

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251027

肝纤维化治疗药物的研究进展

黄健, 宫雪晴, 曾颜, 李晖

成都中医药大学附属医院中心实验室, 成都 610072

通信作者: 李晖, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

摘要: 肝纤维化是以肝星状细胞活化、细胞外基质过度沉积为主要特征的一种慢性病理状态,随着肝纤维化不断进展,可导致肝硬化甚至肝癌,因此,逆转肝纤维化对提高患者的生存质量、延长生存时间有着重要意义。目前已有多种肝纤维化的治疗药物进入临床试验阶段。本文对近年来肝纤维化治疗相关药物的研究进展进行综述,以期为肝纤维化治疗及未来药物研究方向提供思路。

关键词: 肝纤维化; 药物治疗; 治疗结果

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274323); 四川省科技厅重点研发项目(2024YFFK0150); 成都市卫生健康委员会成都中医药大学委校联合创新基金(WXLH202403100)

Research advances in therapeutic drugs for hepatic fibrosis

HUANG Jian, GONG Xueqing, ZENG Yan, LI Hui

Central Laboratory, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Corresponding author: LI Hui, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

Abstract: Hepatic fibrosis is a chronic pathological condition characterized by hepatic stellate cell activation and excessive deposition of extracellular matrix, which would progress to liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Therefore, reversal of hepatic fibrosis is of great importance for improving quality of life and prolonging survival time. Currently, various therapeutic drugs for hepatic fibrosis have entered the stage of clinical trial. This article reviews the research advances in therapeutic drugs for hepatic fibrosis in the recent years, in order to provide insights into the treatment of hepatic fibrosis and future research directions for drugs.

Key words: Hepatic Fibrosis; Drug Therapy; Treatment Outcome

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (82274323); Key Research and Development Project of Sichuan Provincial Department of Science and Technology (2024YFFK0150); Joint Innovation Fund of Health Commission of Chengdu and Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (WXLH202403100)

肝纤维化是肝脏对各种慢性损伤的修复反应,也是进展至肝硬化和肝癌的关键病理阶段。据统计,全球每年因肝硬化和肝癌死亡的患者超过100万例^[1]。慢性肝病、炎症、酒精摄入等各种因素的持续刺激,导致肝脏慢性损伤、肝细胞被破坏,肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)分化为增殖性、迁移性和收缩性肌成纤维细胞,分泌过量细胞外基质(如I型和III型胶原蛋白)以及构成病理纤维组织的其他蛋白质,肝内细胞外基质过度

沉积,从而导致肝纤维化^[2-3]。若不及时干预,肝纤维化很可能进展为肝硬化甚至肝癌等终末期肝病。因此,肝纤维化的治疗和逆转对减少以及延缓肝硬化与肝癌的发生具有重要意义。针对肝纤维化发生的常见病因,抑制HSC活化和增殖以及减少细胞外基质是目前逆转肝纤维化的主要方向。本文综述近年来肝纤维化治疗相关药物的临床研究进展,为肝纤维化的治疗提供理论参考。

1 治疗现状

慢性肝病如慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)、慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC)、酒精性脂肪性肝病、代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)、自身免疫性肝病、药物性肝损伤等均会引起肝纤维化。

目前CHB主要采用核苷(酸)类似物和干扰素治疗,CHC则以直接抗病毒药物为主,而慢性丁型肝炎现有方案包括靶向药物、干扰素及核苷酸类似物。有研究推荐Bulevirtide(布勒韦肽)作为代偿期肝硬化患者慢性丁型肝炎的一线治疗,可采用单药或联合聚乙二醇干扰素的双重疗法,但二者的疗效差异仍需进一步验证^[4]。

脂肪性肝病的治疗手段主要是生活方式的调整,例如运动减脂。Cho等^[5]进行的一项随机对照试验发现单用瑞舒伐他汀能够降低肝脂肪含量,且与依折麦布联合使用时效果更为显著。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂具有抗炎和抗氧化特性,可能对非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)有益,临床研究结果证实,恩格列净与二甲双胍联合使用能减轻体质量,且显著改善2型糖尿病合并NAFLD患者的肝纤维化和肝硬度,为NAFLD的治疗提供了新的方向^[6]。

2 抑制HSC的活化和增殖

HSC参与多种肝纤维化相关信号通路,通过多通路抑制HSC的活化和增殖是治疗肝纤维化的主要策略^[1]。

2.1 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂 在肝纤维化进程中,血管紧张素II可以促进HSC的活化,有研究证明RAS抑制剂如血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II受体阻断剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)对肝纤维化具有保护作用,能抑制HSC转化为肌成纤维细胞和减少TGF- β 1的表达^[7]。Mostafa等^[8]探讨了在CHC传统疗法基础上联合使用Ramipril(雷米普利)或Candesartan(坎地沙坦)对肝纤维化的影响,结果显示Ramipril和Candesartan均显著改善肝功能,肝脏硬度和肝纤维化生物标志物血清水平显著下降,且Candesartan的抗肝纤维化效果优于Ramipril。

2.2 TGF- β 抑制剂 TGF- β 1抑制剂吡非尼酮目前主要用于治疗特发性肺纤维化,对肝纤维化、肾纤维化等也有一定改善作用。Hydronidone(羟尼酮)是吡非尼酮的一种

新型结构修饰产物,降低了对肝脏的毒性。研究表明,Hydronidone可抑制四氯化碳诱导的慢性肝损伤小鼠模型中TGF- β 1的表达,减缓肝纤维化的进展^[9]。基于这一发现,该研究团队进一步开展了针对CHB伴肝纤维化患者的临床试验,结果显示Hydronidone联合恩替卡韦可促进患者肝纤维化消退^[10]。目前,另一项Hydronidone胶囊治疗CHB相关肝纤维化的IIIb期临床试验(NCT05905172)正在进行中。

肝细胞中TGF- β /Smad信号通路的激活可导致HSC产生各种纤维化因子,引起纤维化物质沉积在细胞外基质,维生素D及其受体(vitamin D receptor, VDR)可特异性地拮抗肝脏中的这一信号通路。此外,维生素D/VDR复合体可以增加骨形态发生蛋白7和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)8等抗纤维化蛋白的基因表达,减少纤维化因子的产生和激活,参与抑制纤维化形成信号传导^[11];还可通过下调Ras-GTP-p-ERK信号转导通路来抑制HSC的增殖,减轻肝纤维化。有研究表明维生素D的补充对血清肝功能指标(如ALT、AST)和血清纤维生成因子水平有显著降低作用^[12]。

2.3 法尼醇X受体 (farnesoid X receptor, FXR) 信号传导激动剂 FXR是核受体超家族成员之一,肠FXR的活化诱导成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)19/15表达,其通过FGF19/15/成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)信号传导抑制胆汁酸合成。FXR信号传导也被认为是胆汁酸合成限速酶胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)的反馈调节机制^[13]。胆汁酸代谢异常或肝内胆汁淤积时,肝细胞内胆汁酸浓度升高,会产生肝毒性,导致进行性损伤和功能障碍,引发炎症反应,促进HSC的活化和凋亡,进而引起肝纤维化。肥胖、糖尿病和NAFLD等多种代谢性疾病均会引起胆汁酸的增多。

Aldafermin是FGF19的类似物,与FGFR4和辅助受体KLB(β -klotho)结合可抑制胆汁酸的合成,或通过抑制CYP7A1的表达调节胆汁酸代谢;Aldafermin还可激活FGFR1c-KLB受体改善体内能量平衡。一项随机双盲对照试验表明,对于非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)相关肝纤维化和代偿期肝硬化患者,皮下注射Aldafermin具有抗肝纤维化作用^[14-15]。

Cilofexor是FXR激动剂,在临床试验中发现其可改善原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者肝脏生化指标、胆汁淤积等,但对肝纤维化相关指标未见明显改善作用^[16]。综上,FXR信号传导激动

剂对肝纤维化的治疗作用还需进一步研究。

2.4 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 激动剂 PPAR属于核激素受体超家族的配体激活转录因子,包括PPAR α 、PPAR δ 和PPAR γ 。PPAR α 主要在肝脏中表达,调节细胞动员和分解代谢脂肪酸的能力,其激动剂贝特类药物在临床中用于治疗高甘油三酯血症。PPAR γ 主要存在于脂肪组织中,是脂肪细胞分化和代谢的主要调节因子,可被噻唑烷二酮类药物激活^[17]。Chiglitazar(西格列他钠)是一种新型泛PPAR激动剂^[18],目前一项评估其在MASLD相关肝硬化患者中疗效和安全性的临床试验(NCT06773221)正在筹备中。

2.5 CC型趋化因子抑制剂及其受体(C-C type chemokine receptor, CCR)拮抗剂 CC型趋化因子及其多种受体在鼠和人纤维化肝脏中表达上调,参与肝脏炎症和纤维化的发病机制。Cenicriviroc是一种CCR2和CCR5拮抗剂,已在动物模型中证明具有抗纤维化作用。2024年,Francque等^[19]开展了一项研究(NCT03059446),旨在评估Cenicriviroc对代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)相关肝纤维化的治疗效果。然而,由于未能达到预设的抗纤维化疗效终点,该临床试验提前终止。因此,Cenicriviroc在抗肝纤维化方面的临床疗效仍有待未来研究进一步验证。

3 抑制细胞外基质合成和促进细胞外基质降解

3.1 环磷酸腺苷应答元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)的结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)/ β -连环蛋白(β -catenin)抑制剂 在Wnt- β -catenin信号通路中, β -catenin招募CREB、CBP或CBP的同源物P300作为诱导不同靶基因转录的共激活因子,通过促进HSC活化、增殖,激活炎症信号通路如NF- κ B等机制引起肝纤维化^[20]。

OP-724是CBP/ β -catenin抑制剂,可增加肝内白细胞中的MMP,抑制HSC活化。有研究表明,OP-724对CHB或CHC引起的肝硬化或原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)具有改善作用^[21-22]。对于合并HIV/HCV感染的患者,OP-724也具有一定治疗肝纤维化的作用^[23]。

3.2 亲环蛋白(cyclophilin, Cyp)抑制剂 Cyp广泛存在于生物体内,其中CypA、CypB和CypD参与NASH的多种病理活动。CypA/B可与单核细胞、淋巴细胞及粒细胞

上的CD147结合,作为促炎细胞因子,或与HSC上的CD147结合,刺激其下游信号通路产生促炎细胞因子、MMP,并且抑制CypB可阻止胶原蛋白合成;而线粒体基质中的CypD在病理条件下与多种线粒体蛋白如线粒体通透性转换孔相互作用,可导致线粒体肿胀、膜破裂和促凋亡分子的释放,当线粒体损伤或损失超过阈值时,会造成细胞死亡^[24]。

Rencofilstat是Cyp抑制剂,其抗纤维化作用已在动物实验和早期临床试验中得到验证^[25-26],另一项评估该药物在NASH合并晚期肝纤维化患者中的疗效及安全性的研究(NCT05402371)也正在进行中。

4 抑制炎症反应

4.1 抗血管黏附蛋白-1(vascular adhesion protein-1, VAP-1)抗体 VAP-1在驱动肝纤维化的炎症过程中发挥重要作用,有研究表明,在肝损伤小鼠模型中注射VAP-1抗体可以预防肝纤维化的发生^[27]。Timolumab是一种全人源单克隆抗VAP-1抗体,可阻断VAP-1的黏附功能,从而减少白细胞进入组织炎症部位。但一项在PSC患者中使用Timolumab的临床试验结果显示,患者肝脏血清学检查及肝纤维化相关指标无显著变化^[28]。因此, Timolumab治疗肝纤维化的临床效果仍需进一步探究。

4.2 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)抑制剂 NOX4主要在肝细胞、HSC和内皮细胞中表达,有助于活性氧的形成。Setanaxib是一种NOX1/4抑制剂,体外和动物研究已证实其可下调多种纤维形成和炎症通路^[29]。临床试验初步证明,Setanaxib联合熊去氧胆酸治疗PBC,具有潜在抗胆汁淤积、抗炎和抗纤维化作用^[30]。

4.3 肠道菌群调节 既往研究发现,肝纤维化严重程度与微生物失调和肠道屏障功能受损有关,调节肠道微生物菌群可在一定程度上预防或治疗肝纤维化^[31]。由于肠-肝轴的存在,肠道微生物菌群在慢性肝病的发病机制中起着关键作用。肠道中的细菌产物(如内毒素)和细菌降解产物可通过门静脉循环转移至肝脏,促进慢性肝脏炎症以及肝纤维化的发生发展。

Rifaximin- α (利福昔明- α)是利福平的衍生物,可改善肝硬化患者的肠道屏障功能并减少全身炎症,被用于治疗失代偿期肝硬化。Israelsen等^[32]使用Rifaximin- α 治疗酒精相关性肝病患者肝纤维化的临床研究结果发现,Rifaximin- α 未能促进肝纤维化的消退,但对防止肝纤维化进展可能有一定作用。Sulfasalazine(柳氮磺吡

啉)是磺胺类抗菌药,目前一项评估 Sulfasalazine 肠溶片治疗肝纤维化/肝硬化安全性和有效性的临床试验(NCT06293378)正在开展中。

鳖甲煎丸可抑制 TGF- β 1 信号通路和 HSC 的增殖^[33]。基于此,Chi 等^[34]通过临床研究证实,鳖甲煎丸可以通过增加肠道有益菌、减少致病菌,改善肠道菌群失衡,有效缓解肝损伤和纤维化程度。

在酒精性或代谢相关性脂肪性肝病的进展过程中,肠道来源的内毒素和活性代谢物可能促使肝脂肪变性发展为脂肪性肝炎、肝纤维化,甚至门静脉高压。一项评估嗜酸乳杆菌联合乳双歧杆菌治疗 NASH 肝纤维化患者的临床试验显示,嗜酸乳杆菌联合乳双歧杆菌治疗组患者的 APRI 评分降低,但其他肝纤维化、炎症及代谢标志物水平与对照组(含麦芽糊精的胶囊)相比,差异无统计学意义,两组间肠道微生物群组成也未见显著变化^[35]。该研究结果提示,仅补充嗜酸乳杆菌和乳双歧杆菌不足以改善 NASH 患者的肝酶标志物、炎症指标和肠道微生物菌群。因此,益生菌治疗肝纤维化的有效性还有待进一步探索。

4.4 RNA 干扰治疗药物 α -1 抗胰蛋白酶(alpha-1 antitrypsin, AAT)缺乏症是一种因纯合 SERPINA1 基因“Z”突变(Z-AAT)引起的遗传性疾病,该疾病会导致突变 AAT 蛋白在肝细胞内蓄积,从而引起肝细胞损伤、炎症以及进行性肝纤维化的发生。Fazirsiran 是一种肝细胞靶向的 RNA 干扰治疗药物,可降解 Z-AAT 的信使 RNA,减少有害蛋白质的合成。既往研究表明,Fazirsiran 可以降低 AAT 缺乏症相关肝病患者血清和肝组织中的 Z-AAT 水平^[36]。基于该结果,一项正在开展的安慰剂对照临床试验(NCT05677971)旨在进一步评估 Fazirsiran 对 METAVIR 纤维化分期为 F2~F4 的 AAT 缺乏相关肝病患者肝脏炎症和纤维化的改善程度。

5 调节代谢异常

在代谢受损状态下,肝脏会产生 FGF21,通过与 FGFR1 和 β -klotho 的异二聚体受体复合物结合可以调节能量代谢,以应对脂肪积累; β -klotho 在脂肪、肝脏和胰腺中表达最高,因此 FGF21 能够限制肝脏中的脂质积累。另一方面,FGF21 可有效阻断肝脏中 Kupffer 细胞活化和单核细胞募集,从而防止炎症巨噬细胞在肝脏中积累。上述 FGF21 的作用可能抑制胶原蛋白积累并减轻肝纤维化。Pegbelfermin 是 FGF21 的聚乙二醇缀合类似物,研究表明,其对 NASH 伴 F3 期肝纤维化患者具有

一定程度的肝纤维化改善作用^[37]。相关试验结果显示,另一种二价 Fc-FGF21 类似物 Efruxifermin 能够改善 NASH 患者的脂肪变性和肝纤维化程度^[38]。

在 NASH 中,肝脏的甲状腺激素受体- β (thyroid hormone receptor- β , THR- β)选择性激动功能受损,进而导致线粒体功能下降、脂肪酸 β -氧化减弱,并与肝纤维化的进展密切相关。一项评估 THR- β 选择性激动剂 Resmetirom 治疗 NASH 的临床试验结果表明,Resmetirom 对 NASH 和肝纤维化均有改善作用^[39]。

Tirzepatide(替尔泊肽)是葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)受体的激动剂。Loomba 等^[40]使用 Tirzepatide 治疗 MASH 和 F2/F3 期肝纤维化患者的临床试验结果显示,Tirzepatide 对 MASH 和肝纤维化有改善作用。Semaglutide(司美格鲁肽)是 GLP-1 类似物,但目前临床试验表明,其对 NASH 和代偿期肝硬化患者并无明显改善肝纤维化的作用^[41]。Survodutide 是胰高血糖素受体和 GLP-1 受体的单分子双重激动剂,除了具有 GLP-1 促进肝细胞生成的作用外,还可能作用于胰高血糖素受体增加能量消耗,引起肝脂肪损失,通过改善线粒体功能减少肝脏炎症,并抑制 HSC 活化从而发挥抗肝纤维化作用。一项在 MASH 肝硬化患者中皮下注射 Survodutide 的临床试验证实,Survodutide 能够减少肝脂肪含量,降低肝硬度和纤维化标志物水平,且肝硬化不影响 Survodutide 的药代动力学或耐受性。作为一种双重激动剂,Survodutide 在改善肝纤维化方面可能比 GLP-1 受体单激动剂药物更具临床优势^[42]。另一项 Sanyal 等^[43]应用 Survodutide 治疗 MASH 和肝纤维化的研究结果与之一致。

Perva 等^[44]为评估补充特定营养素组合(5-甲基四氢叶酸、甜菜碱、 α -亚麻酸、二十碳五烯酸、酒石酸氢胆碱、二十二碳六烯酸和维生素 B₁₂)对肥胖成人 MASLD 相关肝脏参数及瞬时弹性成像值的影响,进行了一项双盲、安慰剂对照试验,结果显示补充特定营养素组的受控衰减参数和瞬时弹性成像值评分较安慰剂组显著降低。该研究表明,这种补充方案可能是改善肥胖引起的 MASLD 患者肝纤维化的有效辅助疗法。

淀粉酶胰蛋白酶抑制剂(amylase trypsin inhibitors, ATI)是含麸质谷物及其制品中存在的一系列相关非麸质蛋白,能够通过 Toll 样受体刺激肠道先天免疫系统,促进肠道和肠外炎症,进而引起 MASLD、胰岛素抵抗和肝纤维化,且 ATI 直接破坏肠道屏障功能,诱导肠道微

生物失调。一项针对 MASLD 患者无麸质饮食的临床对照试验发现,短期无麸质饮食可以减少 ATI 引发的炎症,改善肝脏脂肪含量,但肝纤维化程度未观察到明显变化^[45]。

蜂胶具有广泛的生物和药理特性,例如抗炎、抗氧化、抗菌、抗脂肪变性和保肝作用^[46]。有研究显示,限制热量饮食的同时补充蜂胶可明显改善 NAFLD 患者糖稳态、肝纤维化评分以及肝功能^[47]。

螺旋藻具有免疫调节、抗氧化和抗炎作用^[48]。基于上述特征,一项旨在评估螺旋藻片对肝纤维化/肝硬化患者的疗效及作用机制的临床试验(NCT06770283)目前正在进行中。

此外,运动是除药物、饮食干预外治疗 NAFLD 和 NASH 的有效方法之一。有计划、结构化和重复性的身体活动可以减少肝脏脂肪,通过降低体脂和增加骨骼肌来改善身体成分。FGF21 是成纤维细胞家族成员之一,具有调控糖脂代谢、胆汁酸分泌等作用,NAFLD 患者血清 FGF21 水平会代偿性升高。有研究发现,中等强度有氧运动后 NASH 肝纤维化患者血清 FGF21 及炎症性血清生物标志物水平均下降^[49-50]。因此,运动训练也是改善肝纤维化的治疗手段之一。

6 中医药治疗肝纤维化

中药方剂对肝纤维化具有多靶点、多途径、多层次的综合治疗作用^[51-52]。扶正化痰胶囊(片)、安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、肝胶囊(丸)、安珙特、肝爽颗粒在《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》中被辨证

地推荐用于治疗肝纤维化^[53]。

既往使用安络化纤丸进行的临床研究大多联合核苷(酸)类抗病毒药物。近期有研究显示,安络化纤丸单药治疗也可改善 ALT<2 倍正常值上限和 CHB 患者的早期肝纤维化^[54]。中药方剂软肝颗粒(药物组成:醋鳖甲、三七、丹参、桃仁、黄芪、白术、茯苓、郁金、枳壳、半边莲、五味子、叶下珠)是深圳市中医医院的院内抗肝纤维化中药制剂,既往研究证明其具有良好的抗肝纤维化疗效^[55]。近期一项多中心、随机对照临床试验发现,软肝颗粒联合恩替卡韦可改善 CHB 患者晚期肝纤维化/早期肝硬化,降低发展为肝细胞癌的风险^[56]。

7 小结与展望

本文对近年来治疗肝纤维化的临床研究进行了总结,涉及抑制 HSC 的活化和增殖、抑制细胞外基质合成及促进其降解、多途径控制肝脏炎症、调节代谢等方面,药物类别及试验相关信息总结见表 1,药物靶点见图 1。肝纤维化的发生是一个复杂的过程,中药制剂对肝纤维化具有多靶点、多途径的综合治疗作用,在治疗肝纤维化的药物研发中具有极大的潜力;而单一靶点治疗存在局限性。因此尽管在体外和动物模型中,许多药物已被证明具有抗肝纤维化活性,但在临床试验中其抗肝纤维化效果却有限,目前尚无生物或化学药物被批准用于肝纤维化治疗。综上所述,聚焦于多靶点、多通路联合干预的药物研发,将更有效地抑制肝纤维化进程,有望为肝纤维化患者带来更显著的病情缓解。

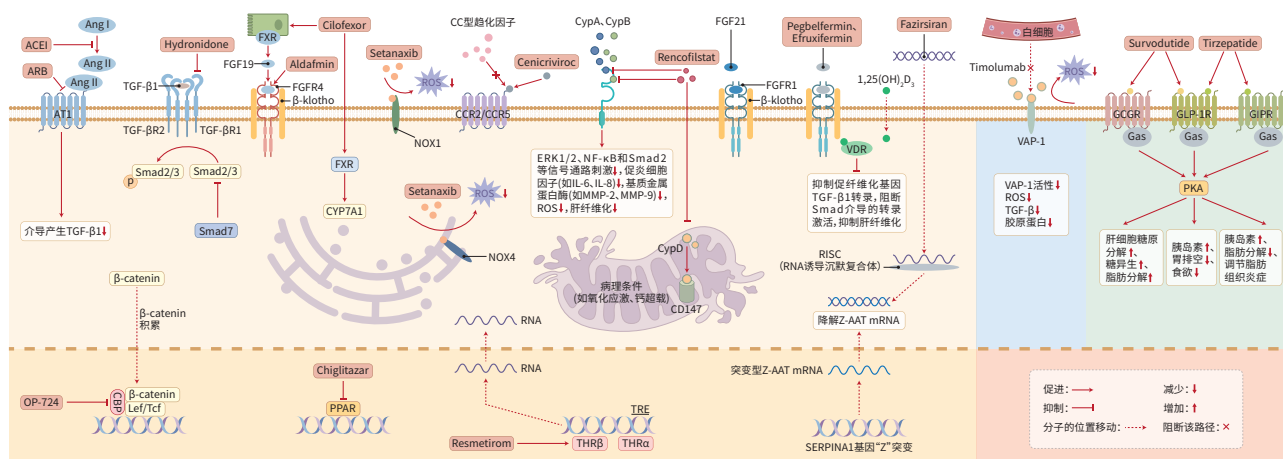


表1 处于临床试验阶段的肝纤维化治疗药物
Table 1 Hepatic fibrosis therapeutic agents in clinical trials

药物类别	药物	受试者	试验注册号	研究阶段	参考文献	进展情况
RAS抑制剂	Ramipril或 Candesartan	CHC肝纤维化	NCT03770936	Ⅲ期	[8]	已上市
TGF-β1抑制剂	Hydronidone	CHB肝纤维化	NCT02499562 NCT05905172	Ⅱ期 Ⅲb期	[10]	已完成 临床试验
FGF19类似物	Aldafermin	NASH代偿期肝硬化 NASH F2/F3期肝纤维化	NCT04210245 NCT03912532	Ⅱb期 Ⅱb期	[14] [15]	已完成 已完成
FXR激动剂	Cilofexor	PSC非肝硬化	NCT02943460	Ⅱ期	[16]	临床试验
泛PPAR激动剂	Chiglitazar	MASLD肝硬化	NCT06773221			筹备中
CCR2和CCR5受体拮抗剂	Cenicriviroc	MASH F1~F3期肝纤维化	NCT03059446	Ⅱ期	[19]	提前终止
CBP/β-catenin抑制剂	OP-724	HIV/HCV共感染引起的 血友病合并肝硬化	NCT04688034	Ⅰ期	[23]	临床试验
Cyp抑制剂	Rencofilstat	NASH F2/F3期肝纤维化 NASH晚期肝纤维化	NCT04480710 NCT05402371	Ⅱa期	[26]	已完成 筹备中
VAP-1抗体	Timolumab	PSC肝纤维化	NCT02239211	Ⅱ期	[28]	临床试验
NOX1/4抑制剂	Setanaxib	PBC肝纤维化	NCT03226067	Ⅱ期	[30]	临床试验
利福平衍生物	Rifaximin-α	酒精相关性肝病	2014-001856-51	Ⅱ期	[32]	已上市
磺胺类抗菌药	Sulfasalazine	PBC、乙型和丙型肝炎 肝硬化以及酒精性肝硬化	NCT06293378			临床试验
益生菌制剂	嗜酸乳杆菌+ 乳双歧杆菌	NASH	NCT02764047		[35]	已上市
肝细胞靶向的RNA 干扰治疗药物	Fazirsiran	AAT缺乏症相关肝纤维化	NCT03945292 NCT05677971	Ⅱ期 Ⅲ期	[36]	已完成 临床试验
FGF21的聚乙二醇 缀合类似物	Pegbelfermin	NASH F3期肝纤维化	NCT03486899	Ⅱb期	[37]	临床试验
二价Fc-FGF21类似物	Efruxifermin	NASH F2/F3期肝纤维化	NCT04767529	Ⅱb期	[38]	临床试验
THR-β选择性激动剂	Resmetirom	NASH	NCT03900429	Ⅲ期	[39]	已上市
GCCR和GLP-1R的 激动剂	Tirzepatide	MASH F2/F3期肝纤维化	NCT04166773	Ⅱ期	[40]	已上市
GLP-1类似物	Semaglutide	NASH代偿期肝硬化	NCT03987451	Ⅱ期	[41]	已上市
GIPR和GLP-1R的 单分子双重激动剂	Survodutide	MASH肝硬化 MASH肝纤维化	NCT05296733 NCT04771273	Ⅰ期 Ⅱ期	[42] [43]	已完成 已完成
中药制剂	鳖甲煎丸 安络化纤丸 软肝颗粒	CHB肝纤维化/肝硬化 未进行抗病毒治疗的CHB CHB晚期肝纤维化/早期 肝硬化	ChiCTR1800016801 ChiCTR-IOR-14005474 ChiCTR-IIR-15007567		[34] [53] [55]	已上市 已上市 已完成

注:GCCR,葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体;GLP-1R,胰高血糖素样肽-1受体;GIPR,胰高血糖素受体。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 黄健负责撰写论文;宫雪晴、曾颜参与查找文献,修改论文;李晖负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] MOON AM, SINGAL AG, TAPPER EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12): 2650-2666. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
- [2] BERUMEN J, BAGLIERI J, KISSELEVA T, et al. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications[J]. WIREs Mech Dis, 2021, 13(1): e1499. DOI: 10.1002/wsbm.1499.
- [3] LIAO ZH, XIE ZY. Research progress in molecular mechanism of hepatic fibrosis and related therapeutic targets[J]. J Jilin Univ (Med Edit), 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532. 廖昭辉, 谢正元. 肝纤维化发病的分子机制及其相关治疗靶点的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532.
- [4] BOGOMOLOV PO, IVASHKIN VT, BUEVEROV AO, et al. Efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis[J]. Ter Arkh, 2021, 93(11): 1290-1299. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163.
- [5] CHO Y, RHEE H, KIM YE, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: An open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study) [J]. BMC Med, 2022, 20(1): 93. DOI: 10.1186/s12916-022-02288-2.
- [6] HOOSHMAND GHARABAGH L, SHARGH A, MOHAMMAD HOSSEINI AZAR MR, et al. Comparison between the effect of Empagliflozin and

- Pioglitazone added to metformin in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2024, 48(3): 102279. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102279.
- [7] LI X, MENG Y, YANG XS, et al. ACEI attenuates the progression of CCl₄-induced rat hepatic fibrogenesis by inhibiting TGF-beta1, PDGF-BB, NF-kappaB and MMP-2, 9[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(31): 4807-4811. DOI: 10.3748/wjg.v11.i31.4807.
- [8] MOSTAFA TM, EL-AZAB GA, BADRA GA, et al. Effect of candesartan and ramipril on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C viral infection: A randomized controlled prospective study[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2021, 95: 100654. DOI: 10.1016/j.curtheres.2021.100654.
- [9] WANG ML, ZHANG QD, QU Y, et al. Experimental study of hydronidone in the treatment of hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice[J]. *Int J Dig Dis*, 2019, 39(3): 175-180, 231. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.008.
王美玲, 张启迪, 曲颖, 等. 羧尼酮治疗四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的实验研究[J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(3): 175-180, 231. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.008.
- [10] CAI XB, LIU XH, XIE W, et al. Hydronidone for the treatment of liver fibrosis related to chronic hepatitis B: A phase 2 randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(7): 1893-1901. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.056.
- [11] BARCHETTA I, CIMINI FA, CAVALLO MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3302. DOI: 10.3390/nu12113302.
- [12] EBRAHIMPOUR-KOUJAN S, SOHRABPOUR AA, GIOVANNUCCI E, et al. Effects of vitamin D supplementation on liver fibrogenic factors, vitamin D receptor and liver fibrogenic microRNAs in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) patients: An exploratory randomized clinical trial[J]. *Nutr J*, 2024, 23(1): 24. DOI: 10.1186/s12937-024-00911-x.
- [13] CHIANG JYL, FERRELL JM. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 548: 111618. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111618.
- [14] RINELLA ME, LIEU HD, KOWDLEY KV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aldafermin in patients with NASH and compensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2024, 79(3): 674-689. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000607.
- [15] HARRISON SA, ABDELMALEK MF, NEFF G, et al. Aldafermin in patients with non-alcoholic steatohepatitis (ALPINE 2/3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(7): 603-616. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00017-6.
- [16] TRAUNER M, BOWLUS CL, GULAMHUSEIN A, et al. Safety and sustained efficacy of the farnesoid X receptor (FXR) agonist cilofexor over a 96-week open-label extension in patients with PSC[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(6): 1552-1560. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.07.024.
- [17] 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]. *Pharmacol Res*, 2023, 192: 106786. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106786.
- [18] WANG YM, LI HQ, GAO H, et al. Effect of chiglitazar and sitagliptin on glucose variations, insulin resistance and inflammatory-related biomarkers in untreated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109171. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109171.
- [19] FRANCQUE SM, HODGE A, BOURSIER J, et al. Phase 2, open-label, rollover study of cenicriviroc for liver fibrosis associated with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(2): e0335. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000335.
- [20] OUCHI H, MIZUTANI Y, YOSHIMURA K, et al. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of CBP/β-catenin inhibitor for hepatocytes: Small molecular inhibitor, OP-724 possibly improves liver function[J]. *Med Mol Morphol*, 2023, 56(2): 94-105. DOI: 10.1007/s00795-022-00343-8.
- [21] KIMURA K, KANTO T, SHIMODA S, et al. Safety, tolerability, and anti-fibrotic efficacy of the CBP/β-catenin inhibitor PRI-724 in patients with hepatitis C and B virus-induced liver cirrhosis: An investigator-initiated, open-label, non-randomised, multicentre, phase 1/2a study[J]. *EBio-Medicine*, 2022, 80: 104069. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104069.
- [22] KIMURA M, OGAWA E, HARADA K, et al. Feasibility, safety and tolerability of the CREB-binding protein/β-catenin inhibitor OP-724 in patients with advanced primary biliary cholangitis: An investigator-initiated, open-label, non-randomised, two-centre, phase 1 study[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2022, 9(1): e001001. DOI: 10.1136/bmjgast-2022-001001.
- [23] KIMURA K, TANUMA J, KIMURA M, et al. Safety and tolerability of OP-724 in patients with haemophilia and liver cirrhosis due to HIV/HCV coinfection: An investigator-initiated, open-label, non-randomised, single-centre, phase I study[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2024, 11(1): e001341. DOI: 10.1136/bmjgast-2023-001341.
- [24] URE DR, TREPANIER DJ, MAYO PR, et al. Cyclophilin inhibition as a potential treatment for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 163-178. DOI: 10.1080/13543784.2020.1703948.
- [25] KUO J, BOBARDT M, CHATTERJI U, et al. A pan-cyclophilin inhibitor, CRV431, decreases fibrosis and tumor development in chronic liver disease models[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(2): 231-241. DOI: 10.1124/jpet.119.261099.
- [26] HARRISON SA, MAYO PR, HOBBS TM, et al. Rencofilstat, a cyclophilin inhibitor: A phase 2a, multicenter, single-blind, placebo-controlled study in F2/F3 NASH[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(12): 3379-3392. DOI: 10.1002/hep4.2100.
- [27] WESTON CJ, SHEPHERD EL, CLARIDGE LC, et al. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 501-520. DOI: 10.1172/JCI73722.
- [28] HIRSCHFELD GM, ARNDT K, KIRKHAM A, et al. Vascular adhesion protein-1 blockade in primary sclerosing cholangitis: Open-label, multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(5): e0426. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000426.
- [29] AOYAMA T, PAIK YH, WATANABE S, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2316-2327. DOI: 10.1002/hep.25938.
- [30] INVERNIZZI P, CARBONE M, JONES D, et al. Setanaxib, a first-in-class selective NADPH oxidase 1/4 inhibitor for primary biliary cholangitis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Liver Int*, 2023, 43(7): 1507-1522. DOI: 10.1111/liv.15596.
- [31] MASLENNIKOV R, POLUEKTOVA E, ZOLNIKOVA O, et al. Gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis of liver fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16502. DOI: 10.3390/ijms242216502.
- [32] ISRAELSEN M, MADSEN BS, TORP N, et al. Rifaximin-α for liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease (GALA-RIF): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 523-532. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00010-9.
- [33] BAI GP, ZHANG RH, YAN GH, et al. The effect of modified turtle shell decoction on the expression of TGFβ1, Smad3 and Smad7 in rat hepatic stellate cell[J]. *Immunol J*, 2017, 33(9): 777-782. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20170137.
- 柏干革, 张荣华, 闫国和, 等. 鳖甲煎改良方对肝星状细胞生长及TGFβ1、Smad3与Smad7表达的影响[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(9): 777-782. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20170137.
- [34] CHI X, CHENG DY, SUN X, et al. Efficacy of Biejiajian pill on intestinal microbiota in patients with hepatitis B cirrhosis/liver fibrosis: A randomized double-blind controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(9): 771-781. DOI: 10.1007/s11655-023-3542-2.
- [35] ESCOUTO GS, PORT GZ, TOVO CV, et al. Probiotic supplementation, hepatic fibrosis, and the microbiota profile in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial[J]. *J Nutr*, 2023, 153(7): 1984-1993. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.05.019.

- [36] CLARK VC, STRANGE C, STRNAD P, et al. Fazirsiran for adults with alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease: A phase 2 placebo controlled trial (SEQUOIA) [J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(5): 1008-1018. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.06.028.
- [37] LOOMBA R, SANYAL AJ, NAKAJIMA A, et al. Pegbelfermin in patients with nonalcoholic steatohepatitis and stage 3 fibrosis (FALCON 1): A randomized phase 2b study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(1): 102-112. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.011.
- [38] 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00272-8.
- [39] HARRISON SA, BEDOSSA P, GUY CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetrom in NASH with liver fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6): 497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.
- [40] LOOMBA R, HARTMAN ML, LAWITZ EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4): 299-310. DOI: 10.1056/NEJMoa2401943.
- [41] LOOMBA R, ABDELMALEK MF, ARMSTRONG MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 511-522. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00068-7.
- [42] LAWITZ EJ, FRAESSDORF M, NEFF GW, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of survodutide, a glucagon/glucagon-like peptide-1 receptor dual agonist, in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(5): 837-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.003.
- [43] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2401755.
- [44] PERVA IT, SIMINA IE, BENDE R, et al. Use of a micronutrient cocktail to improve metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adults with obesity: A randomized, double-blinded pilot clinical trial [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(8): 1366. DOI: 10.3390/medicina60081366.
- [45] ARMANDI A, BESPALJKO H, MANG A, et al. Short-term reduction of dietary gluten improves metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease: A randomised, controlled proof-of-concept study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(10): 1212-1222. DOI: 10.1111/apt.17941.
- [46] SILVA-CARVALHO R, BALTAZAR F, ALMEIDA-AGUIAR C. Propolis: A complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 206439. DOI: 10.1155/2015/206439.
- [47] NIKBAF-SHANDIZ M, TUTUNCHI H, KHOSHATEN M, et al. Propolis supplementation in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Effects on glucose homeostasis, lipid profile, liver function, anthropometric indices and meta-inflammation [J]. *Food Funct*, 2022, 13(22): 11568-11578. DOI: 10.1039/d2fo01280d.
- [48] WU LC, HO JA, SHIEH MC, et al. Antioxidant and antiproliferative activities of *Spirulina* and *Chlorella* water extracts [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(10): 4207-4212. DOI: 10.1021/jf0479517.
- [49] STINE JG, WELLES JE, KEATING S, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is markedly decreased following exercise training in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1481. DOI: 10.3390/nu15061481.
- [50] HARRIS SJ, SMITH N, HUMMER B, et al. Exercise training improves serum biomarkers of liver fibroinflammation in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2024, 44(2): 532-540. DOI: 10.1111/liv.15769.
- [51] GUO XL, JIA ZS, ZHANG J. Molecular mechanisms of traditional Chinese medicine in reversing liver fibrosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 170-175. DOI: 10.12449/JCH250126. 郭晓玲, 贾战生, 张静. 中药逆转肝纤维化的分子机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 170-175. DOI: 10.12449/JCH250126.
- [52] LI MQ, LIU FR, GUO XJ, et al. Clinical observation of Kucai paste combined with Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(3): 301-305. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.03.015. 李梦琪, 刘繁荣, 郭新建, 等. 苦菜膏联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察 [J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(3): 301-305. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.03.015.
- [53] Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice (2019) [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007. 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南 (2019年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.
- [54] XIAO HM, SHI MJ, JIANG JM, et al. Efficacy and safety of Anluo-Huaxian pills on chronic hepatitis B with normal or minimally elevated alanine transaminase and early liver fibrosis: A randomized controlled trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115210. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115210.
- [55] PENG DT, XING YF, CHEN L, et al. Clinical study of Ruangan granules combined with Entecavir in the treatment of severe hepatitis B fibrosis [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2019, 30(8): 1934-1936. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.08.050. 彭得调, 邢宇锋, 陈亮, 等. 软肝颗粒联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(8): 1934-1936. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.08.050.
- [56] XING YF, ZHONG WC, PENG DT, et al. Chinese herbal formula Ruangan granule enhances the efficacy of entecavir to reverse advanced liver fibrosis/early cirrhosis in patients with chronic HBV infection: A multicenter, randomized clinical trial [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190: 106737. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106737.

收稿日期: 2025-03-19; 录用日期: 2025-06-09

本文编辑: 葛俊

引证本文: HUANG J, GONG XQ, ZENG Y, et al. Research advances in therapeutic drugs for hepatic fibrosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2141-2148. 黄健, 宫雪晴, 曾颜, 等. 肝纤维化治疗药物的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2141-2148.