

· 综 述 ·

代谢相关脂肪性肝病的临床候选药物研究进展

张林丽^{1,2,3}, 刘 莉^{1,2,3*}

1. 上海医药工业研究院 药理评价研究中心, 上海 200040

2. 上海市生物物质成药性评价专业技术服务平台, 上海 200437

3. 上海医药工业研究院 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 200437

摘 要: 代谢相关脂肪性肝病是全球范围内肝病的主要原因, 影响了全球近 1/4 的人口, 尚无药物获批用于治疗该病。从临床前到临床, 多个制药企业分别开展了针对抗代谢、抗凋亡和抗炎、抗纤维化等靶点的研究, 取得了不同的结果。总结上述不同靶点化合物在临床 II~III 期的研究进展, 阐明代谢相关脂肪性肝病治疗药物研发中的难点, 提出可能的研究思路。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 靶点; 抗代谢; 抗凋亡和抗炎; 抗纤维化; 临床; 研究进展

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1316-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.043

Research progress of clinical candidates for metabolic-associated fatty liver disease

ZHANG Lin-li^{1,2,3}, LIU Li^{1,2,3}

1. Center for Pharmacological Evaluation & Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China

2. State Key Laboratory of New Drug & Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China

3. Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437, China

Abstract: Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is the main cause of liver disease, which affected nearly one quarter of the world's population, until now no drugs have been approved for the treatment of the disease. A lot of pharmaceutical companies have developed anti-metabolism, anti-apoptosis, anti-inflammatory or anti-fibrosis compounds for MAFLD treatment and showed different results from pre-clinical research to clinical research. This article will summarize the research progress of these different target compounds in clinical phase II — III, clarify the difficulties in the development of therapeutic drugs for MAFLD, and propose possible research strategy.

Key words: metabolic-associated fatty liver disease; target; anti-metabolism; anti-apoptosis; anti-inflammatory and anti-fibrosis; clinic; research progress

代谢相关脂肪性肝病的全球患病率高达 25%, 严重危害人类健康, 并对社会造成巨大经济负担, 至今在美国和欧盟尚无治疗药物获批。久坐少动等生活习惯、膳食热量过高、膳食结构不合理等饮食习惯与代谢相关脂肪性肝病发病率不断增高密切相关。代谢相关脂肪性肝病的诊断标准包括肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学、血液生物标志物证据, 同时具有超重/肥胖、2 型糖尿病、代谢功能障碍 3 项条件之一^[1-2]。代谢

相关脂肪性肝病的确诊仍需排除过量饮酒等其他原因所导致的慢性肝病。代谢性脂肪性肝病的早期病理学解释有二次打击假说。肝脏中脂类堆积及其带来的胰岛素抵抗是一次打击。在此基础上, 多种细胞因子或炎症因子介导的脂肪酸的过氧化所导致的炎症和氧化应激反应形成二次打击。基于此, 众多药品生产企业结合自身特色相继进行代谢相关脂肪性肝病的新药研发^[3-4]。

代谢相关脂肪性肝病患者的“治疗指导”有 2

收稿日期: 2021-03-24

作者简介: 张林丽, 博士生, 工程师, 研究方向为炎症免疫药理、中枢神经系统药理。E-mail: linly82@126.com

*通信作者: 刘 莉, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事新药研究开发以及新药成药性、临床前药理学评价。E-mail: liulisipi@foxmail.com

个, 一是针对肥胖和代谢综合征进行控制管理, 二是对肝脏进行直接的“药物”治疗。前者包括生活习惯的调整, 减轻体质量、多运动、饮食调整、对糖尿病相关的指标、异常血脂和高血压进行控制。药物治疗包括抗氧化的维生素 E 治疗等。早期美国肝病研究协会和日本肝病研究协会建议在没有出现糖尿病和肝硬化的肝脏活检证实为代谢性脂肪肝炎的患者, 可使用 800 IU/d 维生素 E 进行治疗, 但长期使用维生素 E 可能导致出血性脑卒中和前列腺癌的发生风险增加, 而且维生素 E 和吡格列酮都不能改善肝脏纤维化进程^[5-6]。所以, 维生素 E 和吡格列酮治疗代谢性相关脂肪性肝病的疗效和安全性尚不明确。针对代谢相关脂肪性肝病治疗的药物研发主要归类为抗代谢类、抗凋亡和抗炎类、抗纤维化类药物, 本文总结了不同靶点的化合物针对代谢性脂肪肝病不同阶段在临床上的进展和结果, 阐明研发中的难点, 提出可能的研究思路。

1 抗代谢类药物

1.1 抗脂质代谢类药物

代谢相关脂肪性肝病脂质代谢异常的病理机制包括: (1) 来自于高脂食物的自由脂肪酸摄取增加; (2) 由于胰岛素抵抗或葡萄糖的摄取, 导致肝脏中的自由脂肪酸的合成增加; (3) 药物作用导致线粒体中的自由脂肪酸的 β -氧化作用降低; (4) 甘油三酯分泌减少。抗脂质代谢类药物的研发主要通过以上机制来切入。

1.1.1 法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR) 抗脂质代谢类药物主要是抑制自由脂肪酸合成或促进自由脂肪酸代谢, 其代表有一代 FXR 激动剂, 一种核激素受体激动剂。FXR 是一种调节胆汁酸肠肝循环的传感器, 进食后肠道 FXR 被胆汁酸激活, 促进胆汁酸/胆固醇的吸收。FXR 激活后还会增加成纤维生长因子 15/19 的表达, 从而抑制胆汁酸合成限制酶胆固醇 7 α 羟化酶 (CYP7A1) 的表达^[7-9]。FXR 激动剂研发进展最快的是 Intercept Pharma 公司开发的奥贝胆酸, 其首个 III 期临床研究结果发现, 肝纤维化得到改善, 10、25 mg 奥贝胆酸组都具有统计学意义, 给代谢相关脂肪性肝病的新药研发带来了一丝曙光。但 2020 年 6 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 对其新药申请给予了完全回应函回复, 建议继续分析有效性和安全性^[10-11]。奥贝胆酸在临床上的主要不良反应包括瘙痒、低密度胆固醇升高。通路相关研究认为其瘙痒是由奥贝胆酸

的甾体骨架引起的。二代非甾体结构的 FXR 激动剂, 如诺华公司的 tropifexor、nidufexor, 吉利德公司的 cilofexor (GS-9674), Enanta Pharmaceuticals 公司的 EDP-305, Metacrine 公司研发的 MET-409 以及上海拓臻生物科技有限公司的 TERN-101 已经分别在临床 II 期和 I 期开展研究。FXR 这一靶点得到认可, 但二代激动剂的开发能否保证药效的同时改善其瘙痒的不良反应值得关注。

1.1.2 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 脂肪从头合成与脂肪酸代谢有关, 在代谢相关脂肪性肝病患者肝细胞的甘油三酸酯蓄积中起重要作用。ACC 将乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A, 是脂肪从头合成中的速率控制步骤^[12]。吉利德公司研发的 ACC 抑制剂 firsocostat (GS-0976) 在临床 II 期试验发现, firsocostat 20 mg/d 持续给药 12 周, 肝脏脂肪减少 29%, 但同时也发现有 16 名患者出现了血浆甘油三酸酯增加 >500 mg/dL, 提示其安全性还需要长期研究并关注^[13]。

1.1.3 甲状腺激素受体 β (thyroid hormone receptor β , TR β) 甲状腺素是调节代谢的一个关键激素, 功能多, 系统给药存在副作用。甲状腺素受体是核受体, 有 4 个亚型, 其中影响脂肪代谢的 TR β 主要在肝脏表达^[14-16]。临床研究进展较快的有 VK2809, 一种甲状腺素类似物前药, 对 α 受体有 20 倍左右选择性, 有一定的安全窗口。其临床 II a 期研究成功地达到了设定的主要终点, 接受 VK2809 治疗的患者与安慰剂组患者相比, 其低密度脂蛋白的降低具有统计学意义, 经磁共振成像-质子密度脂肪含量测定进行的肝脏脂肪含量测试结果在统计学上也出现了显著降低^[17]。另一个进展迅速的药物为瑞司美替罗 (resmetirom), 活性低于 VK2809, 但对 α 受体的选择性几乎一样^[18]。2019 年 11 月柳叶刀杂志公布瑞司美替罗 II 期临床结果: 与安慰剂组相比, 瑞司美替罗治疗的患者在 12 周 (-36.3% vs -9.6%) 和 36 周 (-37.3% vs -8.9%) 肝脏脂肪相对减少更显著。治疗后第 36 周的肝活检结果显示瑞司美替罗呈现较高的炎症状缓解, 但肝纤维化活检没有显著改善。其临床 III 期研究正在开展中, 16 周的降脂结果具有统计学意义^[19-21]。

1.1.4 成纤维生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) FGF21 是 2001 年发现的 FGF 家族成员, 与 FGF19、FGF23 类似属于内分泌 FGF 亚组。FGF21 是一个肝分泌荷尔蒙, 对脂肪和葡萄糖

代谢有重要作用,也调控碳水化合物和蛋白质的摄入^[22-23]。NGM 公司开发的 aldafermin 在临床 II 期研究中可有效地逆转肝纤维化,活检数据良好^[24-25]。Aker 公司的 FGF21 衍生物 efruxifermin (AKR-001) 在临床 II 期临床研究发现,使用 16 周后 3 个剂量的 efruxifermin 有 48% 患者至少改善一级纤维化、28% 患者改善二级纤维化,在纤维化改善这一指标上的效果惊人^[26]。这一靶点的研究进展值得研究者密切关注。

1.1.5 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearyl coenzyme A desaturase, SCD) SCD 催化棕榈酸和硬脂酸的 delta 9 单不饱和键,在脂质代谢中起着重要作用。因此抑制其活性将产生有益作用,包括肝脂肪减少,预防胰岛素抵抗以及预防肥胖^[27]。Galmed Pharmaceuticals 公司开发的肝靶向 SCD1 调节剂 aramchol (花生四烯酸酰胺胆酸) 是一类创新的脂肪酸和胆汁酸偶合物,在临床 II 期研究结果具有炎症缓解和纤维化改善的效果,现临床 III 期正在开展中^[28]。这一首个双靶点的研究结果值得期待。

1.2 抗葡萄糖代谢类药物

由于胰岛素抵抗或葡萄糖的摄取而导致肝脏中的自由脂肪酸合成增加,所以控制糖类代谢的已获批的一些药物在代谢相关脂肪性肝病领域可进行新适应症的临床拓展。这类药物的代表有索马鲁肽,其临床 II 期的结果发现,随着剂量的增加 (0.1~0.4 mg),脂肪性肝炎缓解率增加具有统计学意义,但纤维化改善不具统计学意义,可能会限制其研发和临床应用^[29]。但因其是已获批药物,安全性已保证,可根据其能缓解脂肪肝但不改善纤维化的特点,单用于疾病早期或联合其他抗纤维化药物继续研发,以期造福广大患者。

2 抗凋亡和抗炎类药物

2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)

PPAR 有 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 3 类,分别在不同组织中表达。PPAR 在调节肝甘油三酸酯积累中发挥作用,也可能影响可逆性脂肪变性向不可逆、更晚期病变发展^[30-32]。

临床进展最快的药物是 Genfit 公司研发的 elafibranor (PPAR α 、 δ 双重激动剂),临床 III 期入组 1 077 例患者,但临床中期分析结果显示此化合物没有达到“脂肪性肝炎消除以及纤维化没有恶化”的疗效终点,导致临床研发暂时终止^[33]。CymaBay

公司开发的 PPAR δ 激动剂 seladelpar,因第一批肝活检组织学出现了反常的病理学变化,包括界面肝炎的出现,伴随或不伴随胆管损伤,被 FDA 叫停了其临床 II b 期试验以及原发性胆汁性胆管炎患者的所有临床试验^[34]。2020 年 7 月经专家集审重新评估后, FDA 取消了对 seladelpar 实施的临床暂停。

Saroglitazar 是印度 Zydus Cadila 公司开发的 PPAR α/γ 的双重激动剂,2020 年 3 月印度药品管理局批准其用于脂肪肝炎患者,属于除 2 型糖尿病适应症后的新适应症扩展^[35]。此外, Inventiva Pharma 公司开发的 lanafibranor 属于泛 PPAR 激动剂,为期 24 周的临床试验达到试验的主要终点和多个次要终点,正计划开展 III 期临床研究^[36]。PPAR 这一靶点对代谢相关脂肪性肝病的效果需要谨慎关注。

2.2 细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK-1)

ASK-1 是 c-Jun N 端激酶和 p38 MAPK 途径的促分裂原活化蛋白激酶。ASK1 可被各种细胞毒性应激物激活,在多种细胞反应中起关键作用。ASK1 的激活是脂肪肝炎进展的关键驱动力,成为治疗靶标^[37-39]。进展最快的是吉利德公司开发的 selonsertib 在脂肪肝炎伴纤维化患者的 III 期 STELLAR-3 临床数据结果未达到主要临床终点而停止^[40-42]。所以 ASK1 在代谢相关脂肪性肝病发病进程中的分子和细胞机制仍需深入研究。

2.3 CCR2/5 抑制剂

CCR2、CCR5 是两个趋化因子受体,在单核细胞/巨噬细胞的运输中起重要作用。他们在脂肪性肝炎高度表达,抑制此类受体的活性,能够降低肝脏炎症反应,达到阻止或减缓肝纤维化的作用^[43-44]。Allergan 公司研发的 CCR2/CCR5 受体抑制剂 cenicriviroc 是此类靶点进展最快的。2019 年第 28 届亚太肝病学会年会上 Tacke 团队报道了 cenicriviroc 治疗肝脏肝炎和肝纤维化 II b 期临床研究 (CENTAUR) 结果,与安慰剂 (10%) 相比, cenicriviroc 治疗 1 年后并未达到既设的纤维化改善而不使炎症恶化 (20%) 的首要终点^[45-46]。

2.4 泛半胱天冬酶抑制剂

肝细胞膨胀和凋亡也是脂肪性肝炎的组织学特征之一, Conatus 公司和诺华公司开发的 emricasan 属于细胞凋亡蛋白酶抑制,能够降低细胞凋亡和细胞因子引起的程序性死亡,在临床前模型中能够抑制纤维化、抗炎和缓解肝细胞凋亡^[47-48]。

但临床研究发现只在代偿期脂肪性肝炎的肝硬化患者中观察到对于门脉高压 ≥ 13 mm Hg 的患者有统计意义的改善性趋势,特别是 ≥ 16 mm Hg 的患者。其他 II 期对纤维化和肝脏功能保护等作用未得到证实,宣布失败。

3 抗纤维化药物

半乳糖凝集素 3 是一种多效凝集素,在细胞增殖、黏附、分化、血管生成、凋亡中起着重要作用。研究表明半乳糖凝集素 3 能够激活多种纤维化因子,促进成纤维细胞增殖和转化,并介导胶原蛋白产生^[49]。Galectin Therapeutics 公司开发的半乳糖凝集素 3 抑制剂 belpectin 在肝纤维化患者的 II 期临床研究结果显示,第 52 周所有患者的肝静脉压力梯度在给药组和安慰剂组差异都没有统计学意义,也没有表现出改善的趋势。但没有胃食道静脉曲张的患者亚组中,低剂量(2 mg/kg)组对于肝静脉压力梯度的改善相比安慰剂组出现统计学意义。III 期研究将采取适应性设计方案进行^[50]。

4 研发难点

总的来说,参与代谢相关脂肪性肝病治疗药物的研发企业多,进展快,但临床成功率低。代谢相关脂肪性肝病治疗药物当前的研发难点主要有如下几个方面:

4.1 发病机制复杂

早期提出的二次打击假说可解释一些病理现象,但多个单一靶点的候选药物在临床未能取得预期结果。代谢相关脂肪性肝病涉及代谢异常、炎症、细胞凋亡、纤维化等过程,所以基础研究提出“多重平行打击”的假说,包括多种风险因素以及多种细胞类型和多种组织器官共同参与的疾病进程,所以单一治疗并不能控制疾病进程。

4.2 诊断困难

2018 年 FDA 发表指南,将脂肪肝病依照严重程度分为 3 个阶段,包括脂肪肝、没有肝硬化的脂肪肝炎和有肝硬化的脂肪肝炎。肝穿活检为脂肪肝炎确诊的金标准,但活检存在取样难度大、样本偏差等可能影响疾病诊断的问题,而且肝穿对患者伤害大,依从性差,这一直是脂肪肝炎诊断、研究和药物开发的难点。在 2020 年初,由 22 个国家 30 位专家组成的国际专家小组发布的有关代谢相关脂肪性肝病新定义的国家专家共识声明。新的诊断标准基于肝活检组织学或影像学甚至血液生物标志物检查提示存在脂肪肝,声明同时建议根据肝脏

炎症活动度和肝纤维化程度进行代谢相关脂肪性肝病炎症程度评估和危险分层管理。

4.3 临床前模型到临床的转化率低

临床前研究通过动物试验测试靶点的合理性和化合物的成药性,但代谢相关脂肪性肝病临床前的动物数据转化为临床结果存在难度,原因有:动物模型多,没有任何模型能够完全模拟脂肪肝病的复杂病理特征、机制和发病历史。动物模型造模时间长,特别是饮食诱导的模型,周期长,研发成本高,效率低。模型一般只针对代谢相关脂肪性肝病某一阶段或某一方面,需要多种临床前模型对化合物进行综合的整体评估才能提高转化成功率。

4.4 临床试验存在难度

代谢相关脂肪性肝病进展受饮食、生活方式影响大,临床试验的安慰剂效应明显。此外,代谢相关脂肪性肝病常与肥胖、糖尿病等代谢疾病以及心血管等疾病共存,可用替代终点指标获得加速审批,这从客观上造成了此类药物研发的困境。

除上述难点外,现有代谢相关脂肪性肝病新药主要以单靶点研发为主,可能会产生一定的疗效,但代谢相关脂肪性肝病整体病因机制复杂,多靶点、多疾病并存,现有药物会出现药效不足,或存在一些副作用,因此单靶点可能是临床未能达到终点或获益的原因之一。联合用药应该会有更好的疗效和安全性,也可能成为这类药物研发的基本策略。合理评价各个靶点的作用机制,综合各个靶点药物的优缺点,扬长避短,或许是未来这类疾病药物研发的另外一个突破口。另外根据不同进展程度将患者分级,早期以降低肝脏脂肪治疗为主,后期以抗纤维化治疗为主也逐渐成为一种共识。根据疾病情况选取合适的生物标志物,再根据标志物不同精准选择药物实现个性化治疗也将成为一种可行策略。

5 结语

超重或肥胖、糖尿病、代谢异常与代谢相关脂肪性肝病发病的相关性已得到共识,所以临床前到临床对代谢相关脂肪性肝病的研发囊括了抗脂质代谢、抗葡萄糖代谢、抗炎、抗纤维化等多个靶点。虽然代谢相关脂肪性肝病病程复杂,诊断不便,现有临床结果不乐观,但监管机构在持续更新指导原则指导研发、制药企业从 bench 到 bed,bed 到 bench 深入挖掘、理解代谢相关脂肪性肝病的发病机制,将临床结果分层分析以获得有用信息。相信在未来

的几年内,代谢相关脂肪性肝病将迎来首个获批药物,打开无药可用的尴尬局面。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brunt E M, Wong V W, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15080.
- [2] Wang X J, Malhi H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9): ITC65-ITC80.
- [3] Stefan N, Haring H U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(4): 313-324.
- [4] Diehl A M, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2063-2072.
- [5] Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(3): 362-376.
- [6] Sheka A C, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A review [J]. *JAMA*, 2020, 323(12): 1175-1183.
- [7] Fiorucci S, Rizzo G, Donini A, et al. Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(7): 298-309.
- [8] Zhu Y, Liu H, Zhang M, et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 409-412.
- [9] Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, et al. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 142-157.
- [10] Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, et al. Obeticholic acid: A new era in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2018, 11(4): 104.
- [11] 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.
- [12] Corbett J W, Harwood Jr J H. Inhibitors of mammalian acetyl-CoA carboxylase [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2007, 2(3): 162-180.
- [13] 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.
- [14] Zucchi R. Thyroid hormone analogues: An update [J]. *Thyroid*, 2020, 30(8): 1099-1105.
- [15] Sinha R A, Bruinstroop E, Singh B K, et al. Thyroid

hormones and thyromimetics: A new approach to nonalcoholic steatohepatitis? [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 770-771.

- [16] Sinha R A, Singh B K, Yen P M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 259-269.
- [17] Zhou J, Waskowicz L R, Lim A, et al. A liver-specific thyromimetic, VK2809, decreases hepatosteatosis in glycogen storage disease type Ia [J]. *Thyroid*, 2019, 29(8): 1158-1167.
- [18] Kelly M J, Pietranico-cole S, Larigan J D, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a highly selective thyroid hormone receptor beta agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(10): 3912-3923.
- [19] Alkhouri N. Thyromimetics as emerging therapeutic agents for nonalcoholic steatohepatitis: rationale for the development of resmetirom (MGL-3196) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 99-101.
- [20] 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.
- [21] Ratziu V. Improving NASH with a little help from thyromimetics [J]. *Lancet*, 2019, 394(10213): 1970-1972.
- [22] Geng L, Lam K S L, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11): 654-667.
- [23] Kliewer S A, Mangelsdorf D J. A dozen years of discovery: Insights into the physiology and pharmacology of FGF21 [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 246-253.
- [24] Hirschfield G M, Chazouilleres O, Drenth J P, et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 483-493.
- [25] Harrison S A, Rinella M E, Abdelmalek M F, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1174-1185.
- [26] Kaufman A, Abuqayyas L, Denney W S, et al. AKR-001, an Fc-FGF21 analog, showed sustained pharmacodynamic effects on insulin sensitivity and lipid metabolism in type 2 diabetes patients [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(4): 100057.
- [27] Leikin-frenkel A, Gonen A, Shaish A, et al. Fatty acid

- bile acid conjugate inhibits hepatic stearyl coenzyme A desaturase and is non-atherogenic [J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(6): 397-404.
- [28] Safadi R, Konikoff F M, 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.
- [29] 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.
- [30] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 720-733.
- [31] Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(7): 351-363.
- [32] Tailleux A, Wouters K, Staels B. Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5): 809-818.
- [33] Sumida Y, Okanoue T, Nakajima A, *et al.* Phase 3 drug pipelines in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(11): 1256-1262.
- [34] Jones D, Boudes P F, Swain M G, *et al.* Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR-delta agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10): 716-726.
- [35] Mitra A. An observational study of reduction in glycemic parameters and liver stiffness by saroglitazar 4 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9065.
- [36] Sven M F, Pierre B, Manal F A, *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 98: 106170.
- [37] Hayakawa R, Hayakawa T, Takeda K, *et al.* Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signaling pathways [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2012, 88(8): 434-453.
- [38] Fujisawa T. Therapeutic application of apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibitors [J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 66: 85-90.
- [39] Kawarazaki Y, Ichijo H, Naguro I. Apoptosis signal-regulating kinase 1 as a therapeutic target [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(6): 651-664.
- [40] 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.
- [41] Dickson I. No anti-fibrotic effect of selonsertib in NASH [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 260.
- [42] Anstee Q M, Lawitz E J, Alkhouri N, *et al.* Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: Baseline data from the STELLAR trials [J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1521-1530.
- [43] White G E, Iqbal A J, Greaves D R. CC chemokine receptors and chronic inflammation—therapeutic opportunities and pharmacological challenges [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 47-89.
- [44] Pease J E, Horuk R. Chemokine receptor antagonists: Part 1 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2009, 19(1): 39-58.
- [45] Tacke F. Cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(3): 301-311.
- [46] Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, *et al.* Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design [J]. *Contemp Clin Trials*, 2016, 47: 356-365.
- [47] Harrison S A, Goodman Z, Jabbar A, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 816-827.
- [48] Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R, *et al.* Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(1): 64-73.
- [49] Li L C, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(2): 336-343.
- [50] Chalasani N, Abdelmalek M F, 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.