

· 综述 ·

## 非酒精性脂肪肝药物治疗靶点及药物研究进展

周宗涛<sup>1</sup>, 邓利明<sup>1</sup>, 胡丽君<sup>1</sup>, 任 强<sup>1</sup>, 张陆勇<sup>1,2,3,4</sup>, 李 政<sup>1,2</sup>

(1 广东药科大学药学院, 广州 510006; 2 广东药科大学广东省新药发现与成药性评价重点实验室, 广州 510006; 3 广东药科大学广州市新药筛选模型体系构建与应用重点实验室, 广州 510006; 4 中国药科大学江苏省新药筛选重点实验室, 南京 210000)

**【摘要】** 非酒精性脂肪肝是最常见的慢性肝病之一, 全球发病率高达 25%。其中非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 可导致肝硬化和肝癌的发生, 是终末期肝病和肝移植的主要原因之一。NASH 发病机理复杂, 目前尚无有效药物。因此, 巨大的市场需求使 NASH 新药研发成为全球制药公司追逐的热点。目前在研的新型治疗药物主要针对代谢紊乱、氧化应激、炎症、细胞凋亡、肠道微生物群紊乱及纤维化等 NASH 相关发病机制, 并有多项针对不同靶点的新药处于临床后期研究阶段, 这些进展将为 NASH 提供新的治疗手段。本文总结了 NASH 发病机制及相关药物, 并重点综述潜在的 NASH 治疗靶点及药物研究进展。

**【关键词】** 非酒精性脂肪肝病; 氧化应激; 炎症; 肝纤维化

**【中图分类号】** R972 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1003-3734(2020)12-1363-12

## Recent advances in research on targets and drugs for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

ZHOU Zong-tao<sup>1</sup>, DENG Li-ming<sup>1</sup>, HU Li-jun<sup>1</sup>, REN Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Lu-yong<sup>1,2,3,4</sup>, LI Zheng<sup>1,2</sup>

(1 School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2 Guangdong Key Laboratory of New Drug Discovery and Evaluation, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3 Guangzhou Key Laboratory of Construction and Application of New Drug Screening Model Systems, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 4 Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China)

**【Abstract】** Nonalcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic liver diseases, with a global incidence of up to 25%. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which subsequently causes fibrosis cirrhosis and hepatocellular carcinoma, is one of the leading causes of end-stage liver disease and liver transplantation. The pathogenesis of NASH is complex and there is no approved pharmacotherapy. Therefore, the huge market demand makes NASH drug research and development a hotspot for global pharmaceutical companies. Currently, new therapeutic drugs under development mainly target metabolic disorders, oxidative stress, inflammation, apoptosis, intestinal microbiome disorders, fibrosis and other NASH related pathogenesis, and a number of new drugs based on different targets are in the late stage of clinical research. These development will provide new therapy for NASH. This paper summarized the pathogenesis of NASH and related drugs, with emphasis on potential NASH therapeutic targets and drug research progress.

**【Key words】** non-alcoholic fatty liver disease; oxidative stress; inflammation; liver fibrosis

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(81803341); 广东省自然科学基金资助项目(2018A030313445)

**【作者简介】** 周宗涛, 男, 硕士研究生, 主要从事中药药效与临床应用评价工作。E-mail: ml5342611824@163.com。

**【通讯作者】** 李政, 男, 博士, 主要从事抗糖尿病/非酒精性脂肪肝药物的设计、合成及生物活性研究。联系电话: (020) 39352141, E-mail: li.zheng.sky@163.com。张陆勇, 男, 博士生导师, 主要从事新药筛选和成药性研究。联系电话: (020) 39352141, E-mail: lyonzhang@163.com。

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前最常见的慢性肝病之一,目前全球有1/4的成年人患有NAFLD<sup>[1]</sup>。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是指同时具有肝细胞损伤以及炎症的肝脏脂肪变性的现象,可导致肝硬化和肝细胞癌的发生并成为终末期肝病和肝移植的主要原因之一<sup>[2]</sup>。在日本,NAFLD导致的肝硬化和肝细胞癌等肝脏相关疾病已经成为导致2型糖尿病患者死亡的第三大原因<sup>[3]</sup>。据估计,到2027年美国、日本和欧盟5国(英国、法国、德国、意大利和西班牙)NASH的患病人数将达到1800万。目前治疗NASH和NAFLD主要采取干预生活方式的疗法,如饮食热量限制和运动等,然而这种疗法难以维持,因此开发新型药物治疗这类疾病迫在眉睫。鉴于目前还没有批准药物用于治疗NASH/NAFLD,本文就处于研发中的NASH/NAFLD治疗药物及其作用靶点进行总结,期望为NAFLD新药研发提供参考。

## 1 NAFLD的发病机制

NAFLD发病机制至今仍没有合理的解释,“二次打击学说”是目前被广泛接受的观点。该学说认为肥胖、胰岛素抵抗等因素作为“第一次打击”导致肝脏中脂肪堆积,形成单纯性脂肪肝,从而增加了包括炎症、细胞功能障碍、氧化应激、线粒体障碍、脂肪因子调节紊乱等因素对肝脏“第二次打击”的易感性,导致NASH甚至纤维化等更严重疾病发生。然而现在这种观点被认为是过时的,很多分子途径在NASH的发病过程中都起着很重要的作用,甚至不能确定NASH是否总是继发于NAFLD。此外,致病因素在所有患者中并不相同,导致疾病的发病机制和临床表现具有高度的异质性<sup>[4]</sup>。在NAFLD/NASH的发病过程中,可以确定的是肝脏处理初级代谢能量底物(如碳水化合物和脂肪酸)的能力下降,导致有毒物质积累<sup>[5-7]</sup>。这些代谢物诱导肝细胞应激、损伤和死亡,导致肝纤维化和基因组不稳定,增加肝硬化和肝细胞癌易感性。因此,研究清楚肝细胞中脂肪酸的来源和去向对于理解NASH的代谢基础至关重要。当脂肪酸供应过量或其代谢受损时,它们可能成为诱发内质网应激和肝细胞损伤的脂毒性物质的底物。因此靶向治疗的基础包括阻断导致脂毒性、内质网应激和细胞损伤的途径<sup>[8]</sup>。此外,改善胰岛素抵抗以及肠道微生物群紊乱等研究预期将在NASH的治疗中取得很大的进展。

## 2 治疗药物与作用靶点

### 2.1 调节代谢的药物

2.1.1 过氧化物酶体增殖体激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)激动剂  
PPAR是一类核受体,可以与多种脂肪酸和脂肪酸衍生物结合,并通过转录调节多种代谢过程。PPARs包括PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 、PPAR $\gamma$ 3种亚型,它们具有共同的靶基因序列,但其配体选择性和组织分布有所差异。

PPAR $\alpha$ 在肝脏、脂肪组织、心脏、骨骼肌和肾脏中广泛表达,其在禁食状态下的活性增加并通过转录驱动大量基因的表达,包括调节糖异生、 $\beta$ -氧化、脂质转运和促进激素成纤维细胞生长因子-21分泌。在各种PPAR $\alpha$ 缺失的动物模型中,无论PPAR $\alpha$ 缺失是在种系水平还是仅在肝细胞中<sup>[9]</sup>,都与肝脏脂肪变性的恶化有关。pemafibrate是一种新型PPAR $\alpha$ 激动剂,于2017年在日本获批上市。日本的一项II期RDBPCT临床试验中显示pemafibrate可以降低血脂异常患者的血清转氨酶活性和血脂水平,没有出现不良反应<sup>[10]</sup>。pemafibrate可改善饮食诱导的NASH<sup>[11]</sup>啮齿动物模型的肝脏病理状态,有望成为治疗人类NASH的理想药物。目前关于pemafibrate治疗NAFLD/NASH的临床试验正在进行。

PPAR $\gamma$ 主要在脂肪组织中表达,控制脂肪生成、葡萄糖代谢和脂肪组织分化。PPAR $\gamma$ 激动剂噻唑烷二酮类药物是胰岛素增敏剂,已被用于治疗糖尿病,且多项试验已证明该类药物治疗NASH。在一项PIVENS RDBPCT临床试验中,163例未患糖尿病或肝硬化的NASH患者随机给予安慰剂或吡格列酮30 mg·d<sup>-1</sup>治疗96周,结果显示吡格列酮治疗组34%的受试者组织学改善,而对照组为19%( $P=0.004$ )。尽管效果明显,但对噻唑烷二酮类药物安全性的关注(特别是关于罗格列酮的心血管安全性)以及包括由于体脂重新分布引起的体重增加的副作用,导致这些药物在临床治疗NASH时的接受程度差<sup>[12]</sup>。

PPAR $\delta$ 是PPAR家族的另一成员,具有更广泛的表达分布模式,PPAR $\delta$ 在肝细胞、骨骼肌和巨噬细胞中高度表达。动物研究证明激活PPAR $\delta$ 可改善胰岛素敏感性,降低肝脏葡萄糖生成,增加脂肪酸氧化并减少巨噬细胞和库普弗细胞激活。同时PPAR $\delta$ 活化也被证明可以改善动脉粥样硬化。在一项上试点研究中表明PPAR $\delta$ 激动剂可能与增加

脂肪酸氧化而降低肝脏脂肪含量有关,但由于安全问题目前这项研究已经停止。

elafibranor 是一种 PPAR $\alpha/\delta$  双重激动剂,旨在整合这 2 种受体活化的有益作用。动物研究的数据证明了 elafibranor 对血清三酰甘油,胆固醇和高密度脂蛋白的有益作用,以及部分由非 PPAR $\alpha$  依赖性机制介导的肝脂肪减少的额外获益。一项关于 elafibranor 治疗代谢综合征的短期(4~12 周) II 期临床试验的结果分析表明,治疗组的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)显著降低同时肝脏脂肪和外周组织胰岛素敏感性也有所改善。

glitazars 是一类 PPAR $\alpha/\gamma$  双重激动剂的药物,旨在协同 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  激动的有益作用。sarglitazar 目前在印度被批准用于治疗糖尿病性血脂异常<sup>[13]</sup>。在 NASH 小鼠模型中,sarglitazar 不仅可以改善组织学特征也能降低肝脏脂肪含量和 ALT<sup>[14]</sup>。一项关于 sarglitazar 治疗血脂异常的 NAFLD 患者 24 周的临床实验的回顾性分析显示,治疗组 ALT 显著降低( $P < 0.01$ )<sup>[15]</sup>。目前 sarglitazar 治疗经活检证实为 NASH 的非肝硬化患者的 III 期 RDBPCT 临床试验正在印度进行,主要治疗终点为 NASH 组织学改善,纤维化无恶化。

IVA337 是一种非选择性 PPAR 激动剂,可同时激活  $\alpha/\delta/\gamma$  3 种受体,并且在临床前研究中显示出一定的抗纤维化作用<sup>[16]</sup>。IVA337 以 2 型糖尿病患者为对象的 II 期临床试验结果表明其安全性良好,可改善胰岛素抵抗,胰岛素分泌和血脂水平。一项持续 24 周的淘汰性试验正在进行,旨在评估分别给予 225 例 NASH 患者 800 和 1 200 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup> 的 IVA337 2 个剂量组的有效性和安全性。

**2.1.2 FXR 激动剂** 胆汁酸与细胞内 FXR 的相互作用不仅反向调控胆汁酸的合成,还能通过转录作用抑制肝脏脂肪生成和脂肪变性,降低肝脏糖原异生以及增加外周胰岛素敏感性。甾体类 FXR 激动剂奥贝胆酸(ocaliva, OCA)是鹅去氧胆酸的衍生物,在最近的一项 RDBPCT 临床试验中,283 例经活检证实的非肝硬化的 NASH 患者随机接受奥贝胆酸 25 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup> 或安慰剂治疗 72 周,该试验的主要终点定义为受试者组织学改善但不恶化肝纤维化。结果显示奥贝胆酸治疗组 45% 的受试者组织学改善(对照组为 21%,  $P = 0.0002$ ) 22% 的受试者 NASH 消退(对照组为 13%,  $P = 0.08$ ) 35% 的受试者纤维化改善(对照组为 19%,  $P = 0.04$ )。但是接受奥贝

胆酸治疗的患者有 23% 出现瘙痒,尽管奥贝胆酸对 NASH 的治疗效果较好,但其长期安全性和耐受性仍有待考证。

非甾体类 FXR 激动剂与奥贝胆酸相比没有瘙痒以及低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)升高等副作用,而且由于这类激动剂不经肝肠循环从而具有更为准确的药动学性质。目前已经开发的 GS-9674, LMB763 和 LJN452 正处于 I 期临床研究阶段, LMB763 和 LJN452 正在进行 II 期临床试验。

INT-767 是一种胆汁酸类似物,能同时激动 FXR 和 TGR5。动物研究显示 INT-767 能够改善 NASH 的组织学特征并调节肝单核细胞的活化。目前 INT-767 的 I 期临床试验即将开始。

胆汁酸螯合剂可以直接靶向 FXR 来破坏肠肝循环从而降低血脂。sevelamer 是一种具有胆汁盐结合能力的结合磷酸盐药物,研究显示 sevelamer 可以非 FXR 依赖性的改善 NASH 动物肝脏脂肪含量,炎症和肝纤维化<sup>[17]</sup>。

胆汁酸的肠肝循环可以通过抑制回肠顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)被破坏,ASBT 是胆汁酸在回肠末端重吸收的主要途径。动物研究表明 ASBT 抑制剂可以引起粪便胆汁酸的增加和血糖水平的改善。ASBT 口服抑制剂 volixibat(SHP-626)最近完成了针对 NASH 的 I 期临床试验以及 II 期临床试验的登记。

**2.1.3 抑制脂质新生** Aramchol 是胆酸和花生酸的偶合物,细胞和动物研究显示 Aramchol 可以抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶和脂肪新生,在最近一项主要针对 NAFLD 患者的 II 期 RDBPCT 临床试验中,给予 Aramchol 300 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup> 治疗 3 个月后受试者的肝脏脂肪含量降低 12.5%<sup>[18]</sup>,但肝酶指标并没有改善。一项 II b 期正在进行临床研究旨在评估高剂量 Aramchol(400 和 600 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>)对经活检证实非肝硬化的 NASH 患者治疗 1 年的疗效,主要终点为肝脂肪含量的降低,次要终点为 NASH 的改善或消退。

丙二酰辅酶 A(stearoyl CoA desaturase, SCD)是脂肪酸代谢的关键酶,对脂肪新生和脂肪酸氧化的平衡具有重要作用。SCD 是脂肪酸合成和延伸的基础,同时还能抑制脂肪酸进入线粒体进行  $\beta$ -氧化。乙酰辅酶 A 羧化酶(stearoyl CoA desaturase, ACC)是调控乙酰辅酶 A 生成 SCD 过程的关键酶。在 NAFLD 小鼠模型中反义寡核苷酸通过抑制 ACC 增

加脂肪酸氧化,减少脂肪生成,降低肝脏脂肪含量并改善胰岛素敏感性。NDI-010976 是一种 ACC 抑制剂,最近在肥胖受试者中完成了 I 期临床试验<sup>[19]</sup>,试验结果显示 NDI-010976 可以剂量依赖性的抑制脂肪新生。

Dur-928 是一种内源性硫酸化氧甾醇,动物研究证明 Dur-928 通过抑制肝 X 受体和胆固醇调节元件结合蛋白降低肝脏脂肪含量,目前正在开发用于治疗 NASH 的 Dur-928 口服制剂。一项旨在评估 Dur-928 对 NASH 患者安全性的临床研究正在进行。

甲状腺激素  $\beta$  受体(thyroid hormone beta receptor, THR- $\beta$ )是肝脏主要的甲状腺素受体,可以通过胆汁酸介导胆固醇代谢和排泄,高选择性 THR- $\beta$  激动剂 MGL-3196 已经被开发用于治疗血脂异常。动物研究发现 MGL-3196 可以改善肝脂肪变性。一项关于评估 MGL-3196 对 NASH 疗效的 II 期临床试验正在进行。

**2.1.4 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂** GLP-1 是一种来自胰高血糖素原多聚蛋白的肠促胰岛素激素。回肠内分泌细胞以响应进食的方式分泌 GLP-1,分泌的 GLP-1 作用于胰腺刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,同时抑制胰岛  $\alpha$ -细胞分泌胰高血糖素从而达到控制血糖的目的。除作用于胰腺外, GLP-1 还能改善外周胰岛素敏感性,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等。目前 GLP-1 受体激动剂已被批准用于治疗 2 型糖尿病。对糖尿病患者的一项回顾性分析显示 GLP-1 受体激动剂肝酶指标和肝脂肪含量的改善有关。最近一项旨在评估利拉鲁肽对 NASH 的疗效的临床试验中,52 名 NASH 患者随机接受利拉鲁肽  $1.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  或安慰剂治疗 48 周,最终结果显示利拉鲁肽治疗组 39% 的受试者组织学特征有改善(对照组为 9%,  $P = 0.02$ )。利拉鲁肽治疗 NASH 的机制可能是通过改善肝脏和脂肪组织胰岛素敏感性,从而减少肝脏内源性葡萄糖生成和肝脏脂肪生成,以及抑制肝脏脂肪分解成游离脂肪酸<sup>[20]</sup>。

**2.1.5 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (Sodium-dependent glucose transporters-2, SGLT-2) 抑制剂** SGLT-2 抑制剂通过抑制 SGLT-2 转运蛋白对肾钠和葡萄糖重吸收达到改善血糖、减轻糖尿病患者体重<sup>[21]</sup>和抑制肾脏中脂质向葡萄糖的转化等作用。目前 SGLT-2 抑制剂已经获批用于治疗糖尿病。此外研究表明

SGLT-2 抑制剂能改善 NAFLD 小鼠的脂肪变性、炎症和纤维化。

**2.1.6 降脂药物** 研究表明肝脏中游离胆固醇的积累,可能促进 NASH 的发生。对经活检证实的 NASH 患者的一项回顾性分析显示他汀类药物的使用与降低 NASH 患者肝纤维化的风险有关。最近一项前瞻性非对照试验对 20 例伴有血脂异常的 NASH 患者给予  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  的罗苏伐他汀治疗 12 个月,结果表明 19 名患者的 NASH 完全消退,评估指标主要包括脂肪变性、炎症和肝细胞气球样变。但这种现象能否可以在更大的对照试验中重现仍有待观察<sup>[22]</sup>。

**2.1.7 靶向激素信号** 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 是一种主要由肝脏分泌的肽激素,研究发现 FGF-21 具有降低血糖、调节血脂、改善胰岛素抵抗、逆转肝脂肪变性及减轻体重的作用<sup>[23]</sup>。BMS-986036 是一种 FGF-21 聚乙二醇化类似物,动物研究证明 BMS-986036 能改善胰岛素敏感性,降低肝脏脂肪含量。一项 II 期 RDB-PCT 临床试验正在评估 16 周 BMS-986036 治疗能否降低 NASH 患者的肝脏脂肪含量。

FGF-19 是一种直接靶向肝脏的肽激素,能抑制胆汁酸合成并以非胰岛素依赖性的方式减少糖异生<sup>[23]</sup>。此外 FGF-19 还能通过激活成纤维细胞生长因子受体 4 促进肝细胞增殖,因而引发了 FGF-19 促进肿瘤发生的担忧。NGM-282 是一种没有致癌作用的 FGF-19 类似物,在 NASH 的小鼠模型中,NGM-282 治疗 3 周可以减少肝脏脂肪含量并改善 NASH 的组织学特征和 ALT 指标<sup>[24]</sup>。NGM-282 目前正处于 II 期临床研究中以确定 12 周治疗对活检证实的 NASH 患者肝脏脂肪含量的影响。

VK2809 是一种能直接靶向肝脏的甲状腺  $\beta$  受体激动剂。小鼠研究显示 VK2809 具有增加脂肪酸氧化以及降低肝脏脂肪含量和血浆三酰甘油的作用。关于 VK2809 对 NAFLD 和高胆固醇血症患者疗效的 II 期临床试验即将开始。

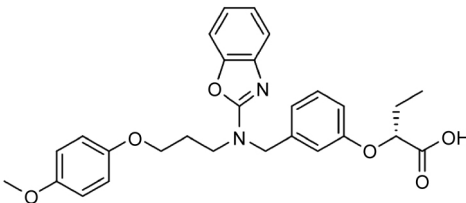
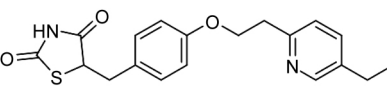
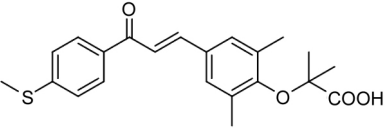
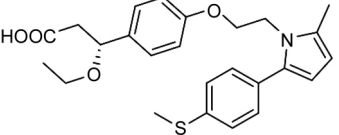
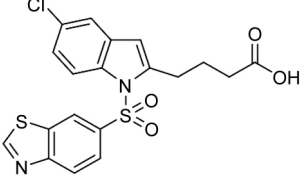
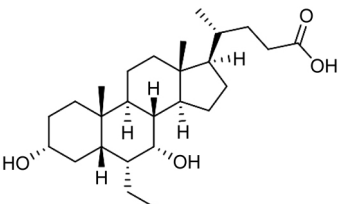
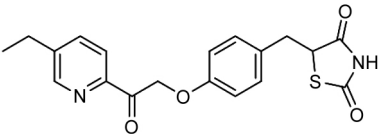
tesamorelin 是一种生长激素释放激素 (growth hormone-releasing hormone, GHRH) 类似物,被批准用于治疗 HIV 患者的脂肪代谢障碍。一项针对腹部肥胖的 HIV 感染者的 RDBPCT 临床试验中表明 tesamorelin 治疗与肝脏脂肪含量轻度降低具有相关性<sup>[25]</sup>。

**2.1.8 基于 microRNA (miR) 的治疗** miR-103 和

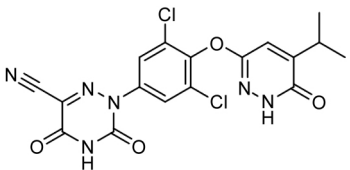
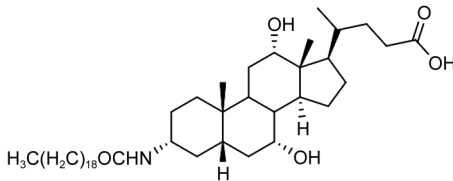
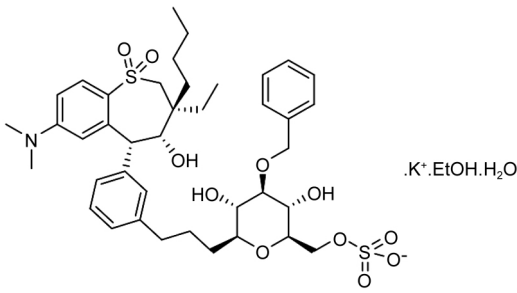
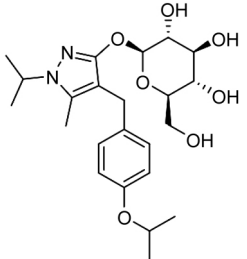
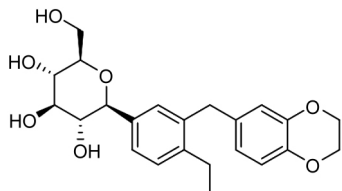
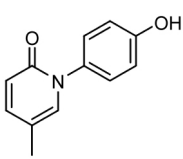
miR-107 在肥胖动物的肝脏和 NAFLD 患者的血清中表达上调<sup>[26]</sup> 动物研究表明 miR-103/7 可以直接作用于微囊蛋白 1 来调节胰岛素敏感性。AZD4076

是一种抑制 miRNA 的药物,通过直接靶向 miR-103/107 而发挥抗 NASH 的疗效,目前正在进行 I 期临床试验。

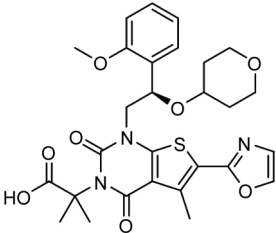
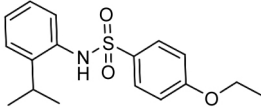
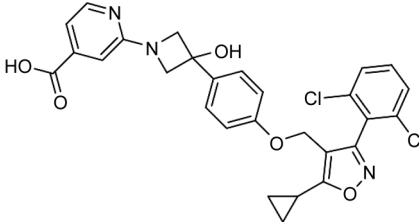
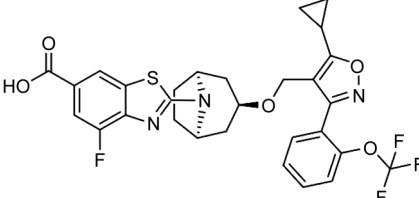
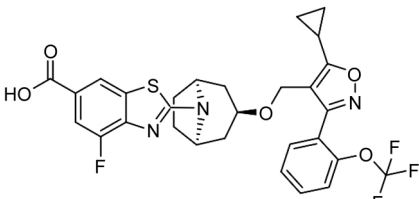
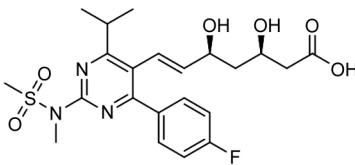
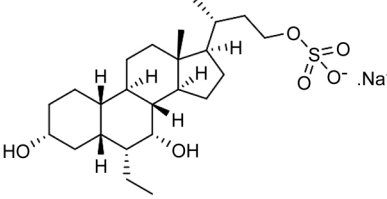
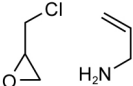
表 1 针对代谢的药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
pemafibrate	PPAR $\alpha$	II 期临床		兴和株式会社
吡格列酮	PPAR $\gamma$	III 期临床		武田制药公司
elafibranor	PPAR $\alpha/\delta$	III 期临床		Genfit 公司
saroglitazar	PPAR $\alpha/\gamma$	III 期临床		Zydus Discovery DMCC 公司
IVA337	PPAR $\alpha/\delta$	II 期临床		Inventiva Pharma 公司
奥贝胆酸	FXR	III 期临床		Intercept 公司
利拉鲁肽	GLP-1	II 期临床	H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys (Pal-Glu)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH	诺和诺德公司
索马鲁肽	GLP-1	II 期临床	His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys (AEEA-AEEA- $\gamma$ -Glu-十八烷二酸)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH	诺和诺德公司
MSDC0602		II 期临床		Cirius Therapeutics 公司

续表 1

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
MGL3196	THR- $\beta$	II 期临床		Madrigal Pharmaceuticals 公司
VK2809	THR- $\beta$	II 期临床	未公布	Viking Therapeutics 公司
Aramchol	SCD	II 期临床		Galmed Pharmaceuticals 公司
volixibat	ASBT	II 期临床		希尔制药公司
remogliflozin	SGLT 2	II 期临床		Islet Sciences 公司
LIK066	SGLT 1/2	II 期临床		诺华公司
BMS-986036		II 期临床		百时美施贵宝公司
NGM-282		II 期临床	未公布	NGM Biopharma 公司
tesamorelin		II 期临床	H-HIS-ALA-GLU-GLY-THR-PHE-THR-SER-ASP-VAL-SER-SER-TYR-LEU-GLU-GLY-GLN-ALA-ALA-LYS-GLU-PHE-IIE-ALA-TRP-LEU-VAL-LYS-GLY-ARG-GLY-OH	Theratechnologies 公司

续表 1

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
NDI-010976	ACC	I 期临床		吉利德公司
PF-05221304	ACC	II 期临床		辉瑞公司
GS-9674	FXR	I 期临床		吉利德公司
LJN452	FXR	II 期临床		诺华公司
LMB763	FXR	II 期临床		诺华公司
Dur-928		I 期临床	未公布	Durect 公司
AZD4076		I 期临床	未公布	阿斯利康公司
罗苏伐他汀	HMG-CoA 还原酶			Yonsei University 公司
INT-767	FXR/TGR5	临床前研究		英特塞普特医药品公司
sevelamer		临床前研究		University of Colorado 公司

## 2.2 针对氧化应激和炎症的药物

**2.2.1 抗氧化剂** 维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂,多项研究中表明维生素 E 对 NAFLD/NASH 有一定的疗效。一项 III 期 RDBPCT 临床试验表明,当给予安慰剂或维生素 E  $800\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗 96 周后,维生素 E 治疗组 43% 的受试者组织学有所改善(对照组为 19%,  $P=0.001$ )。此外还发现维生素 E 治疗组大约有一半患者肝细胞气球样和小叶炎症有所改善,这可能与维生素 E 作为抗氧化剂能减少由氧化应激所介导损伤有关。

半胱胺是一种氨基硫醇类化合物,通过清除活性氧物质并增加谷胱甘肽储备而发挥一定的抗 NASH 疗效。在一项小型试验性研究中,Dohil 等对 11 名经活检证实的 NAFLD 患儿用肠溶包衣的半胱胺酒石酸盐治疗 24 周后,受试者的血清脂联素水平升高,肝酶显著改善。

**2.2.2 针对细胞凋亡和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ,  $\text{TNF}\alpha$ ) 途径**  $\text{TNF}\alpha$  信号所介导的肝细胞损伤和凋亡是脂肪性肝炎的典型特征,这一过程由内外 2 种途径共同驱动。这 2 种途径都通过酶促级联反应和激活半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)这种机制控制细胞凋亡和炎症。emricasan 是一种不可逆的半胱天冬氨酸蛋白酶抑制剂,因此 emricasan 是治疗与细胞凋亡相关的肝脏疾病的潜在药物。emricasan 已被证明可降低慢性丙型肝炎患者的肝酶指标并显著改善高脂饮食(HFD)喂养小鼠的肝细胞炎症、损伤和纤维化而不影响肝脏脂肪堆积或代谢综合征<sup>[27]</sup>。一项正在进行的 II b 期临床试验旨在评估分别给予经活检证实的 NASH 和纤维化的患者(非肝硬化) emricasan 10 或  $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗 96 周的有效性,主要治疗终点是在不恶化 NASH 的情况下能改善纤维化。

己酮可可碱是  $\text{TNF}\alpha$  受体激动剂,因其可以减少氧化应激的产生以及具有抗纤维化作用而被认为是一种 NASH 的潜在治疗药物。Zein 等在一项小型 RDBPCT 临床实验中,对经活检证实的 NASH 患者给予安慰剂或己酮可可碱  $400\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗 1 年,结果显示己酮可可碱治疗组 38.5% 的受试者组织学特征所改善(对照组为 13.8%,  $P=0.036$ )。

MN-001 (tipelukast) 是一种新型小分子化合物,在临床前研究中显示可以作为白三烯受体拮抗剂以及抑制磷酸二酯酶和 5-脂氧合酶而具有一定的抗纤维化和抗炎活性。一项旨在评估 MN-001 对改善

并发高三酰甘油血症的 NASH/NAFLD 患者的高密度脂蛋白功能和血清三酰甘油水平的开放性研究正在进行。

细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulated kinase 1, ASK1) 是 MAP3 激酶家族中的一种激酶,ASK1 经细胞外  $\text{TNF}\alpha$ 、细胞内氧化应激或内质网应激等激活后激活下游的 p 38/JNK 通路,导致肝细胞凋亡和纤维化。小鼠研究表明 ASK1 可以促进  $\text{TNF}\alpha$  介导的胰岛素抵抗和脂肪变性<sup>[28]</sup>,而抑制 ASK1 可以改善饮食诱导的脂肪变性和纤维化<sup>[29]</sup>。GS-4997 是一种口服的 ASK1 抑制剂,目前一项针对 NASH 和纤维化患者的随机双盲开放性 II 期临床试验正在进行,以评估给予 GS-4997 或 GS-4997 和 simtuzumab 治疗 24 周的疗效。

**2.2.3 免疫调节剂**  $\text{IKK}\epsilon$  和 TBK1 2 种激酶与肥胖和炎症密切相关,动物实验结果证明  $\text{IKK}\epsilon$  和 TBK1 在饮食诱导的肥胖动物的脂肪组织中的表达上调,而  $\text{IKK}\epsilon$  和 TBK1 缺失的动物则不会出现胰岛素抵抗,肥胖和脂肪变性。amlexanox 是一种用于治疗哮喘和口腔溃疡的药物,在药物筛选实验时意外发现 amlexanox 可同时抑制  $\text{IKK}\epsilon$  和 TBK1 2 种激酶并通过增加能量消耗降低饮食诱导或遗传性肥胖的动物的体重。动物研究证明 amlexanox 可以改善胰岛素敏感性并减少肝脏脂肪变性以及炎症基因的表达。为评估 amlexanox 对糖尿病、肥胖和脂肪肝患者肝脏脂肪含量的影响,一项 II 期 RDBPCT 临床实验正在进行。

CCL2 和 CCL5 等炎性趋化因子的过度表达在 NASH 患者的炎症细胞活化和迁移以及纤维化的进展中起重要作用<sup>[30]</sup>。cenicriviroc 是 CCR2/CCR5 的口服拮抗剂,在没有肝病的 HIV 感染患者的临床试验中,cenicriviroc 与纤维化血清标志物的改善具有相关性。cenicriviroc 针对肥胖、胰岛素抵抗和疑似 NAFLD 患者 II 期临床试验正在进行,旨在评估 cenicriviroc 治疗 24 周后对胰岛素敏感性以及肝酶等的影响。

血管黏附蛋白 1 (vascular adhesion protein 1, VAP-1) 是一种在肝窦内皮细胞上高度表达的跨膜唾液酸糖蛋白。VAP-1 可以作为受体起到支持淋巴细胞黏附和聚集到肝脏的作用。VAP-1 还具有胺氧化酶活性,可导致活性氧的产生和由活性氧产生引发的损伤。在 NAFLD 患者中,可溶性 VAP-1 的血清水平升高,肝脏 VAP-1 表达上调。此外,在这些患者活化的肝星状细胞中也能检测到 VAP-1<sup>[31]</sup>。

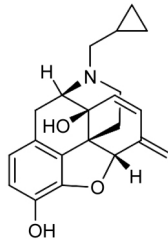


动物研究证明抑制或敲除 VAP-1 可改善 NASH 小鼠的肝脏炎症、损伤和纤维化<sup>[31]</sup>。PXS-4728A 是一种不可逆的选择性 VAP-1 酶抑制剂,能改善链脉佐

菌素和高脂饮食诱导的 NASH 小鼠模型的组织学特征。PXS-4728A 已经在健康志愿者中完成了 I 期临床试验<sup>[32]</sup>。

表 2 针对氧化应激和炎症的药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
维生素 E		III 期临床		NIDDK 公司
半胱胺		II 期临床		NIDDK 公司
己酮可可碱	TNF $\alpha$	II 期临床		Tehran Medical University
cenicriviroc	CCR2/CCR5	II 期临床		艾尔建公司
emricasan	Caspase	II 期临床		诺华公司
selonsertib	ASK1	III 期临床		吉利德公司
amlexanox	IKK $\epsilon$ /TBK1	II 期临床		University of Michigan
PXS-4728A	VAP-1	I 期临床		勃林格殷格翰公司

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
nalmefene	TLR 4	II 期临床		Somaxon 公司

## 2.3 针对肠道的药物

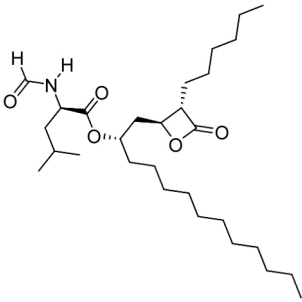
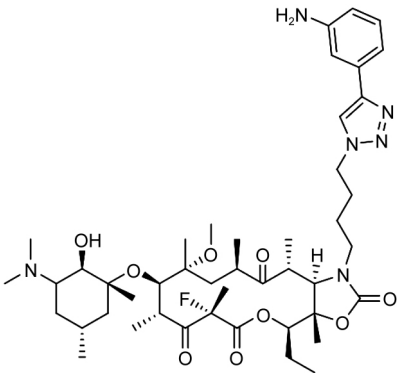
**2.3.1 脂肪酶抑制剂** 干预生活方式的疗法如饮食热量限制和运动等对于改善 NAFLD/NASH 具有重要意义,同时也是其他疗法的基础,然而这种疗法很难维持<sup>[33]</sup>。奥利司他是一种肠道脂肪酶(intestinal lipase)抑制剂,可降低饮食中脂肪的吸收,目前已经获批用于治疗肥胖症。在一项小规模 RDB-PCT 临床试验中,给予奥利司他治疗 6 个月后,受试者 ALT 和肝脏脂肪含量显著降低。

**2.3.2 针对肠道微生物的药物** 肠道微生物通过将肝脏暴露于细菌产物如脂多糖(LPS)而促进 NAFLD/NASH 的发生。IMM-124e 是从对 LPS 免疫的奶牛上获得的富含 IgG 的牛初乳提取物。对 ob/

ob 小鼠进行的研究表明,IMM-124e 可改善肝脏脂肪含量和肝酶指标,增加胰岛素敏感性,这可能与减少了 LPS 和细菌产物从肠道运输到肝脏以及激活库普弗细胞有关。目前关于评估 IMM-124e 对活体证实的 NASH 患者的疗效的 II 期临床试验正在进行。

solithromycin 是新一代大环内酯类抗生素,临床用于治疗细菌感染。在饮食和 STZ 双重诱导的 NASH 小鼠模型中,solithromycin 被证明可以改善肝细胞气球样变和炎症<sup>[34]</sup>,降低血糖水平和下调肝糖异生酶的表达<sup>[35]</sup>。基于临床前结果,目前正在进行一项 II 期开放性临床试验研究,以评估 solithromycin 治疗非肝硬化 NASH 患者 13 周能否改善肝脏组织学特征。

表 3 针对肠道的治疗药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
奥利司他	Intestinal lipase	II 期临床		葛兰素史克公司
IMM-124e		II 期临床	未公布	Immuron 公司
solithromycin		II 期临床		Melinta Therapeutics 公司

## 2.4 抗肝纤维化药物

由于肝纤维化与肝病(尤其是 NASH)的进展密切相关<sup>[36]</sup>,因此改善纤维化是治疗 NASH 的重要目标。除了作用于 NASH 发病机制的药物之外,一些针对纤维化本身的药物也是 NASH 的重要潜在治疗药物。solithromycin 是一种作用于酶赖氨酰氧化酶样 2(lysyl oxidase like protein 2, LOXL 2)的单克隆抗体,LOXL 2 是负责胶原链交联的基质酶,LOXL 2 在肝脏的纤维化区域广泛表达。目前正在进行一项长期 II 期临床试验旨在评估 simtuzumab 是否可以减少非肝硬化 NASH 患者和晚期纤维化患者的肝脏胶原蛋白含量。

半乳糖凝集素-3(galectin-3)是一种主要在免疫细胞中表达的蛋白质,能识别并结合半乳糖残基。galectin-3 在 NASH 患者肝脏纤维化过程中起着至关重要的作用,galectin-3 抑制剂 GR-MD-02 在动物模型中显示可以抑制 NASH 和纤维化进程。目前关于 GR-MD-02 治疗 16 周能否改善 NASH 患者和晚期纤维化患者的肝脏纤维化的 II 期临床试验正在进行。

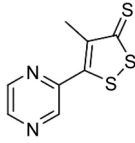
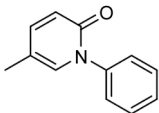
oltipraz 是一种核因子红细胞相关因子 2 激动

剂,oltipraz 通过合成二硫糖苷抑制肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor  $\alpha$ , LXRA) 活性而发挥抗脂肪变性的作用。最近在韩国进行的一项 II 期临床试验中 68 名 NAFLD 患者被随机分配给予安慰剂、oltipraz(60 或 120 mg·d<sup>-1</sup>) 治疗的不同组别,结果表明与安慰剂组相比,给予 120 mg·d<sup>-1</sup> 奥替普拉的治疗组的肝脏脂肪含量显著减少<sup>[37]</sup>。

热休克蛋白-47(heat shock protein-47, Hsp-47)是一种胶原特异性分子伴侣,对胶原蛋白的成熟和分泌至关重要。ND-LO2-s0201 是一种含有能够靶向 Hsp-47 的 miRNA 的维生素 A 偶联脂质纳米颗粒。评估 ND-LO2-s0201 对严重肝纤维化患者疗效的 I 期开放性研究目前已经完成。

吡非尼酮(pirfenidone, PFD)是一种转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 抑制剂,临床上用于治疗特发性肺纤维化<sup>[38]</sup>。PFD 能显著改善西方饮食喂养的黑皮素 4 受体缺失小鼠的肝纤维化,而不影响代谢和脂肪变性。同时 PFD 可预防西方饮食喂养的黑皮素 4 受体缺失小鼠肝细胞凋亡而引发的肝损伤和纤维化<sup>[39]</sup>。

表 4 抗肝纤维化药物

药物名称	作用靶点	临床进展	分子结构	研发者
simtuzumab	LOXL2	II 期临床	未公布	吉利德公司
GR-MD-02	Galectin-3	II 期临床	未公布	Galectin 公司
oltipraz	LXR $\alpha$	II 期临床		PharmaKing 公司
ND-LO2-s0201		I 期临床	未公布	百时美施贵宝公司
pirfenidone	TGF- $\beta$	临床前研究		日本盐野义公司

## 3 结语与展望

近年来,随着人们对 NAFLD/NASH 发病机制认识的不断深入,抗 NASH 药物的研发取得了重要进展。尽管如此,目前唯一被认为有效的疗法仍然是干预生活方式疗法。除了针对 NASH 发病机制以及纤维化本身的药物之外,一些天然药物如水飞蓟宾、姜黄素等在抗 NASH 方面也显示出较好的有效性和安全性。另一方面目前的药物临床试验主要都集中在单一给药,但是针对 NASH 不同发病机制的

联合用药可能会取得突破性进展。随着 NASH 患病人数的不断增加,未来几年针对这一疾病的药物会不断出现。

## [参 考 文 献]

- [1] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [2] GOLDBERG D, DITAH IC, SAEIAN K, *et al.* Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepa-