

· 前沿论坛 ·

代谢功能障碍相关脂肪性肝病的机制、靶点及治疗药物:现状与挑战

张文婕, 袁利利, 汪 旻, 伍义行

(中国计量大学生命科学学院药理学系, 药物评价与细胞计量研究所, 浙江 杭州 310018)

伍义行, 教授, 现任中国计量大学药物评价与细胞计量研究所所长。兼任国家重点研发计划项目评审专家、浙江省高校药学和中药学类专业教学指导委员会委员、中国检验检测学会标准评审专家、长三角生物技术药物计量技术委员会委员、浙江省毒理学会药理毒理专委会副主任委员、浙江省药理学会理事等。入选浙江省高校中青年学科带头人、浙江省新世纪 151 人才。主要从事肝脏药理与抗病毒药理、肝脏类器官构建及干细胞制剂质量控制研究。承担国家重点研发计划-干细胞及转化研究重点专项、国家自然科学基金、教育部科技重点项目、浙江省自然科学基金重点项目等 20 余项。培养研究生 30 余名。获国家质检总局优秀科技成果一等奖, 发表论文 90 余篇, 获授权发明专利 12 项。



摘要: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)及其进展形成的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)是全球范围内面临的严峻健康挑战,其特点是普遍流行、自然进展及致病机制复杂。近年来 MASLD 患病率逐年上升,尤其是向终末期肝病转化严重影响患者预后。虽然针对该适应证美国 FDA 已批准了 2 种药物(瑞美替罗和司美格鲁肽),但现有疗法远未满足临床需求,仍不足以改善 MASLD 晚期纤维化等病征,以及预防重要并发症发生,尤其是其临床疗效差异性 & 个性化治疗仍待解决。MASLD 多维交织的复杂病理机制和异质性使单一靶点药物难以实现全面覆盖,迫切需要研发具有新机制、新靶点的药物,以及新型干预治疗手段。因此,本文综述 MASLD/MASH 的致病机制、干预靶点及治疗药物(包括化学治疗药物、细胞治疗药物和基因治疗药物)的研究进展,重点聚焦化学和细胞治疗药物,分析了现有化学药物和干细胞及其外泌体治疗存在的问题和面临的挑战;阐明了不同靶点药物联合应用或开发多靶点药物可能是今后 MASLD/MASH 治疗或新药研发的方向。干细胞及外泌体作为 MASLD/MASH 的新型干预手段或临床治疗补充展示了良好前景,但其异质性、稳定性、长期安全性及疗效可靠性仍需更多临床研究验证。

关键词: 脂肪性肝病; 脂肪性肝炎; 靶点; 致病机制; 药物治疗; 细胞治疗; 基因治疗

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2026)03-0161-21

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2026.08846

脂肪性肝病是全球发病率最高的慢性肝病,包括非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD),而约 20% NAFLD 可进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。2023 年美国肝病学会和欧洲肝病学会等组织成立 NAFLD 更名专家组,将 NAFLD

更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease, MASLD),NASH 更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction - associated steatohepatitis, MASH),其被定义为存在一种或多种心血管代谢风险因素且无酒精摄入情况下的脂肪性肝病^[1]。MASLD 全球患病率为 25% ~ 30%,已成为肝病相关并发症和死亡的重要原因。

MASLD 与代谢综合征和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)互为因果,共同增加动脉硬化性心血管疾病、慢性肾病和多种恶性肿瘤的发病风险^[2]。MASH 依次经历脂肪变性、炎症、纤维化过程,最终可导致肝硬化、肝衰竭甚至肝癌,其多维复杂病理特征,使单一靶点药物难以实现全面覆

收稿日期: 2026-02-14 录用日期: 2026-03-16

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0108403); 浙江省自然科学基金联合基金重点项目(LHZS224C200001)

作者简介: 张文婕, 硕士研究生, 主要从事肝脏药理与细胞治疗及肝类器官研究, E-mail: 1150574539@qq.com

通信作者: 伍义行, E-mail: yihangwu@cjl.edu.cn

盖。MASH 治疗药物的研发过去数十年间常被冠以“研发黑洞”，超过百种在研药物在临床试验中折戟。虽然美国 FDA 在 2024 和 2025 年已分别批准瑞美替罗 (resmetirom) 和司美格鲁肽 (semaglutide) 用于伴中度至重度肝纤维化 (F2-F3 期) 的非肝硬化 MASH 成人患者治疗^[3]，但现有疗法选择有限且仍远未满足临床需求。

因此，本文综述 MASLD/MASH 的致病机制、干预靶点及治疗药物的研究进展，旨在为 MASLD/MASH 治疗药物研发提供参考 (图 1)。

1 代谢相关脂肪性肝病及其致病机制

1980 年研究报道了第一个 NASH 病例，发现该患者的活检标本存在明显脂肪积累和小叶肝炎的炎症细胞浸润^[4]。2017 年亚太地区 NAFLD 工作组将脂肪肝定义为：肝组织发生脂肪变性，以及不存在因大量饮酒、丙型肝炎、药物使用或遗传性疾病等导致肝脏脂肪堆积的其他原因，其特征为在没有

过量饮酒的情况下与营养有关的脂肪肝，这也是 NAFLD 的早期定义^[5]。MASLD/MASH 的发病机制涉及代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等多重通路相互作用，初次打击由肝脏脂肪聚集引发，二次打击则来自炎症因子与氧化应激等叠加损伤。除了早期的“二次打击”学说，目前主要有“多重打击”及肝-肠轴紊乱学说。

1.1 “二次打击”与“多重打击”学说

1998 年“二次打击”理论首次被提出，作为历史性模型，该理论认为 MASLD 的发生分为 2 个阶段，第一次打击：血脂异常、肥胖和胰岛素抵抗等因素及低度炎症反应引起甘油三酯合成增多而氧化利用和转运减少，导致肝细胞内甘油三酯异常堆积引起 MASLD；第二次打击：线粒体功能紊乱诱发氧化应激，引起肝细胞损伤、炎症因子释放及星状细胞活化，推动肝细胞损伤、炎症、纤维化等病理改变向 MASH 发展^[6]。胰岛素抵抗是 MASLD 的主要特征，它会破坏肝脏中胰岛素信号传导，导致胰岛素受体底物-2 表达下调，而固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol

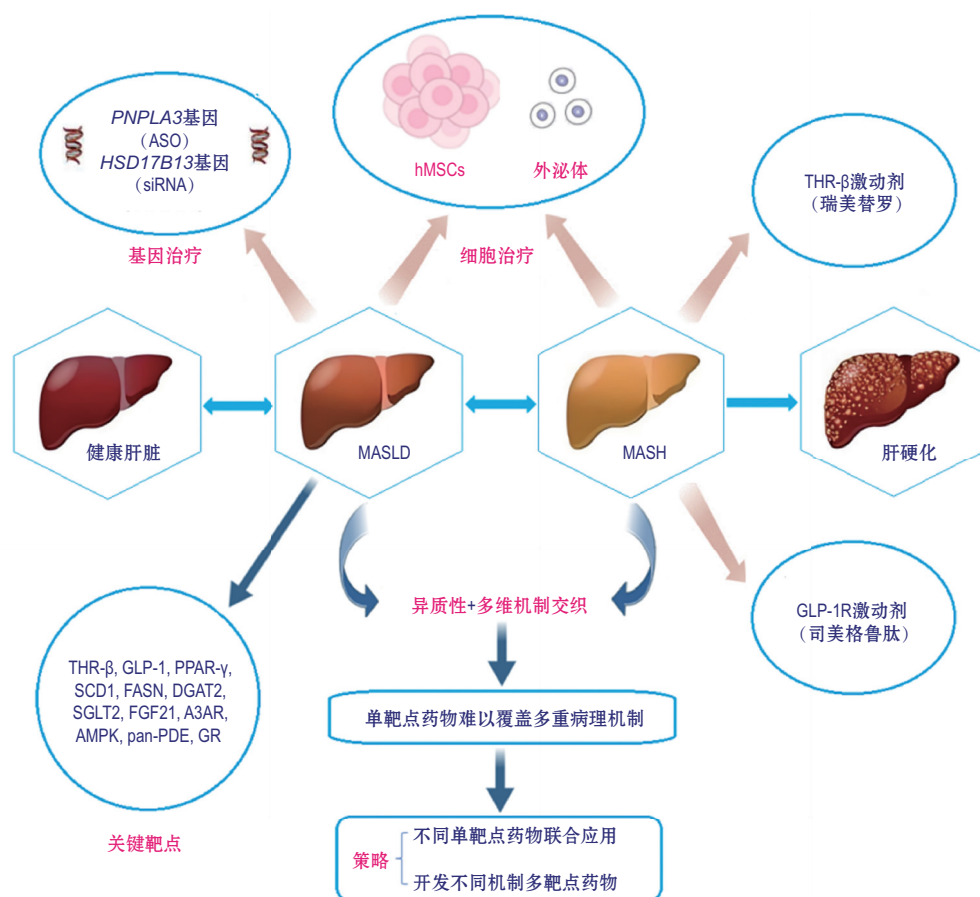


图 1 代谢功能障碍相关脂肪性肝病/代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (MASLD/MASH) 治疗药物研究现状、问题及策略。THR-β: 甲状腺素 β 受体; GLP-1R: 胰高血糖素样肽 1 受体; hMSCs: 人源间充质干细胞; HSD17B13: 17β-羟基类固醇脱氢酶 13; PNPLA3: Patatin 样磷脂酶结构域 3; ASO: 反义寡核苷酸; PPAR-γ: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ; SCD1: 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1; FASN: 脂肪酸合成酶; DGAT2: 二酰基甘油酰基转移酶 2; SGLT2: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21; A3AR: A3 腺苷受体; AMPK: AMP-活化蛋白激酶; pan-PDE: 泛磷酸二酯酶; GR: 糖皮质激素受体。

regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c)上调,促使脂质从头合成增加,从而增加脂肪酸向肝输送,削弱对肝糖异生的抑制作用,促进外周脂肪组织分解,导致进入肝脏的游离脂肪酸增加,加剧脂肪变性。近期发现异常的肝细胞胰岛素信号传导,会导致胆汁酸生物合成途径调控失常,引起线粒体 CYP27A1 催化的胆固醇代谢物(25R)26-羟基胆固醇和 3-羟基-5-胆甾烯-(25R)26-酸在细胞内积累,可能是导致肝细胞毒性的原因。该发现为肝脂肪变性向 MASLD 进展提供了新的解释,即异常的肝细胞胰岛素信号传导(类似胰岛素抵抗)作为“第一次打击”;进而促使由线粒体 CYP27A1 催化产生的毒性胆固醇代谢物积累作为“第二次打击”^[7]。

MASLD/MASH 发病机制的复杂程度远超二次打击学说,故在二次打击理论基础上“多重打击”学说被提出。该学说认为,脂肪肝的发生发展并非仅由胰岛素抵抗和氧化应激 2 大因素驱动,而是涉及遗传背景、代谢紊乱、肠道菌群失调、免疫炎症反应、环境因素等多重机制共同作用,这些机制相互交织、互为因果,形成复杂的病理网络,共同推动疾病进展^[8]。近年研究报道,某些特定菌群如产乙醇肺炎克雷伯氏杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)可直接促进肝脂肪变性,进一步证实了肠道微生态在脂肪肝发病中的重要作用^[9]。Patatin 样磷脂酶结构域 3(patatin-like phospholipase domain containing 3, Patatin PNPLA3)、17 β -羟基类固醇脱氢酶 13(hydroxysteroid-17- β dehydrogenase 13, HSD17B13)、跨膜 6 超家族成员 2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)、膜结合 O-酰基转移酶结构域 7(membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7, MBOAT7-TMC4)及葡萄糖激酶调节因子(glucokinase regulator, GCKR)等基因的多态性已被证实与脂肪肝的易感性和严重程度密切相关^[10-11]。免疫与炎症是“多重打击”过程另一关键环节。肝脏免疫细胞异常活化、促炎因子释放以及 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing, NLRP3)炎症小体激活,共同构成持续的炎症微环境,加重肝细胞损伤,促进肝星状细胞活化与肝纤维化发展。此外,幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染、交感神经过度激活等,也可通过影响代谢、氧化应激和免疫应答参与到“多重打击”进程中,进一步增加了疾病异质性^[12]。

1.2 肝-肠轴紊乱学说

肝-肠轴是肠道与肝脏通过门静脉、胆汁酸、免

疫信号等形成的双向调控通路,肝-肠轴紊乱学说的核心是:肠道微生态失衡与肠屏障功能破坏,通过肠-肝轴信号传递,直接诱发或加重肝脂肪变性炎症反应,是脂肪肝发病的关键“肝-肠联动”机制。肠道微生物群在肠道内保持共生关系,由细菌、真菌、病毒和古细菌组成,其代谢活动影响宿主生理过程,尤其是宿主的新陈代谢和免疫^[13]。肝脏血液供应主要源于门静脉,肝脏与肠道间具有密切的解剖和功能关系,即所谓的“肝-肠轴”,肠道稳态的改变会影响肝脏。肝-肠轴功能失调,如肠道菌群紊乱、小肠细菌过度生长、肠道通透性增加等,在 MASLD 发生发展过程中具有重要作用^[14]。健康的肠道黏膜(物理屏障)和菌群平衡(生物屏障)共同构成“肠屏障”,阻止肠道内容物进入血液循环。当菌群失调持续存在时,肠屏障会出现“漏洞”,肠道黏膜通透性增加,进一步导致血液中脂多糖浓度增加。脂多糖可与门静脉血中脂多糖结合蛋白结合,形成复合物后被肝脏库普弗(Kupffer)细胞识别。肝脏识别有害物质后启动免疫和代谢异常,最终导致脂肪肝形成。此外,肠道菌群紊乱还会通过影响胆汁酸循环、改变能量代谢等途径间接加重肝脏脂肪代谢负担,推动脂肪性肝病发展。

1.3 脂质积累的分子机制

MASLD/MASH 的确切发病机制尚不明确。有研究显示肝脏炎症可能先于甘油三酯积累,并且脂肪变性可保护肝脏免受损伤,这表明多次打击同时发生而不是依次作用以驱动 MASLD 进展^[15]。脂肪酸的产生和消耗无疑是脂肪变性过程中的关键。肝脏中的脂肪酸主要来自于脂肪组织脂肪分解和从头脂肪生成(de novo lipogenesis, DNL),在通过血液输送到肝脏过程中,胰岛素受体受损后信号传导失调,导致脂肪酸过度输送到肝脏。研究表明,葡萄糖和果糖合成的脂肪酸是 MASLD 患者肝脏脂肪含量增加的主要原因,在大量摄入果糖后,肝细胞中果糖被磷酸化,然后进入 DNL,并大量消耗肝脏中 ATP,引起细胞应激反应^[16-17]。肝脏对循环脂肪酸的外源摄取很大程度上取决于由脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)、分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)和位于肝细胞膜的小窝蛋白(caveolin, CAV)介导的脂肪酸转运^[18]。FATP 具有 6 种亚型,其中 FATP2 和 FATP5 存在于肝脏中,敲低这 2 种亚型会减少小鼠对脂肪酸的摄取^[19-20]。FATP 跨膜摄取的脂肪酸通过与脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)结合运输至线粒体、内质网或细胞核,进行

后续的 β -氧化、甘油三酯合成和调控基因表达,部分 FATP 具有酰基辅酶 A 合成酶活性,可将脂肪酸转化为脂酰基辅酶,使其进入 β -氧化或甘油三酯合成途径^[19]。有数据显示,肝脏 FATP5 的 mRNA 水平与 MASLD 病理学变化(包括气球样变和纤维化)呈负相关,表明 MASH 进展期间 FATP5 介导的甘油三酯积累减少^[21]。脂肪酸转位酶 CD36 介导长链脂肪酸的摄取和细胞内转运,并受过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)、孕烷 X 受体和肝脏 X 受体调节^[22]。通过高脂饮食导致肝脂肪变性的小鼠其 CD36 的 mRNA 和蛋白质表达增加;另外,与肝脏健康受试者相比,肥胖且肝脂肪变性受试者的肝脏 CD36 表达水平升高;同时免疫组化显示正常肝中 CD36 表达仅限于肝细胞质,但在肝脂肪变性患者中 CD36 却出现在肝细胞膜中表达^[23-24]。

CAV 有助于脂质运输和脂滴形成,CAV 的 2 个亚型 CAV-1 和 CAV-2,均在脂肪变性患者和脂肪性肝病患者中大量表达。单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)培养不同肝细胞系后,富含 CAV 的癌细胞系增殖能力明显提高,推测 CAV 对高浓度脂肪酸环境下肝癌细胞的存活有促进作用^[25]。另有研究显示,CAV-1 缺失可导致健康小鼠和 MASLD 小鼠肝脏的基因表达谱出现明显差异,表明 CAV-1 具有调节 MASLD 小鼠代谢基因的功能^[26]。脂肪酸对于细胞生存至关重要,因为它是细胞膜和重要信号分子的关键结构成分。因此,细胞已进化出将其维持在适当水平的机制,包括吸收外源性脂肪酸和 DNL^[27]。此外,在脂肪生成的转录调节方面主要由两个主转录因子控制,即 SREBP1c 和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)通过上调脂肪生成基因和糖酵解基因,建立肝脏中葡萄糖代谢和脂肪生成间联系,由此表明过度 DNL 可能会打破肝脏内甘油三酯平衡加速 MASLD 的发展^[28]。

2 代谢相关脂肪性肝病治疗策略及批准药物

脂肪性肝病治疗的核心策略是减少肝脏脂肪沉积、改善胰岛素抵抗及抑制炎症反应,其治疗手段涵盖生活方式干预、病因管理及药物治疗等多个方面。生活方式干预包括饮食上减少热量摄入与适度锻炼,以及仍需深入研究证实的膳食补充剂、

益生菌配方与咖啡因摄入等方法^[29]。调整饮食习惯和健康运动仍是缓解 MASLD 的重要手段,临床研究表明,通过生活方式干预后超半数非肥胖 MASLD 患者的病情得到缓解^[30]。地中海饮食和生酮饮食是目前主流的饮食干预,分别通过上调 MUFA 和饱和脂肪酸比例的植物性饮食与降低碳水化合物比例的饮食来降低脂肪积累和炎症水平^[31-32]。通过适度有氧运动能减少肝脏甘油三酯、降低天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶水平,改善身体机能促进全身代谢^[33]。在病因管理方面,针对不同病因采取特异性治疗措施,如药物性脂肪性肝病需停用可疑药物;合并代谢综合征患者需综合管理血压、血糖和血脂;患者体内铁代谢异常者可通过阻断肝细胞外囊泡分泌或使其消耗增加以恢复肝脏铁稳态,缓解肝脂肪变性和纤维化程度。对于同时患有 MASLD 和肥胖症的患者,减重手术也是一种治疗方式。此外肝移植是重症 MASH 进展至终末期的有效治疗方法。

在药物治疗方面,尽管已有获批的 MASH 治疗药物,但选择范围有限^[3]。甲状腺素 β 受体(thyroid hormone receptor-beta, THR- β)激动剂是目前 MASH 治疗研究的热点,它通过选择性激活 THR- β 调节代谢功能,从而降低肝内甘油三酯水平。2024 年由美国 FDA 批准上市的瑞美替罗,是第一个口服小分子肝导向的选择性 THR- β 激动剂,也是全球首款 MASH 治疗药物。MAESTRO-MASH 试验(MASH 多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验)显示:用 80 和 100 mg 剂量瑞美替罗治疗 12 个月后,对 F2 或 F3 期肝纤维化的 MASH 患者分别有 25.9% 和 29.9% 的患者实现 MASH 缓解(相应安慰剂组为 9.7%);而在肝纤维化改善方面,分别有 24.2% 和 25.9% 的患者肝纤维化改善至少一个阶段(相应安慰剂组为 14.2%)^[34]。

2025 年美国 FDA 批准司美格鲁肽用于治疗中度至重度肝纤维化 MASH 成人患者,是首个用于 MASH 适应症的胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂。临床研究显示,司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次,治疗 72 周,62.9% 患者 MASH 缓解且肝纤维化无恶化(安慰剂组为 34.1%),36.8% 患者肝纤维化改善且脂肪性肝炎未加重(安慰剂组为 22.4%)^[35]。此外,全球处于研发阶段的 MASH 候选药物主要分为 4 个类别:靶向肝-肠轴、改善代谢、抗炎和抗纤维化,但目前获批且明确对证的只有瑞美替罗和司美格鲁肽。

3 代谢相关脂肪性肝病干预靶点及候选药物

无论是生活方式干预,还是现有药物治疗,仍不足以改善 MASLD/MASH 晚期阶段及预防并发症发生。由于 MASLD/MASH 影响因素多且发病机制复杂,单一靶点药物难以覆盖多维度复杂病理特征。因此,迫切需要研发具有新机制和新靶点的药物。目前提出了不同机制的潜在靶点,涉及代谢调控、炎症/免疫、氧化应激、肝-肠轴及信号通路等。

3.1 核受体

在 MASLD 发生发展中扮演着“代谢总开关”核心角色,调控与脂代谢、葡萄糖代谢和炎症相关的基因表达。

3.1.1 PPAR

PPAR 是核激素受体超家族的脂肪酸激活转录因子,参与葡萄糖稳态、脂代谢及炎症等代谢途径^[36]。PPAR 有 α 、 β 和 γ 3 种亚型, α 亚型主要存在于肝脏并控制脂代谢和能量平衡,还可降低脂质和血浆甘油三酯水平^[37]。PPAR- β 不仅参与脂肪酸氧化,还参与伤口愈合、角质形成细胞分化和脂肪生成。PPAR- γ 在脂肪组织中高度表达,参与脂肪细胞分化、脂质储存、线粒体解偶联蛋白表达、胰岛素稳定等多种调控^[38]。PPAR- γ 激动剂具有抗炎免疫调节功能,并影响细胞周期调节和胰岛素敏感性^[39-40]。研究显示 1,25-二羟基维生素 D3 通过维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)-PPAR- γ 信号通路抑制 M1 型巨噬细胞极化,从而减少肝细胞中脂质积累,改善 MASLD 脂肪变性,在 MASLD 治疗中具有潜在意义^[41]。

拉尼兰诺(Lanifibranor)作为一种口服泛 PPAR 激动剂,目前在进行 III 期 NASH 临床研究,而在 II b 期 NASH 研究中,拉尼兰诺 1 200 和 800 mg 组分别有 49% 和 39% 的患者实现 MASH 缓解且纤维化无恶化(安慰剂组为 22%),同时 48% 和 34% 患者纤维化至少改善 1 个阶段且 MASH 无恶化(安慰剂组为 29%)^[42]。沙罗格列扎(Saroglitazar)是一种新型双重 PPAR α/γ 激动剂,主要为 PPAR- α 激动剂,同时具有中等 PPAR- γ 激动剂活性。对 10 项随机对照临床试验的 Meta 分析显示,沙罗格列扎 4 mg 辅助治疗可显著降低肝酶水平和肝硬度,并改善 MAFLD 或 MASH 患者的代谢指标(血清葡萄糖和血脂谱),该药已在印度用于非肝硬化 MASH 治疗^[43]。此外,PPAR- γ 激动剂吡格列酮(pioglitazone)对 MASH 有效,但其使用受限于 PPAR- γ 驱动的不良反应。PXL065 作为吡格列酮的氙稳定

对映异构体,对 MASH 的疗效与吡格列酮相似,但减少了 PPAR- γ 产生的副作用,且 II 期临床试验中 7.5 mg PXL065 改善 40% MASH 患者的肝纤维化至少一个阶段(安慰剂组为 17%)^[44]。

3.1.2 法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)

FXR 是一种胆汁酸激活的核转录因子,在肝脏表达水平较高。FXR 除了控制胆汁酸合成,还影响脂质、葡萄糖代谢和炎症反应,也在肝脏及肠道运输和循环中发挥关键作用^[45]。FXR 激动剂可分为胆汁酸衍生的 FXR 激动剂、非胆汁酸衍生的类固醇 FXR 激动剂、非甾体 FXR 激动剂和其他 FXR 激动剂。INT-787 是一种新型胆汁酸 FXR 激动剂,可减少炎症和纤维化标志物、调节胆汁酸/脂质代谢及改善肝功能^[46]。非胆汁酸衍生的类固醇 FXR 激动剂如非沙胺(fexaramine)和卓匹非索(Tropifexor),非沙胺可促进脂肪褐变、棕色脂肪产热和降低炎症反应^[47];卓匹非索在一项针对 MASH 患者的随机多中心、双盲、安慰剂对照的 II a/b 期临床试验中,可持续显著降低患者肝脏脂肪含量和谷丙转氨酶水平,但观察到剂量依赖性瘙痒^[48]。非甾体 FXR 激动剂如西乐福(cilofexor)(GS-9674)在针对 MASH 患者的 24 周双盲、安慰剂对照研究中,可显著减少患者肝脏脂肪含量、改善脂肪变性和肝纤维化程度^[49-51]。

3.1.3 THR

甲状腺激素在肝脏中促进脂质输出和氧化以及 DNL,控制肝脏胰岛素敏感性,抑制肝糖异生;正向调节肝脏中 FAT/CD36 和 FABP 的表达,促进游离脂肪酸流入肝细胞,同时调节细胞内脂肪酸生成,调控其进入线粒体和参与 β 氧化^[52-53]。甲状腺激素还可通过调节其他转录因子如 SREBP1c、肝脏 X 受体、ChREBP 和 PPAR- γ 表达^[54]。THR 包括 THR- α 和 THR- β 2 种亚型,THR- β 主要分布于肝脏,在脂质代谢过程中起关键作用,可通过降低低密度脂蛋白的表达促进胆固醇代谢、调控脂肪酸氧化和肝糖异生^[55]。瑞美替罗作为选择性 THR- β 激动剂已被美国 FDA 批准用于 MASH 治疗,可刺激脂质代谢、减少脂质积累和肝纤维化,成为治疗 MASH 的关键选择^[56-57]。另一款 THR- β 激动剂 HSK31679(瑞美替罗衍生物)可通过干扰单葡萄糖基化过程来调节肠道脂质代谢以改善脂肪变性,而葡萄糖神经酰胺合成酶可能是 HSK31679 治疗的预测标志物或潜在靶点^[58]。

3.2 脂肪代谢关键酶

脂肪代谢相关的酶在维持肝脏脂质稳态中发挥着核心作用,其功能失衡是 MASLD 发生和发展

的关键环节。在生理状态下,乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coa carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)等共同促进肝脏的 DNL,而 AMP-活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)则主导脂肪酸氧化分解,两者处于动态平衡。在病理状态下,转录因子 SREBP1c 被激活,显著上调 ACC、FASN 及硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)等合成酶表达;二酰基甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT)加速甘油三酯的最终组装;同时脂肪酸 β -氧化过程受到抑制,这种代谢失衡导致肝脏脂质大量堆积,过量的脂质引发氧化应激和内质网应激,进而激活炎症通路并促进肝星状细胞活化,推动疾病从单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎和肝纤维化进展。鉴于这些关键酶的核心地位,已成为抗 MASLD/MASH 药物研发的潜在靶点。

3.2.1 SCD

SCD1 是肝脏脂肪生成和线粒体脂质氧化中的限速酶,催化脂肪酸转化为 MUFA 形成甘油三酯和胆固醇酯^[59]。SCD1 通过特异性方式改变甘油三酯组成、减少脂肪酸再酯化,以及调节脂肪分解和甘油异生的标志物,对白色脂肪组织脂质处理具有广泛影响^[60]。阿兰莫醇(aramchol)是一种 SCD1 部分抑制剂,可改善啮齿动物脂肪性肝炎和纤维化并减少脂肪变性,而且在一项针对 MASH 患者的随机、双盲、安慰剂对照的 II b 临床试验中,显示阿兰莫醇 400 和 600 mg 改善了患者的脂肪性肝炎和纤维化,目前处于 III 期临床阶段^[61-62]。A939572 是另一种选择性 SCD1 抑制剂,它能特异性抑制 SCD1 酶活性并抑制从脂肪酸到 MUFA 的去饱和反应,还可改善依赖肠道 SCD1 的肥胖和脂肪变性^[63]。E6646 是一种新型 SCD1 抑制剂,可通过 SCD1-ATF3 信号通路显著抑制脂肪生成分化和肝脏脂肪形成;而且还能显著降低高脂饮食小鼠的肝脂肪变性、肝脂滴积累和胰岛素抵抗^[64]。

3.2.2 ACC

DNL 的限速步骤是乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A,丙二酰辅酶 A 由 ACC 催化^[60]。ACC 有 2 种亚型:ACC1 和 ACC2,它们协调肝脏中脂肪酸的合成和氧化,通过平衡巨噬细胞在免疫系统代谢调节中发挥关键作用^[65]。研究表明,ACC 抑制剂可改变活化的星状细胞的新陈代谢,减少原发性造血干细胞的激活和改善肝纤维化^[66]。在人脂肪肝模型和患

者中通过抑制 ACC1 和 ACC2,脂肪变性程度均得到改善^[67]。除减少肝细胞中脂质堆积外,ACC 抑制还直接损害肝星状细胞的促纤维化活性^[66]。ND-654 是一种新型的肝脏特异性 ACC 抑制剂,通过模拟 ACC 磷酸化作用,抑制肝脏 DNL 和 HCC 的发展^[68]。脯氨酰顺反异构酶 1(prolyl isomerase NIMA-interacting 1, Pin1)是一种脯氨酰异构酶,可通过直接与 ACC1 相互作用,抑制 ACC1 磷酸化水平,从而抑制 AMPK/ACC1 信号通路激活,促进 MASLD 发展,提示 Pin1 可能是 MASLD 的靶点^[69]。Clesacostat 也是一种 ACC 抑制剂,2022 年曾获美国 FDA 快速通道资格,用于治疗伴肝纤维化的 MASH 患者,其临床 II 期试验结果显示:63% ~ 66% 患者实现了 MASH 消退且纤维化未恶化^[70]。由于 Clesacostat 单独使用引起血清甘油三酯升高,而与 DGAT2 抑制剂联用不仅明显改善肝脏脂肪积累,还减少了 ACC 抑制剂单独使用出现的甘油三酯紊乱^[71]。但目前辉瑞公司已终止了 Clesacostat 与 Evrogastat 联用的临床研究。

3.2.3 FASN

FASN 是 DNL 途径中的一种酶,它将膳食糖乙酰辅酶 A 和丙二酰辅酶 A 的代谢物转化为一种脂肪酸——棕榈酸^[72]。当 FASN 催化生成的棕榈酸过量时会加速 MASLD 进程:棕榈酸酯是合成促炎和促纤维化脂质毒素的底物,过度的积累会诱发内质网应激、产生大量活性氧、促进胰岛素抵抗等脂毒性反应,这是 MASLD 向 MASH 转变的关键因素^[73]。此外,棕榈酸能直接激活肝细胞和肝内巨噬细胞的 NLRP3 炎性小体,推动肝脏炎症反应和纤维化进程^[74-75]。FASN 抑制剂 TVB-2640 在针对 MASH 患者的 II a 临床试验中,TVB-2640 25 和 50 mg 显著降低了患者纤维化程度和脂肪积累^[76]。研究显示,肝脏 FASN 缺乏改善了黑皮质素 4 受体(melanocortin 4 receptor knockout mouse, Mc4r)基因敲除小鼠的 MASLD 和 T2DM,但并未改善高脂饮食喂养小鼠的 MASLD 和 T2DM,推测抑制肝脏 FASN 是 MASLD 和 T2DM 的潜在治疗策略,根据肥胖病因不同对 MASLD 和 T2DM 可能有不同的影响^[77]。此外,FASN 抑制剂对 STING 通路具有显著抑制作用,可减轻败血症引起的肝损伤小鼠的炎症和脂质积累^[78]。

3.2.4 DGAT

甘油三酯作为储存代谢能量的主要来源,在细胞中发挥能量储存、平衡脂质代谢稳态、物理保护等重要作用。作为甘油三酯合成的关键催化剂,

DGAT 将脂肪酰基酯化到二酰甘油以形成甘油三酯^[79]。人类存在 2 种 DGAT 亚型: DGAT1 和 DGAT2。DGAT1 在防止脂毒性、饥饿诱导的自噬、保护线粒体等方面发挥重要作用, 抑制 DGAT1 会破坏脂质稳态, 导致过量的脂肪酸进入线粒体进行氧化, 从而产生高水平的活性氧、线粒体损伤、细胞色素 c 释放和细胞凋亡^[80-81]。相对于 DGAT1 重点参与小肠和脂肪组织中脂肪酸的重新包装, DGAT2 表达更具有肝脏特异性^[82]。DGAT2 不仅负责甘油三酯的内源性合成, 还可使用外源性脂肪酸合成甘油三酯^[79]。DGAT1 缺失会加剧铁消耗从而降低细胞活性并损害溶酶体稳态, 而 DGAT2 缺失能减少甘油三酯合成和 DNL, 从而降低脂肪积累^[82-83]。DGAT1 可与缺氧诱导型脂滴相关蛋白相互作用并增加 DGAT 活性, 促进甘油三酯合成与储存^[84]。研究显示, 无论是敲除 DGAT2 或使用 DGAT2 抑制剂都增加了内质网的磷脂酰乙醇胺含量, 从而阻止 SREBP1c 裂解, 最终减少脂肪酸和甘油三酯合成, 为 DGAT2 抑制剂治疗脂肪性肝病提供了新机制^[85]。近年报道, DGAT1 和 DGAT2 抑制剂联合治疗可有效减轻肝细胞损伤和脂肪堆积, 并阻碍肝星状细胞的促纤维生成途径^[82]。DGAT2 抑制剂 Ervogastat 可通过阻断甘油三酯的组装与储存减少肝脏脂肪堆积并减轻炎症^[86]。在针对 F2-F3 期纤维化 MASH 患者的 II 期临床试验中, 单独使用 DGAT2 抑制剂 Ervogastat 未达到主要终点, 联合 ACC 抑制剂 Clesacostat 后 2 个剂量 (150 mg Ervogastat + 5 mg Clesacostat, 300 mg Ervogastat + 10 mg Clesacostat) 均达到了主要终点, 改善了纤维化程度, ACC 抑制剂导致的循环甘油三酯增加可通过 DGAT2 抑制剂的联合使用下调^[70]。另外, Ervogastat 的机制与已批准上市的 THR- β 激动剂 Resmetirom 互补, 故 Ervogastat 与 Resmetirom 联合应用可能是 Ervogastat 临床应用的方向。

3.3 GLP-1 受体

过量的葡萄糖会刺激肝脏的 DNL, 而脂肪酸也可通过糖异生途径转化为葡萄糖^[87]。当发生胰岛素抵抗时, 胰岛素无法有效促进肝脏摄取葡萄糖, 导致从游离脂肪酸到甘油三酯的过量积累进而发展为 MASLD, 而 MASLD 发展又会恶化胰岛素抵抗^[88]。GLP-1 能通过抑制食欲和延缓胃排空作用, 有效减少食物摄入从而显著减轻体重, 故 GLP-1 受体激动剂也成为突破性减重药物^[89]。GLP-1 通过减轻体重、改善胰岛素抵抗这两个核心环节从根本上减少肝脏内脂肪积累和炎症发生。艾塞那肽

(exenatide) 是最早的 GLP-1 受体激动剂, 在口服葡萄糖刺激下可直接增加肝细胞对葡萄糖的摄取, 通过刺激 β 氧化下调与脂肪生成相关基因表达从而改善 MASLD。研究显示艾塞那肽通过调节 Wnt/ β -连环蛋白信号通路 (Wnt/ β -catenin signaling pathway, Wnt/ β -catenin), 特异性降低 FABP1 和肝细胞核因子 3α 表达, 从而减少脂肪变性 HepG2 细胞模型中的脂质积聚^[90]。GLP-1 受体激动剂度拉鲁肽 (dulaglutide) 针对 MASLD 合并 T2DM 患者的临床试验结果显示, 每周 1 次 0.75 mg 剂量治疗 12 周后, 患者体重、糖化血红蛋白 A1c 和转氨酶活性均显著下降, 且患者总体脂肪量和肝硬度测量值也有所下降^[91]。而 GLP-1 受体激动剂司美格鲁肽通过 miR-5120 通路缓解肝脂肪变性, 目前已上市批准用于 F2-F3 期肝纤维化 MASH 成人患者治疗^[92]。进一步研究显示, 司美格鲁肽可通过下调 ADAMTS 样蛋白 2 (ADAMTS-like protein 2, ADAMTS2) 和氨基酰化酶 1 (aminoacylase 1, ACY1) 蛋白表达、上调抗凝血酶 III (antithrombin III, SERPINC1) 和载脂蛋白 F (apolipoprotein F, APOF) 蛋白表达, 以及下调纤维化相关基因表达, 从而调节脂质代谢、炎症和纤维化通路, 实现独立于减重而直接改善 MASH 及其纤维化^[93]。GLP-1 类似物利拉鲁肽 (li-raglutide) 可通过激活转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 调控的自噬-溶酶体通路来缓解肝脂肪变性, 从而在 MASLD 模型中促进自噬性脂质降解^[94]。

Efinopegdutide (MK-6024) 是一种 GLP-1 受体/胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR) 双重激动剂, 已获得美国 FDA 授予的快速通道资格用于治疗 MASH 患者。现有 II a 期临床试验数据 (Efinopegdutide 10 mg/周与司美格鲁肽 1 mg/周比较, 连续治疗 24 周) 显示: Efinopegdutide (72.7%) 在降低肝脏脂肪含量方面优于司美格鲁肽 (42.3%), 且安全性相当, 目前仍处于 II b 临床试验阶段^[95]。索非度肽 (survodutide) 是另一种 GLP-1 受体/GCGR 双重激动剂, 针对 MASH 适应症的 II 期临床试验结果显示, 与安慰剂 (18.2%) 相比, 83.0% 的 MASH 成人患者接受 Survodutide 治疗后实现了 MASH 显著改善^[96]。该药目前处于 III 期临床阶段, 已获中国、美国和欧盟突破性疗法或优先药物资格认定。替尔泊肽 (tirzepatide) 是一种 GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 双重受体激动剂, 在针对 MASH 合并 F2/F3 期肝纤维化

患者的随机 II 期临床试验中,接受每周 1 次皮下注射替尔泊肽(5、10 和 15 mg)治疗 52 周,MASH 及纤维化显著改善,尤其适用于合并肥胖或 D2M 的 MASH 患者,目前处于 III 期临床阶段^[97]。

3.4 其他干预靶点

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)类似物 Efimosfermin alfa(BOS-580)在一项随机双盲、安慰剂对照临床试验中,针对 MASH 伴 F2-F3 期纤维化患者,每月注射 1 次可显著改善肝脂肪变性和纤维化,有望作为长效制剂成为 MASH 治疗的潜在方案^[98-99]。Efruxifermin (AKR-001)作为另一种长效 FGF21 类似物,用于治疗 MASH 及其相关肝纤维化和肝硬化,半衰期 3 ~ 4 d,支持每周 1 次皮下注射,在患有 F2 或 F3 纤维化的 MASH 患者中,经过 24 周治疗改善了肝纤维化并缓解了 MASH,是首个在随机对照试验中显示可逆转 MASH 引起肝硬化的药物;已获美国 FDA 授予的针对 MASH 适应症的快速通道资格和突破性疗法认定,目前处于 III 期临床试验阶段^[100]。Pegozafermin (BIO89-100)也是一种长效 FGF21 类似物,用于治疗 MASH 尤其是伴有中重度肝纤维化(F2/F3 期)及代偿期肝硬化(F4 期)患者。针对 MASH 适应症的 II b 临床试验数据显示:27% 患者肝纤维化显著改善,而安慰剂组为 7%。Pegozafermin 已获美国 FDA 授予的突破性疗法认定和欧盟授予的优先药物资格,目前仍处于 III 期临床试验阶段^[101]。

HSD17B13 在肝脏脂质代谢中起关键作用,其异常表达会促使 MASLD 发展,而且 HSD17B13 在 MAFLD 患者肝脏中表达上调,被认为是一个很有前景的靶点。目前,针对 HSD17B13 靶点开发的药物主要集中于 siRNA 疗法,但小分子 HSD17B13 抑制剂如 BI-3231 等也展示了抗 MASLD/MASH 的潜力^[102-103]。白三烯受体拮抗剂孟鲁司特(montelukast)在一项随机双盲、安慰剂对照临床试验中,被证实能显著降低 MASH 患者转氨酶活性和肝硬度,并显著改善患者相关代谢参数和肝纤维化标志物水平,提示孟鲁司特可能代表一种治疗 MASH 的新策略^[104]。

泛磷酸二酯酶(pan-phosphodiesterase, pan-PDE)作为 MASH 治疗靶点,其核心机制是通过同时抑制多种 PDE 亚型,提高细胞内 cAMP 和(或) cGMP 水平,从而协同调控炎症与纤维化通路。pan-PDE 抑制剂可同时抑制 PDE2、PDE1A、PDE4B、PDE5A 等多个亚型,分别影响不同信号通

路,产生抗炎、抗纤维化和改善代谢等多种功能,如 pan-PDE 抑制剂 ZSP1601 在 II 期临床试验中改善了 MAFLD 患者的肝功能、肝脂肪含量和纤维化^[105]。A3 腺苷受体(adenosine A3 receptor, A3AR)是 MASH 的潜在靶点,其机制主要涉及抗炎与免疫调节,可下调核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,诱导炎症细胞凋亡和减轻肝脏炎症。如选择性 A3AR 激动剂 Namodenoson 在 II 期临床试验中达到主要终点,可剂量依赖性降低丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶水平,并改善肝脏炎症、降低脂肪含量和肝硬度^[106]。AMPK 被认为是 MASH 的潜在靶点,AMPK 激活剂 HTD1801(小檗碱熊去氧胆酸盐)通过激活 AMPK 和抑制 NLRP3 炎症小体,改善脂质代谢和胰岛素抵抗并抑制炎症反应。HTD1801 在针对 MASLD 合并 T2DM 患者的 II b 期临床试验中显著降低肝脏脂肪含量,多数患者达到了与 MASH 组织学特征改善相关的反应标准^[107]。此外,选择性糖皮质激素受体调节剂是一类正在探索的 MASH 治疗新策略,如处于 II b 临床试验阶段的 Miricorilant 可快速降低肝脏脂肪含量^[108]。

4 代谢相关脂肪性肝病的细胞治疗药物

细胞治疗是指将正常或经基因改造的活体细胞(自体或异体)移植入患者体内,以修复、替代或再生受损组织/器官,或增强免疫细胞功能的治疗方法。主要包括免疫细胞治疗和干细胞治疗两种类型。2017 年美国 FDA 批准全球首款嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)细胞疗法,标志着真正进入细胞治疗时代。随着 CAR-T 细胞疗法在肿瘤免疫治疗中的成功,多种免疫细胞治疗技术得到了快速发展,并逐渐扩展到其他疾病治疗领域。除了免疫细胞疗法外,干细胞疗法为糖尿病、免疫系统、神经系统以及肝脏等疾病治疗开辟了新的途径。2021 年《干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识》系统总结了其临床应用路径,指出干细胞可用于病毒性、酒精性及代谢相关脂肪性肝病等多种病因所致肝硬化治疗,常用类型包括自体骨髓干细胞、自体外周血干细胞、脐带血干细胞及间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)等^[109]。MSCs 是一类具有多向分化潜能的干细胞,具有向肝细胞、神经细胞等分化的能力,可分泌可溶性细胞因子、趋化因子和生长因子等促进组织再生和损伤修复,还具有免疫调节

作用。鉴于 MSCs 具有免疫调节与组织修复能力,且来源广泛、免疫原性低,涉及伦理问题少,在治疗 MASLD/MASH 方面具有很大潜力。

4.1 MSCs 治疗

MSCs 作为干细胞疗法中的常见细胞来源,在调节先天免疫和适应性免疫中起着关键作用。研究显示,脂肪组织来源的 MSCs (adipose-derived MSCs, AD-MSCs) 移植能改善肝功能和促进脂质代谢,有助于 MASLD 的逆转,从而发挥肝脏保护作用^[110]。脐带组织来源的 MSCs (umbilical cord-derived MSCs, UC-MSCs) 可改善 MASLD 并逆转 db/db 型糖尿病小鼠的代谢综合征,可能作为 MASLD 合并 T2DM 患者的潜在治疗手段^[111]。研究表明 UC-MSCs 可显著改善 T2DM 小鼠 MASLD,可能与调节肝组织中巨噬细胞表型和减轻肝慢性炎症相关^[112]。UC-MSCs 移植能有效减轻西方饮食诱导的小鼠肥胖、MASH 和纤维化,该作用部分是通过调节参与葡萄糖和脂质代谢的关键基因表达实现的^[113]。另有研究表明,UC-MSCs 通过诱导自噬可缓解 MASLD 的脂肪变性、炎症和纤维化,这一过程是通过 AMPK-mTOR-TFEB 信号通路介导的^[114]。骨髓 MSCs (bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs) 线粒体转移通过修复功能障碍的线粒体可缓解糖尿病合并 MASLD 小鼠的脂肪变性,对改善 MASLD 具有潜力^[115]。此外,缺乏自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, *Atg5*) 的 MSCs 可通过加速肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 分泌来改善 MASLD,提示 *Atg5* 基因修饰的 MSCs 可能是治疗 MASLD 的新选择^[116]。因此 MSCs 治疗 MASLD 值得深入研究。

MSCs 已被证实能保护肝脏免受脂肪性肝病的损害,但其确切机制尚不清楚。研究报道,月经血来源的子宫内膜干细胞 (menstrual blood-derived stem cells, MenSCs) 移植在高脂饮食诱导的 MASLD 小鼠模型中显著促进肝糖原储存并减少脂质堆积,进一步确定环指蛋白 186 (ring finger protein 186, Rnf186) 是参与 MenSCs 治疗 MASLD 的新型调控因子,Rnf186 通过 AMPK-mTOR 通路调节葡萄糖和脂质代谢,Rnf186 缺失显著抑制了高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗及肝脏葡萄糖和脂质代谢异常;重要的是 HGF 被确定为 MenSCs 分泌的关键因子,能降低肝脏中 Rnf186 表达;缺乏 HGF 的 MenSCs 在移植到 MASLD 小鼠后无法减轻葡萄糖和脂质的积累。该研究为 MenSCs 分泌的 HGF 通过下调 Rnf186 表达从而在 MASLD 中发挥保护作用

提供了初步证据,并提示 MenSCs 或 Rnf186 可能成为治疗 MASLD/MASH 的替代手段或靶点^[117]。此外,MSCs 可以通过归巢效应、直接分化为肝细胞样细胞、免疫调节和抗纤维化机制促进肝损伤的修复,而且临床上 MSCs 还可通过分泌外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 直接或间接促进肝损伤修复^[118]。

4.2 干细胞来源的 EVs 治疗

外泌体 (exosomes, EXOs) 是细胞 EVs 的一种,由脂质双层膜包裹,内含蛋白质、RNA、DNA 等生物活性分子,由细胞分泌到胞外环境,通过自分泌、旁分泌以及内分泌方式传递其分子信息,以维持细胞稳态、清除细胞碎片以及促进细胞间和器官间通信等重要功能^[119]。研究表明,AD-MSCs EXOs 能显著恢复自噬通量,并在 MASLD 早期抑制未折叠蛋白反应通路,有望抑制 MASLD 向更严重肝脏病理进展并增强肝功能^[120]。进一步研究揭示,AD-MSCs 外囊泡 (ADMSC-EVs) 通过传递抗纤维化的 miR-223-3p 并随后抑制 E2F1 来延缓 MASLD 进展,表明载有 miR-223-3p 的 ADMSC-EVs 可能成为 MASLD 潜在治疗选择^[121]。UC-MSCs EXOs 通过 miR-627-5p 抑制肥胖相关基因表达调节葡萄糖和脂质代谢,减轻肝损伤,从而延缓 MASLD 进程^[122]。UCMSC-EVs 可将 circ-Tulp4 运送到肝细胞,环状 RNA-Tubby 样蛋白 4 (circular RNA-Tubby-like protein, circ-Tulp4) 在肝细胞中抑制异质性核糖核蛋白 C/α/β-水解酶结构域包含蛋白 6 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C/α/β-hydrolase domain containing 6, HNRNPC/ABHD6) 轴,从而减少细胞焦亡并缓解 MASLD 合并糖尿病,为通过调节细胞焦亡靶向 MASLD 合并糖尿病治疗提供了新的途径^[123]。另据报道,MSC-EXOs 可通过 miR-24-3p 靶向 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein, Keap-1) 信号通路发挥肝脏保护作用^[124]。MSC-EXOs 通过下调 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路改善 MASLD 并抑制肝细胞焦亡,经糖尿病微环境预处理的 MSC-EXOs (pre-treated MSC-EXOs, pMSC-EXOs) 增强了这种作用,其部分原因是上调了过氧化物氧化还原酶 1 (peroxiredoxin-1, PRDX1),该结果支持 pMSC-EXOs 对 MASLD 的治疗^[125]。MSC-EXOs 与橄榄油联合显著改善肝脏脂质积累及肝脏炎症,提高脂肪酸氧化能力和抗氧化物储备以及降低氧化应激,并减少高脂血症相关标志基因表达,提示 MSC-EXOs 与橄榄油联合作用在应对高脂血症及 MASLD/MASH 方面具有潜力^[126]。

UCMSC-EXOs 能有效减少肝细胞中脂质沉积,并改善高脂饮食诱导的肝脂肪变性,其机制可能是通过钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 1 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase 1, CaMK1) 介导的脂质稳态调节来预防高脂饮食引起的 MASLD^[127]。MSC-EVs 主要积聚于肝脏,通过传递 miR-31-5p 可抑制肝巨噬细胞产生的血小板衍生生长因子 B 表达,从而阻碍 MASLD 进展并建立肝脏修复与神经血管改善之间的机制联系,提示 MSC-EVs 可通过肝-脑轴应对 T2DM 合并 MASLD 并发症^[128]。此外, MSC 条件培养基 (MSC-conditioned medium, MSC-CM) 被认为富含旁分泌因子,能修复组织并恢复受损器官的功能。研究表明,水凝胶包封的 MSC-CM 可改善高脂饮食诱导的部分肝切除的肝脂肪变性啮齿动物的肝再生, MSC-CM 代表了一种针对需要施行肝切除手术的 MASLD 患者的新型治疗方法^[129]。总之, MSC-EVs 在治疗 MASLD/MASH 方面显示出良好前景^[130]。

5 代谢相关脂肪性肝病的基因治疗药物

鉴于患者多种基因 (如 *HSD17B13*、*PNPLA3*、*TM6SF2*、*MBOAT7*、*GCKR* 等) 的变异及多态性被证实与 MASLD/MASH 的发生发展密切相关,故基因药物研发受到广泛关注并已取得重要进展。

HSD17B13 基因突变及其引起的功能缺失可抑制慢性肝病进展,因此抑制 *HSD17B13* 基因表达可能是治疗 MASH 的潜在方法。GSK4532990 (ARO-HSD) 是一种 siRNA,旨在选择性地沉默肝细胞中 *HSD17B13* mRNA 表达,从而模拟在 *HSD17B13* 功能缺失个体中观察到的肝保护效应。临床研究显示, GSK4532990 ≤ 200 mg 时耐受性良好,短期治疗 MASH 纤维化患者可降低肝脏 *HSD17B13* mRNA 和蛋白表达,同时伴随丙氨酸转氨酶水平下降。GSK4532990 作为首款靶向 *HSD17B13* 的 siRNA 药物,通过抑制 *HSD17B13* 表达,防止 MASLD 进展为 MASH 以及肝纤维化^[131]。

常见的遗传变异 (rs738409) 导致 *PNPLA3* 蛋白第 148 位异亮氨酸被甲硫氨酸取代,是肝脂肪变性、炎症、纤维化、肝硬化及肝脏相关死亡的决定因素。AZD2693 是一种针对 *PNPLA3* mRNA 的肝脏靶向反义寡核苷酸。在 I 期单次及多次递增剂量研究中, AZD2693 安全性和耐受性良好,可降低 MASH 纤维化患者肝脏 *PNPLA3* mRNA 和蛋白水平,并在 *PNPLA3* 148M 高危等位基因纯合携带者

中剂量依赖性降低肝脏脂肪含量^[132]。

此外, ION224 是一种针对 *DGAT2* 基因的肝脏靶向的反义寡核苷酸,可抑制新生脂质合成。在一项针对 MASH 的 II 期临床试验中, ION224 60、90 和 120 mg 剂量,每月 1 次皮下注射治疗 51 周后,显示免疫炎症小幅改善且纤维化程度停止恶化,提示 ION224 通过反义介导抑制 *DGAT2* 可能是一种有效的 MASH 治疗策略^[133] (表 1)。

6 结语与展望

MASLD/MASH 已成为一个重要的全球健康挑战,其特点是普遍流行、自然进展及发病机制复杂,与代谢综合征和肥胖密切相关。尽管 MASLD 最初表现为良性脂肪积聚,但它能进展为 MASH,进而发展为终末期肝病。MASLD/MASH 治疗包括生活方式调整及改善脂质代谢、增强胰岛素敏感性、平衡氧化和抗纤维化的药物。目前,全世界针对 MASLD/MASH 适应症只批准了 2 种药物:① 瑞美替罗:是由美国 Madrigal Pharmaceuticals 公司研发的一种选择性 THR-β 激动剂,美国 FDA 于 2024 年 3 月批准用于治疗伴有中度至晚期肝纤维化 (F2-F3 期) 的非肝硬化 MASH 成人患者;欧盟 EMA 已于 2025 年 8 月批准;中国尚无官方批准记录 (截至 2026 年 3 月)。② 司美格鲁肽:是由丹麦 Novo Nordisk 公司研发的一种 GLP-1 受体激动剂,美国 FDA 已于 2025 年 8 月批准用于伴中度至重度肝纤维化 (F2-F3 期) 的非肝硬化 MASH 成人患者的治疗;欧盟 EMA 于 2026 年 1 月 30 日建议有条件批准;中国 NMPA 于 2026 年 3 月 3 日已受理该申请并纳入优先评审通道。

此外, 2026 年 3 月海思科医药集团研发的 HSK31679 片正式被 NMPA 纳入《突破性治疗品种名单》,拟用于治疗 MASH 患者,作为国内首个纳入突破性疗法的 THR-β 激动剂, HSK31679 有望在后续审评中获得优先通道,若顺利获批将成为我国首个 MASH 治疗药物^[134]。同时,国内自主研发已批准用于 T2DM 治疗的 PPAR 全激动剂西格列他钠 (Chiglitazar) 正在拓展 MASH 肝纤维化适应症,目前其 II 期临床试结果显示:经 18 周治疗后, MASH 患者肝脂肪含量显著下降,肝纤维化相关指标呈改善趋势^[135]。除此之外,还有多种 MASH 候选药物在 II 或 III 期临床试验中显示出潜力,包括 PPAR 激动剂、GLP-1 受体激动剂、FGF21 类似物、THR-β 激动剂、FASN 抑制剂和 DGAT2 抑制剂等。另外,基

表 1 MASLD/MASH 治疗的批准药物及临床 II / III 期主要在研药物

药物类型	药物名称	机制/靶点	临床适应症	研发阶段	参考文献
化学治疗药物	Resmetirom	THR-β激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	批准上市	[3,34,56–57]
	HSK31679	THR-β激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[58,134]
	Semaglutide	GLP-1R 激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	批准上市	[35,92–93]
	Efinopegdutide	GLP-1 和 GCG 双受体激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[95]
	Survodutide	GLP-1 和 GCG 双受体激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[96]
	Tirzepatide	GLP-1/GIP 双受体激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[97]
	Efruxifermin	FGF21 类似物	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[100]
	Pegozafermin	FGF21 类似物	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[101]
	Efimosfermin alfa	FGF21 类似物	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[98–99]
	Saroglitazar	PPAR-α/γ 双受体激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床(印度已批准)	[43]
	Lanifibranor	泛 PPAR 受体激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[42]
	Aramchol	SCD1 抑制剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	III 期临床	[62]
	ZSP1601	pan-PDE 抑制剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[105]
	Namodenoson	A3AR 激动剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[106]
	HTD1801	AMPK 激活剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 合并 T2DM 患者	II b 期临床	[107]
	Miricorilant	选择性 GR 调节剂	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[108]
基因治疗药物	GSK4532990	HSD17B13 基因(siRNA)	伴有 F3-F4 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[131]
	AZD2693	PNPLA3 基因(ASO)	伴有 F2-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II b 期临床	[132]
	ION224	DGAT2 基因(ASO)	伴有 F1-F3 期肝纤维化的 MASH 成人患者	II 期临床	[133]

Resmetirom: 瑞美替罗;Semaglutide: 司美格鲁肽;Surdutide: 索弗度肽;Tirzepatide: 替尔泊肽;Efruxifermin: 依鲁西夫明;Saroglitazar: 沙罗格列扎;Lanifibranor: 拉尼兰诺;Aramchol: 阿兰莫醇;Namodenoson: 那莫迪松;HTD1801: 小檗碱熊去氧胆酸盐;THR-β: 甲状腺素β受体;FGF21: 成纤维细胞生长因子 21;GCG: 胰高血糖素;PPAR-α/γ: 过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ.

因治疗也是一种策略,PNPLA3和 HSD17B13基因疗法已处于 II b 期临床。

目前针对 MASLD/MASH 的治疗方案的选择和疗效依然有限,仍远未满足全部临床需求,尤其是针对不同疾病阶段、不同病理特征的个性化治疗仍待解决。MASLD/MASH 的发病机制非常复杂,涉及代谢紊乱、氧化应激、炎症及免疫反应等多重通路交织作用,虽然在“二次打击”基础上提出了“多重打击”、“肝-肠轴紊乱”等多种学说,但有关

MASLD/MASH 脂质积累及其演变的确切分子机制至今尚未明确。MASLD/MASH 固有的异质性及其复杂的发病机制阻碍了治疗干预措施的进展和临床转化,迫切需要研发具有新机制和多靶点的药物。有关 MASLD/MASH 的干预靶点,包括但不限于前面介绍过的关键靶点,大致可分为 3 大类:(1) 调控代谢相关靶点:① PPARs、FXR、SREBP-1c、ACC 等脂质代谢相关靶点;② GLP-1 受体、AMPK 等糖代谢相关靶点;(2) 炎症及免疫调节靶点:

① NLRP3 炎症小体;② CASP8 和 FADD 样凋亡调节因子、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 或 CCR2/CCR5 等免疫调控靶点;③ 转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、FGF 等细胞因子靶点;(3) 信号通路调控相关靶点:① 凋亡信号调节酶 1、TGF- β /SMAD 通路、TLR4/NF- κ B 通路等炎症与纤维化相关靶点;② TFEB、线粒体延伸因子等自噬与线粒体功能相关靶点;③ 核相关因子 2、PRDX1 等氧化应激调控靶点。此外,还包括钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 和二肽基肽酶 4 等靶点。

在这些靶点中,除了针对 THR- β 和 GLP-1 靶点已有批准上市的药物外,其它靶点的成药性还需要进一步临床验证。以 Efruxifermin、Pegozafermin 和 Efimosfermin alfa 为代表的长效 FGF21 类似物,展示了良好的临床前景,尤其是 Efruxifermin 作为首个在随机对照试验中显示可逆转 MASH 引起的肝硬化的药物而备受关注。而以司美格鲁肽为代表的 GLP-1 受体激动剂,其独立于减轻体重作用之外,而直接改善 MASH 及其纤维化的独特机制成为靶向 GLP-1 药物研发的焦点并取得了进展,如 GLP-1 受体/GCGR 双重激动剂 Efinopegdutide 在降低肝脏脂肪含量方面已优于司美格鲁肽。而替尔泊肽也有望成为首个兼具高 MASH 缓解率与肝纤维化改善证据的 GLP-1/GIP 双重激动剂。此外,利用靶点特性的互补性,阿兰莫醇与 Resmetirom 以及 Evogastat 与 Resmetirom 联用具有重要意义。

虽然提出了基于不同机制的各种潜在靶点,但有关针对 MASLD/MASH 适应证的新药研发,超百种在研药物在临床试验中折戟,说明针对 MASLD/MASH 这种多维复杂病理特征,单一靶点药物疗法往往难以实现全面覆盖,因此联合疗法或多靶点药物正日益被认可和重视。将 CCR2/CCR5 拮抗剂与 FGF21 类似物联用能协同改善 MASH 及纤维化,提示了多靶点联用疗法的潜在益处^[136]。在一项针对 MASLD 合并 T2DM 患者的随机临床试验中,选择性 SGLT2 抑制剂 Tofogliflozin 和选择性 PPAR- γ 激动剂 Pioglitazone 联合治疗与单药治疗组相比,糖化血红蛋白和甘油三酯水平降低,高密度脂蛋白胆固醇、脂联素和酮体水平均升高,同时还能减少体重^[137]。随机双盲、对照临床试验研究显示,SGLT2 抑制剂 Ertugliflozin 和 PPAR- γ 激动剂 Pioglitazone 分别与维生素 E 联用治疗 MASLD 合并 T2DM 患者,比单药治疗更好改善 MASLD^[138-139]。

同时,药物联用还可缓解单药治疗可能带来的不良反应,如与选择性 PPAR α 激动剂 Fenofibrate 联用,可减轻非甾体类 FXR 激动剂 Cilofexor 或 ACC 抑制剂 Firsocostat 引发的甘油三酯升高^[140]。此外,研发针对 MASLD/MASH 的双靶点或多靶点药物是解决其多重病理机制的新途径。双重 FXR/HSD17B13 调节剂 (FXR 激动剂-HSD17B13 抑制剂) 在多种 MASH 模型中表现出显著活性和安全性,值得作为一种新型抗 MASH 药物深入研究^[141]。GLP-1/GCG/GIP 三重长效激动剂 Efocipegrutide (HM15211),针对 MASH 适应症在临床前及 I 期临床研究中显示显著疗效,目前处于 II 期临床阶段^[142]。总之,不同靶点药物的联合应用或开发多靶点药物在管理 MASLD/MASH 方面具有重要临床意义,可能是今后 MASLD/MASH 临床治疗或新药研发的方向。

面对 MASLD/MASH 多维交织的复杂病理机制和异质性特征,现有药物治疗方案无论是单靶点药物治疗还是不同靶点药物联合疗法,往往仍不足以改善 MASLD 晚期纤维化等病症以及预防重要并发症发生。大型基于全球活检的 MASLD 队列研究表明:晚期肝纤维化的患病率很高,并且与 T2DM 密切相关,是 MASLD 临床结局和死亡率的主要独立预测因素^[143]。细胞治疗作为一种具有组织修复与免疫调节双重作用的新兴治疗方法,近年来在 MASLD/MASH 等肝病治疗研究中备受关注。MSCs 不仅具有免疫调节、抗炎特性和促进组织再生等功能,而且具有良好的生物相容性、极低的免疫原性和自我更新能力,使其成为 MASLD/MASH 治疗的潜在选择^[144]。MSCs 及其衍生的外囊泡在体外可防止诱导的肝细胞死亡,能减轻动物疾病模型的 MASH 症状,其不仅直接与肝细胞相互作用,还可作用于其他肝脏细胞(包括库普弗细胞和从血流中招募的巨噬细胞等)^[145]。MSCs 通过靶向多种分子通路(包括糖脂代谢、炎症、氧化应激、内质网应激和纤维化等)展示了减缓 MASLD/MASH 进展的潜力。

近年研究显示, MSCs 在改善肝功能和降低 MASLD 疾病严重程度方面具有显著疗效^[146]。为了提升 MSCs 治疗 MASLD 效果,研究表明通过体外预处理(物理或化学手段)或对 MSCs 进行基因改造,可提高 MSCs 功能^[147]。虽然 MSCs 可分化为各种细胞类型并释放支持组织修复和再生的因子,对促进肝脏再生和损伤修复至关重要,且 MSCs 及其 EXOs 在 MASLD 治疗中具有很大潜力^[148],但仍需探索和改进治疗策略以解决现有的局限性和不确

定性。具体包括:①针对不同来源 MSCs 的疗效进行全面比较分析,阐明其作用机制尤其是与免疫细胞的互作机制;②加强 MSCs 分离和扩增程序的标准化,以确保疗效的一致性和可靠性;③选择具有明确临床表型的患者,科学设计临床试验以确认其疗效和安全性。总之,截至 2026 年 3 月,尚无直接针对 MASLD/ MASH 适应症的细胞治疗药物进入新药临床试验阶段或获批上市。MSCs 的异质性、长期安全性以及临床治疗方案的优化仍是重大挑战,针对 MASLD 的 MSCs 疗法还需更多的基础研究和临床验证。因此,继续深入研究 MSCs 及其外囊泡的作用机制并优化 MSCs 的临床治疗方案,以改善 MASLD 及相关肝脏疾病的治疗十分必要。

综上所述, MASLD/MASH 作为全球性严重公共健康问题,目前批准的明确针对该适应症的特异性药物及治疗方案的选择非常有限,远未满足临床需求。鉴于其复杂的病理机制和异质性特征,单一靶点药物难以实现全面覆盖,故不同靶点药物联合应用和多靶点药物的深入研发至关重要。同时, MSCs 及其衍生的 EXOs 作为 MASLD/MASH 的新型治疗手段或临床治疗补充展示了良好应用前景,但仍需更多的机制研究和临床疗效验证。

作者贡献:张文婕负责初稿写作;袁利利和汪旻负责文献整理;伍义行负责构思设计、论文修改和基金支持。

利益冲突:所有作者声明本文无任何利益冲突。

参考文献:

- [1] EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3): 492-542.
- [2] 范建高, 杨荣. 全球非酒精性脂肪性肝病的流行趋势与疾病负担[J]. *中华消化杂志(Chinese Journal of Digestion)*, 2023, 43(4): 248-252.
- [3] Sookoian S, Pirola CJ. Resmetirom for treatment of MASH[J]. *Cell*, 2024, 187(12): 2897-2897.
- [4] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55(7): 434-438.
- [5] Wong VWS, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 70-85.
- [6] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [7] Kakiyama G, Rodriguez-Agudo D, Pandak WM. Mitochondrial cholesterol metabolites in a bile acid synthetic pathway drive nonalcoholic fatty liver disease: a revised "two-hit" hypothesis[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(10): 1434 (2023-05-20) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.3390/cells12101434>.
- [8] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [9] Yuan J, Chen C, Cui J, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae*[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 30(4): 675-688. e7 (2019-09-19) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.018>.
- [10] Bhattacharya I, Maity DK, Kumar A, et al. Beyond obesity: lean metabolic dysfunction-associated steatohepatitis from unveiling molecular pathogenesis to therapeutic advancement[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(10): 13647-13665.
- [11] Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Abe H, et al. Polygenic risk score for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis: A narrative review[J / OL]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 5164 (2025-05-28) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms26115164>.
- [12] Chen H, Wang Z, Wang Y, et al. Helicobacter pylori infection aggravates hepatic steatosis by lactylation-driven WTAP-mediated m6A modification[J/OL]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2599543 (2025-12-12) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2599543>.
- [13] De Vos WM, Tilg H, Van HM, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [14] S lavekar A, V raje D, Manohar T, et al. Role of probiotics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *Euroasian J Hepato-gastroenterol*, 2017, 7(2): 130-137.
- [15] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5): 1836-1846.
- [16] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty

- liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1343-1351.
- [17] Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, *et al*. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 952-960.
- [18] Mashek DG. Hepatic fatty acid trafficking: multiple forks in the road[J]. *Adv Nutr*, 2013, 4(6): 697-710.
- [19] Pohl J, Ring A, Hermann T, *et al*. Role of FATP in parenchymal cell fatty acid uptake[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1686(1/2): 1-6.
- [20] Falcon A, Doege H, Fluitt A, *et al*. FATP2 is a hepatic fatty acid transporter and peroxisomal very long-chain acyl-CoA synthetase[J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(3): E384-E393 (2010-06-08) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530735/>. DOI: 10.1152/ajpendo.00226.2010.
- [21] Enooku K, Tsutsumi T, Kondo M, *et al*. Hepatic FATP5 expression is associated with histological progression and loss of hepatic fat in NAFLD patients[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 227-243.
- [22] Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior[J/OL]. *Sci Signal*, 2009, 2(72): re3 (2010-05-26) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2811062/>.
- [23] Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, *et al*. Gene expression in human NAFLD[J/OL]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(5): G1281-G1287 (2008-05-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00074.2008>.
- [24] Miquilena-Colina ME, Lima-Cabello E, Sánchez-Campos S, *et al*. Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C[J]. *Gut*, 2011, 60(10): 1394-1402.
- [25] Takeda M, Sakaguchi T, Hiraide T, *et al*. Role of caveolin-1 in hepatocellular carcinoma arising from non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2401-2411.
- [26] Han M, Piorońska W, Wang S, *et al*. Hepatocyte caveolin-1 modulates metabolic gene profiles and functions in non-alcoholic fatty liver disease[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 104 (2020-02-06) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7005160/>. DOI: 10.1038/s41419-020-2295-5.
- [27] Batchuluun B, Pinkosky SL, Steinberg GR. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 283-305.
- [28] Esler WP, Cohen DE. Pharmacologic inhibition of lipogenesis for the treatment of NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2): 362-377.
- [29] Orekondy N, Lee D, Malik R. PRO: should patients with nonalcoholic steatohepatitis fibrosis undergo bariatric surgery as primary treatment? [J]. *Clin Liver Dis* (Hoboken), 2022, 20(1): 5-8.
- [30] Wong VWS, Wong GLH, Chan RSM, *et al*. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1349-1356.
- [31] Hassani zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(6): 1470-1478.
- [32] Watanabe M, Tozzi R, Risi RNA, *et al*. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of the literature[J/OL]. *Obesity Reviews*, 2020, 21(8): e13024 (2020-03-24) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207237/>. DOI: 10.1111/obr.13024.
- [33] Liu YJ, Xie W, Li J, *et al*. Effects of aerobic exercise on metabolic indicators and physical performance in adult NAFLD patients: a systematic review and network meta-analysis[J/OL]. *Medicine* (Baltimore), 2023, 102(14): e33147.
- [34] Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, *et al*. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6): 497-509.
- [35] Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, *et al*. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(21): 2089-2099.
- [36] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, *et al*. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J/OL]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338 (2021-01-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>.
- [37] Qiu YY, Zhang J, Zeng FY, *et al*. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2023, 192: 106786 (2023-06-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106786>.
- [38] Takada I, Makishima M. Peroxisome proliferator-

- activated receptor agonists and antagonists: a patent review (2014-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(1): 1-13.
- [39] Wang FY, Liu Y, Bi ZY. Pioglitazone inhibits growth of human retinoblastoma cells via regulation of NF- κ B inflammation signals[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(1): 94-99.
- [40] Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPAR γ [J]. *Cell*, 2005, 123(6): 993-999.
- [41] Zhang JW. Role of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in alleviating hepatic steatosis: targeting M1 macrophage polarization in non-alcoholic fatty liver disease [J/OL]. *World J Gastrointest Oncol*, 2025, 17(3): 102424 (2025-03-15) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40092934/>. DOI: 10.4251/wjgo.v17.i3.10242.
- [42] Francque SM, Bedossa P, Ratzu 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.
- [43] Bandyopadhyay S, Samajdar SS, Das S. Effects of saroglitazar in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(7): 102174 (2023-08-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102174>.
- [44] Harrison SA, Thang C, Bolze S, *et al.* Evaluation of PXL065-deuterium-stabilized(R)-pioglitazone in patients with NASH: A phase II randomized placebo-controlled trial (DESTINY-1) [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5): 914-925.
- [45] Adorini L, Trauner M. FXR agonists in NASH treatment[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1317-1331.
- [46] Capozza T, Burkey J, Van De Wetering J, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of INT-787, a novel farnesoid X receptor agonist, in healthy volunteers: a phase 1 trial[J/OL]. *Clin Transl Sci*, 2025, 18(5): e70229 (2025-05-30) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1111/cts.70229>.
- [47] Dąbrowska AM, Dudka J. Fexaramine as the intestine-specific farnesoid X receptor agonist: a promising agent to treat obesity and metabolic disorders [J/OL]. *Drug Discov Today*, 2025, 30(6): 104386 (2025-06-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104386>.
- [48] Sanyal AJ, Lopez P, Lawitz EJ, *et al.* Tropifexor for nonalcoholic steatohepatitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2a / b trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 392-400.
- [49] Alkhoury 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.
- [50] Loomba R, Nouredin M, Kowdley KV, *et al.* Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 625-643.
- [51] Patel K, Harrison SA, Elkhatab M, *et al.* Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 58-71.
- [52] Sinha RA, Bruinstroop E, Yen PM. Actions of thyroid hormones and thyromimetics on the liver[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(1): 9-22.
- [53] Santana-farré R, Mirecki-garrido M, Bocos C, *et al.* Influence of neonatal hypothyroidism on hepatic gene expression and lipid metabolism in adulthood [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37386 (2012-05-16) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037386>.
- [54] Wang YH, Viscarra J, Kim SJ, *et al.* Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(11): 678-689.
- [55] Ma YR, Shen SY, Yan Y, *et al.* Adipocyte thyroid hormone β receptor-mediated hormone action fine-tunes intracellular glucose and lipid metabolism and systemic homeostasis[J]. *Diabetes*, 2023, 72(5): 562-574.
- [56] Mousa AM, Mahmoud M, Alshuraiaan GM. Resmetirom: the first disease-specific treatment for MASH [J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2025, 2025: 6430023 (2025-02-26) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11985219/>. DOI: 10.1155/ije/6430023.
- [57] Keam SJ. Resmetirom: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(6): 729-735.
- [58] Zhang YH, Xie R, Dai CS, *et al.* Thyroid hormone receptor-beta agonist HSK31679 alleviates MASLD by modulating gut microbial sphingolipids[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 189-202.
- [59] Jeyakumar SM, Vajreswari A. Stearoyl-CoA desaturase 1: a potential target for non-alcoholic fatty liver disease? - perspective on emerging experimental evidence[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(1): 168-179.
- [60] Dragos SM, Bergeron KF, Desmarais F, *et al.* Reduced SCD1 activity alters markers of fatty acid reesterification, glyceroneogenesis, and lipolysis in

- murine white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes[J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(3): C295-C304 (2017-06-28) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5625094/>. DOI: 10.1152/ajpcell.00097.2017.
- [61] Aseem SO, Way G, Wang J, *et al.* Aramchol attenuates fibrosis in mouse models of biliary fibrosis and blocks the TGF β - induced fibroinflammatory mediators in cholangiocytes[J/OL]. *bioRxiv*, (2024-11-13) [2026-03-26], <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.11.06.621880v2>. DOI: 10.1101/2024.11.06.621880.
- [62] 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.
- [63] Xia YL, Zhang Y, Zhang ZP, *et al.* Intestinal stearyl-coenzyme a desaturase-inhibition improves obesity-associated metabolic disorders[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(2): 892-908.
- [64] Wang W, Kong YL, Wang X, *et al.* Identification of novel SCD1 inhibitor alleviates nonalcoholic fatty liver disease: critical role of liver-adipose axis[J/OL]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 268 (2023-09-30) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01297-9>.
- [65] Yeudall S, Upchurch CM, Seegren PV, *et al.* Macrophage acetyl-CoA carboxylase regulates acute inflammation through control of glucose and lipid metabolism[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(47): eabq1984 (2022-11-23) [2026-03-26]. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abq1984>. DOI: 10.1126/sciadv.abq1984.
- [66] Bates J, Vijayakumar A, Ghoshal S, *et al.* Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 896-905.
- [67] Kim CW, Addy C, Kusunoki J, *et al.* Acetyl CoA carboxylase inhibition reduces hepatic steatosis but elevates plasma triglycerides in mice and humans: a bedside to bench investigation[J/OL]. *Cell Metab*, 2017, 26(2): 394-406. e6 (2017-08-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.009>.
- [68] Lally JSV, Ghoshal S, Deperalta DK, *et al.* Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by phosphorylation or the inhibitor ND-654 suppresses lipogenesis and hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 174-182. e5 (2019-01-08) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.020>.
- [69] Jin Y, Shangguan ZS, Pang J, *et al.* Pin1 exacerbates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing its activity through binding to ACC1[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5822 (2024-05-27) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms25115822>.
- [70] Wong VWS, Amin NB, Takahashi H, *et al.* Efficacy and safety of ervogastat alone and in combination with clesacostat in patients with biopsy-confirmed metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and F2-F3 fibrosis (MIRNA): results from a phase 2, randomised, double-blind, double-dummy study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(10): 924-940.
- [71] Calle RA, Amin NB, 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.
- [72] O'farrell M, Duke G, Crowley R, *et al.* FASN inhibition targets multiple drivers of NASH by reducing steatosis, inflammation and fibrosis in preclinical models[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15661 (2022-08-19) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19459-z>.
- [73] Chiang JYL. Targeting bile acids and lipotoxicity for NASH treatment[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(10): 1002-1004.
- [74] De almeida IT, Cortez-pinto H, Fidalgo G, *et al.* Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Nutr*, 2002, 21(3): 219-223.
- [75] Joshi-barve S, Barve SS, Amancherla K, *et al.* Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 823-830.
- [76] Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, *et al.* TVB-2640 (FASN inhibitor) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled phase 2a trial[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1475-1486.
- [77] Matsukawa T, Yagi T, Uchida T, *et al.* Hepatic FASN deficiency differentially affects nonalcoholic fatty liver disease and diabetes in mouse obesity models[J/OL]. *JCI Insight*, 2023, 8(17): e161282 (2023-09-08) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10544238/>. DOI: 10.1172/jci.insight.161282.
- [78] Kang JQ, Wu J, Liu QJ, *et al.* FASN regulates

- sting palmitoylation via malonyl-CoA in macrophages to alleviate sepsis-induced liver injury[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870 (7): 167299 (2024-10-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167299>.
- [79] Bhatt-wessel B, Jordan TW, Miller JH, *et al*. Role of DGAT enzymes in triacylglycerol metabolism[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 655: 1-11.
- [80] Nguyen TB, Louie SM, Daniele JR, *et al*. DGAT1-dependent lipid droplet biogenesis protects mitochondrial function during starvation-induced autophagy [J/OL]. *Dev Cell*, 2017, 42(1): 9-21.e5 (2017-07-10) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.06.003>.
- [81] Cheng X, Geng F, Pan MX, *et al*. Targeting DGAT1 ameliorates glioblastoma by increasing fat catabolism and oxidative stress[J/OL]. *Cell Metab*, 2020, 32(2): 229-242.e8 (2021-08-04) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7415721/>. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.06.002.
- [82] Longo M, Paolini E, Di BP, *et al*. DGAT1 and DGAT2 inhibitors for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease(MASLD) management: benefits for their single or combined application[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9074 (2024-08-21) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11354429/>. DOI: 10.3390/ijms25169074.
- [83] Long M, Sanchez-Martinez A, Longo M, *et al*. DGAT1 activity synchronises with mitophagy to protect cells from metabolic rewiring by iron depletion[J/OL]. *EMBO J*, 2022, 41(10): e109390 (2022-09-12) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.15252/embj.2021109390>.
- [84] De La Rosa Rodriguez MA, Deng L, Gemmink A, *et al*. Hypoxia-inducible lipid droplet-associated induces DGAT1 and promotes lipid storage in hepatocytes[J/OL]. *Mol Metab*, 2021, 47: 101168 (2021-05-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101168>.
- [85] Rong SX, Xia MF, Vale G, *et al*. DGAT2 inhibition blocks SREBP-1 cleavage and improves hepatic steatosis by increasing phosphatidylethanolamine in the ER[J/OL]. *Cell Metab*, 2024, 36(3): 617-629.e7 (2024-03-05) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.01.011>.
- [86] Futatsugi K, Cabral S, Kung DW, *et al*. Discovery of ervogastat (PF-06865571): a potent and selective inhibitor of diacylglycerol acyltransferase 2 for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(22): 15000-15013.
- [87] Yu Q, Song LX. Unveiling the role of ferroptosis in the progression from NAFLD to NASH: recent advances in mechanistic understanding[J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2024, 15: 1431652.
- [88] Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options[J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(4): 312-328.
- [89] Drucker DJ. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(11): 1873-1888.
- [90] Khalifa O, Al-aki NS, Errafii K, *et al*. Exendin-4 alleviates steatosis in an in vitro cell model by lowering FABP1 and FOXA1 expression via the wnt/-catenin signaling pathway[J / OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2226 (2022-02-09) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140289/>. DOI: 10.1038/s41598-022-06143-5.
- [91] Seko Y, Sumida YS, Tanaka SY, *et al*. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(11): 1206-1211.
- [92] Li R, Ye ZQ, She DM, *et al*. Semaglutide May alleviate hepatic steatosis in T2DM combined with NFALD mice via miR-5120/ABHD6[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3557-3572.
- [93] Michel M, Schattenberg JM. Semaglutide targets MASH molecular pathways beyond weight loss[J]. *Nat Med*, 2025,31(9): 2865-2866.
- [94] Fang Y, Ji LL, Zhu CY, *et al*. Liraglutide alleviates hepatic steatosis by activating the TFEB-regulated autophagy-lysosomal pathway[J / OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 602574 (2020-11-27) [2026-03-26]. <https://www.bohrium.com/en/paper-details/liraglutide-alleviates-hepatic-steatosis-by-activating-the-tfeb-regulated-autophagy-lysosomal-pathway/812536431367946241-9868>.
- [95] Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, *et al*. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023,79(4): 888-897.
- [96] Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, *et al*. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4): 311-319.
- [97] Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, *et al*. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steato-

- hepatitis with liver fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4):299-310.
- [98] Loomba R, Kowdley KV, Rodriguez J, *et al.* Efimosfermin alfa (BOS-580), a long-acting FGF21 analogue, in participants with phenotypic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(8): 734-745.
- [99] Nouredin M, Kowdley KV, Odrjin T, *et al.* Efimosfermin alfa (BOS-580) once per month in people with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with F2 or F3 fibrosis: results from a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2026, 407(10530): 794-804.
- [100] Harrison SA, Frias JP, Neff G, *et al.* Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023,8(12): 1080-1093.
- [101] Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, *et al.* Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue Pegozaferrin in NASH[J]. *N Engl J Med*, 2023,389(11): 998-1008.
- [102] Alcober-Boquet L, Kraus N, Huber LS, *et al.* BI-3231, an enzymatic inhibitor of HSD17B13, reduces lipotoxic effects induced by palmitic acid in murine and human hepatocytes[J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(3): C880-C892 (2024-03-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00413.2023>.
- [103] Chen LR, Liang ZL, Mao JM, *et al.* Discovery of highly potent, selective, and liver-targeting HSD17B13 inhibitor with robust *in vivo* anti-MASH activity[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(11): 11127-11148.
- [104] Abdallah MS, Eldeen AH, Tantawy SS, *et al.* The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174295 (2021-06-30) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214585/>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174295.
- [105] Hu Y, Li HJ, Zhang H, *et al.* ZSP1601, a novel pan-phosphodiesterase inhibitor for the treatment of NAFLD, a randomized, placebo-controlled phase I b/II a trial[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6409(2023-10-12) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42162-0>.
- [106] Safadi R, Braun M, Francis A, *et al.* Randomised clinical trial: a phase 2 double-blind study of namodenoson in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(11/12): 1405-1415.
- [107] Wong VW, Neff GW, Di BA, *et al.* HTD1801 demonstrates promising potential for histologic improvements in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis in both a preclinical and phase 2 study[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(3): 1071-1083.
- [108] Hunt HJ, Donaldson KM, Kunta JR, *et al.* Evaluation of the pharmacokinetics, disposition, and metabolism of miricorilant, a novel glucocorticoid receptor modulator for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis in nonclinical and clinical studies[J/OL]. *J Clin Pharmacol*, 2026, 66(1): e70113 (2025-09-27) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1002/jcph.70113>.
- [109] 韩英, 郭长存, 时永全. 干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识(2021)[J]. 临床肝胆病杂志(*Journal of Clinical Hepatology*), 2021, 37(7): 1540-1544.
- [110] Liao NS, Pan F, Wang YC, *et al.* Adipose tissue-derived stem cells promote the reversion of non-alcoholic fatty liver disease: an *in vivo* study[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1389-1396.
- [111] Li B, Cheng Y, Yu SY, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in obese type 2 diabetic mice[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 8628027 (2019-11-03) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6875176/>. DOI: 10.1155/2019/8628027.
- [112] 高杰清, 薛婧, 李冰, 等. 间充质干细胞治疗 2 型糖尿病小鼠非酒精性脂肪肝的机制研究[J]. 解放军医学院学报(*Academic Journal of Chinese PLA Medical School*), 2021, 42(12): 1298-1303.
- [113] Hu J, Li S, Zhong X, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate diet-induced obesity and NASH-related fibrosis in mice[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e25460 (2024-02-15) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25460>.
- [114] Zhang HN, Liu P, Deng YX, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate non-alcoholic fatty liver disease via activating TFEB-mediated autophagy in male mice[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 17(1): 34 (2025-03-26)

- [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03563-x>.
- [115] Bi YK, Guo XJ, Zhang MQ, *et al*. Bone marrow derived-mesenchymal stem cell improves diabetes-associated fatty liver via mitochondria transformation in mice[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 602 (2021-12-11) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895322/>. DOI: 10.1186/s13287-021-02663-5.
- [116] Zhang CF, Ji JJ, Du XF, *et al*. Atg5-deficient mesenchymal stem cells protect against non-alcoholic fatty liver by accelerating hepatocyte growth factor secretion[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 579 (2024-12-12) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01950-x>.
- [117] Du J, Jiang Y, Liu X, *et al*. HGF secreted by menstrual blood-derived endometrial stem cells ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through downregulation of hepatic Rnf186[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(2): 153-168.
- [118] Yang S, Liu J, Khe JS, *et al*. Emerging insights into mesenchymal stem cells and exosome-based therapies for liver injury[J]. *Biomol Biomed*, 2025, 25(8): 1691-1708.
- [119] Krylova SV, Feng DR. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1337 (2022-12-05) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms24021337>.
- [120] Moayedfar Z, Bagheri LK, Alizadeh AA, *et al*. The ameliorative effect of adipose-derived mesenchymal stem cells and their exosomes in non-alcoholic steatohepatitis by simultaneously enhancing autophagic flux and suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Iran J Med Sci*, 2025, 50(5): 334-350.
- [121] Niu QH, Wang T, Wang ZQ, *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles alleviate non-alcoholic fatty liver disease via delivering miR-223-3p[J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 572-587.
- [122] Cheng LD, Yu P, Li FF, *et al*. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-exosomal miR-627-5p ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by repressing FTO expression[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(6): 1697-1708.
- [123] Han JJ, Li J, Huang DH. Mesenchymal stem Cell-Derived extracellular vesicles carrying circ-tulp4 attenuate diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting cell pyroptosis through the HNRNPC/ABHD6 axis[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2025, 22(1): 23-41.
- [124] Du XL, Li HY, Han XJ, *et al*. Mesenchymal stem cells-derived exosomal miR-24-3p ameliorates non-alcohol fatty liver disease by targeting Keap-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 637: 331-340.
- [125] Wang A, Li B, Su W, *et al*. Exosomes derived from diabetic microenvironment-preconditioned mesenchymal stem cells ameliorate nonalcoholic fatty liver disease and inhibit pyroptosis of hepatocytes[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2024, 443(2): 114325 (2024-12-01) [2026-03-26]. https://www.medchemexpress.cn/mce_publications/39521106.html#:~:text=Mesenchymal%20stem%20cell%20%28MSC%29-derived%20exosomes%20%28MSC-Exos%29%20have%20the,an%20effect%20that%20is%20enhanced%20by%20curcumin%20preconditioning. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114325.
- [126] Alowaiesh BF, Ibrahim D, Saleh AA, *et al*. Exosomes combined with extra virgin olive oil reduces lipogenesis, oxidative stress, and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease model[J/OL]. *PLoS One*, 2025, 20(10): e0333698 (2025-10-27) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0333698>.
- [127] Yang FJ, Wu YS, Chen YF, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate liver steatosis by promoting fatty acid oxidation and reducing fatty acid synthesis[J/OL]. *JHEP Rep*, 2023, 5(7): 100746 (2023-07-01) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100746>.
- [128] Du MH, Yang H, Niu JY, *et al*. Umbilical cord-mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles target the liver to improve neurovascular health in type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(7): e70125 (2025-07-07) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1002/jev2.70125>.
- [129] Kasahara N, Teratani T, Doi J, *et al*. Controlled release of hydrogel-encapsulated mesenchymal stem cells-conditioned medium promotes functional liver regeneration after hepatectomy in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 395 (2024-11-04) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03993-w>.
- [130] Dai QQ, Zhu D, Du XM, *et al*. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of preclinical evidence[J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 217(2025-06-19)

- [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02635-1>.
- [131] Mak LY, Gane E, Schwabe C, *et al*. A phase I / II study of ARO-HSD, an RNA interference therapeutic, for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(4): 684-692.
- [132] Armisen J, Rauschecker M, Sarv J, *et al*. AZD2693, a PNPLA3 antisense oligonucleotide, for the treatment of MASH in 148M homozygous participants: two randomized phase I trials[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(1): 31-42.
- [133] Loomba R, Morgan E, Yousefi K, *et al*. Antisense oligonucleotide DGAT-2 inhibitor, ION224, for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (ION224-CS2): results of a 51-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10505): 821-831.
- [134] Xue F, Ma W, Gao J, *et al*. Efficacy and safety of HSK31679 in asian patients with MASLD: a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2026, 24(4): 1068-1078.
- [135] Sun Y, Wu C, Xin G, *et al*. Chiglitazar in MASLD with hypertriglyceridemia and insulin resistance: A phase II , randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Hepatology*, 2026,83(5):1248-1260.
- [136] Puengel T, Lefere S, Hundertmark J, *et al*. AS016-combination therapy with a dual CCR2 / CCR5 antagonist and a FGF21 analogue synergizes in ameliorating steatohepatitis and fibrosis[J / OL]. *J Hepatol*, 2020, 73: S13 (2020-08-01) [2026-03-26]. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(20\)30586-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(20)30586-9).
- [137] Yoneda M, Kobayashi T, Honda Y, *et al*. Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: extension to the ToPiND randomized controlled trial[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9): 2273-2285.
- [138] Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, *et al*. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1481-1488.
- [139] Khaliq A, Badshah H, Shah Y. Combination therapy with vitamin E and ertugliflozin in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial[J]. *Ir J Med Sci*, 2025, 194(3): 899-908.
- [140] Lawitz EJ, Bhandari BR, Ruane PJ, *et al*. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firso-costat[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(1): 143-152.e3.
- [141] Jiao SX, Ren Q, Chen LR, *et al*. Discovery of first-in-class FXR and HSD17B13 dual modulator for the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(6): 6127-6148.
- [142] Abdelmalek MF, Suzuki A, Sanchez W, *et al*. A phase 2, adaptive randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 52-week study of HM15211 in patients with biopsy-confirmed non-alcoholic steatohepatitis-Study design and rationale of HM-TRIA-201 study[J/OL]. *Contemp Clin Trials*, 2023, 130: 107176 (2023-04-05) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2023.107176>.
- [143] Younossi ZM, De Avila L, Petta S, *et al*. Predictors of fibrosis, clinical events and mortality in MASLD: data from the global-MASLD study[J/OL]. *Hepatology*, (2025-11-13) [2026-03-26]. https://journals.lww.com/hep/abstract/9900/predictors_of_fibrosis,_clinical_events,_and.1478.aspx. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001617.
- [144] Ruiz MA, Kaiser Junior RLR, Piron-Ruiz G, *et al*. Are mesenchymal stem/stromal cells a novel avenue for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? [J / OL]. *World J Stem Cells*, 2025, 17(5): 99638 (2025-05-26) [2026-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40503365/>. DOI: 10.4252/wjsc.v17.i5.99638.
- [145] Kholodenko IV, Yarygin KN. Hepatic macrophages as targets for the MSC-Based cell therapy in non-alcoholic steatohepatitis[J / OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 3056 (2023-11-14) [2026-03-26]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10669188/>. DOI: 10.3390/biomedicines11113056.
- [146] Cheng CH, Hao WR, Cheng TH. Mesenchymal stem cells: a promising therapeutic avenue for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Stem Cells*, 2024, 16(8): 780-783.
- [147] Shan XQ, Zhao L. Enhancing the functionality of mesenchymal stem cells: an attractive treatment strategy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *World J Stem Cells*, 2024, 16(10): 854-859.
- [148] Qin D, Huang PP, Chen JL *et al*. The therapeutic potential of different mesenchymal stem cells and their derived exosomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1558194 (2025-05-03) [2026-03-26]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1558194>.

Mechanisms, targets, and therapeutic drugs related to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the status quo and challenges

ZHANG Wenjie, YUAN Lili, WANG Yang, WU Yihang

(Institute of Drug Evaluation and Cellular Metrology, Department of Pharmacy, College of Life Sciences, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and its progressive condition-metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)-are posing a significant challenge to human health worldwide. This disease is characterized by high prevalence, natural progression, and complex pathogenic mechanisms. In recent years, the incidence of MASLD has been increasing. What's worse, its progression to end-stage liver disease can impact the patient's prognosis. Despite the two drugs (resmetirom and semaglutide) approved by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) for this indication, therapies currently available fail to meet real-world clinical needs, ameliorate such symptoms as the advanced liver fibrosis in MASLD or to prevent the occurrence of major complications. In particular, the personalized treatments for the MASLD with different pathological characteristics at different stages need to be made available. The heterogeneity and complex pathological process involving intertwined multiple mechanisms of MASLD make single-target drugs ineffective for all related cases, pointing to a pressing need to develop drugs with new mechanisms and new targets and to find new intervention methods. This paper reviews the progress in the pathogenic mechanisms, intervention targets, and therapeutic drugs (including chemotherapeutic drugs, cell therapy drugs and gene therapy drugs) concerning MASLD/MASH in general and chemotherapeutic drugs and stem cell-based therapeutic drugs in particular. This review also analyzes the issues and challenges facing chemical drugs and stem cells and their exosomes for treatment of MASLD/MASH, and asserts that the combination of different single-target drugs or the development of multi-target drugs may be the priority of research on MASLD/MASH. Mesenchymal stem cells and their exosomes show good prospects as a novel means of intervention or a supplement to clinical treatment for MASLD/MASH. However, its heterogeneity, stability, long-term safety, and reliability of efficacy need to be verified.

Key words: steatotic liver disease; steatohepatitis; target; pathogenic mechanisms; drug therapy; cell therapy; gene therapy

Foundation item: National Key R&D Program of China (2018YFA0108403); and Key Project of the Joint Funds of the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LHZSZ24C200001)

Corresponding author: WU Yihang, E-mail: yihangwu@cjl.u.edu.cn

(Received: 2026-02-14 Accepted: 2026-03-16)

(本文编辑:元金薇)