

非酒精性脂肪性肝病新药的临床研究进展

田长林^{1,2}, 李玉琴^{1,2}, 刘洪涛^{2*} (1.河北医科大学研究生学院, 石家庄 050000; 2.河北省人民医院临床医学研究中心, 石家庄 050000)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是临床上最常见的慢性肝病, 全球发病率约为 25%, NAFLD 可进展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌, 严重威胁人类健康。目前中国尚未批准任何治疗药物上市, 新药研发迫在眉睫。NAFLD 发病机制复杂, 单一用药很难取得好的疗效。几种不同作用机制的药物联合使用是治疗 NAFLD 的必然趋势。通过联合用药可能降低药物的不良反应, 发挥协同作用产生更好的疗效。本文综述了 NAFLD 新药联合用药的最新临床研究进展, 以期为后续 NAFLD 新药开发和临床合理用药提供参考。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 代谢相关脂肪性肝病; 联合用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)06-0858-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224239

引用本文: 田长林, 李玉琴, 刘洪涛. 非酒精性脂肪性肝病新药的临床研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 858-863.

Clinical Researches of New Drugs for Non-alcoholic Fatty Liver Disease

TIAN Changlin^{1,2}, LI Yuqin^{1,2}, LIU Hongtao^{2*} (1.The Postgraduate College of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2.Clinical Research Center of Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common clinical chronic liver disease with a global incidence of about 25%, which could progress to liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, and posing a serious threat to human health. At present, China has not approved any therapeutic drugs for marketing, and the research and development of new drugs is imminent. It is difficult to achieve great efficacy with a single medication due to the complex mechanism of NAFLD. The combination of several drugs with different pharmacological mechanisms is an inevitable trend for the future treatment of NAFLD, which is expected to reduce the adverse effects of the drug and play a synergistic effect to produce better efficacy. This paper reviews the latest clinical research progress of NAFLD combined drugs, so as to provide a reference for the subsequent new drug development and clinical rational drugs application of NAFLD.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease; metabolic-related fatty liver disease; combined drugs

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 指大量脂肪在肝脏沉积引起的代谢应激性肝损伤, 是临床上最常见的慢性肝病, 全球发病率约为 25%^[1-2]。单纯性脂肪肝是 NAFLD 的早期阶段, 指肝脏脂肪含量>5%, 伴有或不伴有轻微炎症。约 15%~25% 的单纯性脂肪肝患者进展为非酒精性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 进而出现肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌^[3-4], 严重威胁人类健康和社会发展。NAFLD 与胰岛素抵抗密切相关, 胰岛素抵抗导致组织细胞对葡萄糖的摄取利用效率下降, 机体大量消耗外周脂肪以维持能量需要。大量游离脂肪酸被转运到肝脏, 肝脏脂肪生成增加, 此外大量游离脂肪酸可引起肝脏氧化应激和炎症反应, 引发 NASH^[5-6]。2020 年有国际专家提议将 NAFLD 改名为代谢相关脂肪性肝病^[7] (metabolic

dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)。基于专家共识: 若肝活检组织学、影像学、血液生物标志物检查提示脂肪肝, 同时合并超重/肥胖、2 型糖尿病、代谢功能障碍之一, 即可诊断为 MAFLD。目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和中国尚未批准任何治疗 NAFLD 的药物上市, 临床上也没有疗效确切的治疗药物, 新药研发迫在眉睫。

NAFLD 发病机制复杂, 且患者多合并 2 型糖尿病、肥胖等代谢综合征, 单一用药很难取得良好的效果, 联合用药是未来治疗 NAFLD 的必然趋势。通过联合用药, 可能降低药物的不良反应, 同时几种不同作用机制的药物联合应用可能发挥协同作用, 产生更好的疗效。本文通过查询全球临床试验网站 Clinicaltrials.gov, 输入 Nonalcoholic fatty liver disease 或 Nonalcoholic Steatohepatitis,

作者简介: 田长林, 男, 硕士生 E-mail: tclhbm@163.com

*通信作者: 刘洪涛, 男, 博士, 硕士 E-mail: lhtyl16@126.com

筛选相关临床研究,同时通过 Pubmed、Science-Direct、Web of Science 等数据库检索 NAFLD 联合用药文献(关键词为 Nonalcoholic fatty liver disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, Combined, Combination, Clinical trial), 以期为后续 NAFLD 临床合理用药提供参考。

1 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 抑制剂联用降脂药物

ACC 是脂肪从头合成过程中的限速酶,并调节脂肪酸 β 氧化^[8]。ACC 有 2 种亚型^[9],即 ACC1 和 ACC2。ACC1 位于细胞质中,催化乙酰辅酶 A 生成丙二酰辅酶 A,丙二酰辅酶 A 是细胞质中脂肪酸生物合成的主要底物,同时也是肉碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 的变构抑制剂,CPT1 是脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化的载体蛋白。ACC2 位于线粒体膜,通过生成丙二酰辅酶 A 抑制 CPT1,减少脂肪酸的 β 氧化。抑制 ACC 可减少脂肪酸的从头合成,促进脂肪酸 β 氧化,对降低肝脏脂肪含量至关重要。安全性方面 ACC 抑制剂可引起高甘油三酯血症^[10],这是由于抑制 ACC 降低了多不饱和脂肪酸含量,多不饱和脂肪酸是固醇调节结合元件蛋白 1c(sterol regulatory element binding transcription factor 1c, SREBP-1c) 抑制剂,SREBP-1c 是脂肪生成的主要转录调控因子。抑制 ACC 导致 SREBP-1c 代偿性升高,从而减少甘油三酯、极低密度脂蛋白颗粒的清除,引起血清甘油三酯升高^[11-12]。

1.1 Firsocostat 联用贝特类或鱼油

Firsocostat 是吉利德开发的一款小分子 ACC1/2 抑制剂。1 项 Firsocostat 治疗 NASH 的 II 期临床研究显示^[13],每日口服 Firsocostat 20 mg 可以显著降低 NASH 患者肝脏脂肪含量和基质金属蛋白酶组织抑制因子 1。试验期间 Firsocostat 最常见的不良反应是无症状高甘油三酯血症 ($>500 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),4 例高甘油三酯血症患者使用贝特类或鱼油治疗后血清甘油三酯降至 $<500 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,这为后续 Firsocostat 联用降脂药物提供了参考。

1.2 PF-05221304 联用 PF-06865571

PF-05221304 是辉瑞研发的一款 ACC1/2 抑制剂,PF-06865571 是二酰基甘油酰基转移酶 2 (diacylglycerol acyltransferase 2, DAGT2) 抑制剂,DAGT2 主要在肝脏和脂肪组织表达,是合成甘油三酯的限速酶,游离脂肪酸与辅酶 A 反应生

成脂酰辅酶 A,在 DAGT2 催化下与二酰基甘油反应生成甘油三酯,抑制 DAGT2 可减少甘油三酯的生成,同时 DAGT2 抑制剂可下调 SREBP-1c 的表达^[14],可能缓解 ACC 抑制剂引起的血清甘油三酯升高。1 项 PF-05221304 联合 PF-06865571 治疗 NAFLD 的 IIa 期临床研究显示^[15],99 例 NAFLD 患者按 1:2:2:2 随机分为安慰剂组、PF-05221304(15 mg, bid) 组、PF-06865571(300 mg, bid) 组和联合治疗组,治疗 6 周。结果显示,对比安慰剂组,各组肝脏脂肪含量均显著降低,安慰剂校正后 PF-05221304 组肝脏脂肪含量降低了 44.5%,PF-06865571 组降低了 35.4%,联合治疗组降低了 44.6%。联合治疗组 30%~40% 的患者肝脏脂肪含量降低 $\geq 50\%$,比例高于 PF-06865571 组 (10%~20%),与 PF-05221304 组相当,安慰剂组没有患者实现肝脏脂肪含量降低 $\geq 50\%$ 。此外联合治疗组可有效缓解 ACC 抑制剂介导的血清甘油三酯升高,并在第 28 天恢复到与安慰剂组相似的水平。

2 法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 激动剂联合用药

FXR 又名胆汁酸受体,是核受体超家族重要成员,主要分布在肝脏、肾脏和肠道,在调节胆汁酸、糖脂代谢过程中发挥着重要作用^[16]。目前 FXR 激动剂治疗 NAFLD 的作用机制尚不明确,研究发现肝脏 FXR 激活后可抑制硬脂酰辅酶 1、磷脂酸磷酸水解酶 1 和 DGAT2 等脂质生成基因的表达,从而减少肝脏脂肪的从头合成。激动肠道 FXR 可能改变肠道胆汁酸水平或组成,减少食物中脂质的吸收^[17]。奥贝胆酸是全球第 1 个在治疗 NASH 的 III 期临床研究中达到主要终点的 FXR 激动剂,但同时存在瘙痒、脂质代谢改变如胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高,高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低等不良反应,且呈剂量依赖性^[18]。2020 年奥贝胆酸治疗 NASH 的上市申请被 FDA 拒批,FDA 认为奥贝胆酸中期组织学终点数据带来的获益具有不确定性,临床收益未超过潜在风险,需补充更多 III 期试验临床数据。研究发现 FXR 激动剂引起的瘙痒可能是其同时激动 G 蛋白偶联胆汁酸受体,激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体可能产生胆汁酸诱导的瘙痒。LDL-C 升高的可能原因是 FXR 激活

后 LDL 受体表达下调, LDL-C 清除减少, 同时 FXR 激活后抑制胆汁酸合成的限速酶胆固醇 7 α 羟化酶, 胆汁酸合成减少, 血清胆固醇含量升高。此外 FXR 激活后 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 表达上调, SR-BI 主要分布在肝脏, 介导 HDL-C 的选择性摄取, FXR 激活后可能通过上调 SR-BI 降低 HDL-C^[19]。FXR 激动剂的不良反应多为剂量依赖性, 减轻给药剂量不良反应会减轻, 然而同时面临着疗效降低的困扰。通过联合用药可能逆转 FXR 激动剂的不良反应, 此外与其他不同作用机制的 NASH 治疗药物联合使用可减少 FXR 激动剂的给药剂量, 减轻不良反应的同时多管齐下, 发挥最佳治疗作用。

2.1 奥贝胆酸联合阿托伐他汀

一项奥贝胆酸联合阿托伐他汀治疗 NAFLD 的 II 期临床研究显示^[20], 奥贝胆酸 (5, 10, 25 mg·d⁻¹) 单用 4 周后, 患者平均 LDL-C 和平均 LDL 颗粒浓度升高, 且呈剂量依赖性。联用阿托伐他汀 (10 mg·d⁻¹) 后, LDL-C 和平均 LDL 颗粒浓度均降至基线水平以下。表明他汀类可逆转奥贝胆酸引起的 LDL-C 升高的不良反应, 防止心血管不良事件的发生。

2.2 FXR 激动剂 TERN-101 联合 TERN-501

FXR 激动剂 TERN-101 联合甲状腺素受体 β (recombinant thyroid hormone receptor- β , THR- β) 激动剂 TERN-501 治疗 NAFLD 的 II 期临床研究正在进行中。THR- β 在肝细胞中高度表达, 研究发现激动 THR- β 可有效降低血清甘油三酯和胆固醇、改善胰岛素敏感性、抑制脂质生成并促进脂肪酸 β 氧化, 是当前 NAFLD 新药研发的热门靶点^[21]。Resmetirom 是 THR- β 激动剂的典型代表药物, 在 II 期临床研究中, Resmetirom 可显著降低 NAFLD 患者肝脏脂肪含量、肝纤维化标志物、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 和谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 水平, 且安全性良好, 主要不良反应为短暂性轻度腹泻和恶心^[22]。目前 Resmetirom 正处于治疗 NAFLD 的 III 期临床研究阶段, 可能成为 FDA 批准的首款 NAFLD 治疗药物。FXR 激动剂联合 THR- β 激动剂可能降低其给药剂量, 降低不良反应的同时增加疗效。

3 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂联合用药

SGLT2 是一种低亲和力、高容量的葡萄糖转

运蛋白, 可重吸收肾小管 90% 的葡萄糖。研究发现 SGLT2 抑制剂除有效降低血糖外, 还可以降低体质量, 改善胰岛素抵抗, 抗炎、抗氧化应激, 抑制肝脏脂质合成和肝纤维化, 表现出良好的 NAFLD 治疗作用, 可有效延缓 NAFLD 的进展^[23]。

3.1 达格列净联合 Omega-3 脂肪酸

达格列净是阿斯利康研发的一款新型 SGLT2 抑制剂, 2017 年在中国获批上市, 用于改善成人 2 型糖尿病患者血糖。除有效降糖外, 达格列净还可以改善 NASH 患者肝脏脂质沉积、炎症和纤维化^[24], 目前正处于治疗 NASH 的 III 期临床研究阶段。Omega-3 属于多元不饱和脂肪酸, 人体自身无法合成, 必须从食物中摄取。研究发现 Omega-3 脂肪酸可有效改善血脂、降低肝脏脂肪含量^[25]。一项随机双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究评价了达格列净联合 Omega-3 脂肪酸的疗效和安全性^[26], 84 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者按 1:1:1:1 随机分为安慰剂组、达格列净组 (10 mg·d⁻¹)、Omega-3 脂肪酸组 (4 g·d⁻¹) 和联合治疗组。治疗 12 周, 使用磁共振质子密度脂肪分数测量肝脏脂肪含量, 主要终点为第 12 周肝脏脂肪含量相比基线时的变化。结果显示 12 周时安慰剂组肝脏脂肪含量相比基线降低 3%, 达格列净组降低了 13%, Omega-3 脂肪酸组降低了 15%, 联合治疗组降低了 21%, 对比安慰剂组, 仅联合治疗组肝脏脂肪含量显著降低 ($P=0.046$)。此外达格列净组和联合治疗组体质量和腹部脂肪含量相比基线均明显降低。值得一提的是达格列净组肝损伤标志物如 ALT、AST、谷氨酰转氨酶、细胞角蛋白 (cytokeratin 18-M30, CK18-M30)、CK18-M65 和血清成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 相比基线均显著降低, 而联合治疗组上述指标相比基线无统计学差异。

3.2 托格列净联合吡格列酮

托格列净是日本中外制药公司研发的一款新型 SGLT2 抑制剂, 2015 年在日本获批上市, 用于治疗 2 型糖尿病。吡格列酮是一款过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 激动剂, 广泛用于治疗 2 型糖尿病。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 是核受体超家族重要成员, 主要分布在外周脂肪组织, 激活后可改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性。除有效降糖外, 吡格列酮还被欧美相关指南推荐用于治疗 NAFLD^[27-28]。一项前瞻性、开放标签的临

床研究 (ToPIND Study) 评价了托格列净联合吡格列酮治疗 NAFLD 的疗效和安全性^[29], 40 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 (肝脏脂肪含量 $\geq 10\%$) 被随机分为托格列净组 ($20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, $n=21$) 和吡格列酮组 ($15\sim 30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, $n=19$), 治疗 24 周。第 24 周糖化血红蛋白 $\geq 6\%$ 的患者 ($n=32$) 继续接受托格列净联合吡格列酮治疗, 持续 24 周。主要终点为第 24 周、48 周患者肝脏脂肪含量相比基线时的变化。结果显示, 第 24 周, 托格列净组、吡格列酮组肝脏脂肪含量相比基线分别降低了 3.38% ($P=0.006\ 1$), 5.56% ($P=0.000\ 5$); 血清 ALT 水平相比基线分别降低了 (19.3 ± 34.5) $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P=0.021\ 9$), (34.0 ± 21.0) $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P=0.000\ 2$), 托格列净组患者体质量相比基线明显下降 (-4.14% , $P=0.000\ 4$), 而吡格列酮组患者体质量显著高于基线 ($+3.34\%$, $P=0.034\ 1$)。第 48 周, 联合治疗组肝脏脂肪含量相比基线降低了 5.98%, 血清 ALT 水平相比基线降低了 (35.7 ± 29.9) $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P<0.000\ 1$), 体质量相比基线无统计学差异 [$(-0.70\pm 5.91)\%$, $P=0.230\ 6$]。此外吡格列酮组和联合治疗组患者血清甘油三酯相比基线明显降低, HDL-C 相比基线显著升高。上述试验结果表明托格列净联合吡格列酮可以增加疗效, 同时逆转吡格列酮引起的体质量增加的不良反应。

4 Semaglutide 联合 Cilofexor 和 Firsocostat

Semaglutide 是 Novo Nordisk 开发的一款胰高血糖素样肽 1 类似物, 2020 年在中国获批上市, 用于治疗 2 型糖尿病, 此外 Semaglutide 还获得了 FDA 的批准用于治疗肥胖症。一项 Semaglutide 治疗 NASH 的 II 期临床研究显示, Semaglutide $0.4\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 可显著改善 NASH 患者组织病理学, 但对肝纤维化无效^[30]。目前 Semaglutide 正联合 FXR 激动剂 Cilofexor 和 ACC 抑制剂 Firsocostat 开展治疗 NASH 代偿性肝硬化的 IIb 期临床研究, Semaglutide 联合 Cilofexor、Firsocostat 治疗 NASH 的 IIa 期临床研究显示^[31], 对比 Semaglutide 单用组, 三药联合治疗组肝脏脂肪含量、ALT 和 AST 水平均显著降低, 但非侵入性肝纤维化标志物无统计学差异。联合治疗组安全性良好, 主要不良事件为胃肠道症状。

5 维生素 E 联合吡格列酮

维生素 E 是临床上常见的抗氧化剂, 主要用于抗炎、抗氧化应激。同时大剂量维生素 E ($800\text{ IU}\cdot\text{d}^{-1}$)

还被美国相关指南推荐用于治疗 NAFLD^[32]。一项随机双盲、安慰剂对照的 IV 期临床研究评价了维生素 E 联合吡格列酮治疗 NAFLD 的疗效和安全性^[33]; 105 名 NASH (肝活检证实) 合并 2 型糖尿病患者被随机分为安慰剂组、维生素 E 组 (400 IU , bid) 和联合治疗组 (维生素 E 400 IU , bid+吡格列酮 $45\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$), 治疗 18 个月。主要终点为 NAFLD 活性评分至少降低 2 分 (肝脏脂质沉积、肝小叶炎症和肝细胞气球样变至少 2 个方面) 且无肝纤维化恶化。结果显示对比安慰剂组, 联合治疗组实现了主要终点 (54% vs 19% , $P=0.003$), 而维生素 E 单用组未达到主要终点 (31% vs 19% , $P=0.26$)。此外维生素 E 治疗组和联合治疗组实现了部分次要终点: NASH 组织病理学改善 (33% vs 12% , $P=0.04$; 43% vs 12% , $P=0.005$); 肝脏脂质沉积显著降低 ($P=0.018$; $P<0.001$)。对比安慰剂组, 仅联合治疗组肝小叶炎症 ($P=0.018$) 和气球样变性 ($P=0.022$) 得到明显改善, 表明维生素 E 联合吡格列酮产生了更好的疗效。

6 瑞舒伐他汀联合依折麦布

研究发现游离胆固醇在肝脏沉积会产生细胞毒性, 引起肝脏炎症和纤维化, 降低肝脏胆固醇含量可能治疗 NAFLD 有益^[34]。瑞舒伐他汀是临床上常见的降脂药物, 通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶减少内源性胆固醇合成。依折麦布是默沙东研发的一款胆固醇吸收抑制剂, 通过选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白, 减少肠道胆固醇吸收, 从而降低血清和肝脏中的胆固醇含量。瑞舒伐他汀联合依折麦布可能发挥协同作用, 高效降低血清和肝脏胆固醇含量^[35]。一项开放标签、随机对照的 IV 期临床研究评价了瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗 NAFLD 的疗效和安全性^[36], 70 例 NAFLD 患者被随机分为瑞舒伐他汀组 ($5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 和瑞舒伐他汀联合依折麦布组 (瑞舒伐他汀 $5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ +依折麦布 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$), 治疗 24 周。使用磁共振质子密度脂肪分数检测肝脏脂肪含量, 磁共振弹性成像评价肝硬度。结果显示 2 组肝脏脂肪含量相比基线均显著降低 (-2.6% , $P=0.003$; -5.8% , $P<0.001$), 联合治疗组肝脏脂肪含量降低幅度显著高于瑞舒伐他汀单用组 ($P=0.02$), 2 组肝硬度没有统计学差异。此外联合治疗组受控衰减参数相比基线显著降低 (287 vs $321\text{ db}\cdot\text{m}^{-1}$, $P=0.018$), 而瑞舒伐他汀组受控衰减

参数相比基线无明显改变。上述试验结果表明瑞舒伐他汀联合依折麦布可显著降低肝脏脂肪含量,但对肝纤维化无效。

7 总结

NAFLD 治疗药物市场前景巨大,但其复杂的发病机制、疾病异质性、临床诊断和治疗终点的不明确给 NAFLD 新药研发带来了巨大的挑战。近年来基于各种新理论、新靶点的 NAFLD 治疗药物已陆续进入临床研究阶段,但大多以失败而告终。NAFLD 患者多合并 2 型糖尿病、肥胖症、高脂血症等代谢性疾病,单一用药很难取得良好的效果,几种不同作用机制的药物联合使用是未来治疗 MAFLD 的必然趋势。通过联合用药可能降低药物的不良反应,同时发挥协同或叠加效应增强疗效,见表 1。SGLT2 抑制剂、胰高血糖素样肽 1 类似物等新型降糖药可以改善胰岛素抵抗、降低患者体质量,且安全性良好,是未来 MAFLD 联合用药的主要选择。期待后续发现更多安全有效的 MAFLD 治疗药物。

表 1 NAFLD 联合用药临床研究进展
Tab. 1 Clinical researches of combined drugs in non-alcoholic fatty liver disease

疗效	联合用药
降低不良 反应	①贝特类/鱼油可治疗 Firsocostat 引起的高甘油三酯血症; ②PF-06865571 可逆转 PF-05221304 引起的血清甘油三酯升高; ③阿托伐他汀可逆转奥贝胆酸引起的 LDL-c 升高
增强疗效	①达格列净联用 Omega-3 脂肪酸增加其降低肝脏脂肪含量效果; ②托格列净联合吡格列酮增加其降低肝脏脂肪含量、抗炎效果,同时逆转吡格列酮引起的体重增加的不良反应; ③Semaglutide、Cilofexor 和 Firsocostat 联用组较 Semaglutide 单用组肝脏脂肪含量、ALT 和 AST 水平显著降低; ④维生素 E 联合吡格列酮增加其抗炎效果; ⑤瑞舒伐他汀联合依折麦布产生叠加效应,协同降低肝脏脂肪含量

REFERENCES

[1] ROEB E, GEIER A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)-current treatment recommendations and future developments[J]. *Z Gastroenterol*, 2019, 57(4): 508-517.
[2] RAZA S, RAJAK S, UPADHYAY A, et al. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH[J]. *Front Biosci*, 2021, 26(2): 206-237.
[3] POWELL E E, WONG V W, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
[4] 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.
[5] FUJII H, KAWADA N, JAPAN STUDY GROUP OF NAFLD JSG-NAFLD. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): E3863.
[6] MUZUROVIĆ E, MIKHAILIDIS D P, MANTZOROS C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk[J]. *Metabolism*, 2021(119): 154770.
[7] 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 Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
[8] ALKHOURI N, LAWITZ E, NOUREDDIN M, et al. GS-0976 (Firsocostat): An investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 135-141.
[9] NEOKOSMIDIS G, CHOLONGITAS E, TZIOMALOS K. Acetyl-CoA carboxylase inhibitors in non-alcoholic steatohepatitis: Is there a benefit?[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(39): 6522-6526.
[10] ZHANG X J, JI Y X, CHENG X, et al. A small molecule targeting ALOX12-ACC1 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in mice and macaques[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(624): eabg8116.
[11] LAWITZ E J, COSTE A, POORDAD F, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibitor GS-0976 for 12 weeks reduces hepatic *de novo* lipogenesis and steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(12): 1983-1991. e3.
[12] GOEDEKE L, BATES J, VATNER D F, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition reverses NAFLD and hepatic insulin resistance but promotes hypertriglyceridemia in rodents[J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2197-2211.
[13] LOOMBA R, KAYALI Z, NOUREDDIN M, et al. GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1463-1473. e6.
[14] AMIN N B, CARVAJAL-GONZALEZ S, PURKAL J, et al. Targeting diacylglycerol acyltransferase 2 for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(520): eaav9701.
[15] 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): e056159.
[16] WANG H, HE Q X, WANG G J, et al. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(11): 765-782.
[17] CLIFFORD B L, SEDGEMAN L R, WILLIAMS K J, et al.

- FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1671-1684. e4.
- [18] 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.
- [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] POCKROS P J, FUCHS M, FREILICH B, et al. CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2082-2093.
- [21] KANNT A, WOHLFART P, MADSEN A N, 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.
- [22] 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.
- [23] ANDROUTSAKOS T, NASIRI-ANSARI N, BAKASIS A D, et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: Expanding their role beyond diabetes and cardioprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3107.
- [24] SHIMIZU M, SUZUKI K, KATO K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2): 285-292.
- [25] MITROVIC M, SISTILLI G, HORAKOVA O, et al. Omega-3 phospholipids and obesity-associated NAFLD: Potential mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(3): e13650.
- [26] ERIKSSON J W, LUNDKVIST P, JANSSEN P A, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: A double-blind randomised placebo-controlled study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(9): 1923-1934.
- [27] DELLA PEPA G, RUSSO M, VITALE M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: Clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA. IT randomised trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021(178): 108984.
- [28] 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.
- [29] YONEDA M, KOBAYASHI T, HONDA Y, et al. Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND randomized controlled trial[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9): 2273-2285.
- [30] NEWSOME P N, 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.
- [31] 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.
- [32] SUMIDA Y, YONEDA M, SEKO Y, et al. Role of vitamin E in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021(177): 391-403.
- [33] BRIL F, BIERNACKI D M, KALAVALAPALLI S, et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1481-1488.
- [34] NEWSOME P N, PALMER M, FREILICH B, et al. Volixibat in adults with non-alcoholic steatohepatitis: 24-week interim analysis from a randomized, phase II study[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 231-240.
- [35] LAMB Y N. Rosuvastatin/ezetimibe: A review in hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4): 381-392.
- [36] CHO Y, RHEE H, KIM Y E, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: An open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study)[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 93.

收稿日期: 2022-12-21
(本文责编: 曹粤锋)