

非酒精性脂肪性肝病发病机制及治疗方案研究进展

高志宇, 谢 军

赣南医科大学第一附属医院消化内科, 江西 赣州

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月18日

摘 要

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)包括广泛的病理, 从非酒精性脂肪肝(NAFL), 其特征是没有炎症的简单脂肪变性, 到非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 其特征是肝脏脂肪变性伴有炎症和肝细胞气球形成, 可导致晚期纤维化, 肝硬化和肝细胞癌。饮食和生活方式的改变被认为是非药物治疗策略; 然而, 由于NAFLD发病机制复杂, 目前的药物治疗主要以致病因素、发病机制的关键环节以及相关的代谢紊乱为靶点。仍然缺乏特定的药物。在临床研究中, 常见的NAFLD治疗包括调节葡萄糖和脂质代谢以保护肝脏和抗炎。基于肝肠轴、靶向肠道菌群的NAFLD治疗正在逐步涌现, 各种新的代谢调节药物也在临床开发中。因此, 本文综述了近年来NAFLD治疗的研究进展。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 发病机制, 治疗方案

Research Progress on the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Zhiyu Gao, Jun Xie

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 18th, 2024

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a wide range of pathologies, from nonalcoholic fatty liver disease (NAFL), which is characterized by simple steatosis without inflammation, to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which is characterized by hepatic steatosis with inflam-

mation and hepatocyte balloon formation, which can lead to advanced fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Dietary and lifestyle changes are considered nonpharmacological treatment strategies; however, due to the complex pathogenesis of NAFLD, current drug treatments mainly target pathogenic factors, key links in the pathogenesis, and related metabolic disorders. There is still a lack of specific medications. In clinical studies, common NAFLD treatments include modulation of glucose and lipid metabolism to protect the liver and anti-inflammatory. NAFLD treatments based on the hepatoenteropathic axis and targeting the intestinal microbiota are gradually emerging, and various new metabolic modulation drugs are also in clinical development. Therefore, this article reviews the research progress in the treatment of NAFLD in recent years.

Keywords

Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Pathogenesis, Treatment Options

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 非酒精性脂肪性肝病

1.1. NAFLD 的病理生理机制

NAFLD 的病理生理学是复杂和异质的,许多不同的因素参与诱导肝脏代谢相关变化。营养物质的过度消耗会导致胃肠道生态失调;此外,微生物相关分子模式通过门静脉易位到肝脏,并通过增加肠道屏障的通透性进入体循环,可以诱导肝脏中的促炎反应[1]。有临床研究证明肠道菌群中炎症小体缺乏相关的变化通过小鼠 TLR4 和 TLR9 激动剂的门静脉内流导致肝脏脂肪变性和炎症,导致肝脏 TNF- α 表达和炎症增强,这在肝脂肪变性小鼠模型中尤为严重[2]。另一方面,某些饮食成分也可以直接触发肝组织中的相关疾病机制[3]。

1.1.1. 脂毒性

具有脂毒性功能的化合物是游离胆固醇,游离胆固醇可以通过与 YAP-TAZ 相互作用来驱动无菌炎症,在人类 NAFLD 患者的肝组织和 NAFLD 模型的鼠肝中也显著增加[4]。此外,由 GCKIII 亚家族 MST20、MST3 和 STK4 组成的 STE25 型激酶装饰肝内脂质液滴,最近已成为 NAFLD 启动和发展的关键调节因子[5],这三种蛋白质似乎抑制 β 氧化,从而驱动氧化应激,这是 NAFLD 脂毒性的关键病理机制。

1.1.2. 影响 NAFLD 的饮食成分

果糖是 NAFLD 发展和进展的关键参与者。果糖通过甜味饮料和加工食品从饮食中提取。果糖通过醛缩酶 B 和酮激酶作用增强脂肪酸合成的可用底物以及激活转录因子(如甾醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c)等)来增加脂肪生成[6]。最近一项针对儿科和青少年 NAFLD 患者的小型研究描述,NAFLD 和 NASH 患者的总卡路里、脂肪和碳水化合物摄入量相似;然而,NASH 患者的果糖、糖、蔗糖和葡萄糖的总摄入量较高[7]。

1.1.3. 肠道菌群和 NAFLD

肠道微生物群是一个复杂的群落,以共生方式存在于人体胃肠道中,维持人体消化系统的 3 种重要生理功能,即消化、代谢和保护。在最近的一项 meta 分析中,总结了 14 项针对成人和儿科患者的研究,

与健康对照组相比, NAFLD 患者的肠道通透性增加[8]。在 NAFLD 的发生和发展过程中, 由于各种刺激引起的肠粘膜屏障破坏, 大量肠道细菌代谢产物, 细菌成分和其他危害物通过门静脉进入肝脏, 肠道通透性增加[9]。这些攻击可以通过升高炎症、氧化应激和脂质积累来进一步加速肝损伤和纤维化。

1.1.4. 胰岛素抵抗(IR)

术语“胰岛素抵抗(insulin-resistance, IR)”通常用于描述骨骼肌中胰岛素介导的葡萄糖摄取。IR 是 NAFLD 病理生理学的主要参与者之一, 肝脏中 IR 的一个重要驱动因素是炎症, 因为仅在肝细胞中表达核因子 kappa-B 激酶亚基 β (IKK- β) 的组成活性抑制剂的小鼠发生肝 IR, 而肝细胞中缺乏 IKK- β 的小鼠在高脂肪饮食后受到保护, 免受肝 IR 的侵害, 而它们在肌肉和脂肪中产生 IR [10]。IKK- β 被氧化应激激活, 具有肝脏特异性组成型活性 IKK β 的转基因小鼠出现胰岛素抵抗, 并显示肝细胞因子(如 IL-1 和 TNF- α) 分泌升高, 这些数据表明, 肝脏 IKK β 介导高脂质诱导的胰岛素抵抗和炎症, 并在 NAFLD 患者中升高[11]。此外, IKK- β 也可以被促炎细胞因子如 TNF 激活, 这些细胞因子在 NAFLD 患者中升高[12]。由于 NAFLD 在 T2DM 患者中极为常见, IR 似乎也是 NAFLD 治疗调节的一个有吸引力的靶标。

2. NAFLD 治疗方案

2.1. 非药物治疗措施

2.1.1. 饮食干预

严格限制总热量、诱发酮症或减少游离糖摄入量和限制碳水化合物消耗可以增强肝脏保护, 从而使饮食干预成为治疗 NAFLD 的有希望的策略。热量限制(CR)是 NAFLD 最常见的饮食干预治疗策略[13]。

2.1.2. 运动干预

除了饮食干预外, 运动还可以改善葡萄糖和脂质代谢紊乱和降低 LFC, 是治疗代谢相关疾病的有效方法。定期运动可以有效治疗非肥胖和肥胖患者的 NAFLD, 并且在临床实践中, 阻力运动和有氧运动的结合已被证明更加合理和有效[14]。例如, 阻力运动相对安全, 可以有效改善 NAFLD 患者的代谢状态。为期 12 周的阻力运动, 包括俯卧撑和深蹲, 可以帮助预防 NAFLD 的进展。有氧运动也显示出类似的效果。12 周有氧运动干预可以改善肝纤维化。此外, 高强度间歇(HII)运动 12 周可以降低 NAFLD 患者的血糖含量和腰围。单独设计的八周锻炼计划可以减少肝脏脂肪变性, 炎症标志物的水平, 包括超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和铁蛋白, 并减少纤维化[15]。

2.2. 药物治疗

2.2.1. T2DM 药物

虽然 NAFLD 的确切发病机制尚不清楚, 但 IR 在 NAFLD 的发展中起着关键作用。2 型糖尿病患者中 NAFLD 的患病率很高; 它与肥胖, 高糖化血红蛋白, 高脂血症和高丙氨酸氨基转移酶(hyper-ALT)密切相关[16]。因此, 抗糖尿病药物常用于 2 型糖尿病 NAFLD 患者的临床治疗。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 GLP-1 是一种响应食物摄入从前肠释放的肠道激素, 可以刺激胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌。GLP-1RAs, 如利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽等, 是新型的抗糖尿病药。研究表明, 这些药物可以减轻 T2DM 患者的体重, 改善 IR, 提高肝酶水平, 降低 LFC; 这可能有益于 NAFLD/NASH 患者的治疗[17]。因此, 这些药物近年来经常用于 NAFLD 的临床研究。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂: SGLT2i 是一种新型的口服降糖药, 可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 从而降低血糖水平。回顾性分析发现, SGLT2i 可以改善 T2DM 患者的脂肪变性和纤维化, 因此, 它们可能对 NAFLD 患者有益[18]。日本研究人员对六名患有 NAFLD 的 T2DM 患者进行了一项为期五年的随

访研究, 结果显示三名患者在 SGLT2i 治疗后肝脏组织学有所改善。韩国研究人员进行的一项为期 18 个月的随机研究表明, 在 T2DM 患者的常见抗糖治疗中添加 SGLT2i 可以更好地减少脂肪含量并提高肝酶水平。一项总结了 10 项临床试验的荟萃分析表明, SGLT2i 药物治疗可以改善亚洲 2 型糖尿病 NAFLD 患者的 LFC、肝酶水平、BMI、炎症标志物等。同样, 另一项系统评价也证实了 SGLT2i 对 LFC 和肝酶水平的改善作用。

2.2.2. 降脂药物

他汀类药物是临床常见的降脂药物, 可以通过阻断 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶来抑制胆固醇合成。NAFLD 患者的血脂异常典型特征为甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低, 肝胆固醇的沉积也有助于 NAFLD 的进展[19]。Kim 等人的一项荟萃分析表明, 他汀类药物可以降低肝硬化患者肝硬化失代偿和死亡的风险, 而在非肝硬化患者中, 他汀类药物与发生肝硬化或纤维化进展的风险没有显著相关性。一项为期四年的研究报告称, 以 20 mg 的剂量给予阿托伐他汀与维生素联合使用可以有效地将 NAFLD 患者发生肝脂肪变性的几率降低 71%。同样, 以 5 mg/d 的剂量口服瑞舒伐他汀 24 周也可以减少患者的 LFC。

2.2.3. 抗高血压药物

在早期 NAFLD 患者和 NAFLD 的动物模型中观察到肝内血管阻力增加(120, 121), 导致组织缺氧并引发疾病进展。肝血管对血管收缩剂反应强烈。临床上, NAFLD 与患者胸前高血压有关, 血压升高与患者脂肪肝疾病和纤维化的进展有关。因此, 血管收缩拮抗剂可用于治疗 NAFLD [20]。

2.2.4. 保肝药

UDCA 是人体内的一种内源性合成胆汁酸, 具有抗氧化和抗炎作用, 可预防肥胖相关疾病进展中的线粒体功能障碍。在一些早期临床试验中, UDCA 在 NAFLD/NASH 患者中没有显示出太大的疗效。然而, 它的肝脏保护作用已经得到证实; 因此, 关于 UDCA 的动物和临床研究都没有停止。在 ob/ob 小鼠中, UDCA 可以调节白色脂肪组织中的肝能量稳态和巨噬细胞极化。Ratziu 等人的一项随机对照试验表明, 高剂量(28~35 mg/kg/d) UDCA 治疗 12 个月可以降低 NASH 患者的肝脏转氨酶水平, 并改善血糖控制和 IR。此外, UDCA 具有良好的安全性, 肝功能没有恶化, 主要的不良反应是腹部不适和腹泻。Nadinskaia 等人的一项研究根据饮食和运动的变化补充了 15 mg/kg/d 的 UDCA。在前三个月, NAFLD 患者表现出肝酶水平正常化, 脂质谱和脂肪肝变性改善, 六个月的治疗有利于降低 CVD 风险[21]。

2.2.5. 益生菌/益生元/合生元

近年来, 靶向肠道微生物一直是 NAFLD 治疗的热门话题。肠道微生物群可能通过释放脂多糖(LPS), 增加乙醇产量以及激活管腔上皮细胞和肝巨噬细胞中的炎性细胞因子在 NASH 的发病机制中发挥作用。此外, 肠道微生物群还可以通过增加胆碱和胆汁酸的代谢以及在细菌发酵过程中产生 SCFA(乙酸盐, 丙酸盐和丁酸盐)来影响 NAFLD 的发展。此外, 肠道生态失调, 例如 LPS 和 SCFAs 和神经酰胺纤维化的异常释放, 通过增加损伤相关分子模式(DAMPs)和病原体相关分子模式(PAMPs)的释放来诱导肝脏炎症和肝脏炎症。在小鼠的肠道中, 丁酸盐水平的降低和细菌 LPS 易位的增加可能有助于 NAFLD 和 IR。然而, 其在临床应用中的有效性尚未得到探索。一般来说, 肠道微生态疾病在慢性肝病中很普遍, 并且在各种病因引起的肝硬化的发生和发展中起着重要作用。益生菌, 益生元, 合生元, 粪便微生物群移植(FMT)等越来越多地出现在临床试验中, 作为常见的肠道微生态调节方法[22]。

2.2.6. 过氧化物酶体增殖激活受体激动剂

PPAR 激动剂可以帮助改善血糖和血脂水平(脂肪和胆固醇)。除了上述 T2DM 药物吡格列酮外, 目前

正在开发许多 PPAR 激动剂。Saroglitazar 是一种 PPRA- α/γ 双重激动剂, 可以调节葡萄糖和脂质代谢, 目前在印度被批准为 NAFLD 治疗药物[23]。印度学者的一项研究表明, Saroglitazar 可以显著改善高脂肪饮食诱导的 NASH 雄性 Wistar 大鼠的肝脂肪变性。总之, 这些药物的整体安全性和耐受性都很好; 然而, 患者目前面临的轻微不良反应也需要进一步检查。

2.2.7. 甲状腺激素受体 β (THR- β) 激动剂

THR- β 参与各种代谢途径, 例如肝脏中的糖脂和胆固醇代谢, 也被用作研究和开发 NAFLD/NASH 新型治疗药物的治疗靶点。Resmetirom (MGL-3196) 是一种新型 THR- β 激动剂, 靶向肝脏。用 MGL-3196 治疗以 3 mg/kg/天剂量治疗高脂肪和高糖饮食诱导的肥胖 NASH 小鼠可以显著降低肝脏重量, 肝脂肪变性, 血浆 ALT 活性, 肝脏和血浆胆固醇以及血糖。Harrison 团队进行的一项为期 36 周的随机, 双盲, 安慰剂对照, 多中心 II 期临床试验显示, 口服 12 mg/天的 MGL-3196 进行 80 周和 3196 周后, NASH 患者的肝脏脂肪含量显著降低[24]。

2.2.8. 成纤维细胞生长因子类似物

FGF19 和 FGF21 是新型内分泌信使, 可调节能量稳态的多个方面, 例如脂质和碳水化合物代谢。他们的类似物最初是为了改善 T2DM 患者的高血糖而开发的; 然而, 在人体试验中, 它们对脂质代谢的稳健、一致和持久的影响逐渐将其临床重点转向用于 NASH 治疗。因此, 它们现在被认为是可信和有前途的新型 NAFLD/NASH 治疗药物[25]。在一项随机, 双盲, 安慰剂对照的 II 期临床研究中, 用 3 或 6 mg/天的 Aldafermin (NGM282) (肠道激素 FGF19 的工程类似物) 治疗 NASH 患者, 降低了肝脏脂肪含量, 具有良好的安全性[26]。

2.2.9. TVB2640

TVB2640 是一种新型脂肪酶合成抑制剂, 可以减少男性肝脏脂肪合成。一项 IIa 期临床试验表明, 以 2640/25 mg/天的剂量治疗 TVB50 患者 12 周可显著降低肝脏脂肪含量, 并以剂量依赖性方式改善肝脏生化, 炎症和纤维化的生物标志物。A3 腺苷受体(A3AR)激动剂 Namodenoson 在最近的 II 期临床试验中也显示出有希望的结果, 通过改善 NASH 的肝功能/病理学[27]。

3. 总结与展望

NAFLD 是一种多系统代谢性疾病, 通常伴有 T2DM 和 MS, 它们共同促进疾病进展。NAFLD 的发病率每年都在增加, 并且在世界范围内流行, 而其发病机制尚未完全了解。深入了解 NAFLD 的发病机制可能会有所帮助。寻找药物, 不仅可以改善代谢紊乱, 还可以在不久的将来减少肝脏炎症和纤维化。生活方式干预是一种重要的基本治疗方法。调节糖脂代谢仍然是 NAFLD 治疗的重点。靶向肠道微生物群治疗 NAFLD 的研究也在深化。此外, 以 PPAR 激动剂、FXR 激动剂、THR- β 激动剂为代表的各种新型代谢药物也在开发中, 处于临床试验阶段。本文综述了近年来 NAFLD 的发病机制及治疗方案的研究进展, 希望能为 NAFLD 患者的防治提供参考。

参考文献

- [1] Tilg, H., Adolph, T.E., Dudek, M., et al. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Interplay between Metabolism, Microbes and Immunity. *Nature Metabolism*, **3**, 1596-1607. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00501-9>
- [2] Henao-Mejia, J., Elinav, E., Jin, C., et al. (2012) Inflammasome-Mediated Dysbiosis Regulates Progression of NAFLD and Obesity. *Nature*, **482**, 179-185. <https://doi.org/10.1038/nature10809>
- [3] Tilg, H. and Effenberger, M. (2020) From NAFLD to MAFLD: When Pathophysiology Succeeds. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 387-388. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0316-6>
- [4] Wang, X., Zheng, Z., Caviglia, J.M., et al. (2016) Hepatocyte TAZ/WWTR1 Promotes Inflammation and Fibrosis in

- Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cell Metabolism*, **24**, 848-862. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.016>
- [5] Mahlapuu, M., Caputo, M., Xia, Y., *et al.* (2022) GCKIII Kinases in Lipotoxicity: Roles in NAFLD and Beyond. *Hepatology Communications*, **6**, 2613-2622. <https://doi.org/10.1002/hep4.2013>
- [6] Herman, M.A. and Samuel, V.T. (2016) The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **27**, 719-730. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.005>
- [7] Porto, A., Pan, Z., Zhou, W., *et al.* (2022) Macronutrient and Micronutrient Intake in Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Association with Disease Severity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **75**, 666-674. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003578>
- [8] De Munck, T., Xu, P., Verwijs, H., *et al.* (2020) Intestinal Permeability in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver International*, **40**, 2906-2916. <https://doi.org/10.1111/liv.14696>
- [9] Fang, J., Yu, C.H., Li, X.J., *et al.* (2022) Gut Dysbiosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 997018. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.997018>
- [10] Cai, D., Yuan, M., Frantz, D.F., *et al.* (2005) Local and Systemic Insulin Resistance Resulting from Hepatic Activation of IKK-Beta and NF-KappaB. *Nature Medicine*, **11**, 183-190. <https://doi.org/10.1038/nm1166>
- [11] Huh, J.Y. and Saltiel, A.R. (2021) Roles of IκB Kinases and TANK-Binding Kinase 1 in Hepatic Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 1697-1705. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00712-w>
- [12] Duan, Y., Pan, X., Luo, J., *et al.* (2022) Association of Inflammatory Cytokines with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 880298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880298>
- [13] Risi, R., Tozzi, R. and Watanabe, M. (2021) Beyond Weight Loss in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Carbohydrate Restriction. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **24**, 349-353. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000762>
- [14] Wong, V.W., Wong, G.L., Chan, R.S., *et al.* (2018) Beneficial Effects of Lifestyle Intervention in Non-Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **69**, 1349-1356. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.011>
- [15] Estes, C., Anstee, Q.M., Arias-Loste, M.T., *et al.* (2018) Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the Period 2016-2030. *Journal of Hepatology*, **69**, 896-904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- [16] Ali, A., Amin, M.J., Ahmed, M.U., *et al.* (2022) Frequency of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Associated Risk Factors among Type-2 Diabetics. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **38**, 28-33. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4968>
- [17] Petit, J.M. and Vergès, B. (2017) Glp-1 Receptor Agonists in NAFLD. *Diabetes & Metabolism*, **43**, 2S28-2S33. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30070-8](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30070-8)
- [18] Colosimo, S., Ravaioli, F., Petroni, M.L., *et al.* (2021) Effects of Antidiabetic Agents on Steatosis and Fibrosis Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Real-World Data Analysis. *Liver International*, **41**, 731-742. <https://doi.org/10.1111/liv.14799>
- [19] Zhang, Q.Q. and Lu, L.G. (2015) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **3**, 78-84. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00037>
- [20] Van Der Graaff, D., Chotkoe, S., De Winter, B., *et al.* (2021) Vasoconstrictor Antagonism Improves Functional and Structural Vascular Alterations and Liver Damage in Rats with Early NAFLD. *JHEP Reports*, **4**, Article 100412. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100412>
- [21] Nadinskaia, M., Maevskaya, M., Ivashkin, V., *et al.* (2021) Ursodeoxycholic Acid as a Means of Preventing Atherosclerosis, Steatosis and Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 959-975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>
- [22] Aron-Wisnewsky, J., Warmbrunn, M.V., Nieuwdorp, M., *et al.* (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity? *Gastroenterology*, **158**, 1881-1898. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044317/> <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.049>
- [23] Siddiqui, M.S., Idowu, M.O., Parmar, D., *et al.* (2021) A Phase 2 Double Blinded, Randomized Controlled Trial of Saroglitazar in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 2670-2672. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.051>
- [24] Harrison, S.A., Bashir, M.R., Guy, C.D., *et al.* (2019) Resmetirom (MGL-3196) for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*, **394**, 2012-

2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6)
- [25] Talukdar, S. and Kharitononkov, A. (2021) FGF19 and FGF21: In NASH We Trust. *Molecular Metabolism*, **46**, Article 101152. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101152>
- [26] Harrison, S.A., Neff, G., Guy, C.D., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, **160**, 219-231. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.004>
- [27] Safadi, R., Braun, M., Francis, A., *et al.* (2021) Randomised Clinical Trial: A Phase 2 Double-Blind Study of Namoson in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 1405-1415. <https://doi.org/10.1111/apt.16664>