

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗的新观点和未来展望

孙丹倪, 黄勇, 张嘉宝, 王培

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: new perspectives and future perspectives

SUN Danni, HUANG Yong, ZHANG Jiabao, WANG Pei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202403049>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者机体代谢、体脂成分及血清脂肪因子的影响

Effects of dulaglutide combined with metformin on body metabolism, body fat composition and serum adipokines in obese patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2024, 42(7): 305-309 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305032](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305032)

89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202302039](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202302039)

食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer

药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202306008](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202306008)

帕博利珠单抗与铂类化疗方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab versus platinum chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer

药学实践与服务. 2024, 42(8): 334-340 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202303023](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202303023)

二氢吡啶类钙离子拮抗药物手性分析及其立体选择性药动学研究进展

Advances in chiral analysis and stereoselective pharmacokinetics of dihydropyridine calcium antagonists

药学实践与服务. 2024, 42(8): 319-324 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202308062](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202308062)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗的新观点和未来展望

孙丹倪, 黄勇, 张嘉宝, 王培 (海军军医大学药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 是全球最常见的慢性肝病, 从单纯性脂肪变性进展到有损伤和炎症的代谢性脂肪性肝炎 (metabolic-associated steatohepatitis, MASH), 有或没有纤维化, 最后都可进展为肝硬化和肝细胞癌, 影响了世界上约 25% 人的健康。肝活检是鉴别 MASH 与脂肪变性、评估晚期纤维化的金标准, 但昂贵性、侵入性和取样偏倚等缺点促使了无创诊断技术的发展。此外, 目前美国 FDA 尚无批准的用于治疗 MASLD 的药物。本文主要列举了有潜力替代肝活检的无创诊断标记物, 讨论了目前 MASLD 的治疗选择, 临床试验设计旨在评估单一药物或联合疗法阻止或逆转疾病进展的疗效和安全性。希望能为 MASLD 的临床诊断和药物治疗提供新的思路。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 代谢性脂肪性肝炎; 生物标记物; 药物治疗

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-08

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202403049

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: new perspectives and future perspectives

SUN Danni, HUANG Yong, ZHANG Jiabao, WANG Pei (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most prevalent chronic liver disease globally, encompassing the entire spectrum of fatty liver pathogenesis. It progresses from simple steatosis to metabolic-associated steatohepatitis (MASH), involving injury and inflammation, with or without fibrosis, ultimately leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which affects approximately a quarter of the world's population. Liver biopsy remains the gold standard for differentiating MASH from steatosis and assessing advanced fibrosis; however, its limitations, including costliness, invasiveness, and sampling bias, have spurred the development of noninvasive diagnostic techniques. In addition, there are no FDA-approved drugs for the treatment of MASLD. Enumerating noninvasive diagnostic markers that have the potential to replace liver biopsy were summarized, and the current treatment options for MASLD were discussed, with clinical trials designed to evaluate the efficacy and safety of single agents or combination therapies to halt or reverse disease progression, which could provide new insights for the clinical diagnosis and treatment of MASLD.

[Key words] metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; metabolic associated steatohepatitis; biomarkers; pharmacotherapy

代谢相关脂肪性肝病 (MASLD) 是世界范围内慢性肝病最常见的病因, 涵盖了脂肪性肝病的整个谱系。从早期的脂肪变性进展为有损伤和炎症的代谢性脂肪性肝炎 (MASH), 伴或不伴纤维化, 最终都可以发展为肝硬化和肝细胞癌。截止到 2021 年, 全球 MASLD 的总体患病率已经达到 32.4%, 目前仍在持续上升^[1]。MASLD 的发展不仅

与肥胖和 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 密切相关, 与肝细胞癌、胰腺癌和子宫癌等癌症的风险增加也相关^[2]。

最初人们认为脂肪性肝炎的发展是一种“双重打击”现象。脂肪变性是第一次“打击”, 第二次是能够诱导氧化应激的自由基的来源^[3]。目前大多数学者认为, 可能同时存在胰岛素抵抗、脂肪组织分泌激素、肠道微生物群、营养因素以及遗传和表观遗传因素等多重打击, 共同促进肝脏炎症的发生。此外, 炎症不总是发生在脂肪变性之后, 也可能会导致脂肪变性的发生^[4]。

肝活检是诊断 MASLD 的金标准, 但高成本、取样偏倚、不可重复等缺点限制了肝活检在临床的

[基金项目] 国家自然科学基金 (82274030); 上海市科学技术委员会 (21XD1424900); 上海市曙光计划 (19SG32)

[作者简介] 孙丹倪, 硕士研究生, Tel: 17339163898, Email: sdn132529@163.com

[通信作者] 王培, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心血管药理学和代谢药理学, Tel: (021)81871203, Email: pwang@smmu.edu.cn

广泛应用。目前尚无美国 FDA 批准的用于治疗 MASLD 的药物。因此,熟悉 MASLD 的诊断和治疗非常重要。本文比较了无创诊断标记物诊断 MASLD 的准确度,也对当前的药物治疗研究展开了讨论。

1 诊断 MASLD 的血清标志物

1.1 区分 MASH 与单纯脂肪变性的血清标志物

细胞角蛋白 18 (cytokeratin18, CK-18)是细胞凋亡的标志物,在细胞凋亡途径中被半胱天冬酶切割。MASH 患者血清明显升高的 CK-18 使其成为区分单纯脂肪变性和 MASH 的候选生物标志物。细胞角蛋白 18-M30 片段(CK18-M30)和细胞角蛋白 18-M65 片段(CK18-M65)诊断 MASH 的准确性为 0.75 和 0.82, CK18-M65 的诊断准确性更高^[5]。然而,单独使用 CK-18 不能很好的区分单纯脂肪变性和 MASH,将 CK18-M30、成纤维细胞生长因子 2、白细胞介素 1 受体拮抗剂、上皮衍生因子和骨保护素联合使用能够显著提高 MASH 的诊断准确性^[6]。Cao 等人建立了预测 MASH 的新模型(谷丙转氨酶/血小板、CK-18 片段和甘油三酯),诊断准确性为 0.92^[7]。

Mac-2 结合蛋白 (Mac-2 binding protein, Mac-

2BP)是胆汁分泌的糖蛋白之一,诊断 MASH 患者的准确性为 0.816^[8]。Mac-2BP 会随着肝脏炎症和纤维化进展而升高,是 MASH 诊断和 MASLD 患者纤维化分期预测的生物标志物。岩藻糖基化触珠蛋白和 Mac-2BP 可以分别预测肝细胞球囊化和纤维化,它们构建的逻辑回归模型诊断 MASH 的准确性为 0.85^[9]。Mac-2 结合蛋白糖基化异构体 (Mac-2 binding protein glycosylation isomer, M2BPGi) 和纤维化 4 指数 (fibrosis 4 score, FIB-4) 联合使用能够弥补各自在预测 MASH 时的弱点,具有较高的阳性预测值^[10]。

丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 反应被定义为 ALT 较基线降低 30% 以上或 ALT 水平低于 40 IU/L,反映了组织学改善。有报道称,ALT 反应是 MASLD 活动性评分减少或纤维化消退的最佳预测指标,但 25% 的单纯脂肪变性患者和 19% 的 MASH 患者血清 ALT 水平处于正常范围^[11],这些患者与 ALT 水平升高的单纯脂肪变性患者组织学谱无显著差异^[12]。因此,单独使用 ALT 不是诊断 MASLD 或区分单纯脂肪变性和 MASH 的理想生物标志物。尽管如此,ALT 水平正常的单纯脂肪变性患者患 MASH 和晚期纤维化的风险较低^[13]。

表 1 与 MASH 诊断相关的生物标志物和评分系统

标志物	准确性	敏感性(%)	特异性(%)	研究人群
CK18-M30	0.75			5 815名MASLD患者 ^[5]
CK18-M65	0.82			5 815名MASLD患者 ^[5]
丙氨酸氨基转移酶,血小板,细胞角蛋白18片段和甘油三酯	0.920	89	86	139名MASLD患者+51名健康成年 ^[7]
Mac-2结合蛋白	0.816			127名MASLD患者 ^[8]
岩藻糖基化触珠蛋白和Mac-2结合蛋白	0.854	81.1	79.3	124名MASLD患者 ^[9]
丙氨酸氨基转移酶,种族和基线低密度脂蛋白	0.91	95	82	146名MASLD患者 ^[14]
丙氨酸氨基转移酶,天冬氨酸氨基转移酶和脂蛋白A	0.83			86名MASLD患者 ^[15]
III型前胶原N端肽	0.85-0.87			172名MASLD患者 ^[16]
MASH评分	0.792	77.4	70.7	318名因疑似MASLD接受肝活检的受试者 ^[17]
MASH ClinLipMet 评分	0.866	85.5	72.1	318名因疑似MASLD接受肝活检的受试者 ^[17]

1.2 诊断 MASLD 纤维化的评分系统

FIB-4 评分、APRI 评分、MASLD 纤维化评分 (NFS) 和 BARD 评分是几种区分晚期纤维化的简单评分系统,诊断 MASLD 患者纤维化的准确性分别为 0.84、0.77、0.76 和 0.84。FIB-4 评分和 NFS 可能是检测晚期纤维化的最佳预测指标^[18],临床上可以用来排除 MASLD 患者晚期纤维化。FIB-4 和 APRI 评分在成人 MASLD 患者纤维化诊断中具有较高的阳性预测值,能够减少肝活检的筛查次

数^[19]。M2BPGi 与 FIB-4 评分联合使用可以排除肝纤维化以外的疾病导致的小血小板计数减少和谷草转氨酶 (AST) 水平升高,这些参数会使 FIB-4 指数预测失效^[10]。

尽管如此,FIB-4 评分和 NFS 对超过 65 岁的患者晚期纤维化的诊断特异性极低,具有较高的假阳性率和不确定性的范围评分^[20],不能预测 MASLD 患者显著纤维化合并症糖尿病的发生^[21]、APRI 评分对晚期纤维化的诊断特异性相对较低、BARD 评

分在非肥胖患者中的可重复性小^[22],这些缺点限制了它们的临床使用。因此,新的评分系统不断被开发。

1.2.1 ADAPT评分和FIB-3评分

PRO-C3是Ⅲ型胶原形成的标记物,也是预测成人纤维化分期强有力的因子^[23],在肾纤维化、肺纤维化、慢性丙型肝炎相关纤维化和T2DM中均有相关研究。Daniels及其同事发现,PRO-C3是MASLD纤维化分期的独立预测因子,与简单的临床变量如年龄、糖尿病和血小板计数相结合建立的ADAPT评分在识别MASLD和晚期纤维化时优于APRI、FIB-4和MASLD纤维化评分^[24]。Boyle及其同事也建立了包括PRO-C3在内的FIB-3评分,诊断准确性与ADAPT评分相似,优于单独使用的PRO-C3、FIB-4和其他类似评分系统。其简化版本的ABC3D评分拥有相当的诊断准确性,更易在临床中广泛使用^[25]。

1.2.2 FibroMeter

FibroMeter诊断MASLD患者显著纤维化的准确性为0.85^[26],它的不同版本FibroMeter V2G、FibroMeter VCTE和FibroMeter MASLD也被用于MASLD的临床诊断,FibroMeter VCTE的诊断准确率最高^[27]。虽然FibroMeter MASLD是专门针对MASLD构建的,但在诊断MASLD患者晚期纤维化时FibroMeter V2G的效果更好^[27]。

1.2.2 增强型肝纤维化(ELF)评分

原始欧洲肝纤维化(OELF)评分可与肝活检联合使用以评估慢性肝病,它的简化版本ELF评分在诊断MASLD患者纤维化时有相似的诊断准确性。此外,与年龄、身体质量指数、是否患有糖尿病或空腹血糖受损、AST/ALT比率、血小板和白蛋白等参数组成的简单评分系统相结合能使ELF评分的诊断性能更高^[28]。ELF评分诊断MASLD患者纤维化的准确性与FibroMeter V2G相似,高于NFS和FIB-4评分^[29]。

1.2.3 HepaMet纤维化评分(HFS)

HFS不会受患者年龄、身体质量指数、糖尿病或高转氨血症的影响,是唯一能够预测MASLD患者显著纤维化合并T2DM出现的无创检测方法,能够将FIB-4评分和NFS的结果不确定患者数量从30%降低到20%^[20,30]。HFS与肝脏硬度测量结合能够将其预测晚期纤维化的不确定结果和误分类率各降低一半^[31],与瞬时弹性成像之间的逐步算法允许在50%的MASLD患者中检测晚期纤维化,诊断准确率超过98%^[32]。有学者认为,即使HFS

的高阴性预测值可以用于排除晚期纤维化,但与其他评分系统相比并没有明显的优势,它的阳性预测值在成人和儿童MASLD患者纤维化中都没有达到可以诊断的程度^[33,34]。关于HFS的作用及其联合诊断问题应进一步探索。

1.2.4 FibroTest(FT)评分

FT评分预测MASLD患者纤维化分期的准确率高于FIB-4和BARD,但不显著高于NFS评分^[35]。2016年,EASL临床指南认为,FT评分在排除MASLD患者显著纤维化方面具有可接受的诊断准确性^[36]。然而,一项基于更多研究的系统综述认为,其在诊断MASLD患者显著纤维化和晚期纤维化方面性能有限^[37],需进一步设计实验评估FT评分的性能。FT评分参数在技术上存在分析可变性和可转移性,这是使用FT评分时存在的主要问题。虽然国际临床化学联合会已经对FT评分中的巨球蛋白 α_2 ,结合珠蛋白和载脂蛋白A1进行了标准化,提高了分析效果,但仍存在潜在原因导致FT评分中蛋白质测量结果有差异,需要一套有利的控制程序来监测蛋白质测定的分析性能,确保结果的准确性。

1.3 MASLD无创诊断的未来前景

尽管上述血清标记物和评分系统已经表现出了较好的前景,但目前这些方法都没有得到监管机构的批准,也不能准确反映MASLD病理生理的复杂性。近年来,蛋白质组学、代谢组学、基因组学和肠道微生物组学等分子鉴定方法在MASLD诊断和晚期纤维化中展现出了较好的前景。此外,基于人工智能和机器学习的方法也被逐渐开发出来,机器学习算法能更精确的结合多种风险因素进行大量分析,发现各个变量之间的细微变化进行预测,尤其是在分析高维数据时^[39]。

2 药物治疗

2.1 代谢靶标

2.1.1 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)激动剂

PPARs通过转录调节脂质代谢、炎症、胰岛素抵抗和纤维化等多种代谢过程。哺乳动物中PPAR亚家族由PPAR α 、 δ 和 γ 组成,临床上PPAR α 激动剂贝特类可以用来治疗高甘油三酯血症,脂肪细胞中高表达的PPAR γ 可以改善血糖和胰岛素敏感性^[40,41]。

Saroglitazar是一种新型的PPAR- α/γ 激动剂,能够显著降低有高甘油三酯血症的T2DM患者血

表2 与晚期纤维化预测相关的评分系统

评分系统	准确性	截止点	敏感性(%)	特异性(%)	研究人群
FIB-4	0.72	>2.0	75	65	61名MASLD患者>65岁 ^[20]
	0.84	>2.67 和>3.25	26.6 31.8	96.5 96.0	8245名MASLD患者 ^[18]
APRI	0.77	<1.0 和>1.5	50 18.3	84 96.1	6877名MASLD患者 ^[18]
	0.72	>0.12	71	68	61名MASLD患者>65岁 ^[20]
NFS	0.84	<-1.455	72	70	9392名MASLD患者 ^[18]
	0.76	<2	76	61	7791名MASLD患者 ^[18]
ADAPT	0.87				281名MASLD患者 ^[23]
	0.80	>6.16	78	69	517名MASLD患者 ^[24]
FIBC3	0.89/0.83				449名MASLD患者 ^[25]
ABC3D	0.88/0.81				449名MASLD患者 ^[25]
FibroMeter	0.85				151名MASLD患者 ^[26]
FibroMeter V2G	0.89		83	84	1576名MASLD患者 ^[27]
FibroMeter MASLD	0.82	0.59	65	86	1616名MASLD患者 ^[27]
FibroMeter VCTE	0.94	0.67	70	93	1546名MASLD患者 ^[27]
ELF	0.90				186名MASLD患者 ^[29]
HFS	0.683	<0.12	76.7	59.9	222名MASLD患者 ^[33]
	0.634	和>0.47	36.7	90.1	
Hepascore	0.81	0.37	75.5	84.1	242名MASLD患者 ^[38]
Fibro Test	0.802	0.47	60.8	89.8	242名MASLD患者 ^[38]
	0.77	0.30	72	69	2103名MASLD患者 ^[37]

浆的TG水平^[42],该药在印度已经被批准用于治疗MASLD。随机对照实验显示,用4mg的Saroglitazar治疗MASLD患者16周后,患者血清ALT水平、肝脏脂肪含量、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化性血脂异常指标显著改善^[43]。目前许多关于Saroglitazar的II期临床研究正在招募患者中。

拉尼兰诺(IVA337)是一种泛PPAR激动剂,对3种PPAR亚型具有平衡且中等的作用。一项IIb期临床试验中,MASLD患者按要求治疗24周后,1200mg和800mg剂量的IVA337在缓解MASLD且没有纤维化恶化、至少改善一个纤维化阶段且没有MASLD恶化和缓解MASLD并改善至少1个纤维化阶段方面均优于安慰剂组^[44]。这些结果支持在III期临床试验中进一步评估IVA337的作用,该实验目前正在招募患者中(NCT04849728)。IVA337是唯一一个能够减轻MASLD并改善患者纤维化的III期药物,具有巨大的治疗潜力。

2.1.2 胰高血糖素样肽1(GLP-1)激动剂

GLP-1来源于肠L细胞,能够促进胰岛素释放并减少胰岛素抵抗,它的类似物能够改善T2DM患者的血糖、激活肝酶并降低体重^[45]。

利拉鲁肽是一种长效GLP-1类似物。II期临

床试验中,患者每天接受1.8mg利拉鲁肽48周后,39%的患者MASLD消退,9%的患者出现纤维化进展,不良反应相对较少,值得长期研究^[46]。索马鲁肽是第一个被美国FDA批准治疗肥胖的长效GLP-1受体激动剂。II期临床试验证实,患者每天皮下注射0.4mg索马鲁肽能够显著提高MASLD患者的缓解率,纤维化分期没有显著变化^[47]。

2.1.3 法内酯X受体(FXR)合成配体激动剂

FXR是一种胆汁酸激活受体,参与胆汁酸合成、转运和重吸收代谢,也参与碳水化合物和脂质代谢^[48]。奥贝胆酸是首个FXR激动剂。评估奥贝胆酸对MASLD合并纤维化影响的III期临床实验已经完成,患者每天口服25mg奥贝胆酸,18个月后,22.4%的患者达到了纤维化程度至少改善1级且未出现MASLD恶化的目标,肝脏组织学改善^[49]。然而,专家认为每日服用25mg奥贝胆酸对肝纤维化2~3级的MASLD患者来说风险大于益处,有引起药物性肝损伤的风险,美国FDA于2023年5月再次拒绝了奥贝胆酸治疗MASLD的上市请求^[50]。

2.1.4 甲状腺激素受体(THR) β 选择性激动剂

甲状腺激素通过调节循环脂蛋白、TG水平、

胆固醇水平, 肝脏 TG 的储存和代谢来影响哺乳动物全身和肝脏水平的脂质代谢。与天然激素相比, 甲状腺激素受体 β 类似物能够降低 MASLD 患者的循环脂质、增加胆汁酸合成、诱导脂肪氧化, 进而减轻 MASLD, 目前正在 MASLD 的临床二期研究中进行测试^[51]。

Resmetirom 是一种针对肝脏、具有选择性的 THR- β 激动剂, 可通过恢复 RGS5 的表达并使 STAT3 和 NF- κ B 信号通路失活来改善 MASLD^[52]。一项为期 36 周的实验证实了 Resmetirom 能够降低 MASLD 患者的肝脏脂肪, 不良反应大多为轻度或中度^[53]。在主要研究结束后, 针对肝酶持续轻度至显著升高的患者进行了为期 36 周的开放标签扩展研究, 患者每天口服 Resmetirom 80 或 100 mg, 该结果与已经完成的 III 期 MASLD 临床研究相似, 两种剂量的 Resmetirom 都能够改善 MASLD 患者的病理特征, 安全性、耐受性良好^[54]。目前美国 FDA 已经接收了该药的新药上市申请并决定优先审评。

2.1.5 乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)抑制剂

哺乳动物中 ACC1 是脂肪酸从头合成途径(DNL)的限速酶, ACC2 调节参与脂肪酸 β 氧化的肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 的活性^[55]。

PF-05221304 是一种新型的 ACC1/2 抑制剂, 具有较好的耐受性和可接受的安全性, 能够抑制果糖刺激的肝脏 DNL 过程^[56]。MASLD 患者接受 PF-05221304 治疗后血清 TG 呈剂量依赖性升高, 与 PF-06865571 联合使用能够缓解血清 TG 的升高, 并且显著降低 MASLD 患者的肝脏脂肪含量^[57]。有研究试图确定通过肝脏靶向 PF-05221304 对肝脏 DNL 产生的部分抑制是否可以阻止大鼠和人的循环 TG 升高。结果显示, 部分抑制肝脏 DNL 过程($\leq 80\%$)的 PF-05221304 剂量没有提高成人空腹或 24 h 血清 TG 水平。部分抑制肝脏 DNL(58% 和 73%)足以显著降低西方饮食喂养大鼠的脂肪变性^[58]。

2.2 纤维化靶标

纤维化积累是 MASLD 疾病进展的标志。一项 II b 期随机试验探索了 Belapectin 在 MASLD、肝硬化和门静脉高压患者中的疗效和安全性, 患者每 2 周输注一次 2 mg/kg Belapectin、8 mg/kg Belapectin 或安慰剂并持续 1 年是安全的, 不同处理组之间的肝静脉压力梯度(HVPG)、纤维化和非酒精性脂肪肝活动评分无显著差异。然而, 在无食管静脉曲张患者的亚组分析中, 2 mg/kg Belapectin

能够减少患者 HVPG 和静脉曲张的发展^[59]。目前临床上一项 II b/III 期随机双盲实验(NCT04365868)正在进行中, 目的是评估 Belapectin 在预防 MASLD 肝硬化患者食管静脉曲张中的疗效和安全性。

2.3 氧化应激与凋亡

在 MASLD 疾病进展过程中, 氧化应激的增加和抗氧化的缺陷已被深入研究。维生素 E 能够改善 MASLD 非糖尿病成年患者血清 ALT 水平和组织学^[60]。甲基黄嘌呤衍生物己酮可可碱(PTX)也能够改善 MASLD 患者的组织学^[61]。

司隆色替(SEL)是凋亡信号调节激酶 1(ASK-1)的选择性抑制剂。肝脏中 ASK-1 通路的持续激活可促进 MASLD 的病理特征^[62]。II 期试验已经证明 SEL 会减少 MASLD 患者的肝纤维化^[63], 然而, III 期实验并未重现该结果^[64]。可能是由于纳入实验的患者纤维化程度较高, 或者存在其它介导纤维化的途径导致 ASK-1 抑制剂不足以改善纤维化, 这需进一步探索。

2.4 联合用药

鉴于 MASLD 发病机制的复杂性, 联合治疗的机制互补作用可能会优于单一的药物。例如: 奥贝胆酸与阿托伐他汀联合使用能够减轻无肝功能失代偿期的 MASLD 和纤维化患者单独使用奥贝胆酸时引起的低密度脂蛋白胆固醇升高^[65]; 小鼠模型中 Seladelpar 与利拉鲁肽联合使用可增强前者的抗 MASLD 活性^[66]; 联合使用索马鲁肽、cilofexor 和(或) firsocostat 对 MASLD 引起的轻、中度纤维化患者耐受性良好, 患者的肝脂肪变性、肝脏生物化学、血清 ALT 和 AST 水平取得了更大改善^[67]。

3 结论

鉴于 MASLD 发病机制的复杂性和前期进展的缓慢性, 相比较于单一的血清标记物, 一组标记物构建的评分系统更能反映患者的实际病理状态。晚期纤维化的出现是 MASLD 患者肝脏发病的主要决定因素, 具有高阴性预测值的简单评分系统 FIB-4 和 NFS 等可以对 MASLD 患者进行初步检测以排除晚期纤维化患者, 接着进行具有高阳性预测值的评分系统, 如 FibroMeter、ELF、Hepascore 和 FT, 这样的两步检测法能够通过筛查大大减少肝活检的使用, 也为患者纤维化分期和预后随访提供了可能。

虽然目前尚无美国 FDA 批准的用于治疗 MASLD 的药物, 但一些进入 III 期临床试验的药物如 Resmetirom、奥贝胆酸和 Lanifbranor 是很有希

望的。此外,联合用药在 MASLD 的治疗中也展示了较好的前景。尽管如此,临床试验必须证明药物治疗更强大和更持久的临床效果,并证明其能够缓解肝硬化进展、终末期肝病并发症和肝细胞癌的发生发展。

与组学和人工智能结合的无创诊断技术或许在不久的将来能够替代肝活检, MASLD 的药物治疗也从单一靶点发展到多靶点结合。尽管如此, MASLD 复杂的发病机制仍有很多未解之谜,弄清这些机制背后的相互作用对 MASLD 的治疗至关重要。

【参考文献】

- [1] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861.
- [2] LONARDO A, LEONI S, ALSWAT K A, et al. History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5888.
- [3] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [4] 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.
- [5] LEE J, VALI Y, BOURSIER J, et al. Accuracy of cytokeratin 18(M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238717.
- [6] YANG M, XU D, LIU Y, et al. Combined Serum Biomarkers in Non-Invasive Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131664.
- [7] CAO W, ZHAO C, SHEN C, et al. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82092.
- [8] KAMADA Y, FUJII H, FUJII H, et al. Serum Mac-2 binding protein levels as a novel diagnostic biomarker for prediction of disease severity and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2013, 7(9-10): 648-656.
- [9] YOSHIHIRO, KAMADA, MASAFUMI, et al. A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glycomarkers[J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1433-1443.
- [10] KIYOAKI I, SUMIDA Y, NAKADE Y, et al. Mac-2 binding protein glycosylation isomer, the FIB-4 index, and a combination of the two as predictors of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277380.
- [11] MA X, LIU S, ZHANG J, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 10.
- [12] MOFRAD P, CONTOS M J, HAQUE M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values[J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1286-1292.
- [13] TORRES D M, HARRISON S A. NAFLD: Predictive value of ALT levels for NASH and advanced fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(9): 510-511.
- [14] NEWTON K P, LAVINE J E, WILSON L, et al. Alanine Aminotransferase and Gamma-Glutamyl Transpeptidase Predict Histologic Improvement in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 937-951.
- [15] ZHANG Y, HE H, ZENG Y P, et al. Lipoprotein A, combined with alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, contributes to predicting the occurrence of NASH: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 134.
- [16] TANWAR S, TREMBLING P M, GUHA I N, et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 103-111.
- [17] ZHOU Y, OREŠIČ M, LEIVONEN M, et al. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(10): 1463-1472.
- [18] XIAO G, ZHU S, XIAO X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(5): 1486-1501.
- [19] SANYAL A J, RATZIU V, GOODMAN Z, et al. 507 APRI and FIB-4 Index Scores Can Enrich for Subjects With Fibrotic Non-Alcoholic Steatohepatitis(NASH) in Clinical Trials - The CENTAUR Trial Data[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): S1037-S1038.
- [20] MCPHERSON S, HARDY T, DUFOUR J F, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5): 740-751.
- [21] AMPUERO J, ALLER R, GALLEGU-DURAN R, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 17-25.
- [22] KOGACHI S, NOUREDDIN M. Noninvasive Evaluation for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(3): 455-472.
- [23] DANIELS S J, LEEMING D J, ESLAM M, et al. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With NAFLD and Advanced Fibrosis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1075-1086.
- [24] NIELSEN M J, LEEMING D J, GOODMAN Z, et al. Comparison of ADAPT, FIB-4 and APRI as non-invasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR screening population[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1292-1300.

- [25] BOYLE M, TINIAKOS D, SCHATTENBERG J M, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(3): 188-198.
- [26] CANIVET C M, COSTENTIN C, IRVINE K M, et al. Validation of the new 2021 EASL algorithm for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD[J]. *Hepatology*, 2023, 77(3): 920-930.
- [27] VAN DIJK A M, VALI Y, MAK A L, et al. Systematic review with meta-analyses: diagnostic accuracy of fibrometer tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2910.
- [28] GUHA I N, PARKES J, RODERICK P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 455-460.
- [29] STAUFER K, HALILBASIC E, SPINDELBOECK W, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(8): 1113-1123.
- [30] AMPUERO J, PAIS R, ALLER R, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(1): 216-225.
- [31] CHONG S E, CHANG F, CHUAH K H, et al. Validation of the Hepamet fibrosis score in a multi-ethnic Asian population[J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(2): 100888.
- [32] AMPUERO J, ALLER R, GALLEGO-DURÁN R, et al. PS-200-The combination of HEPAmet fibrosis score and transient elastography shows a high diagnostic accuracy in predicting advanced fibrosis in NAFLD[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(1): e133-e134.
- [33] HIGUERA-DE-LA-TIJERA F, CórDOVA-GALLARDO J, BUGANZA-TORIO E, et al. Hepamet Fibrosis Score in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Mexico: Lower than Expected Positive Predictive Value[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(12): 4501-4507.
- [34] MOSCA A, DELLA VOLPE L, ALISI A, et al. Non-Invasive Diagnostic Test for Advanced Fibrosis in Adolescents With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 885576.
- [35] MUNTEANU M, TINIAKOS D, ANSTEE Q, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(8): 877-889.
- [36] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE L, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF D, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1388-1402.
- [37] VALI Y, LEE J, BOURSIER J, et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2415.
- [38] ADAMS L A, GEORGE J, BUGIANESI E, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(10): 1536-1543.
- [39] SPANN A, YASODHARA A, KANG J, et al. Applying Machine Learning in Liver Disease and Transplantation: A Comprehensive Review[J]. *Hepatology*, 2020, 71(3): 1093-1105.
- [40] STAELS B, BUTRUILLE L, FRANQUE S. Treating NASH by targeting peroxisome proliferator-activated receptors[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1302-1316.
- [41] RIGANO D, SIRIGNANO C, TAGLIALATELA-SCAFATI O. The potential of natural products for targeting PPAR α [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4): 427-438.
- [42] JANI R H, PAI V, JHA P, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Saroglitazar 2 and 4 mg compared with placebo in type 2 diabetes mellitus patients having hypertriglyceridemia not controlled with atorvastatin therapy(PRESS VI)[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(2): 63-71.
- [43] GAWRIEH S, NOUREDDIN M, LOO N, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2 Trial[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 1809-1824.
- [44] FRANQUE 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.
- [45] LI Q X, GAO H, GUO Y X, et al. GLP-1 and Underlying Beneficial Actions in Alzheimer's Disease, Hypertension, and NASH[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2021, 12: 721198.
- [46] ARMSTRONG M J, GAUNT P, AITHAL G P, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis(LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10019): 679-690.
- [47] 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.
- [48] LI Y, JADHAV K, ZHANG Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(11): 1517-1524.
- [49] 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.
- [50] CHANG Y, JEONG S W, JANG J Y. Recent Updates on Pharmacologic Therapy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Clin Mol Hepat*, 2024, 30(1): 129-133.
- [51] 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.
- [52] WANG X, WANG L, GENG L, et al. Resmetirom Ameliorates NASH-Model Mice by Suppressing STAT3 and NF- κ B Signaling Pathways in an RGS5-Dependent Manner[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5843.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] WANG Y, YU W, LI S, et al. Acetyl-CoA Carboxylases and Diseases[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836058.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] ESLER W, ROSS T, BERGMAN A, et al. PS-109-Partial inhibition of de novo lipogenesis with the acetyl-CoA carboxylase inhibitor PF-05221304 does not increase circulating triglycerides in humans and is sufficient to lower steatosis in rats[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): e69.
- [59] CHALASANI N, ABDELMALEK M F, GARCIA-TSAO G, et al. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1334-1345.
- [60] HOOFNAGLE J H, VAN NATTA M L, KLEINER D E, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(2): 134-143.
- [61] ZEIN C O, YERIAN L M, GOGATE P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1610-1619.
- [62] NELSON C H, ETCHEVERS K, YI S, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Selonsertib, an Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 (ASK1) Inhibitor, Following First-in-Human Single and Multiple Ascending Doses in Healthy Subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(9): 1109-1117.
- [63] LOOMBA R, LAWITZ E, MANTRY P S, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 549-559.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] CHOI Y J, JOHNSON J D, LEE J J, et al. Seladelpar combined with complementary therapies improves fibrosis, inflammation, and liver injury in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 326(2): G120-g132.
- [67] 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.

[收稿日期] 2024-03-22 [修回日期] 2024-07-08
[本文编辑] 李春德