床研究中能有效降低肝脏脂肪含量,但仍较早地停止了开发,可能是因为升高血浆 TG,存在心血管安全隐患。而变构 ACC 抑制剂 Firsocostat 能避免 TG 升高,目前 FXR 激动剂 Cilofexor, Firsocostat 与 GLP-1 抑制剂 Semaglutide 的药物联用处于 II 期临床试验(NCT04971785)。Clesacostat(PF-05221304)非对称分布于肝脏,能有效抑制肝脏 ACC 以使 NASH 患者中的肝内 DNL 正常化,并将全身性 DNL 抑制降到最低^[36]。Ervogastat/Clesacostat 组合疗法的非临床研究结果和 II a 期临床研究(NCT03248882、NCT03776175)积极结果,使其获得治疗 NASH 合并肝纤维化的快速通道资格。

3.1.8 DGAT2 抑制剂二酯酰甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT)包括 DGAT1 和 DGAT2。主要用于调控甘油三酯合成,将多余的脂肪酸储存到脂滴。DGAT2 在肝脏和脂肪组织中高度表达,并催化脂质从头合成的末端步骤,特别是脂肪酸与二酰基甘油的酯化形成甘油三酯^[37]。辉瑞公司研发的一种治疗 NASH 的 DGAT2 抑制剂 Ervogastat(PF-06865571)在 2020 年获得了我国的临床批准。一项 II a 期临床(NCT04399538)研究表明,与安慰剂相比, Ervogastat 和 ACC 抑制剂 Clesacostat 联合治疗减少 44.6% 的肝脏脂肪,该组合具有良好的安全性和耐受性^[38]。两者降低脂肪的通路相似, ACC 位于上游, DGAT2 位于下游,不直接作用于炎症和纤维化。并且合用 DGAT2 抑制剂能抵消 ACC 抑制剂导致的 TG 升高副作用。

3.2 针对氧化应激和炎症的靶点

3.2.1 抗氧化剂。维生素 E 作为强大的生物抗氧化剂,对细胞膜和脂蛋白具有一定的保护作用,防止脂质过氧化。在一项比较维生素 E、熊去氧胆酸和己酮可可碱对 NASH 患者的临床研究中,三者都改善患者的转氨酶和炎症标志物水平,维生素 E 的效果更佳^[39]。水飞蓟宾是水飞蓟素的活性成分,可通过减少氧化应激和炎症反应逆转 NAFLD。有研究表明,尽管水飞蓟素治疗 NASH 患者未达到主要终点,但与安慰剂相比,其明显改善肝纤维化^[40]。

3.2.2 细胞凋亡抑制剂。细胞凋亡与肝纤维化形成密切相关,肝细胞凋亡释放过多的 DNA 片段,刺激肝星状细胞活化进而促进纤维化的形成。在肝脏中,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF)介导许多

生物反应, $\text{TNF}\alpha$ 激动剂己酮可可碱能减少氧化应激和抗纤维化, 可能是潜在的 NAFLD 治疗药物。细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulated kinase 1, ASK1) 可激活 $\text{TNF}\alpha$ 的下游 p38/JNK 通路, 导致细胞凋亡和纤维化。已有研究表明 ASK-1 抑制剂可改善 NASH 动物模型的炎症和纤维化, 但 Selonsertib 的 III 期试验未达到主要终点^[41]。

3.2.3 免疫调节剂。趋化因子受体 2 和 5 (C-C motif chemokine receptor 2/5, CCR2/5) 是 NASH 高度表达的炎症趋化因子受体, 化学趋化因子能够诱导细胞沿着趋化因子浓度增加的方向迁移, 通过与 G 蛋白连接的跨膜受体相互作用来发挥其生物学效应。巨噬细胞表面的 CCR2 可促进炎症发生、血管新生和活化肝星状细胞, 加重肝纤维化。而 CCR5 主要由肝星状细胞表达, 引起肝纤维化^[42]。抑制此类受体的活性可以减少肝脏的炎症反应, 阻止或减缓肝纤维化。

Cenicriviroc 是口服的 CCR2/5 双重抑制剂, NASH 小鼠实验证明其能改善肝纤维化进展^[43]。一项样本为 NASH 患者的 II b 期临床试验表明, Cenicriviroc 第二年的抗纤维化结果与第一年一致, 且两年治疗组的效果仍然显著, 表现出良好的耐受性和有效性^[44]。Cenicriviroc 开展了 III 期临床研究 (AURORA、NCT03028740), 旨在评估其对成年 NASH 患者的肝纤维化的有效性和安全性^[45]。但由于其首个阶段结果未达到主要终点, AURORA III 期临床试验被迫提前终止。

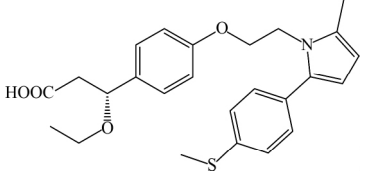
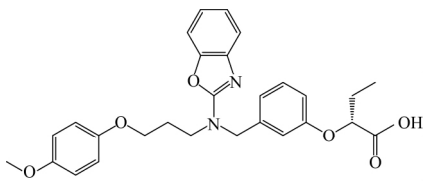
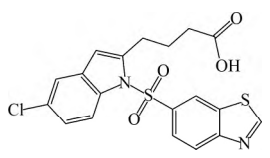
3.3 抗纤维化的靶点

肝纤维化程度用于判断 NAFLD 进展, 多数靶点临床试验都以改善纤维化为终点。除了作用于 NAFLD 发病机制, 一些抗纤维化的药物也具有很大潜力。Belapectin (GR-MD-02) 是 Galectin Therapeutics 公司开发的 Gal-3 抑制剂, Gal-3 蛋白参与多种炎症和纤维化过程, 动物试验证明 Belapectin 可减少纤维化, 临床试验也显示其对 NASH 与桥接性纤维化的受试者耐受性良好, 对 NASH 肝硬变患者食管静脉曲张的防治作用^[46]。转化生长因子- β 能改变成纤维细胞表型, 主要作用于干细胞分化和肠道炎症。吡非尼酮是转化生长因子- β 抑制剂, 临床用于治疗特发性肺纤维化, 动物试验证明其可以改善肝纤维化。

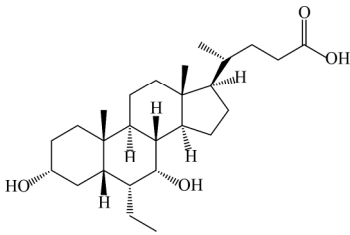
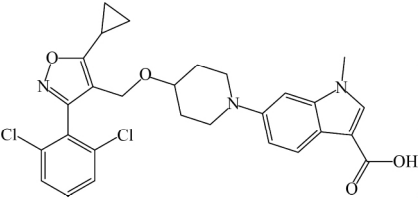
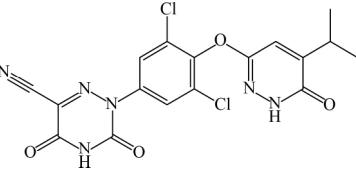
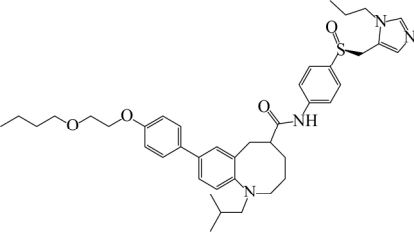
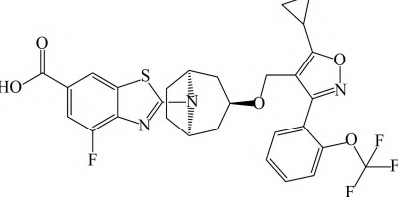
3.4 肠道菌群

肠道菌群可以通过影响肠道通透性和激活先天免疫系统来影响肝脏疾病和癌变, 通过饮食、益生菌、益生元和其他药物操纵微生物组是可行的研究方向。在动物研究中, 益生元通过抑制脂肪生成和减少 FAS 等基因的表达来减少肝脏 TG 的积累^[47]。IDDF2019-ABS-0159 低聚果糖是一种水溶性膳食纤维, 不能被人体直接消化和吸收, 它参与调节脂质代谢和缓解 NAFLD 诱导的炎症。益生菌能够改善“肠漏”, 并通过调节核受体的表达和改善肝脏和脂肪组织中的胰岛素抵抗从而延缓 NAFL 进展为 NASH^[48]。三氯生是一种广泛使用的抗生素, 可通过抑制致病性革兰氏阴性细菌来改善与 NAFLD 相关的肠道微生物组生态失调。

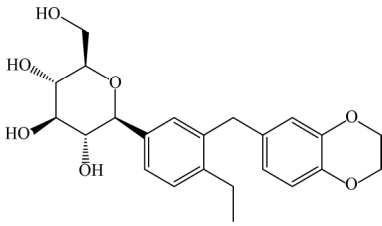
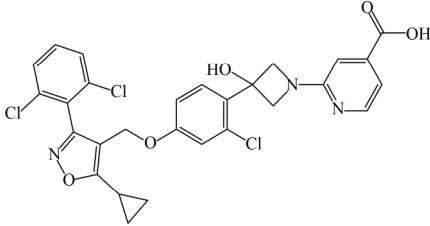
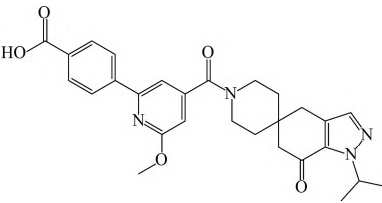
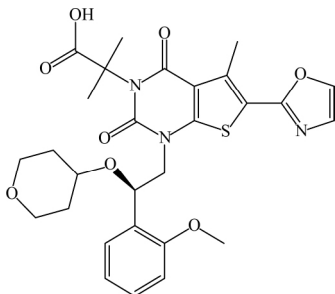
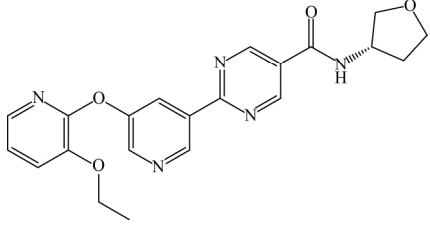
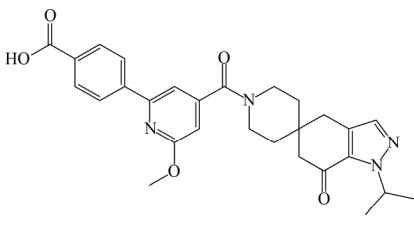
表 1 近期临床数据积极的靶点药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
Saroglitazar	PPAR α/γ	III 期临床		Zydus Discovery DMCC 公司
Pemafibrate (K-877)	PPAR α	II 期临床		Kowa 公司
Lanifibranor (IVA337, Inventiva Pharm)	PPAR $\alpha/\gamma/\delta$	III 期临床		Inventiva 公司

续表 1 近期临床数据积极的靶点药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
OCA	FXR	III 期临床		Intercept 公司
TERN-101	FXR	II 期临床		拓臻生物公司
Resmetirom	THR β	III 期临床		Madrigal Pharmaceutical 公司
Efruxifermin	FGF21	II 期临床	未公布	Akero 公司
Semaglutide	GLP-1	III 期临床	H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys (AEEAc-AEEAc- γ -Glu-17-carboxyheptadecanoyl)- Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH	诺和诺德公司
Tirzepatide (LY3298176, Mounjaro)	GLP-1/GIP	II 期临床	Tyr-(Aib)-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-(Aib)-Leu-Asp-Lys-Ile-Ala-Gln-(diacid-C20- γ -Glu-(AEEA) 2-Lys)-Ala-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Ile-Ala-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH ₂	礼来公司
Cenicriviroc	CCR2/5	III 期临床		艾尔建公司
Tropifexor	FXR	II 期临床		诺华公司

续表 1 近期临床数据积极的靶点药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
Licogliflozin	SGLT1/2	II 期临床		诺华公司
Cilofexor	FXR	II 期临床		吉利德公司
Clesacostat (PF-05221304)	ACC	II 期临床		辉瑞公司
Firsocostat	ACC	II 期临床		吉利德公司
Ervogastat	DGAT2	II 期临床		辉瑞公司
Clesacostat	FXR	III 期临床		辉瑞公司

4 小结与展望

NAFLD 的患病率日益增加,尽管在发病机制方面的研究有显著的进展,但还没有批准上市的治疗药物,至今还是提倡地中海饮食和一些药物治疗(如维生素 E、吡格列酮)。NASH 的药物开发研究面临着发病机制复杂、诊断困难和动物模型构建等问题。复杂的发病机制既是挑战,也是机遇,目前多维度、多靶点的

药物正在如火如荼地开展研究工作。NASH 是多系统代谢疾病,从图 1 可以看出其与肝外器官疾病联系密切,很多靶点都是相关疾病领域的成熟靶点,比如糖尿病领域的 GLP-1、SGLT 和 PPAR 等,探索 NASH 与肝外疾病的机制联系或许能更好地开展老药新用途研究。NASH 领域在不断发展,FDA 也逐步更新相关指南用于指导药物开发。目前临床确诊 NASH 的金标准仍然是肝活检,但存在有创和取样随机性等缺陷,因此药物研发对 NASH 无创检测设备的需求日益加大,引入肝病无创筛查将为临床试验提供多元化的样本,对药物疗效的评估也会更直观全面。NASH 进展可大致分为四个阶段,但目前尚无 NASH 动物模型能够完全模拟人体 NASH 病理特征,因此,在临床前研究中,为了模拟 NASH 不同阶段的病情进展,需要建立基于不同病因的 NASH 动物模型。鉴于小鼠具有繁殖迅速、饲养廉价、易于造模等特点,是目前最常用的 NASH 模型动物,而构建能更好模拟人类 NASH 病理特征的小鼠模型仍然是该领域的热点研究方向。

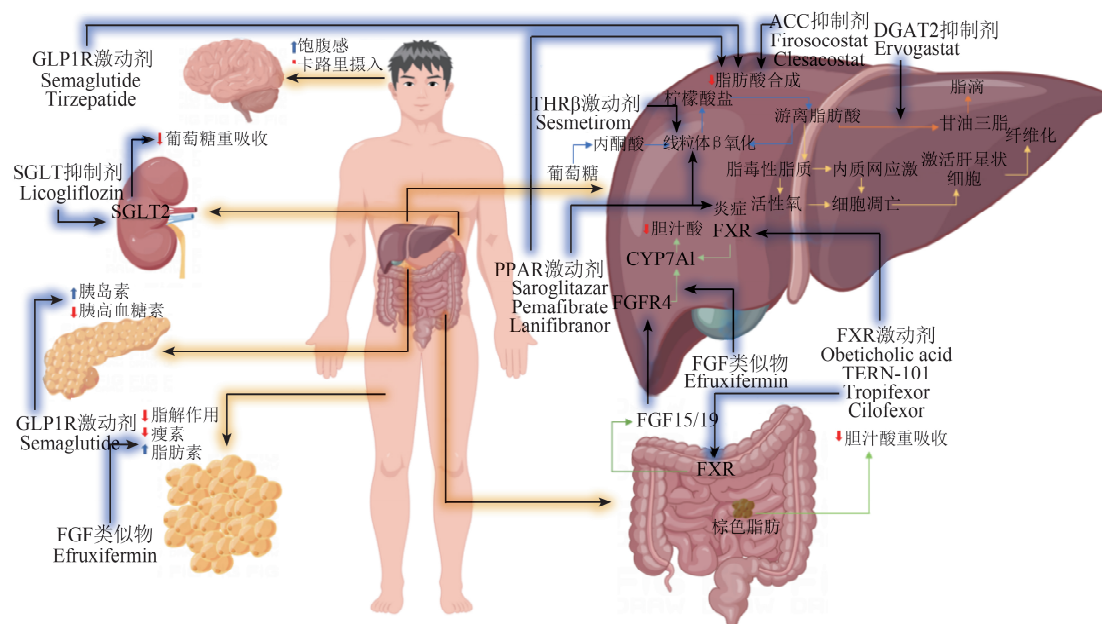


图 1 近期临床数据积极靶点的作用机制概述

此外,目前数据积极的单一靶点药物仍然存在诸多缺陷,比如 FXR 激动剂具有瘙痒副作用,PPAR γ 激动剂具有体重增加副作用,ACC 抑制剂导致 TG 上升,这些副作用使药物在临床试验中很难平衡风险和获益。对于发病机制复杂的 NAFLD,采用机理互补的药物联用,从代谢、脂肪堆积毒性、炎症和纤维化产生等方面分别调控,理论上联用药物疗效将优于单一药物,并能通过降低单药剂量减少副作用。因此,联合用药和多靶点药物开发也是该领域的研究热点。

参 考 文 献

- [1] LIU J, TIAN Y, FU X, et al. Estimating global prevalence, incidence, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease from 2000 to 2021: systematic review and meta-analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(14): 1682-1691.
- [2] ZHOU F, ZHOU J, WANG W, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1119-1133.
- [3] GOLABI P, PAIK JM, EBERLY K, et al. Causes of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral hepatitis B and C[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(1): 100-105.
- [4] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845.
- [5] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [6] LI C, LI R, ZHANG W. Progress in non-invasive detection of liver fibrosis[J]. Cancer Biol Med, 2018, 15(2): 124-136.
- [7] NEGI C K, BABICA P, BAJARD L, et al. Insights into the molecular targets and emerging pharmacotherapeutic interventions for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2022, 126: 154-159.

- [8] REGNIER M, POLIZZI A, SMATI S, et al. Hepatocyte-specific deletion of paralpha promotes NAFLD in the context of obesity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 64-68.
- [9] JAIN MR, GIRI SR, TRIVEDI C, et al. Saroglitazar, a novel PPARalpha/gamma agonist with predominant PPARalpha activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3(3): e00136.
- [10] PAI V, PANEERSELVAM A, MUKHOPADHYAY S, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar 2 and 4 mg compared to pioglitazone 45 mg in diabetic dyslipidemia (PRESS V)[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2014, 8(1): 132-141.
- [11] 杨再刚, 陈玉娟, 赵倩, 等. 不同胰岛素水平和脂类饮食对小鼠肥胖和脂肪细胞的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(5): 627-630.
- [12] WESTEROUEN VAN MEETEREN M J, DRENT H J P, TJWA E. Elafibranor: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 117-123.
- [13] RAZA-IQBAL S, TANAKA T, ANAI M, et al. Transcriptome analysis of K-877 (a novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha))-regulated genes in primary human hepatocytes and the mouse liver[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(8): 754-772.
- [14] TAKEI K, HAN S I, MURAYAMA Y, et al. Selective peroxisome proliferator-activated receptor-alpha modulator K-877 efficiently activates the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha pathway and improves lipid metabolism in mice[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4): 446-452.
- [15] FRANCQUE S M, 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.
- [16] GOODWIN B, JONES S A, PRICE R R, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis[J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 517-526.
- [17] WANG Y D, CHEN W D, WANG M, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response[J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1632-1643.
- [18] LI L, ZHANG Q, PENG J, et al. Activation of farnesoid X receptor downregulates monocyte chemoattractant protein-1 in murine macrophage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 841-846.
- [19] YOUNOSSI Z M, 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.
- [20] GENIN M J, BUENO A B, AGEJAS F J, et al. Discovery of 6-(4-{[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl]methoxy}piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid: a novel FXR agonist for the treatment of dyslipidemia[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(24): 9768-9772.
- [21] WANG Y, CRITTENDEN D B, 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.
- [22] KANNT A, WOHLFART P, MADSEN A N, et al. Activation of thyroid hormone receptor-beta 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] HARRISON S A, BASHIR M, MOUSSA S E, 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.
- [24] HARRISON S A, BASHIR M R, GUY C D, 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.
- [25] 吴量, 李华婷, 方启晨, 等. 成纤维细胞生长因子 21 在肝脏应激中的变化及机制[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(1): 51-53.
- [26] TILLMAN E J, ROLPH T. FGF21: An emerging therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis and related metabolic diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 601-609.
- [27] BARTESAGHI S, WALLENUS K, HOVDAL D, et al. Subcutaneous delivery of FGF21 mRNA therapy reverses obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 500-513.
- [28] TILLMAN E J, BROCK W J, ROLPH T. Efruxifermin, a long-acting Fc-fusion FGF21 analogue, reduces body weight gain but does not increase sympathetic tone or urine volume in Sprague Dawley rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(7): 1384-1394.
- [29] ABDELMALEK M F, CHARLES E D, SANYAL A J, et al. The FALCON program: two phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled studies to assess the efficacy and safety of pegbelfermin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis[J]. *Contemp Clin Trials*, 2021, 104: 106-109.
- [30] KNUDSEN L B, LAU J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 155.

- [31] Ghazanfar H, Kandhi SD, Nawaz I, et al. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of non-alcoholic steatohepatitis: a clinical review article[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): 151-154.
- [32] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10160): 2180-2193.
- [33] RIEG T, VALLON V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10): 2079-2086.
- [34] DOMINGUEZ RIEG J A, RIEG T. What does sodium-glucose co-transporter 1 inhibition add: Prospects for dual inhibition[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 Suppl 2: 43-52.
- [35] 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 U S A*, 2016, 113(13): 1796-1805.
- [36] 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.
- [37] AMIN N B, DAREKAR A, ANSTEE Q M, et al. Efficacy and safety of an orally administered DGAT2 inhibitor alone or coadministered with a liver-targeted ACC inhibitor in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH): rationale and design of the phase II, dose-ranging, dose-finding, randomised, placebo-controlled MIRNA (Metabolic Interventions to Resolve NASH with fibrosis) study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(3): 156-159.
- [38] CALLE R A, AMIN N B, 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.
- [39] FOUDA A, ABDELAZIZ A E, 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.
- [40] WA H KHEONG C, NIK MUSTAPHA N R, MAHADEVA S A. Randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12): 1940-1949.
- [41] HARRISON S A, WONG V W, 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.
- [42] 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.
- [43] KRUGER A J, FUCHS B C, MASIA R, et al. Prolonged cenicriviroc therapy reduces hepatic fibrosis despite steatohepatitis in a diet-induced mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(5): 529-545.
- [44] RATZIU V, SANYAL A, HARRISON S A, 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.
- [45] ANSTEE Q M, NEUSCHWANDER-TETRI B A, WONG V W, et al. Cenicriviroc for the treatment of liver fibrosis in adults with nonalcoholic steatohepatitis: AURORA Phase 3 study design[J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 89: 105-109.
- [46] CHALASANI N, ABDELMALEK M F, GARCIA-TSAO G, et al. Effects of belataceptin, an inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1334-1345.
- [47] SAID I, AHAD H, SAID A. Gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma: current knowledge and potential for therapeutics[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(5): 947-958.
- [48] LIU Q, LIU Y, LI F, et al. Probiotic culture supernatant improves metabolic function through FGF21-adiponectin pathway in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 75: 108256.

(责任编辑:刘庆松)