

• 综述 •

以 PPAR 为靶点的代谢功能障碍相关脂肪性肝病治疗药物研究进展

王鸣旺 陆伦根

【摘要】 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 是一类与代谢功能障碍相关的肝脂肪变性疾病, 可进展为肝硬化及肝细胞癌。MASLD 的患病率较高且呈上升趋势, 是亟待解决的全球公共卫生问题。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 在代谢性疾病中发挥着重要作用, 是治疗 MASLD 的重要靶点。目前, 靶向 PPAR 药物的研发已取得了一定进展。该文就以 PPAR 为靶点的 MASLD 治疗药物的研究进展作一综述, 以期为 MASLD 的治疗提供参考。

【关键词】 MASLD; PPAR; 药物研发; 临床试验

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 003

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 由非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 更名而来, 其定义为存在肝脂肪变性且存在至少 1 项心血管代谢相关危险因素^[1-2]。MASLD 的疾病谱包括代谢功能障碍相关性脂肪肝、代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (MASH), 并可进展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。MASLD 影响了全世界约 33.33% 的人口, 已经成为全球公共卫生问题。中国的 MASLD 发病率约为 60.84 例/千人年, MASLD 患病率约为 30%, 且在 2008 年至 2018 年期间迅速升高^[3-5]。2024 年甲状腺素受体- β (THR- β) 激动剂瑞司美替罗获得美国 FDA 批准用于治疗有中度或重度肝硬化的成年 MASH 患者, 成为首个治疗 MASLD 的药物^[6]; 但有研究报道其临床疗效并不理想, 仅有约 30% 患者因此获益, 且获益的患者除服药外还需调整生活方式, 如增加运动量和控制饮食等^[7]。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 参与了 MASLD 的发生和进展, 并在调节糖脂代谢、抑制炎症反应和肝纤维化等方面均发挥着重要作用, 是目前颇有潜力的治疗 MASLD 的靶点。PPAR α 和 PPAR γ 双重激动剂沙罗格列扎最早于印度获批用于 MASLD 治疗, 但其尚未被其他国家准入^[8]。本文就以 PPAR 为靶点的 MASLD 治疗药物的研究进

展作一综述。

1 PPAR 在 MASLD 中的作用机制

PPAR 是核激素受体超家族的一员, 包括 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR β/δ 这 3 种亚型。PPAR α 主要分布于棕色脂肪组织、肝脏及心脏等, PPAR γ 在白色脂肪组织、免疫细胞及肠道中表达, 而 PPAR β/δ 则在所有组织中表达^[9]。在肝脏, PPAR α 主要在肝实质细胞中表达, PPAR β/δ 在所有肝脏细胞中均有表达, 但其表达水平相对较低, 而 PPAR γ 则主要在肝窦内皮细胞和肝星状细胞中表达^[10]。

PPAR 可通过调节脂肪、葡萄糖和胰岛素代谢, 以及抑制炎症反应和肝纤维化等机制来抑制 MASLD 进展。肝细胞中的 PPAR α 和 PPAR β/δ 通过调节载脂蛋白 A1~A5、酰基辅酶 A 氧化酶 1 及肉碱棕榈酰转移酶 2 等蛋白的表达水平以促进脂蛋白代谢和脂肪酸氧化^[9]。此外, PPAR α 和 PPAR γ 可以使白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织以提高脂肪代谢, 并可抑制白色脂肪组织中相关基因 (如抵抗素) 的表达以改善胰岛素抵抗^[9]。PPAR β/δ 可通过抑制糖异生, 以及促进葡萄糖摄取、糖原储存、糖酵解和磷酸戊糖途径参与机体的糖代谢过程^[8]。PPAR 既可以通过改善脂质谱进而缓解氧化应激以抑制炎症反应, 也可以使肝巨噬细胞所分泌的 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平降低^[9]。此外, 肝巨噬细胞中的 PPAR 还可下调转化生长因子- β 和血管

生成素 2 等促纤维化因子的表达,肝星状细胞中的 PPAR α 和 PPAR γ 也可通过抑制 α -平滑肌肌动蛋白和基质金属蛋白酶抑制剂-1 等蛋白的表达来抑制肝纤维化^[9]。

2 以 PPAR 为靶点的 MASLD 治疗药物

2.1 吡格列酮

吡格列酮是噻唑烷二酮类药物,常用于治疗糖尿病。由于吡格列酮具有调节脂肪代谢和糖代谢的作用,故其在 MASLD 患者治疗中的作用受到了关注,尤其是对于 MASLD 合并 2 型糖尿病 (T2DM) 患者。

研究表明,吡格列酮在改善 MASH、胰岛素抵抗、肝酶异常和脂肪肝等方面均有较好的疗效,但其对于肝纤维化的疗效尚存在争议^[11-12]。一项荟萃研究结果显示,吡格列酮无法显著改善肝纤维化^[13]。然而,另一项荟萃研究则发现,吡格列酮可以改善肝纤维化^[14]。另有研究表明,MASH 合并 T2DM 患者接受吡格列酮治疗 18 个月后,其肝纤维化获得改善^[11]。然而,由于该研究所纳入患者的基线时肝纤维化评分较低,因此治疗 18 个月后的肝纤维化评分降低可能与患者的纤维化程度较轻且处于疾病早期有关。未来需要进一步开展临床研究以评估吡格列酮对肝纤维化的长期疗效。

由于 MASLD 患者的代谢障碍存在高度异质性,已有研究探讨了吡格列酮对于不同特征的 MASLD 患者的疗效。一项临床试验使用吡格列酮治疗 MASLD 合并糖代谢异常患者,结果显示相比于男性患者,女性患者从吡格列酮结合生活方式改变的治疗方案中获益较多,这可能是性激素和吡格列酮共同作用的结果^[15]。此外,在联合用药方面,与单独使用吡格列酮相比,吡格列酮联合钠-葡萄糖共转运蛋白 (SLGT) 抑制剂托格列净或二甲双胍治疗 MASLD 合并 T2DM 患者的效果均较好,且联合用药可以减少单独用药时可能引起的体重增加的发生,并降低心血管疾病发生风险^[16-17]。

尽管吡格列酮可改善 MASH,但由于其可导致体重增加、组织水肿和骨折等不良反应,从而限制了其在临床的应用^[18]。除了联合用药外,对吡格列酮分子进行化学修饰也有提高疗效的潜力。PXL065 是法国 Poxel 公司研发的氟修饰的 R-吡格列酮,可通过非基因组机制 (抑制线粒体丙酮酸转载体) 改善 MASLD,但会导致 PPAR γ 激动作用丧失^[18]。另有临床试验表明,PXL065 可改善吡

格列酮治疗 MASH 的效果,并可减少不良反应的发生^[19]。

2.2 沙罗格列扎

由印度 Zydus 公司研发的 PPAR α 、PPAR γ 双重激动剂沙罗格列扎是备受关注的 MASLD 治疗药物,印度药品管理总局批准沙罗格列扎可以 4 mg 这一剂量用于治疗未出现肝纤维化的 MASH 患者^[8]。一项 II 期临床试验对 MASLD 患者或 MASH 患者使用沙罗格列扎 (每日 4 mg) 治疗 16 周后,与基线时相比,患者的 ALT 水平降低了 45.8%,碱性磷酸酶和 AST 水平也均显著降低,用于评估肝脏脂肪含量 (LFC) 的磁共振质子密度脂肪分数 (MRI-PDFF) 较基线时降低了 19.7%;此外,该药还可改善胰岛素抵抗,且安全性较好^[20]。

由于目前尚缺乏可靠的组织病理学证据,故沙罗格列扎难以在临床被广泛应用。临床试验结果显示,MASH 患者接受沙罗格列扎 (每日 4 mg) 治疗 24 周或 32 周后的 NAS 评分与基线时的差异无统计学意义^[21-22]。一项正在进行中的多中心前瞻性试验 (NCT05011305) 预计于 2025 年 7 月完成,其结果可作为沙罗格列扎治疗 MASH 伴肝纤维化患者的效果及组织病理学证据的参考依据。

2.3 拉尼兰诺

拉尼兰诺是由法国 Inventiva 公司研发的泛 PPAR 激动剂,其可完全激活 PPAR α 和 PPAR δ ,部分激活 PPAR γ 。一项针对糖尿病的临床试验结果显示,选择性、强效 PPAR 激动剂可引发较多不良反应,而中效泛 PPAR 激动剂的疗效及安全性均较好^[23]。该结论已在以多种方式诱导的临床前 MASLD 动物模型研究中得到验证。拉尼兰诺可以改善由高脂肪饮食诱导的 MASH 模型小鼠的所有组织病理学特征 (包括肝纤维化),而选择性 PPAR 激动剂则仅可以改善一部分组织病理学特征^[24-25]。此外,在改善全身代谢障碍方面,拉尼兰诺也具有一定优势,其可以改善胰岛素抵抗和脂肪代谢异常^[25]。

在 II 期临床试验 (NATIVE) 中,高活动度 MASH (平均 SAF-A 评分为 3.3 分) 合并肝纤维化患者接受拉尼兰诺 (每日 1200 mg) 治疗 24 周后,有 55% 的患者 SAF-A 评分降低 ≥ 2 分且肝纤维化程度未加重,有 35% 的患者 MASH 消退且肝纤维化程度减轻^[26]。不同于此前大部分 II 期临床试验,该研究使用 SAF 评分筛选受试者并评估疗效,可较为详尽地评估肝细胞气球样变和疾病

活动度^[27]。目前,一项大样本量的Ⅲ期临床试验(NCT04849728)正处于评估拉尼兰诺对于MASH合并纤维化患者的长期疗效和安全性的阶段。

2.4 佩玛贝特

佩玛贝特是由日本 Kowa 公司研发的高选择性 PPAR α 激动剂,目前其已作为治疗高脂血症的药物于日本上市,是全球范围内首个获批的 PPAR α 激动剂。

佩玛贝特可改善 MASLD 患者的血脂和肝酶水平,但无法降低心血管病风险或 LFC^[28-29]。动物实验表明,佩玛贝特可改善 Stelic 模型动物的肝细胞气球样变性和大泡性脂肪变性,但 NAS 评分中的脂肪变性评分并未降低,这提示肝脂肪变性可能未获得改善^[30]。然而,有研究表明 MASLD 患者接受佩玛贝特治疗可获得远期肝脏收益,MASLD 患者接受佩玛贝特(每日 2 次,每次 0.2 mg)治疗 48 周后,其肝脏硬度值显著降低,并且治疗 72 周后肝脏硬度值保持不变^[28]。另一项针对 T2DM 患者的Ⅲ期临床试验表明,与安慰剂组相比,佩玛贝特治疗组较少发生肝脏相关不良事件较少,MASLD 发生率较低^[29]。未来还需进一步开展相关临床试验以探索佩玛贝特治疗 MASLD 的远期效果。

2.5 其他药物

埃拉菲布拉诺是由法国 Genfit 公司研发的 PPAR α 、PPAR δ 双重激动剂,主要用于治疗 MASLD。一项Ⅱ期临床试验使用埃拉菲布拉诺(每日 120 mg)治疗 MASH 伴肝纤维化患者 52 周后,患者的 MASH 消退(肝气球样变消失、肝小叶炎症反应减轻或消失)并且肝纤维化未出现进展^[31]。另一项Ⅲ期临床试验表明,MASH 伴肝纤维化患者接受每日 120 mg 埃拉菲布拉诺治疗 72 周后,患者的 MASH 消退且肝纤维化未出现进展^[32]。未来还需开展使用埃拉菲布拉诺治疗 MASLD 患者的大样本量临床试验以验证其疗效。

司拉德帕是由美国 CymaBay 公司研发的 PPAR δ 激动剂。一项使用司拉德帕治疗 MASH 患者的Ⅱ期试验(NCT03551522)由于患者出现不良反应(门静脉炎、界面性肝炎、胆管损伤和胆管炎等)而被终止,但独立调查组认为该结果并不能证明司拉德帕与上述不良反应有关^[33]。一项临床试验结果显示,接受司拉德帕治疗 12 周后,尽管 MASH 伴肝纤维化患者的 LFC 未显著降低,但司拉德帕却可显著降低肝酶水平,并可呈剂量依赖

性改善 MASH 及肝纤维化^[34]。上述研究结果表明,未来有必要进一步开展关于司拉德帕治疗 MASH 效果的研究。

3 以 PPAR 为靶点的药物的挑战

MASLD 是一种进展较为缓慢的异质性疾病,其疾病谱可从非酒精性单纯性脂肪肝,进展为肝硬化、肝细胞癌,该病患者可合并代谢综合征等疾病^[35]。为提高临床收益,MASLD 治疗药物的靶点宜处于分子信号中偏上游的位置,从而可对机体发挥较强的作用;然而,这可能会引起一些不良反应,尤其以高选择性 PPAR 激动剂较为常见^[22]。遗传、性别、饮食等因素也会影响 MASLD 的发生和进展^[36-37],性别等因素还会影响以 PPAR 为靶点的药物的疗效,因此可能难以针对单一靶点治疗 MASLD^[14]。

以何种指标判断 MASLD 的治疗效果尚存在争议。在国内外指南中,基于 NASH-CRN 评分所评估的肝脏组织学改善是可接受的替代终点,包括 MASH 改善且肝纤维化未进展、肝纤维化改善至少 1 级且 MASH 未进展,以及 MASH 改善且纤维化改善至少 1 级^[38-39]。然而,组织学评价受到患者依从性、操作误差和医生主观性等因素的影响^[40]。目前,以 PPAR 为靶点的药物拉尼兰诺已被证实可以改善肝脏组织病理学特征,其疗效和安全性还需进行大样本量研究以验证。

4 小结与展望

MASLD 的患病率较高且可进展为肝硬化和肝细胞癌,是亟待解决的全球公共卫生问题。尽管 THR- β 激动剂瑞司美替罗已获批上市,但目前可用于治疗 MASLD 的药物仍较有限,针对不同特征的 MASLD 患者的药物仍有待于进一步研发。PPAR 参与了 MASLD 的发生和进展,在调节代谢、炎症反应和肝纤维化中均发挥着重要作用,是治疗 MASLD 的重要靶点。在以 PPAR 为靶点的药物中,拉尼兰诺是目前较有潜力的药物,此外,佩玛贝特也具有一定应用前景。尽管 MASLD 具有异质性且以何种指标判断 MASLD 的疗效尚存在争议,但以 PPAR 为靶点的药物可作为 MASH 伴或不伴肝纤维化患者的候选药物,并由于其具有调节代谢的作用,故可使较大范围的 MASLD 患者获益。

参考文献

- 1 Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. Ann

- Hepatol, 2024, 29(1): 101133.
- 2 王晓菲, 黄淑田. 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病 [J]. 国际心血管病杂志, 2024, 51(3): 167-170.
 - 3 Le MH, Le DM, Baez TC, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 287-295.
 - 4 Zhou F, Zhou J, Wang W, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1119-1133.
 - 5 Lu R, Liu Y, Hong T. Epidemiological characteristics and management of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in China: A narrative review[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25 Suppl 1: 13-26.
 - 6 FDA. FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease[EB/OL]. (2024-03-14) [2024-03-27] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>.
 - 7 Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirone in NASH with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(6): 497-509.
 - 8 Khaznadar F, Khaznadar O, Petrovic A, et al. MAFLD pandemic: updates in pharmacotherapeutic approach development[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(7): 6300-6314.
 - 9 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.
 - 10 Berthier A, Johanns M, Zummo FP, et al. PPARs in liver physiology[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(5): 166097.
 - 11 Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(5): 305-315.
 - 12 Violi F, Cangemi R. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1185-1186; author reply 1186.
 - 13 Wang Z, Du H, Zhao Y, et al. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1111430.
 - 14 Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(7): 880-889.
 - 15 Yan H, Wu W, Chang X, et al. Gender differences in the efficacy of pioglitazone treatment in nonalcoholic fatty liver disease patients with abnormal glucose metabolism[J]. Biol Sex Differ, 2021, 12(1): 1.
 - 16 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.
 - 17 Jianfang F, Wanxia X, Xiling G, et al. Effect and safety of pioglitazone-metformin tablets in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease in Shaanxi Province: A randomized, double-blinded, double-simulated multicenter study[J]. J Diabetes Res, 2023, 2023: 2044090.
 - 18 Jacques V, Bolze S, Hallakou-Bozec S, et al. Deuterium-stabilized (R)-pioglitazone (PXL065) is responsible for pioglitazone efficacy in NASH yet exhibits little to no PPAR γ activity[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(8): 1412-1425.
 - 19 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.
 - 20 Gawrich S, Nouredin M, Loo N, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial[J]. Hepatology, 2021, 74(4): 1809-1824.
 - 21 Gupta T, Kaushik P, Mittal R. Saroglitazaar is effective in improving liver stiffness measurement and liver enzymes in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2023, 78: S160-S161.
 - 22 Siddiqui MS, Idowu MO, Parmar D, et al. A phase 2 double blinded, randomized controlled trial of saroglitazar in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(12): 2670-2672.
 - 23 Boubia B, Poupardin O, Barth M, et al. Design, synthesis, and evaluation of a novel series of indole sulfonamide peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) $\alpha/\gamma/\delta$ triple activators: Discovery of lanifibranor, a new antifibrotic clinical candidate[J]. J Med Chem, 2018, 61(6): 2246-2265.
 - 24 Lefere S, Puengel T, Hundertmark J, et al. Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages^{*} [J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 757-770.
 - 25 Wettstein G, Luccarini JM, Poekes L, et al. The new-generation pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(6): 524-537.
 - 26 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.
 - 27 Sven MF, Pierre B, Manal FA, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study[J]. Contemp Clin Trials, 2020, 98: 106170.
 - 28 Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(10): 1263-1277.
 - 29 Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2022, 387(21): 1923-1934.
 - 30 Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, et al. Pemafibrate, a selective PPAR α modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7818.

- submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(6): 591-622.
- 12 Suzuki H, Nonaka S, Maetani I, et al. Clinical and endoscopic features of metachronous gastric cancer with possible lymph node metastasis after endoscopic submucosal dissection and *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(5): 743-754.
- 13 Kim GH, Jung HY. Endoscopic resection of gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2021, 31(3): 563-579.
- 14 Hirai Y, Abe S, Makiguchi ME, et al. Endoscopic resection of undifferentiated early gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2023, 23(1): 146-158.
- 15 璩辉, 丁云, 夏超. 内镜黏膜下剥离术治疗不同浸润深度早期胃癌的疗效及预后的影响 [J]. *河北医学*, 2022, 28(6): 918-924.
- 16 Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, et al. Endoscopic submucosal dissection in North America: a large prospective multicenter study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2317-2327. e2.
- 17 Bae JM. Diabetes history and gastric cancer risk: different results by types of follow-up studies[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(5): 1523-1528.
- 18 Rojas A, Lindner C, Schneider I, et al. Diabetes mellitus contribution to the remodeling of the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(12): 1997-2012.
- 19 Tian HK, Zhang Z, Ning ZK, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric signet ring cell carcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(29): 10451-10466.
- 20 Sun J, Bai YK, Fan ZG. Clinicopathological and prognostic significance of SPARC expression in gastric cancer: A meta-analysis and bioinformatics analysis[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(6): 240.
- 21 Ma M, Zheng Z, Zeng Z, et al. Perioperative enteral immunonutrition support for the immune function and intestinal mucosal barrier in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a prospective randomized controlled study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4566.
- 22 Wang YY, Fu HJ. Analgesic effect of ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane block in laparoscopic gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(10): 2171-2178.
- 23 李生利, 陈克河, 李士坤, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的效果研究 [J]. *癌症进展*, 2021, 19(7): 703-705, 709.
- 24 Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: pathogenetic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2895.
- 25 Takada H, Sasagawa Y, Yoshimura M, et al. Single-cell transcriptomics uncovers EGFR signaling-mediated gastric progenitor cell differentiation in stomach homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3750.
- 26 马艳梅, 张鹏, 吕晓兰, 等. 胃癌组织中高尔基体磷酸化蛋白 3 和 Livin 蛋白的表达及意义 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(11): 1354-1356.
- 27 姜妹羽, 任丽梅, 武金宝, 等. 不同胃黏膜病变中 livin、survivin、Pak-1 和 caspase-7 的表达及其意义 [J]. *胃肠病学*, 2021, 26(8): 481-485.
- (收稿日期: 2024-04-26)
- (本文编辑: 周骏)

(上接第 364 页)

- 31 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. e5.
- 32 ClinicalTrials.gov. Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of elafibranor versus placebo in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (RESOLVE-IT)[EB/OL]. (2022-03-23) [2024-03-27] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02704403?term=Elafibranor&cond=NAFLD&draw=2&rank=4>.
- 33 Watkins PB, Kleiner DE, Bedossa P. An independent blinded review of suspected drug-induced liver injury (DILI) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients by a panel of pathologists and hepatologists: lessons learned from the seladelpar hepatotoxicity review committee (SHRC)[EB/OL]. (2021-06-18) [2024-03-27] https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ILC2021/aula-PO_1504_ILC2021.pdf
- 34 Harrison SA, Gunn NT, Khazanchi A, et al. A 52-week multi-center double-blind randomized phase 2 study of seladelpar, a potent and selective peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR- δ) agonist, in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Hepatology*, 2020, 72(S1): 1042A-1043A.
- 35 范建高, 李小英. NAFLD 更名 MAFLD、MASLD: 背景、异同、对策 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(8): 789-792.
- 36 Rich NE, Oji S, Mufti AR, et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(2): 198-210. e2.
- 37 Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(4): 474-485.
- 38 国家药品监督管理局. 非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指导原则 (试行) [EB/OL]. (2019-12-17) [2024-03-27] <https://www.nmpa.gov.cn/xgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20191220141201879.html>
- 39 FDA. Regulatory perspectives for development of drugs for treatment of NASH[EB/OL]. (2021-01-29) [2024-03-27] <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/regulatory-perspectives-development-drugs-treatment-nash-01292021>.
- 40 Harrison SA, Allen AM, Dubourg J, et al. Challenges and opportunities in NASH drug development[J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 562-573.
- (收稿日期: 2024-03-27)
- (本文编辑: 严靖)