ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 1 月 28 日　　第 27 卷　　第 2 期　　(Volume 27 Number 2)

2/2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
02>
9 771009 307056

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年1月28日 第27卷 第2期 (总第622期)

述评

73 非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望

张姗姗, 王来友

基础研究

80 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究

宣平, 李子芳, 周亮, 李厥宝

87 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响研究

孔梦梦, 黄平, 贾彩华

临床研究

94 嗜酸性胃肠炎的临床分析

于政洋, 李东颖, 李建生

101 早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响

毛青青, 刘莹

文献综述

107 肝假性淋巴瘤的诊断及治疗

于宽勇, 江春平

112 高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇

117 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

125 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤

临床实践

131 MRI动态排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的应用

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生

消　　息

106 《世界华人消化杂志》参考文献要求
111 《世界华人消化杂志》栏目设置
124 《世界华人消化杂志》正文要求
138 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

范一宏, 主任医师, 教授, 硕士生导师. 浙江中医药大学附属第一医院消化科. 长期从事炎症性肠病和功能性胃肠病基础与临床研究. 现任北京医学奖励基金会“炎症性肠病专家委员会”委员、中华消化心身联盟浙江省委员会首届副主任委员、中华医学会浙江省分会炎症性肠病学组副组长等. 担任《世界华人消化杂志》期刊编委, 主持国自然1项, 省基金2项, 获浙江省科技进步三等奖一项, 厅局级奖项三项; 发表学术论文100余篇, 发表著作一部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2019-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

EDITORIAL

73 Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease

Zhang SS, Wang LY

BASIC RESEARCH

80 Mechanism of *Viscum coloratum* polysaccharide to regulate proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells

Xuan P, Li ZF, Zhou L, Li JB

87 Therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis in rats: Impact on SCF-Kit signaling pathway in the gastric antrum

Kong MM, Huang P, Jia CH

CLINICAL RESEARCH

94 Clinical analysis of eosinophilic gastroenteritis

Yu ZY, Li DY, Li JS

101 Impact of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy

Mao QQ, Liu Y

REVIEW

107 Diagnosis and treatment of hepatic pseudolymphoma

Yu KY, Jiang CP

112 Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis

Song YX, Zhu HY, Du YQ

117 Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases

Zhu MJ, Yang ZJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD

125 Purinergic signaling in inflammatory bowel disease

Hu WS, Li SH, Wu QF

CLINICAL PRACTICE

131 Application of dynamic MRI defecography in diagnosis of outlet obstructive constipation

Zeng GZ, Rao BQ, Lei YM, Le SL, Zhou QX, Pan ZH, Sun MS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2019

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年1月28日; 27(2): 73-79

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i2.73

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望

张姗姗, 王来友

张姗姗, 王来友, 广东药科大学药学院临床药学与药事管理系 广东省 广州市 510006

张姗姗, 在读硕士研究生, 目前主要从事中西医结合临床肝脏药理学研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81673689.

作者贡献分布: 张姗姗根据导师指导完成论文的初稿与综述; 王来友进行了审校与补充修改完善.

通讯作者: 王来友, 教授, 510006, 广东省广州市大学城外环东路280号, 广东药科大学药学院临床药学与药事管理系. wanglaiyou@gdpu.edu.cn
电话: 020-39352123

收稿日期: 2018-09-28
修回日期: 2018-11-05
接受日期: 2018-11-15
在线出版日期: 2019-01-28

Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease

Shan-Shan Zhang, Lai-You Wang

Shan-Shan Zhang, Lai-You Wang, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673689.

Corresponding author: Lai-You Wang, Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China. wanglaiyou@gdpu.edu.cn

Received: 2018-09-28
Revised: 2018-11-05
Accepted: 2018-11-15
Published online: 2019-01-28

Abstract

Although the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing in recent years, acknowledged pharmacological intervention with obvious effectiveness specifically for NAFLD is still absent clinically. Currently, the mainstay treatment for patients suffering from NAFLD is life style modification including weight reduction and dietary regimen. However, sometimes these modalities do not work well, especially for patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Several medications, mainly targeting disease pathogenesis of NAFLD, have been investigated in clinical trials for treatment of NASH with promising results. At present, only pioglitazone acting as an insulin sensitizing agent and vitamin E as an anti-oxidant have been recommended for treatment of NASH by the American Association for the study of liver disease and European Association for study of the Liver. Lipid lowering agents including statins and fibrates, pentoxifylline, angiotensin receptor blockers, ursodeoxycholic acid, probiotics and synbiotics are current agents with beneficial effects for treatment of NASH but have not been approved yet due to the lack of strong evidence from available RCT trials in small populations. Several emerging medications aiming to treat NASH, such as obeticholic acid, liraglutide, elafibranor, cenicriviroc, aramchol, fibroblast growth factor (FGF)-21 or FGF-19 analogues, IMM-124e, orlistat, solithromycin, simtuzumab, GR-MD-02, remogliflozin etabonate, lipaglyn, SHP626 and PXS4728A, have been tested in clinical trials or are completing trials. Herein, current and upcoming pharmacotherapies targeting four main pathogenesis pathways including hepatic fat accumulation and the resultant metabolic stress, oxidative stress, involved gut microbiome disorders, and

fibrotic process are reviewed.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Pharmacotherapy; New Drug development; Mechanism of action

Zhang SS, Wang LY. Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(2): 73-79
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/73.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.73

摘要

尽管近年来非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率在不断增加, 但是临床上仍缺乏公认的对NAFLD具有明显疗效的药物干预. 目前治疗NAFLD的主要方法是改变生活方式, 包括减肥和饮食调整. 然而, 这些治疗方法有时效果不佳, 尤其是对于非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的患者. 针对NAFLD的发病机制, 多种药物已被用于治疗NASH的临床试验, 部分展示了一定的临床价值. 目前, 欧美一些指南只推荐作为胰岛素增敏剂的吡格列酮和作为抗氧化剂的维生素E用于治疗NASH. 包括他汀类药物和贝特类药物的降脂药、己酮可可碱、血管紧张素受体阻断剂、熊去氧胆酸、益生菌和合生素是目前潜在治疗NASH的有益药物, 但来源于小样本量的随机双盲对照临床试验所获得的证据强度尚不足以至得到监管部门的批准. 一些新兴的药物正在开发用于治疗NASH, 例如奥贝胆酸、利拉鲁肽、elafibranor、cenicriviroc、aramchol、成纤维细胞生长因子(FGF)-21或FGF-19类似物、IMM-124e、奥利司他、solithromycin, simtuzumab和GR-MD-02、remogliflozin etabonate、lipaglyn、SHP626、PXS4728A等已在临床试验中测试或正在完成试验. 因此, 本文主要针对NAFLD的肝脏脂肪蓄积和由此产生的代谢应激、氧化应激、肠道微生物紊乱、纤维化进程等药物治疗学前沿进展进行综述.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 药物治疗; 新药开发; 作用机制

核心提要: 目前已经被应用于治疗非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的药物在临床疗效方面仍存在较多的争议, 需要更多规范、大样本的临床实验以及真实世界研究探索其治疗NAFLD的可靠性, 从而改变新的适应症获得批准. 新兴的药物大多从机制靶点入手, 虽有很多令人兴奋的动物实验结果, 但部分在临床上难以重现, 或虽已获一些临床实验数据支持, 但仍需要更进一步的有效性和安全性研究以支撑其最终上市应用于NAFLD的治疗.

张姗姗, 王来友. 非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 73-79
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/73.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.73

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD), 简称为脂肪肝, 是近年来被人们逐渐认识的一种多因素导致的肝细胞内脂肪蓄积过多的慢性进展性病变, 包括单纯性脂肪肝和由其演变发生的脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌, 临床上根据有无过量饮酒史分为酒精性脂肪肝和(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 而后者占到FLD的70%-90%[1,2]. NAFLD不但是肝硬化等的重要前期病变, 而且是代谢紊乱动脉硬化性心脑血管疾病的独立高危因素[3]. 随着社会发展和生活方式的变化, 环境污染、药物滥用以及酗酒问题的广泛存在, 脂肪肝现已成为世界上最普遍的疾病之一, 我国人群中发生率已达15%-20%, 并且逐年升高[3-5]. 目前, 随着肥胖患病率的不断增加, 以及2型糖尿病、血脂异常及相关代谢综合征的相继增多, NAFLD正成为中国继慢性乙型肝炎病毒感染后的又一个新的重大课题, 也已成为当代医学领域的新挑战.

鉴于NAFLD为代谢综合征的重要组分并且大多数患者肝组织学改变处于NAFL阶段, 治疗NAFLD的首要目标是改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 防治代谢综合征及其相关终末期器官病变, 从而改善患者生活质量和延长存活时间; 次要目标为减少肝脏脂肪沉积并避免因“二次打击”而导致NASH和肝功能失代偿, NASH患者则需阻止肝病进展, 减少或防止肝硬化、肝癌及其并发症的发生[6,7].

1 NAFLD的发病机制

NAFLD是遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 与IR及其相关代谢综合征和遗传易感性密切相关. “二次打击”学说基础上NAFLD发病的“四部模型”似可解释其复杂的发病机制. 初次打击主要为IR, 原发性NAFLD几乎普遍存在IR现象, 后者通过促使外周脂解增加和高胰岛素血症引起肝细胞脂肪蓄积, 并诱致对内、外源性损害因子敏感性增高; 二次打击主要为增多的反应性氧化代谢产物、脂肪细胞因子、肠应激和肠细菌内毒素等各种损害因子诱导活化UCP-2、Fas配体等, 进而引起脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死, 炎症的持续存在启动肝

脏损伤的修复效应, 导致肝纤维化的发生和发展. 继发的微循环障碍和慢性间隙性缺氧可进一步加剧肝损伤, 并影响肝小叶结构, 从而最终发生肝硬化. 伴随的肝细胞增生、异型变和凋亡不足则可能与肝癌的发生有关. 肠道菌群改变、小肠细菌过度生长、肠源性内毒素血症、肝毒药物、肝脏CYP2E1表达增强, 以及肝组织铁负荷过重和遗传易感因素, 均可作为二次或三次打击促进NASH的发生和发展.

在“二次打击”学说基础上, Wanless等通过大量活检病理研究, 提出NAFLD发病的“四步模型”. 第一步: 由于IR引起脂肪变性; 第二步: 由于细胞内脂质毒性或脂质过氧化导致的炎症坏死; 第三步: 大量脂质从坏死的肝细胞释放到间质组织, 引起对肝静脉直接损伤和炎症损伤; 第四步: 是静脉堵塞并伴随实质的塌陷、纤维分割的形成和硬化[6,8].

在“二次打击”学说基础上的NAFLD发病“四步模型”曾是NASH发病机制的经典阐释, 而如今这种观点被多数学者认为已经过时, 目前有很多分子通路阐释NAFLD的发展. 近年来PPARs (peroxisome proliferator-activated receptor)、FXRs (Farnesoid X receptor)、LXRs (Liver X recpetor)、PXR (Pregnane X receptor)等[9]代谢性核受体的发现与功能研究为阐释NAFLD的发病机制提供了新的可能. 另外, NAFLD的发生发展的多个易感基因也被引起重视. 比如, PNPLA3(Patatin-like phospholipase domain containing-3)和跨膜转运蛋白编码基因TM6SF2(Trans-membrane 6 superfamily member 2), 它们的功能丧失性突变会导致肝细胞损伤或脂肪性肝炎[10,11], 是NAFLD的重要易感基因. 还有研究表明甲状腺激素水平异常和维生素D缺乏也可能是引发NAFLD的病因[12]. 通过肠道菌群操控NAFLD的预防与治疗也正在蓬勃开展, 但尚未形成对NAFLD病理机制的确切阐释.

2 NAFLD的非药物治疗

强化改变生活方式的非药物治疗, 可降低NAFLD儿童的血清转氨酶水平并改善其肝组织学改变, 为此一般推荐作为NAFLD儿童的一线治疗措施. 伴或不伴体育锻炼的低热量饮食减轻体重, 通常可以减少肝脏脂肪沉积. 有证据表明, 体重降低7%-10%, NAFLD的活动分数(NAFLD activity score, NAS)可以得到明显改善[13]. 通过健康宣教纠正不良生活方式和行为, 参照代谢综合征的治疗意见, 推荐中等强度的热量限制, 肥胖成人每日热量摄入需减少2092-4184 KJ(500-1000千卡); 改变饮食组分, 建议低糖低脂的平衡饮食, 减少含蔗糖饮料以及饱和脂肪和反式脂肪的摄入并增加膳食纤维含量; 中等量有氧运动, 每周四次以上, 累计锻炼时间至少150 min. 通常需要有一定程度的体重下降才能有益于包括NAFLD在内的代谢综合征组分的康复.

值得注意的是, NAFLD患者特别是NASH患者应避免体重急剧下降, 禁用极低热卡饮食和空-回场短路手术减肥, 避免小肠细菌过度生长, 避免接触肝毒物质, 慎重使用可能有肝毒性的中西药物和保健品, 严禁过量饮酒.

3 NAFLD的药物治疗

对于控制饮食和增强体育锻炼难以改善的NASH或者肝硬化等NAFLD患者, 则需要药物治疗, 如二甲双胍、胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物, 降血脂药, 维生素E及熊去氧胆酸(UDCA)等.

美国肝病研究协会(American Association for the study of liver disease, AASLD)指南显示NAFLD患者发生心血管类疾病的风险较高. 因此, 他汀被用于治疗NAFLD合并高血脂症, 他汀类药物也可用于非失代偿性肝硬化的NASH患者. 吡格列酮和维生素E可用于经活检确诊的NASH并可改善肝脏组织学. 维生素E不应该用于患有糖尿病的NASH, NASH肝硬化或者基因型肝硬化[14].

二甲双胍通过减少肝糖异生和甘油三酯的产生来治疗2型糖尿[15]. 但一些动物实验、儿科和成人实验结果显示二甲双胍并不能改善NAFLD的组织学指标[16]. 目前AASLD和欧洲肝脏研究协会(European Association for study of the Liver, EASL)指南不建议使用二甲双胍治疗NAFLD[17,18].

UDCA有抗炎和抗凋亡特性, 其阻止NAFLD进展的效应已经被一些研究证实[19]. 一项随机安慰剂对照试验结果显示, 高剂量UDCA能有效改善经肝活检确诊的NASH患者血清转氨酶及肝纤维化标志水平[20]. 一个系统回顾实验显示UDCA能有效的改善NASH患者的症状[21]. 然而, 由于缺乏设计较好的大型随机试验对照试验和缺乏关于组织学的证据, UDCA对NAFLD有效性并未得到国际上的认可.

总的来说, 目前尚未证实任何药物对NAFLD是有益的, 所以也没有任何药物获得FDA或EMEA批准. 抗氧化剂和细胞保护剂虽然曾经试用于治疗NAFLD, 包括维生素E、维生素C、谷胱甘肽、甜菜碱、乙酰半胱氨酸、S-腺苷-L-甲硫胺酸和UDCA等, 但近期循证医学分析表明这些药物在确切的随机研究中没有一个显示出明显的益处[22,23]. 因此, 寻求NAFLD的防治靶点从而发现新药迫在眉睫. 靶点的确认工作除要证实其与疾病的相关性外, 还有一个标准是发现特异作用于该靶点的

化学分子或抗体分子[24], NAFLD尤其是NASH的新药研发是近几年兴起的热点, 生物医药的研究同仁和制药工业界近年来在这方面做了大量卓有成效的工作, 涌现了一些新兴的极具前景的治疗药物.

4 新兴的化学实体治疗

4.1 奥贝胆酸 在治疗NAFLD的新兴化学实体中, 奥贝胆酸(obeticholic acid ,OCA)较其他正在研发的药物有更多的临床实验依据支持. FXR在肝脏中表达并且参与胆汁酸的合成. 胆汁酸与FXR的结合可导致胆汁酸合成的下调, 肝脂肪生成、肝糖异生和改善外周血胰岛素敏感性[25]. FXR激活可防止大鼠体重增加, 减少肝脏/肌肉脂肪沉积和肝脏脂肪变性[26]. FXR激动剂OCA是一种合成的亲脂性胆汁酸, 已被证明能够减少小鼠的肝脂肪变性[27]. 并且在RDBPCT FLINT 研究中, 有283个经活检确诊的不带有肝硬化的NAFLD患者, 随机接受长达72 wk的OCA(25 mg/d)或安慰剂治疗[28]. 研究的主要终点是组织学改善, 定义为NAS减少2个点, 纤维变性没有恶化. 在接受OCA治疗的患者中, 有45%的患者组织学得到改善, 相比之下接受安慰剂治疗的人中有21%的患者组织学得到改善. 随机对照实验的结果显示实验组较对照组NAS评分和纤维化水平都有所下降. 但OCA也会带来总胆固醇升高、低密度胆固醇升高、高密度胆固醇降低以及瘙痒的不良反应.

4.2 利拉鲁肽 利拉鲁肽(liraglutide)是一种内分泌模拟物, 它作为胰高血糖素样肽-1受体的激动剂主要用于II型糖尿病的治疗[29]. 在动物实验中, 利拉鲁肽可改善高脂饲料诱导的小鼠NAFLD模型组织学病变. 在Wistar大鼠模型中, 利拉鲁肽可通过激活蛋白激酶改善胰岛素抵抗和肝脂肪变性[30]. 但在一项临床随机试验中, NASH患者同服利拉鲁肽和胰岛素改善血糖和肝脂肪变性的作用较单独服用胰岛素没有统计学上的差异[31].

4.3 Aramchol Aramchol是由胆酸和花生四烯酸两个组分组成的共轭分子, 主要用于治疗胆固醇结石[32]. Aramchol是硬脂酰辅酶A去饱和酶(Stearoyl CoA desaturase , SCD1)抑制剂, 与脂质代谢和肝胰岛素抵抗密切有关[32,33]. NAFLD患者口服100或300毫克aramchol治疗3 mo后, 肝脂肪含量虽有所降低, 但肝酶却没有明显改善[34].

4.4 Elafibranor PPAR有三个亚型, α, β/γ和δ. PPARα表达于脂肪组织、肝脏、骨骼肌、心脏并参与调节脂质和葡萄糖代谢[35]. Elafibranor是一个双重的 PPAR α/δ激动剂, 经过动物研究验证可以调节脂质平衡和减少肝脂肪生成[36]. 在随机交叉临床试验中, 肥胖患者每天服用80毫克Elafibranor, 结果显示可以改善肝脏和外周胰岛素抵抗[37]. 最近的一项随机临床试验表明, 与安慰剂相比, 每天口服120 mg Elafibranor可改善NASH患者的肝脂肪变性和纤维化, 也可改善全身炎症、糖脂代谢紊乱及血清肝转氨酶水平[38]. Elafibranor可能将成为NASH患者治疗极有前途的候选药物, 目前正在进行III期临床试验.

4.5 Emricasan 靶向凋亡和TNFα通路也是NAFLD药物开发热点. Emricasan是不可逆pan-caspase抑制剂, 这使其成为治疗与细胞凋亡相关肝病的潜在药物[39]. Emricasan已经被证明可以降低慢性丙型肝炎患者的转氨酶水平, 能显著改善高脂饮食小鼠的炎症、肝细胞损伤和纤维化, 但不影响肝脏脂肪蓄积或代谢综合征特征[40-42]. 在一个28 d的II期RDBPCT临床试验中, 38个非肝硬化性NAFLD患者随机分成Emricasa实验组(每日两次每次25 mg)和安慰剂对照组, Emricasa组较安慰剂组显著降低了血清转氨酶, 且肝脏组织学病变也得到了改善[43].

4.6 Cenicriviroc NASH患者通常过度表达炎性趋化因子CCL2(MCP-1)和CCL5(RANTES), 而这通常进一步导致其肝脏炎症和纤维性恶化[44]. Cenicriviroc是可口服的CCL2和CCL5的受体拮抗剂. cenicriviroc的抗纤维化作用已经在硫代乙酰胺诱导的小鼠模型中得到验证[45]. 目前正在进行用于NASH成人患者的临床试验疗效评估[46], 在香港等地区已进入III期临床试验阶段.

4.7 其它药物 其它尚有靶向激素信号通路的成纤维细胞生长因子(FGF)-21或FGF-19类似物BMS-986036与NGM-282, 从脂多糖免疫过的牛初乳提取出的富含IgG的提取物并作用于肠道微生物的IMM-124e、奥利司他、第四代大环内酯类抗生素solithromycin, 免疫调节剂simtuzumab和半乳糖凝结素抑制剂GR-MD-02、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂remogliflozin etabonate、用于他汀类药物无法控制的II型糖尿病血脂异常或高甘油三脂血症的Glitazar类药物lipaglyn、顶膜钠依赖性胆汁酸运转体(Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter, ASBT)的抑制剂SHP626、选择性的VAP-1(vascular adhesion protein 1)不可逆抑制剂PXS-4728A等正在开展临床I-III期实验, 部分治疗NASH的药物有望成为重磅药物[47](表1).

5 结论

目前已经被应用于治疗NAFLD的药物在临床疗效方面仍存在较多的争议, 需要更多规范、大样本的临床实验以及真实世界研究探索其治疗NAFLD的可靠性, 从而改变新的适应症获得批准. 新兴的药物大多从机制靶点入手, 虽有很多令人兴奋的动物实验结果, 但部分在临床上难以重现, 或虽已获一些临床实验数据支持, 但仍需要更进一步的有效性和安全性研究以支撑其最终上市应用于NAFLD的治疗.

表 1 非酒精性脂肪肝病的药物治疗

药物	作用机制	效应	当前状态
吡格列酮	PPARγ 激动剂	改善脂肪变性、小叶炎症和气球样肿胀	AASLD/EASL推荐
维生素E	抗氧化剂	改善肝细胞气球样肿胀	AASLD/EASL推荐
二甲双胍	缓解胰岛素抵抗	无明显组织学获益	证据不充分, 尚不推荐
己酮可可碱	抑制TNFα和抗氧化	改善炎症和气球样肿胀	超适应症证据不充分, 尚不推荐
熊去氧胆酸	预防凋亡和炎症	缺乏质量较高的临床研究数据	超适应症证据不充分, 尚不推荐
洛沙坦	血管紧张素 II 受体抑制剂	改善脂肪变性、小叶炎症和气球样肿胀及纤维化	超适应症证据不充分, 尚不推荐
贝特类	PPARα激动剂	改善肝细胞气球样肿胀	超适应症证据不充分, 尚不推荐
他汀类	HMG-CoA还原酶抑制剂	无明显肝组织学获益	超适应症证据不充分, 尚不推荐
依泽麦布	抑制胆固醇吸收	改善肝细胞气球样肿胀	超适应症证据不充分, 尚不推荐
奥贝胆酸	FXR激动剂	改善脂肪变性、小叶炎症和气球样肿胀及纤维化	超适应症临床实验补充中, 暂未获推荐
Orlistat	肠脂酶抑制剂	改善肝组织学病变	超适应症应用 II 期临床试验证据不充分, 尚不推荐
利拉鲁肽	GLP-1激动剂	改善脂肪变性和肝细胞气球样肿胀	超适应症临床试验中
Saroglitazar	PPARα/γ激动剂	改善肝脏组织学病变	超适应症临床试验中
remogliflozin etabonate	SGLT2抑制剂	有效临床数据缺乏	超适应症临床试验中
Aramchol	SCD1抑制剂	缺乏临床实验数据	已获积极临床 II b期数据
Elafibranor	PPARα/δ激动剂	脂肪变性和纤维化	临床III期试验中
Emricasan	Caspase 抑制剂	降低血清转氨酶, 改善肝脏组织学病变	已获积极临床 II 期数据
Cenicriviroc	CCR2/CCR5拮抗剂	改善IR, 降低血清转氨酶, 改善肝脏组织学病变	临床III期试验中
Selonsertib	ASK1抑制剂	改善肝脏组织学病变	已获积极临床 II 期数据
NGM282	FGF-19类似物	降低血清转氨酶, 改善肝脏组织学病变	已完成临床 II 期试验中
Simtuzumab	LOXL2抗体	对肝组织学病变无改善	临床 II 期试验已完成
GR-MD-02	Galectin-3抑制剂	对肝脏炎症指标与纤维化无改善	临床 II 期试验已完成
Volixibat	ASBT抑制剂	临床数据缺乏	临床 II 期试验中
PXS-4728A	VAP-1抑制剂	临床数据缺乏	临床 II 期试验中

AASLD: 美国肝病研究协会; EASL: 欧洲肝脏研究协会.

虽然近几年NAFLD药物治疗学以及以药探索发病机制的研究取得了一定的进展, 但仍有诸多关键科学问题尚未解决. 比如, 确定相关发病诱导因素如何引发炎症, 如何加速单纯脂肪性肝病转化为NASH; 肝脏炎症反应是疾病发展的驱动因素还是结果反应; 尽管肝脏炎症促使肝纤维化得到研究结果验证, 肝病疾病死亡率与肝脏炎症的关系还有待进一步确认. 目前研究成果依然没有可行的方法在临床上逆转疾病进程. 由于NAFLD的复杂性, 每个患者都可能携带不同的诱发因素(饮食、代谢表型、基因等), 如何针对不通人群(伴有超重、肥胖、糖尿病或其他代谢病)进行不同程度的区分是将来的研究关键, 而这种关键需要系统性研究方法(整合代谢组学、蛋白组学、表型组学等)去揭示NAFLD的分子特征谱, 这些方法可以促进生物标记物发现并有助于提供更精准的药物治疗学方法, 并有助于改进目前的药物疗效评价的临床终点检测指标. 另外, 研发初期积极探索有效合理联合用药也应该引起重视.

6 参考文献

1 Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 2012; 61: 141-152 [PMID: 22372457 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04145.x]
2 Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012; 30: 158-162 [PMID: 22722431 DOI: 10.1159/000336669]
3 Perazzo H, Poynard T, Dufour JF. The interactions of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 233-248 [PMID: 24274877 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.014]
4 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
5 Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol*

Hepatol 2013; 10: 307-318 [PMID: 23458891 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.34]
6 Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 221-235 [PMID: 26378640 DOI: 10.1055/s-0035-1562943]
7 Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 656-665 [PMID: 24080776 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.183]
8 Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904 [PMID: 22278337 DOI: 10.1007/s00125-011-2446]
9 Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Lonardo A. The Role of Nuclear Receptors in the Pathophysiology, Natural Course, and Drug Treatment of NAFLD in Humans. *Adv Ther* 2016; 33: 291-319 [PMID: 26921205 DOI: 10.1007/s12325-016-0306-9]
10 Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257]
11 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkelä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
12 Eshraghian A, Nikeghbalian S, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA. Serum magnesium concentration is independently associated with non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 97-103 [PMID: 29435319 DOI: 10.1177/2050640617707863]
13 Eshraghian A. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the middle east: Lifestyle and dietary habits. *Hepatology* 2017; 65: 1077 [PMID: 27859430 DOI: 10.1002/hep.28937]
14 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367]
15 Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 143-156 [PMID: 24393785 DOI: 10.1038/nrendo.2013.256]
16 Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjøro K, Haaland T, Løberg EM, Birkeland K. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853-860 [PMID: 19811343 DOI: 10.1080/00365520902824]
17 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterologyh. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 [PMID: 22656328 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.001]
18 European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 [PMID: 27062661 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004]
19 Steinacher D, Claudel T, Trauner M. Therapeutic Mechanisms of Bile Acids and Nor-Ursodeoxycholic Acid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2017; 35: 282-287 [PMID: 28249257 DOI: 10.1159/000454853]
20 Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011-1019 [PMID: 21145828 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030]
21 Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140 [PMID: 24053454 DOI: 10.1186/1471-230X-13-140]
22 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病, 人民卫生出版社, 第二版, 2013
23 Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1659-1668 [PMID: 21521847 DOI: 10.1001/jama.2011.520]
24 Schenone M, Dančík V, Wagner BK, Clemons PA. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Chem Biol* 2013; 9: 232-240 [PMID: 23508189 DOI: 10.1038/nchembio.1199]
25 De Magalhaes Filho CD, Downes M, Evans RM. Farnesoid X Receptor an Emerging Target to Combat Obesity. *Dig Dis* 2017; 35: 185-190 [PMID: 28249279 DOI: 10.1159/000450909]
26 Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, Fiorucci S. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res* 2010; 51: 771-784 [PMID: 19783811 DOI: 10.1194/jlr.M001602]
27 Kunne C, Acco A, Duijst S, de Waart DR, Paulusma CC, Gaemers I, Oude Elferink RP. FXR-dependent reduction of hepatic steatosis in a bile salt deficient mouse model. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 739-746 [PMID: 24548803 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.02.004]
28 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
29 Mells JE, Fu PP, Sharma S, Olson D, Cheng L, Handy JA, Saxena NK, Sorescu D, Anania FA. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G225-G235 [PMID: 22038829 DOI: 10.1152/ajpgi.00274.2011]

30 Yamazaki S, Satoh H, Watanabe T. Liraglutide enhances insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male Wistar rats. *Endocrinology* 2014; 155: 3288-3301 [PMID: 24949659 DOI: 10.1210/en.2013-2157]

31 Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, Wartelle-Bladou C, Gilbert G, Massicotte-Tisluck K, Chartrand G, Olivié D, Julien AS, de Guise J, Soulez G, Chiasson JL. Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 1339-1346 [PMID: 25813773 DOI: 10.2337/dc14-2548]

32 Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1398-1405 [PMID: 27003143 DOI: 10.1007/s10620-016-4128-z]

33 Gutiérrez-Juárez R, Pocai A, Mulas C, Ono H, Bhanot S, Monia BP, Rossetti L. Critical role of stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1686-1695 [PMID: 16741579 DOI: 10.1172/JCI26991]

34 Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R; FLORA Group. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-2091.e1 [PMID: 24815326 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038]

35 Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Michielsen P, Van Gaal L, Staels B. PPARα gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 164-173 [PMID: 25703085 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.019]

36 Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A, Hum DW, Ratziu V, Cariou B, Hanf R. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58: 1941-1952 [PMID: 23703580 DOI: 10.1002/hep.26461]

37 Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, Zaïr Y, Sauvinet V, Noël B, Flet L, Vidal H, Staels B, Laville M. Dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care* 2013; 36: 2923-2930 [PMID: 23715754 DOI: 10.2337/dc12-2012]

38 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α and -δ, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]

39 Linton SD, Aja T, Armstrong RA, Bai X, Chen LS, Chen N, Ching B, Contreras P, Diaz JL, Fisher CD, Fritz LC, Gladstone P, Groessl T, Gu X, Herrmann J, Hirakawa BP, Hoglen NC, Jahangiri KG, Kalish VJ, Karanewsky DS, Kodandapani L, Krebs J, McQuiston J, Meduna SP, Nalley K, Robinson ED, Sayers RO, Sebring K, Spada AP, Ternansky RJ, Tomaselli KJ, Ullman BR, Valentino KL, Weeks S, Winn D, Wu JC, Yeo P, Zhang CZ. First-in-class pan caspase inhibitor developed for the treatment of liver disease. *J Med Chem* 2005; 48: 6779-6782 [PMID: 16250635 DOI: 10.1021/jm050307e]

40 Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, Makhviladze M, Huyghe M, Hecht D, Oltersdorf T, Shapiro DA. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 324-329 [PMID: 17654603 DOI: 10.1002/hep.21664]

41 Shiffman ML, Pockros P, McHutchison JG, Schiff ER, Morris M, Burgess G. Clinical trial: the efficacy and safety of oral PF-03491390, a pancaspase inhibitor - a randomized placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 969-978 [PMID: 20163376 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04264.x]

42 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]

43 Mehta G, Rousell S, Burgess G, Morris M, Wright G, McPherson S, Frenette C, Cave M, Hagerty DT, Spada A, Jalan R. A Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Phase 2 Randomized Trial of thePan-Caspase Inhibitor Emricasan in Patients with Acutely Decompensated Cirrhosis. *J Clin Experim Hepatol* 2017; 496:1-11 [DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.006]

44 Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Iannelli A, Gugenheim J, Barr J, Mato JM, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One* 2010; 5: e13577 [PMID: 21042596 DOI: 10.1371/journal.pone.0013577]

45 Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, Chou HL, Hashiguchi T, Plato C, Poulin D, Richards T, Yoneyama H, Jenkins H, Wolfgang G, Friedman SL. Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. *PLoS One* 2016; 11: e0158156 [PMID: 27347680 DOI: 10.1371/journal.pone.0158156]

46 Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, Lefebvre E, Gottwald M, Fischer L, Ratziu V. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 356-365 [PMID: 26944023 DOI: 10.1016/j.cct.2016.02.012]

47 Gawrieh S, Chalasani N. Emerging Treatments for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 189-199 [PMID: 29128056 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079