

非酒精性脂肪性肝病的治疗现状和新药研究进展

王馨雪 宓芳霞 陈达华 叶桦

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种病因和发病机制复杂、以肝细胞显著脂肪变为病理特征的慢性代谢性疾病, 其疾病谱主要包括非酒精性单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎以及由其演变的非酒精性脂肪性肝纤维化、非酒精性脂肪性肝硬化及肝细胞癌等一系列严重肝病事件。适当的饮食和药物治疗对于阻止 NAFLD 的进展至关重要, 目前, NAFLD 的一线治疗主要包括饮食干预和增加体育活动等生活方式的改变, 其中对于生活方式干预 6 个月后仍未达到疾病缓解的肥胖患者, 可以考虑进行减肥手术。NAFLD 治疗药物的开发在过去的 10 年中蓬勃发展, 主要针对代谢综合征和肝脏损伤, 常见药物有抗氧化剂、代谢修饰剂、抗纤维化药物等, 但是目前尚未有批准的药物治疗方案。此外, 针对 NAFLD 不同发病机制的各种新型靶向药物也相继进入临床试验。本文就近年来 NAFLD 治疗现状和新药研究进展作一综述。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病 药物治疗 进展

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除酒精和其他明确肝损伤因素外, 所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 早期通常无明显临床症状。并且, 它可以发展为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 即一种以炎症和纤维化为特征的肝脏疾病, 进一步可进展为肝硬化, 甚至使患者发生肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 或肝功能衰竭。NAFLD 是世界范围内最重要的肝病之一, 全球发病率约为 25%, 其中亚洲地区的发病率甚至已经高达 29.6%, 在未来几十年中, NAFLD 可能会成为终末期肝病的主要病因^[1]。在亚洲人群的研究中, 与 NAFLD 发病相关的明确危险因素有年龄、性别、糖尿病、胰岛素抵抗、体重指数、肥胖和代谢综合征, 以及不健康的饮食和生活方式等^[2]。

近年来, 从最初的“二次打击”学说到目前被广泛接受的“多重因素打击”学说, 人们对 NAFLD 疾病发

病机制的认识有了重大进展^[3]。“多重因素打击”学说涉及到胰岛素受体、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、胆汁酸、昼夜节律及肠道菌群调节等因素。基于其复杂的机制, 当前治疗包括改变生活方式、饮食治疗、运动与锻炼、针对机制通路的药物治疗等几个方面, 但目前的药物治疗尚未广泛普及于临床应用, 越来越多的新药正处于临床研究阶段, 且安全性和有效性还需要进一步验证。本文就 NAFLD 的治疗现状和新药研究进展作一综述。

1 NAFLD 非药物治疗现状

目前, NAFLD 尚未有批准的药物治疗方案, 且缺乏有效的药物疗法, 非药物治疗仍是治疗 NAFLD 的一线策略。鉴于肥胖和代谢综合征与 NAFLD 之间的密切关联, 我们通常建议将生活方式干预与减肥、饮食、运动相结合来作为 NAFLD 管理的第一步。

1.1 饮食控制 减少脂肪肝的最有效策略是饮食控制, 因此建议所有 NAFLD 患者改变饮食习惯, 治疗目标包括减轻体重、预防代谢综合征和阻止 NAFLD 进展。饮食的调整需要考虑到热量限制, 地中海饮食 (Mediterranean diet, MD) 是目前欧洲肝脏、糖尿病、肥胖研究协会 (European Association for the Study of Liver, Diabetes, Obesity, EASL-EASD-EASO) 临床实践指南推荐的饮食模式^[4], 主要包括橄榄油和坚果作为优质脂肪的主要来源; 高纤维含量, 主要来自蔬菜、全谷物和

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.20.2022-368

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LQ20H030001、LGF19H030006); 宁波市科技计划项目 (2019C50100)

作者单位: 315211 宁波大学医学院 (王馨雪、宓芳霞); 宁波大学附属李惠利医院消化内科 (陈达华、叶桦)

通信作者: 叶桦, E-mail: yh-med@163.com

豆类;同时富含鱼类等海鲜,而肉类和奶制品的摄入比例较低,所以被定义为“以单不饱和脂肪酸比例高为特征的植物性饮食”,它可以改善新陈代谢,特别是通过降低胰岛素抵抗和血清脂质浓度,减少脂肪变性及其心血管事件的发生。最近一项随机对照试验调查了 MD 和低脂饮食对脂肪肝和心脏代谢危险因素的影响,49 例经 MRI 证实的 NAFLD 患者随机接受 12 周饮食干预(MD 和低脂饮食),在第 12 周时,两组的肝脏脂肪变性和肝酶均显著降低($P < 0.05$)^[5],证明了 MD 在减少肝脏脂肪变方面的有效性。Gelli 等^[6]研究证明了 MD 可以改善 NAFLD 患者的肝脂肪变性,在通过超声检查诊断为脂肪变性的 46 例成人中,通过 MD,重度脂肪变性患者的比例从 52% 下降到 9%,在治疗期间,相关肝酶指标(AST、ALT、谷氨酰转氨酶)均显著下降。虽然 MD 可作为 NAFLD 治疗的饮食选择,但是以上证据仍有较多局限性:纳入患者较少,在纳入排除标准、测量肝脏脂肪变性的方法和结果方面存在一定差异,因此,仍需要进行更多的具有大队列患者及临床终点、纳入排除标准和方法一致的研究。

1.2 体育运动和减肥手术 体育运动是另一种控制 NAFLD 的方法,然而人们对运动的强度和运动量并没有达成共识。一项比较运动强度的随机对照试验表明,在改善肝脂肪变性方面,适度运动和剧烈运动同样有效^[7];而另一项关于运动量影响的回顾性研究表明,运动时间在 1 周内超过 250 min 的人比运动时间少于 250 min 的人肝脏脂肪变性减少得更加显著^[8]。高强度间歇训练在减轻体重和改善代谢参数(包括脂质分布,ALT 活性和肝脏脂肪含量)方面也有明显成效^[9]。然而,关于体育运动的理想形式仍然不清楚,因为许多评估体育运动对 NAFLD 的影响的实验差异较大,而且往往没有描述已完成的体育运动类型。体重减轻对 NAFLD 患者具有一定改善作用,体重减轻 5% 与肝脏脂肪变性的改善相关,体重减轻 $\geq 7\%$ 可以改善非酒精性脂肪性肝病活动评分(non-alcoholic fatty liver disease activity score, NAS)^[10]。而体育运动通常会导致体重减轻,因此很难将体育运动和体重减轻对 NAFLD 的影响区分开来。

研究已表明减肥手术在控制肥胖方面具有重要的作用。对于生活方式干预 6 个月后仍未达到减肥目标的肥胖 NAFLD 患者,可以考虑进行减肥手术^[11]。一项涉及 109 例 NASH 患者的前瞻性研究发现,在减肥手术 1 年后,85% 的患者活检不再有 NASH,33% 的患者肝纤维化消退^[12]。袖套胃切除术能够缓解肝脂肪变性、炎症

和纤维化^[13],但是一项回顾性临床研究发现,大量接受袖套胃切除术的患者在术后 3~5 年内体重反弹^[14]。总的来说,减肥手术为 NAFLD 的治疗提供了一种补充措施,但因手术导致的体重减轻在改善肝脂肪变性、肝细胞膨胀和小叶炎症的同时,有可能发生肝纤维化恶化等问题,所以这种治疗常被建议用于 NASH 或晚期肝纤维化的患者,而不建议用于失代偿性肝硬化患者。

2 NAFLD 药物治疗进展

NAFLD 的主要治疗方式是控制饮食和运动等生活方式的改变,但由于多数患者的依从性不佳,导致未达到相应减重目标,因此药物治疗就显得十分重要。根据欧洲 2016 年提出的实践指南,应考虑对纤维化 2 期及以上、纤维化进展高风险(老年、糖尿病、代谢综合征、ALT 升高和高炎症活性)的早期 NASH 患者进行药物治疗^[4];我国指南推荐患有 NASH 特别是合并严重纤维化患者选择保肝药物单药治疗,疗程需 1 年以上,但目前尚无被批准用于治疗的有效药物^[15]。

2.1 抗氧化剂 维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂,已在 NAFLD 中显示出治疗前景,其可显著降低 NAFLD 患者的血清转氨酶,改善肝脂肪变性和炎症。在一项大型随机对照试验中发现,维生素 E 可显著改善成人 NASH 患者的肝脏脂肪变性和小叶炎症^[16]。一项 III 期临床试验表明,当给予安慰剂或维生素 E 治疗 96 周后,实验组中 43% 的受试者肝脏组织学有所改善^[17]。虽然维生素 E 治疗 NAFLD 的短期耐受性好,但长期治疗会增加患者的死亡率、出血性卒中和前列腺癌的风险^[18],因此长期治疗的安全性仍需更多的关注。

维生素 D 也是一种脂溶性抗氧化剂,肾脏中合成的 1,25(OH)₂D₃ 通过与维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)结合,发挥多种生物学功能。VDR 在肝脏组织中表达,参与糖脂代谢、炎症、细胞分化、增殖和凋亡^[19]。大量流行病学研究证实了维生素 D 水平与 NAFLD 风险之间的关系:较高的维生素 D 水平与 NAFLD 风险呈负相关^[20]。最近一项荟萃分析表明,补充维生素 D 可显著改善 NAFLD 患者的血糖水平和胰岛素敏感性,并轻微降低 ALT 和 TG 水平^[21],因此维生素 D 可作为治疗 NAFLD 的辅助药物。不过未来还需进行更多的大样本量、多中心临床试验,以明确维生素 D 治疗 NAFLD 的最佳剂量和持续时间。除此之外,其它抗氧化剂如水飞蓟宾可通过抑制 NF- κ B 途径减轻 NAFLD 患者肝脏炎症水平,已在国内广泛用于治疗持续肝酶异常的 NAFLD 患者;半胱胺通过清除活性氧

的氨基硫醇,并增加谷胱甘肽储备而发挥一定的抗 NAFLD 疗效。

2.2 代谢修饰剂

2.2.1 法尼酯 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR)激动剂

FXR 是一种在肝中广泛表达并受胆汁调节的核受体,能抑制胆汁酸合成的限速步骤胆固醇 7 α 羟化酶的表达,其活性与 NAFLD 相关,可调控多种代谢途径的表达,包括糖异生和脂肪生成等^[22]。奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)是具有抗胆汁淤积和肝保护特性的选择性 FXR 激动剂,一项跨度时间较长的研究表明,OCA 可促进 NAFLD 患者的体重减轻并改善肝脏组织学病变^[23],不过,尽管肝脏脂肪变性有所改善,但空腹胰岛素浓度却有所增加,增加了胰岛素抵抗的可能性。一项针对 NASH 患者的 III 期临床试验正在进行中,中期分析表明,与安慰剂相比,OCA 25 mg/d 治疗持续 72 周显著改善肝纤维化^[24]。OCA 治疗最常见的不良反应包括胃肠道反应、皮肤瘙痒、疲劳和头痛,LDL-C 增加以及 HDL-C 减少等^[25]。因此,FXR 激动剂有望成为 NAFLD 的治疗靶点,但是其机制和安全性仍需进一步的研究。

2.2.2 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)激动剂

PPARs 激动剂是一类核受体,可与多种脂肪酸及其衍生物结合,调节引起肥胖的生物学过程,包括脂质代谢、葡萄糖代谢以及整体能量稳态^[26]。PPARs 有 3 种亚型,PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ ,这 3 种 PPAR 亚型具有不同的组织分布模式和配体特异性。Pemafibrate(K-877)是一种选择性 PPAR α 激动剂,于 2017 年在日本获得批准上市,其可改善饮食诱导的 NASH 小鼠模型的肝脏病理学^[27],有望成为治疗人类 NAFLD 的一种特效药物。PPAR α/δ 激动剂 Elafibranor,可改善 NAFLD 患者肝脏脂肪含量和胰岛素敏感性,且其耐受性较好,不会引起体重增加及心血管事件^[28]。Lanifibranor(IVA337)是一种泛 PPAR 激动剂(PPAR $\alpha/\gamma/\delta$),在 NASH 小鼠模型中,其改善了肝脏脂肪变性、炎症和纤维化;并且,与单一 PPAR α 激动剂 Fenofibrate 相比,Lanifibranor 分别增加了脂联素水平、降低了 TG 水平,这可能是结合了 PPAR α 和 PPAR γ 的有益作用有关。目前关于 Lanifibranor 治疗 NAFLD 的 II 期临床试验(NCT03008070)正在进行中。PPARs 激动剂在既往研究中被发现可能会对心血管产生不利作用以及增加 HCC 的发病率,因此关于其安全性的研究仍需进一步跟进。

2.2.3 钠-葡萄糖共转运体 2(sodium-dependent glucose transporters, SGLT2)抑制剂

SGLT2 抑制剂抑制

近端小管中的葡萄糖重吸收,从而导致尿糖增加和血糖降低,改善胰岛素抵抗,因此,SGLT2 抑制剂已成为 NAFLD 患者潜在有效的治疗药物。Shimizu 等^[29]研究利用瞬时弹性成像技术评估了使用 24 周达格列净对 57 例 2 型糖尿病和 NAFLD 患者的肝脂肪变性和纤维化的影响,根据受控衰减参数评分,达格列净组脂肪变性显著降低。在“恩格列净对肝脏脂肪疗效(effect of Empagliflozin on liver fat, E-LEFT)”的临床试验中,通过 MRI 评估,恩格列净改善了糖尿病性 NAFLD 患者的脂肪肝程度,并降低了肝脏转氨酶的水平^[30]。虽然 SGLT2 抑制剂似乎可以降低 NAFLD 中的肝脏脂肪含量,但其是否可以改善肝脏纤维化仍然是未知的,还需要更多临床研究来验证其有效性。

2.2.4 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物

GLP-1 可增加胰岛素敏感性,并延长胃排空,可减轻体重、肝脏脂肪变性程度。利拉鲁肽是 GLP-1 激动剂,它对腹部内脏脂肪减少的效果以肝脏脂肪最为明显;II 期临床试验表明其可改善 NAFLD 患者肝脏炎症水平而不加重纤维化^[31]。但是,利拉鲁肽引起胃肠道的不良反应也不能忽视,因此需要大样本、长期临床试验来验证其安全性。

2.3 抗纤维化药物

NAFLD 可以进一步发展为 NASH,这是一种以炎症和纤维化为特征的更严重的肝脏疾病,深入发展可导致肝硬化,容易使患者发生 HCC 或者肝功能衰竭。由于纤维化阶段决定了 NASH 患者的病死率,因此有效的抗纤维化治疗可以改善疾病的病程和预后。

2.3.1 半乳糖凝集素-3 蛋白(Galectin-3)抑制剂

Galectin-3 表达是肝纤维化发展所必需的。在 NASH 中,Galectin-3 的表达增加,并且在富含脂质的肝细胞周围的巨噬细胞中表达最高。在 NASH 小鼠模型中,Galectin-3 拮抗剂 Belapectin 可改善肝脏组织学,显著降低 NASH 活性和肝脏胶原沉积^[32]。一项 II b 期临床试验评估了 Belapectin 治疗 162 例 NASH 肝硬化患者肝纤维化并防止最终进展至门静脉高压的安全性和有效性(NCT02462967),发现 Belapectin 具有改善肝纤维化的作用^[33]。目前 Belapectin 第三阶段的试验正在研究阶段以评价对 NAFLD 的疗效。

2.3.2 辛妥珠单抗

辛妥珠单抗是一种靶向赖氨酰氧化酶样蛋白 2 的单克隆抗体,该酶在纤维化过程中负责胶原的交联和过表达^[34]。在一项 II b 期临床试验中,该药物治疗 NASH 患者 96 周后不能改善肝纤维化^[35]。因此,辛妥珠单抗从 NASH 的治疗试验中退出,未来研究可以继续从此研究靶点进行更深入的探索。

2.3.3 细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulated kinase 1, ASK1) 抑制剂 ASK1 经细胞外 TNF- α 、细胞内氧化应激或内质网应激等激活后激活下游的 p38/JNK 通路, 导致肝细胞凋亡和纤维化。Selonsertib 是一种口服 ASK1 抑制剂, 有望改善 NAFLD 患者的 NAS 及肝纤维化, 目前正处于 II 期临床试验阶段。

2.4 创新药物治疗

2.4.1 趋化因子 C-C 基序受体 2/5 (recombinant chemokine C-C-motif receptor 2/5, CCR2/5) 拮抗剂 在肝损伤期间, CCR2 和 CCR5 会通过增加炎症信号和免疫细胞浸润促进肝纤维化^[36], Cenicriviroc 是一种 CCR2/5 拮抗剂, 可以通过抑制巨噬细胞向脂肪组织募集来改善胰岛素敏感性, 发挥抗炎和抗纤维化活性。一项随机临床试验表明, 经过 1 年 Cenicriviroc 治疗后, NASH 患者的肝脏纤维化有明显改善^[37]。目前对 2、3 期纤维化的 NASH 治疗的 III 期试验 (NCT03028740) 正在进行中, 该试验于 2017 年 4 月启动, 目标是招募约 2 000 例患者, 预计 2024 年 7 月完成, 以期评价其临床用药的效果。

2.4.2 成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21) 类似物 FGF-21 是在肝脏中产生的, 可减少肝脏脂肪生成并增强脂肪酸氧化。FGF-21 调节肝脏和白色脂肪组织中的葡萄糖, 其循环水平在 NAFLD 患者中升高, 对 NAFLD 起保护作用^[38]。在一项临床 II 期试验中, 75 例经活检证实患有 NASH 或肝脂肪分数 $\geq 10\%$ 的患者, 经过 16 周 Pegbelfermin (一种聚乙二醇化人重组 FGF-21 类似物) 治疗可有效降低血清转氨酶、血浆 TG 和 LDL-C 水平, 同时增加脂联素表达^[39], 但是这个研究没有评估 Pegbelfermin 对肝脏组织学的影响, 且存在腹泻、恶心等不良反应。Pegbelfermin 治疗 3、4 期 NAFLD 的 III 期临床研究将开展以进一步评估有效性和安全性。

2.4.3 甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor- β , THR- β) 激动剂 THR- β 是主要的肝脏甲状腺激素受体, 通过介导胆固醇代谢和胆汁排泄^[40], 可保护肝脏, 同时减少对心脏和骨骼的不良作用。在 NASH 患者中, 肝脏中的甲状腺激素水平降低, 导致肝功能受损, 可能是肝脏炎症状态导致甲状腺激素降解。Resmetirom 是一种高度选择性的 THR- β 激动剂, 目前用于治疗血脂异常, 但其也被证明可以减少大鼠的肝脏脂肪变性从而发挥抗脂肪变性作用^[41]。在一项 II 期随机对照试验 (NCT02912260) 中, 125 例活检证实为 NASH 的患者接受 Resmetirom 和安慰剂治疗, 与对照组相比, Resmetirom 治疗明显降低了肝脏脂肪含量, 改善了血清脂质谱、脂联素

和纤维化标志物指标, 但是其不良反应有轻度恶心和腹泻^[42]。基于这些发现, 一项针对 NASH 和纤维化患者的 III 期随机对照试验 (NCT03900429) 正在进行。

2.4.4 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1) 抑制剂 SCD-1 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 β -氧化。研究显示 Aramchol 可以减少 SCD-1 表达和脂肪新生, 一项 II b 期临床研究旨在评估高剂量 Aramchol 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^[43]。此研究为 SCD-1 治疗 NASH 提供了依据, 并且正在 III 期临床阶段中进行评估。

3 小结和展望

NAFLD 是一种发病率较高的多系统疾病, 其发病机制是复杂、多源的, 主要涉及遗传、环境和代谢等因素。出于安全考虑, 临床研究上已撤回了几种抗纤维化药物, 但是新的药物不断出现, 有望为 NAFLD 开辟不同的治疗途径。由于单一的治疗方案难以控制这种复杂的肝病, 因此除了基本的生活方式改善, 联合代谢调节剂、抗炎药物和抗纤维化药物等药物治疗对于改善 NAFLD 是必要的。此外, 还需要成本效益数据和患者报告的结局收益, 才能将其创新药物置于实用的 NAFLD 指南之内。因此, 仍需要更大样本量的试验来研究不同新药物对 NAFLD 的疗效, 以期更好地控制 NAFLD 的进展, 减轻社会疾病负担。

4 参考文献

- [1] Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5):389–398. DOI:10.1016/s2468-1253(19)30039-1.
- [2] Dickson I. NAFLD: Increased familial risk of fibrosis in NAFLD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8):450. DOI:10.1038/nrgastro.2017.95.
- [3] Fang YL, Chen H, Wang CL, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from "two hit theory" to "multiple hit model"[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27):2974–2983. DOI:10.3748/wjg.v24.i27.2974.
- [4] EASL, EASD, EASO. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1388–1402. DOI:10.1016/j.jhep. 2015. 11.004.
- [5] Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, et al. Ad libitum mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic ste-

- atosis: a randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5):1741–1754. DOI:10.1002/hep.30076.
- [6] Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, et al. Effect of a counseling-supported treatment with the mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(17):3150–3162. DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3150.
- [7] Zhang HJ, He J, Pan LL, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8):1074–1082. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3202.
- [8] Oh S, Shida T, Yamagishi K, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4):1205–1215. DOI:10.1002/hep.27544.
- [9] Winn NC, Liu Y, Rector RS, et al. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity – a randomized trial[J]. *Metabolism*, 2018, 78:128–140. DOI:10.1016/j.metabol.2017.08.012.
- [10] Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. 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[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4):885–904. DOI:10.1007/s00125-011-2446-4.
- [11] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):328–357. DOI:10.1002/hep.29367.
- [12] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2):379–388. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.014.
- [13] Billeter AT, Senft J, Gotthardt D, et al. Combined non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: sleeve gastrectomy or gastric bypass? —a controlled matched pair study of 34 patients[J]. *Obes Surg*, 2016, 26(8):1867–1874. DOI:10.1007/s11695-015-2006-y.
- [14] Capoccia D, Coccia F, Guarisco G, et al. long-term metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(8):2289–2296. DOI:10.1007/s11695-018-3153-8.
- [15] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *传染病信息*, 2018, 31(5):393–402, 420.
- [16] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18):1675–1685. DOI:10.1056/NEJMoa0907929.
- [17] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(16):1659–1668. DOI:10.1001/jama.2011.520.
- [18] Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin e cancer prevention trial (SELECT)[J]. *JAMA*, 2011, 306(14):1549–1556. DOI:10.1001/jama.2011.1437.
- [19] Eliades M, Spyrou E, Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease?[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6):1718–1727. DOI:10.3748/wjg.v21.i6.1718.
- [20] Sharifi N, Amani R. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a critical and systematic review of clinical trials[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(4):693–703. DOI:10.1080/10408398.2017.1389693.
- [21] Guo XF, Wang C, Yang T, et al. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Food Funct*, 2020, 11(9):7389–7399. DOI:10.1039/d0fo01095b.
- [22] Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile acids as hormones: the FXR-FGF15/19 pathway[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(3):327–331. DOI:10.1159/000371670.
- [23] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972):956–965. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61933-4.
- [24] Younossi ZM, 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. DOI:10.1016/s0140-6736(19)33041-7.
- [25] 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. DOI:10.3390/ph11040104.
- [26] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, et al. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1):36–49. DOI:10.1038/nrendo.2016.135.
- [27] Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, et al. Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator, improves the pathogenesis in a rodent model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42477. DOI:10.1038/srep42477.
- [28] Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5):1147–1159. e1145. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.038.
- [29] Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver

- disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2):285–292. DOI:10.1111/dom.13520.
- [30] Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial)[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8):1801–1808. DOI:10.2337/dc18-0165.
- [31] Cegla J. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(4):518. DOI:10.1177/0004563216648250.
- [32] Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3[J]. *Immunol Rev*, 2009, 230(1):160–171. DOI:10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.
- [33] Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, et al. Effects of belataceptin, an inhibitor of Galectin-3, in patients with non-alcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5):1334–1345.e1335. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.296.
- [34] Moon HJ, Finney J, Ronnebaum T, et al. Human lysyl oxidase-like 2[J]. *Bioorg Chem*, 2014, 57:231–241. DOI:10.1016/j.bioorg.2014.07.003.
- [35] Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(4):1140–1153. DOI:10.1053/j.gastro.2018.07.006.
- [36] Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3):892–905. DOI:10.1002/hep.31108.
- [37] Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5):1754–1767. DOI:10.1002/hep.29477.
- [38] Itoh N, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4:30. DOI:10.3389/fcell.2016.00030.
- [39] Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. *Lancet*, 2019, 392(10165):2705–2717. DOI:10.1016/s0140-6736(18)31785-9.
- [40] Taub R, Chiang E, Chabot-Blanchet M, et al. Lipid lowering in healthy volunteers treated with multiple doses of MGL-3196, a liver-targeted thyroid hormone receptor- β agonist[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 373–380. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.056.
- [41] Vatner DF, Weismann D, Beddow SA, et al. Thyroid hormone receptor- β agonists prevent hepatic steatosis in fat-fed rats but impair insulin sensitivity via discrete pathways[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(1):E89–100. DOI:10.1152/ajpendo.00573.2012.
- [42] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, 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. DOI:10.1016/s0140-6736(19)32517-6.
- [43] Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, et al. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10):1825–1835. DOI:10.1038/s41591-021-01495-3.

(收稿日期:2022-02-11)

(本文编辑:李媚)

(上接第 2215 页)

- [5] Merritt BG, Degesys CA, Brodland IG, et al. Extramammary Paget disease[J]. *Dermatol Clin*, 2019, 37(3):261–267. DOI:10.1007/978-1-4471-2152-7_22.
- [6] Koyanagi K, Kubo C, Nagata S, et al. Detection of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia extending to the vagina by cervical screening cytology: a case report with renewed immunohistochemical summary[J]. *Diagnostic Pathology*, 2019, 14:9. DOI:10.1186/s13000-019-0788-2.
- [7] Liao X, Mao W, Lin A. Perianal Paget's disease co-associated with anorectal adenocarcinoma: primary or secondary disease[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2014, 8:186–192. DOI:10.1159/000363177.
- [8] Stavrou M, Martin L, El-Madani F, et al. Perianal Paget's disease—report of a rare case[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3:483–485. DOI:10.1016/j.ijscr.2012.05.017.
- [9] Dos Santos JS, Bonafe GA, Pereira JA, et al. Rare perianal extramammary Paget disease successfully treated using topical Imiquimod therapy[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18:921. DOI:10.1186/s12885-018-4815-6.
- [10] Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease[J]. *Br J Dermatol*, 2000, 142:59–65. DOI:10.1046/j.1365-2133.2000.03242.x.
- [11] Devaji Rao S, Govindarajan M. Extramammary Paget's disease of the perianal region[J]. *Indian J Surg*, 2017, 79(4):360. DOI:10.1007/s12262-017-1590-6.

(收稿日期:2022-05-14)

(本文编辑:陈丽)