

· 综述 ·

过氧化物酶体增植物激活受体激动剂在非酒精性脂肪性肝炎治疗中的研究进展

倪佳英 苏青

上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科 200092

通信作者: 苏青, Email: suqing139@126.com

【摘要】 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 中较为严重的亚型。其特征是肝脏脂肪变性、炎症和纤维化。过氧化物酶体增植物激活受体 (PPARs) 是一类由配体激活的核转录因子, 包括 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 3 种类型。PPARs 作为脂质代谢、葡萄糖稳态和炎症的重要调节因子, 已成为 NASH 治疗的潜在靶点。近年来, 越来越多的研究表明 PPARs 激动剂在动物实验中可见 NASH 组织学的改善, 显示出巨大优势。PPARs 激动剂在临床试验中的证据也不断涌现, 有望在 NAFLD/NASH 的治疗中发挥重要作用。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝炎; 过氧化物酶体增植物激活受体; 激动剂

基金项目: 国家自然科学基金 (81970669)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210407-04013

Advances of peroxisome proliferator-activated receptors agonists in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis Ni Jiaying, Su Qing. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Su Qing, Email: suqing139@126.com

【Abstract】 Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is the severer subtype of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It is characterized by hepatic steatosis, inflammation and fibrosis. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are a class of ligand-activated nuclear transcription factors, including PPAR α , PPAR β/δ , and PPAR γ . As important regulators of lipid metabolism, glucose homeostasis, and inflammation, PPARs have become potential targets for NASH therapy. In recent years, more and more studies have shown that PPARs agonists can improve NASH histology in animal experiments, showing great advantages. Evidence of PPARs agonists in clinical trials has also sprouted, which make them a promising agent in the treatment of NAFLD/NASH.

【Keywords】 Non-alcoholic steatohepatitis; Peroxisome proliferator-activated receptors; Agonists

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970669)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210407-04013

1 引言

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为最常见的慢性肝病之一, 其疾病谱包括单纯性非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化和肝细胞癌。其中, NASH 是疾病进展的关键期, 约 20% 的 NASH 患者会进展至肝硬化, 并与肝脏相关死亡率和总死亡率增加有关^[1]。过氧化物酶体增植物激活受体 (PPARs) 是一类由配体激活的核转录因子,

包括 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 。PPARs 作为脂质代谢、葡萄糖稳态和炎症的关键调节因子, 有望成为 NASH 治疗的靶点^[2]。本文就 PPARs 激动剂在 NASH 治疗中的新进展作一综述。

2 PPARs 在 NASH 发病机制中的作用

目前 NAFLD/NASH 的发病机制主要包括经典的二次打击学说和多重打击学说。“二次打击学说”, 即第一次打击为肝脏脂质沉积和胰岛素抵抗,

第二次打击为氧化应激^[3]。然而,随着研究的不断深入,“多重打击”学说逐步得到更多认可,认为肠道微生物群、胰岛素抵抗、遗传等多因素共同作用于疾病的发展^[4]。

PPARs 主要参与 NASH 的脂肪变性、炎症和纤维化的发展。PPAR α 在肝脏中高表达,调节脂肪酸的转运和氧化;因此 PPAR α 的活性降低会导致脂肪酸的合成分解异常,加重肝脏的脂质的沉积^[5]。PPAR β/δ 和 PPAR γ 参与巨噬细胞的功能调控,激活后可使巨噬细胞由 M1(促炎)表型向 M2(抗炎)表型转化,从而减轻肝脏炎症^[6-7]。上述炎症过程还会刺激肝星状细胞(HSC)的活化,后者产生的 I 型、III 型胶原纤维导致细胞外基质的过度累积,促进肝纤维化的形成。PPAR γ 在非活化的 HSC 中高表达,激活后可以通过抑制转化生长因子- β 1/Smad 信号通路来抑制 HSC 的活化^[8]。总之,PPARs 参与脂质的储存和转运,在肝脏炎症和纤维化的发展中起着交叉、补充的作用。

3 PPARs 激动剂在 NASH 中的治疗进展

虽然 PPARs 在 NASH 发生和进展中发挥着重要作用,但是 PPARs 激动剂对于 NASH 的临床疗效尚不确定。在临床研究中,临床结局改善是 NASH 新药评价硬终点,然而 NASH 疾病发展缓慢,以临床结局改善为试验终点缺乏实际操作性。目前,多个指南明确可将组织学作为 NASH 新药研发的替代终点^[9],主要的组织病理评价体系包括 NAFLD 活动度积分(NAS)和欧洲脂肪变-活动性纤维化(SAF)/评分系统和脂肪肝进展阻断(FLIP)评分系统等。此外,影像学评价和血清学评价等也逐步运用于临床获益的预测。

3.1 PPAR α 激动剂 Pemafibrate(K-877)作为新型的选择性 PPAR α 调节剂,相较于其他贝特类药物,能更大程度地降低血清甘油三酯^[10]。Sasaki 等^[11]基于 STAM-NASH 小鼠模型评估 Pemafibrate 的疗效,研究结果表明 Pemafibrate 能够减轻肝细胞的气球样变性,降低 NAS 评分,然而肝脏中的甘油三酯含量未减少。在临床证据方面,一项为期 72 周

的盲、多中心随机对照试验(NCT03350165)共纳入 118 例高危 NAFLD 患者,随机分为 Pemafibrate 0.4 mg/d 组和安慰剂组,治疗 24 周后再次通过磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)评估肝脏的脂肪含量的变化^[12]。研究结果发现两组间肝脏的脂肪含量变化未见显著差异,然而第 48 周和 72 周时 Pemafibrate 治疗组的肝硬度降低。总体的治疗耐受性较好,两组之间的不良事件率相当。

3.2 PPAR β/δ 激动剂 Seladelpar(MBX-8025)是一种新型的选择性 PPAR β/δ 激动剂。Haczeyni 等^[13]在致动脉粥样硬化饮食喂养的肥胖小鼠模型(*foz/foz*)中发现,Seladelpar 显著降低血清谷丙转氨酶(ALT)、总胆固醇和甘油三酯水平,同时改善了肝脏的脂肪变性和气球样变,NAS 评分降低约 50%。在一项评估 Seladelpar 疗效的 2b 期临床试验(NCT03551522)中,共纳入 181 例组织活检证实 NASH 且肝脏脂肪含量 $\geq 10\%$ 的患者,随机分至安慰剂组 and 不同剂量的 Seladelpar 组,通过 MRI-PDFF 评估治疗 12 周后肝脏脂肪含量较基线的变化。研究结果发现,Seladelpar 各剂量组均显著降低肝酶、脂质谱和高敏 C 反应蛋白等血清炎症标志物水平,但是肝脏脂肪含量的降低程度劣于安慰剂组,未达到研究的主要终点^[14]。因此,尽管 PPAR β/δ 激动剂改善了 NASH 患者的血脂谱,但对 NASH 的疗效尚不肯定。

3.3 PPAR γ 激动剂 噻唑烷二酮是研究较为广泛的 PPAR γ 激动剂。在高果糖和高反式脂肪酸饮食喂养的 NASH 小鼠模型中发现,吡格列酮通过降低肝脏线粒体三羧酸循环的通量显著减少了肝脏的甘油三酯水平^[15]。在临床证据方面,Cusi 等^[16]对 101 例活检证实为 NASH 的糖尿病或糖尿病前期患者随机分为吡格列酮 45 mg/d 组和安慰剂组,进行为期 18 个月的治疗后再次接受对照肝活检,而肝组织学无反应的患者被纳入一项扩展试验继续进行 18 个月的吡格列酮 45 mg/d 的治疗,并在治疗结束时进行第 3 次肝活检(NCT00994682)。研究结果发现,58%的吡格列酮组患者达到了 NAS 评分至少降低 2

分且纤维化没有进展的主要终点,但是存在体重增长、水钠潴留等不良反应。MSDC-0602K 是第二代噻唑烷二酮类药物,它与 PPAR γ 的直接结合作用减弱,因而无水肿、骨折等典型不良反应。在一项 2b 期临床试验(NCT02784444)中,共纳入 392 例活检证实 NASH 且纤维化(F1~F3)的患者并接受不同剂量的 MSDC-0602K 和安慰剂^[17]。52 周后的肝活检结果表明不同组的 NAS 评分改善无显著差异,未达到研究主要和次要的组织学终点。然而,与安慰剂相比,高剂量组的 MSDC-0602K 显著降低了肝酶、糖化血红蛋白和葡萄糖水平,各组间的不良事件率也无显著差异。因此 MSDC-0602K 有望成为 2 型糖尿病和(或)肝损伤患者的治疗药物,但仍需进一步的研究探索其在上述人群中的疗效。

3.4 双重和全激动剂 Saroglitazar 是一种 PPAR α/γ 双重激动剂。在胆碱缺乏和高脂肪饮食喂养的 NASH 小鼠模型中,Saroglitazar 显著减轻了肝脏的脂肪变性、炎症和纤维化程度,NAS 评分的降低效果优于单一 PPAR 激动剂^[18]。在一项 Saroglitazar 的随机对照双盲 2 期临床试验(NCT03061721)中,共纳入 106 例影像学或活检证实的 NAFLD 患者,随机分配至安慰剂组或不同剂量的 Saroglitazar 组^[19]。研究发现,Saroglitazar 各剂量组在 16 周时 ALT 水平较基线均显著改善,达到临床试验的主要终点。与安慰剂相比,Saroglitazar 4 mg 治疗组还降低肝脏的脂肪含量和血清甘油三酯水平。此外,各治疗组的总体耐受性良好,无明显不良反应。然而,glitazars 类的其他 PPAR α/γ 双重激动剂由于心力衰竭等副作用在 3 期临床试验中纷纷宣告失败^[20]。总之,PPAR α/γ 双重激动剂在 NASH 治疗中具有良好的临床治疗前景,但需要特别关注其不良反应。

Elafibranor 是备受关注的 PPAR α/δ 双重激动剂。在为期 3 周的高脂饮食和环糊精喂养的 NASH 小鼠模型中,Elafibranor 显著降低了肝脏的总胆固醇、甘油三酯、脂肪酸水平和 NAS 评分^[21]。Ratziu 等^[22]在一项为期 1 年的 2 期临床试验(NCT01694849)中通过肝活检评估 Elafibranor 对非肝硬化 NASH 患

者的疗效,结果发现治疗组与安慰剂组在原始治疗方案定义的主要终点中无显著差异。在基于定义修改的事后分析中,120 mg/d 治疗组的 NASH 缓解率优于安慰剂组。此外,Elafibranor 具有总体良好的耐受性,未引起体重增加或不良心脏事件的发生。然而,在 2020 年,生物制药公司 GENFIT 报告了 Elafibranor 治疗 NASH 的 3 期临床试验(NCT02704403)的中期结果,为期 72 周的 Elafibranor(120 mg/d)治疗没有达到 NASH 缓解且纤维化不进展的主要终点,该临床试验现已终止。

全 PPAR 激动剂 Lanifibranor(IVA337)集合了单个 PPAR 激动剂的不同作用,有望改善 NASH 小鼠的所有组织学特征^[23]。在硫代乙酰胺诱导的肝硬化大鼠模型中,Lanifibranor 降低肝硬化门静脉高压,显著减轻肝炎和肝纤维化程度^[24]。Francque 等^[25]在一项双盲、随机、安慰剂对照的 2b 期试验(NCT03008070)中研究成人非肝硬化 NASH 患者使用 Lanifibranor 治疗 24 周的安全性和有效性,主要终点是 SAF-A 评分较基线至少降低 2 分且无纤维化的进展,结果发现 1 200 mg/d 治疗组中 49% 的患者达到了主要终点,较安慰剂组有显著差异,同时显示出总体良好的耐受性,有望进入下一阶段的临床试验。另一项关于 Lanifibranor 在 2 型糖尿病和 NASH 患者中的临床试验(NCT03459079)尚在进行中。

4 结语

NASH 是一种日益常见且严重的疾病,是全身代谢综合征的肝脏表现。尽管 PPARs 激动剂在动物实验中可见组织学的显著改善,很多被寄予厚望的新型 PPARs 激动剂类药物在 2 期和 3 期临床试验中也表现出良好的安全性结果,然而多数药物未达到预期的 NASH 疗效终点(见表 1)。2020 年有学者提议将 NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病(MAFLD),其新定义和新诊断标准提示研究人员需关注到疾病背后的代谢紊乱,多维度地探索 NASH 的致病机制和治疗靶点,更优化地开发针对 NASH 的可行疗法。

表 1 PPAR 激动剂的动物实验和临床试验结果

类型	名称	动物实验	临床试验					
			研究对象	剂量	疗程	主要终点	结果	不良反应
PPAR α 激动剂	Pemafibrate (K-877)	改善肝细胞的气球样变性,降低 NAS 评分;肝脏甘油三酯含量未降低	118 例高危 NAFLD 患者;肝脏脂肪含量 $\geq 10\%$, 肝硬度 ≥ 2.5 kPa 和 ALT 水平升高	Pemafibrate; 0.2 mg 每天 2 次; 对照组:安慰剂	72 周	第 24 周肝脏脂肪含量较基线的变化	治疗组肝脏脂肪含量的改善未优于安慰剂组	总体耐受性良好
PPAR β/δ 激动剂	Seladelpar (MBX-8025)	降低 NAS 评分、血清 ALT 和血脂水平	181 例活检证实 NASH 患者;肝脏脂肪含量 $\geq 10\%$	Seladelpar; 10 mg 每天 1 次; 20 mg 每天 1 次; 50 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	52 周	第 12 周肝脏脂肪含量较基线的变化	治疗组患者肝脏脂肪含量的减少程度劣于安慰剂组	/
PPAR γ 激动剂	吡格列酮	减少肝脏的甘油三酯水平	101 例活检证实为 NASH 的糖尿病或糖尿病前期患者	吡格列酮; 45 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	36 个月 (后 18 个月为开放试验)	NAS 评分至少降低 2 分,无纤维化进展	58% 的患者达到主要终点,优于安慰剂组	体重增长,水钠潴留
	MSDC-0602K	与 PPAR γ 的直接结合减弱	392 例活检证实 NASH 且纤维化(F1~F3)	MSDC-0602K; 62.5 mg 每天 1 次; 125 mg 每天 1 次; 250 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	1 年	NAS 评分至少降低 2 分;气球样变或炎症至少降低 1%;无纤维化进展	治疗组的 NAS 评分降低未优于安慰剂组	治疗组和安慰剂组之间的不良事件率无差异
PPAR α/γ 双重激动剂	Sarglitazar	减轻肝脏的脂肪变性、炎症和纤维化程度	106 例影像学或活检证实的 NAFLD 患者;基线时 ALT ≥ 50 U/L, 体重指数 ≥ 25 kg/m ²	Sarglitazar; 1 mg 每天 1 次; 2 mg 每天 1 次; 4 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	16 周	第 16 周 ALT 水平较基线的变化百分比	各剂量组的 ALT 水平改善均优于安慰剂组	总体耐受性良好
PPAR α/δ 双重激动剂	Elafibranor	降低肝脏的总胆固醇、甘油三酯、脂肪酸水平和 NAS 评分	276 例活检证实的非肝硬化 NASH 患者	Elafibranor; 120 mg 每天 1 次; 80 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	52 周	NASH 缓解且纤维化无进展	120 mg 治疗组的 NASH 缓解率优于安慰剂组	总体耐受性良好,未引起体重增加或不良心脏事件
	Elafibranor	同上	1 070 例活检证实的 NASH 且纤维化的患者	Elafibranor; 120 mg 每天 1 次; 80 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	72 周	NASH 缓解且纤维化无进展	120 mg 治疗组未达到研究的主要终点	/
全 PPAR 激动剂	Lanifibranor (IVA337)	降低肝硬化门静脉高压,显著减轻肝炎和肝纤维化程度	247 例组织活检证实的非肝硬化 NASH 患者	Lanifibranor; 1 200 mg 每天 1 次; 800 mg 每天 1 次; 对照组:安慰剂	24 周	SAF-A 评分至少降低 2 分且无纤维化进展	1 200 mg 治疗组的 SAF-A 评分较基线显著降低,优于安慰剂组	总体耐受性良好

注:PPAR:过氧化物酶体增殖物激活受体;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;NASH:非酒精性脂肪性肝炎;NAS:NAFLD 活动度积分;ALT:丙氨酸氨基转移酶

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review [J]. JAMA, 2020, 323 (12): 1175-1183. DOI: 10.1001/jama.2020.2298.
- [2] Choudhary NS, Kumar N, Duseja A. Peroxisome proliferator-activated receptors and their agonists in nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9 (6): 731-739. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.06.004.
- [3] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114 (4): 842-845. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
- [4] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65 (8): 1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- [5] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2015, 62 (3): 720-733. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039.
- [6] Luo W, Xu Q, Wang Q, et al. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of

- non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44612. DOI:10.1038/srep44612.
- [7] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 496-507. DOI:10.1016/j.cmet.2008.04.003.
- [8] Ni XX, Li XY, Wang Q, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity affects the hepatic stellate cell activation and the progression of NASH via TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(1): 35-45. DOI:10.1007/s13105-020-00777-7.
- [9] 饶慧瑛, 魏来. 非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验指南解读 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6): 1245-1248. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.002.
- [10] Ishibashi S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 173-184. DOI:10.1016/j.jacl.2017.10.006.
- [11] 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. DOI:10.1038/s41598-020-64902-8.
- [12] 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. DOI:10.1111/apt.16596.
- [13] Haczeyni F, Wang H, Barn V, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor-delta agonist seladelpar reverses non-alcoholic steatohepatitis pathology by abrogating lipotoxicity in diabetic obese mice [J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(7): 663-674. DOI:10.1002/hep4.1072.
- [14] 孙超, 范建高. 2020 年非酒精性脂肪性肝病的更名及诊疗进展回顾 [J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(1): 6-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2021.01.105.
- [15] Kalavalapalli S, Bril F, Koelmel JP, et al. Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(2): E163-e173. DOI:10.1152/ajpendo.00023.2018.
- [16] 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. DOI:10.7326/M15-1774.
- [17] Harrison SA, Alkhouri N, Davison BA, et al. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 613-626. DOI:10.1016/j.jhep.2019.10.023.
- [18] Jain MR, Giri SR, Bhoi B, et al. Dual PPAR α/γ agonist saroglitazar improves liver histopathology and biochemistry in experimental NASH models [J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 1084-1094. DOI:10.1111/liv.13634.
- [19] Gawrieh 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. DOI:10.1002/hep.31843.
- [20] Kalliora C, Drosatos K. The glitazars paradox: cardiotoxicity of the metabolically beneficial dual PPAR α and PPAR γ activation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5): 514-526. DOI:10.1097/FJC.0000000000000891.
- [21] Briand F, Heymes C, Bonada L, et al. A 3-week nonalcoholic steatohepatitis mouse model shows elafibranor benefits on hepatic inflammation and cell death [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(3): 529-538. DOI:10.1111/cts.12735.
- [22] Ratzu 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. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.038.
- [23] 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. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.025.
- [24] Boyer-Diaz Z, Aristu-Zabalza P, Andrés-Rozas M, et al. Pan-PPAR agonist lanifibranor improves portal hypertension and hepatic fibrosis in experimental advanced chronic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 74(5): 1188-1199. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.045.
- [25] 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. DOI:10.1056/NEJMoa2036205.

(收稿日期:2021-04-07)