

新药奥贝胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病进展

董方园¹, 孔令斌^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月22日

摘要

随着全球肥胖症的流行, 非酒精性脂肪性肝病发病率逐年上升, 给世界造成了极大的临床与经济负担, 也严重危害了公共健康。但迄今为止没有批准的治疗非酒精性脂肪性肝病的特异性药物。目前, 只有一款新药奥贝胆酸正处于基于组织学研究的大型临床3期试验中。最新研究发现, 奥贝胆酸展现出了优越的治疗效果, 可以显著改善脂肪肝患者的肝纤维化程度, 但该药物也表现出了一定的副作用, 现就奥贝胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病的现状综述如下。

关键词

奥贝胆酸, 非酒精性脂肪肝性肝病, 非酒精性脂肪性肝炎

The Treatment Progression of Obeticholic Acid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Fangyuan Dong¹, Lingbin Kong^{2*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 23rd, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 22nd, 2022

Abstract

With the global epidemic of obesity, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease is increasing year by year, bringing a huge clinical and economic burden to the world and seriously endangering public health. So far, there are no approved specific drugs for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. At present, only a new drug called Obeticholic acid is in a large clinical phase 3

*通讯作者。

trial based on histological research. The latest research found that Obeticholic acid showed superior treatment effect, which can significantly improve the degree of liver fibrosis in fatty liver patients. But, the drug also showed certain side effects. The current status of Obeticholic acid for non-alcoholic fatty liver disease is reviewed as follows.

Keywords

Obeticholic Acid, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Non-Alcoholic Steatohepatitis

Copyright © 2022 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. 引言

据统计, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver, NAFLD)是全球最普遍的肝脏疾病, 全球患病率为 25.24% (95% CI: 22.10~28.65), 非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的纤维化进展比例和平均年进展率分别为 40.76%和 9%, 随着全球肥胖症的流行加剧了代谢状况, NAFLD 的临床和经济负担将变得巨大[1]。为此, 学者们对 NAFLD 的防治进行了诸多研究。奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)已用于治疗非酒精性脂肪性肝病的 3 期临床试验中, 其余尚无特效药物获批用于治疗非酒精性脂肪性肝病[2]。基于 OCA 有望成为首个被美国联邦药物管理局(FDA)批准用于治疗 NAFLD 的药物, 而且近几年有关 OCA 治疗 NAFLD 的研究成为热点, 现就奥贝胆酸治疗 NAFLD 的现状总结如下。

2. 非酒精性脂肪性肝病的现状

非酒精性脂肪肝性肝病通常与广泛的代谢异常有关, 与其相关的代谢合并症包括肥胖、2 型糖尿病、高脂血症、高血压等, 其特征是肝细胞中脂质的细胞内沉积, 通常从单纯的脂肪变性开始, 如不加以干预, 会逐步进展为非酒精性脂肪性肝炎, 病情严重时甚至进展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌[3]。研究表明, 因非酒精性脂肪肝病进一步恶化导致肝硬化、肝衰竭甚至需要肝移植的患者百分比正逐渐上升, 并可能在未来几十年内成为终末期肝病或肝移植的主要原因[4] [5]。该疾病严重危害公共健康, 因此, 对非酒精性脂肪性肝病的防治迫在眉睫。通常认为非酒精性脂肪性肝病的发病原因与肥胖有关, 但最近一项统计学分析表明, 全球大约有 40%的 NAFLD 人口为非肥胖人群, 甚至近五分之一人群是偏瘦的[6]。在治疗方面, 饮食限制和锻炼减重等生活方式干预目前仍旧是 NASH/NAFLD 治疗的基石, 但是很多患者难以坚持, 并且, 对于很多非肥胖型脂肪肝患者而言这项疗法似乎并不太适用, 因此凸显了对药物治疗的迫切需求。在现实生活中, 治疗 NAFLD/NASH 的目标是防止进展为肝硬化, 减少肝移植的需要, 提高存活率, 肝纤维化是 NASH 患者预后的主要决定因素, 所以临床相关的纤维化患者需要进行药物治疗[7]。迄今为止, 尚无得到美国联邦药物管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA)批准的治疗 NAFLD 或 NASH 的药物, 直到一款新药奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)的问世, NAFLD 的药物治疗慢慢出现了转机, 它首次证明了一种研究药物可以在非酒精性脂肪性肝病活动评分(NAFLD activity score, NAS)和纤维化方面改善肝组织病理学, 从而为药物批准铺平了一条潜在的道路[8]。

3. 非酒精性脂肪性肝病的发生机制

NAFLD 是多种因素共同作用的结果, 当调节肝脏内脂质处理的机制之间存在不平衡时, 就会发生脂

肪变性。NAFLD 的病理进展暂时遵循“三击”过程,即脂肪变性,脂毒性和炎症[9]。一般认为,肝脏脂肪的来源包括膳食摄入量、脂肪组织进入肝脏的脂肪酸流量以及肝脏的新生脂肪生成(例如,肝细胞将碳水化合物转化为脂肪酸),当肝细胞脂肪的输入/合成与输出/氧化之间存在不平衡时,就会发生肝脏脂肪变性,其中胰岛素抵抗是 NAFLD 情况下脂肪生成的重要驱动因素,此外,有毒脂质物质的积累可以触发脂毒性、氧化应激以及免疫细胞和星状细胞的激活,最终导致肝脏炎症和纤维化的发展[10]。NAFLD 的危险因素具体包括膳食营养过剩、激素信号转导受损(尤其是胰岛素)、调节肝细胞脂质代谢的细胞代谢缺陷、肠道屏障受损导致肠道微生物群改变以及促炎/促纤维化过程增强等[11]。故可以通过增加线粒体脂肪酸氧化,减少肝脏脂肪生成,以及促进肝细胞以极低密度脂蛋白的形式输出脂肪等机制减轻肝脏脂肪变性。最新研究发现,胆汁酸作为信号分子与受体结合在非酒精性脂肪性肝病发生、进展和消退中起中心作用;故胆汁酸对核受体的激活是减少肝脏脂肪积累的一条重要方法途径[12]。

4. 奥贝胆酸的保肝机制

OCA (6 α -乙基-鹅去氧胆酸)是天然胆汁酸鹅去氧胆酸的合成变体,是一种选择性法尼类-X-受体(FXR)激动剂。胆汁酸(BA)被认为是参与脂质吸收和胆固醇稳态的洗涤剂样化合物,OCA 效力是内源性配体鹅去氧胆酸(Chenodeoxycholic acid, CDCA)的 100 倍[13]。FXR 是一种在肝脏和小肠中高表达的核受体,在胆汁酸的合成和肝肠循环中起重要作用[14]。FXR 受体激动剂已在多项研究中证实通过调节肝脏中的糖异生和糖原分解,以及调节横纹肌和脂肪组织中的外周胰岛素敏感性来控制葡萄糖代谢[15] [16] [17] [18],并发挥抗炎和抗纤维化作用[19]。FXR 激动剂的抗纤维化作用似乎不是直接作用于星状细胞,而是通过减少巨噬细胞和肝窦内皮细胞中的炎症介质间接作用[20]。OCA 通过激活 FXR 调节胆固醇和胆汁酸的代谢发挥抗胆汁淤积和保肝作用,在肝脏中,FXR 激活通过下调细胞色素 P450 7A1 (CYP7A1)和 CYP8B1 (参与胆汁酸合成的主要酶)来减少胆固醇向胆汁酸的转化,并增加胆红素输出泵的表达,在回肠中,FXR 受体的激活通过下调钠依赖性胆汁酸转运蛋白来抑制胆汁酸的摄取,并且还通过抑制 CYP7A1 增加肝脏中成纤维细胞生长因子尤其是成纤维细胞生长因子 19 (FGF19)的表达来减少胆汁酸的产生[21]。当 FGF-19 从肠细胞分泌到门静脉血液中时,它通过与肝细胞上存在的 FGF 受体 4 (FGFR4)/ β KLTOHO 结合来抑制 BA 的合成,这种相互作用激活了细胞内抑制 BA 合成的限速酶-胆固醇 7- α -羟化酶(CYP7A1)的信号通路[22]。FGF19 抑制 BA 合成和脂肪生成,同时促进脂肪酸氧化和糖原贮积[20] [23]。在胆汁淤积条件下,OCA 减少肝脏胆汁生成,并促进其排出,从而保护肝细胞免受胆汁酸的毒性损伤[24],OCA 还可调节脂质代谢和葡萄糖稳态,增加胰岛素敏感性,并在肝、肾和肠这三个主要表达 FXR 的器官发挥抗炎和抗纤维化作用[14]。OCA 对糖脂代谢特别是肝脏炎症的有益作用使其成为治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的潜在有益候选药物。

5. 奥贝胆酸对非酒精性脂肪性肝病的治疗作用

由于胰岛素抵抗在 2 型糖尿病和 NAFLD 的发病机制中起着重要作用,并被认为是 NASH 发生和持续的关键因素[25],为评估 OCA 对非酒精性脂肪性肝病和 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的影响,Mudaliare 等人[26]对患有 NAFLD 的糖尿病患者进行了一项为期 6 周的 2a 期临床试验,该试验分为 OCA 25 mg、OCA 50 mg 和安慰剂组 3 组,每天 1 次,结果发现,给予 OCA 25 mg 或 50 mg 的患者取得了更佳的治疗效果,患者的胰岛素敏感性增加、体重下降, γ -谷氨酰转氨酶和丙氨酸氨基转移酶的水平显著降低,OCA 减少了 2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝患者的肝脏炎症和纤维化标志物,但该研究仅有 64 名患者参与,且持续时间较短,需要更长时间和更大样本量的研究。

之后,Neuschwander-Tetri 等人进行了一项样本量更大的 2b 期双盲对照 FLINT 试验,非肝硬化 NASH

患者按 1:1 随机分配到安慰剂组(n = 142)和 25 mg OCA 组(n = 141), 每天一次, 持续 72 周[27], 该试验显示, OCA 组患者中有 45% 的肝脏组织学有所改善(NAFLD 活动评分改善 2 分或更多, 而纤维化没有恶化), 而安慰剂组仅有 21%, 并且治疗期间, OCA 组血清丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶浓度显著降低, 然而经 OCA 治疗的群体中出现瘙痒的副作用为 23%, 安慰剂组为 6%, OCA 治疗后的患者的总胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)增加, 而血清高密度脂蛋白(HDL)水平下降, 该实验再一次证实了奥贝胆酸可以改善非酒精性脂肪性肝炎的组织学特征。

为了进一步观察 OCA 对 NASH 的临床效果, 最近又进行了一项国际多中心 3 期双盲安慰剂对照 REGENERATE 临床试验[2], 该研究将 931 名确诊为 NASH 且有显著或严重肝纤维化的患者随机分成三组, 每天服用 OCA 10 mg (样本量 312), OCA 25 mg (样本量 308)或安慰剂(样本量 311), 接受为期 18 个月的 OCA 或安慰剂治疗, 评估是否达到试验研究的主要终点, 即肝纤维化改善(≥ 1 期)且 NASH 没有恶化, 或 NASH 消退且纤维化没有恶化。试验结果显示, OCA 25 mg 治疗组取得最佳的治疗效果, 尽管并未实现 NASH 消退, 但 OCA 25 mg 组中有 35% 的患者获得了组织学改善, 它既改善了肝纤维化, 且 NASH 没有进一步恶化, 患者体重、血清肝酶也呈剂量依赖性降低。不过, 该临床试验同样指出了 OCA 在治疗上的副作用, 例如瘙痒、血脂异常(总胆固醇、LDL 水平升高、HDL 降低)等, 这些脂质变化是否会导致心血管事件风险仍有待确定。不过血脂变化可以通过引入或加强他汀类药物逆转到基线水平, Pockrosi 等人 在其临床研究中也指出阿托伐他汀可减轻 OCA 诱导的 NASH 患者 LDL 升高[28]。

以上临床试验均指出了 OCA 在治疗上的副作用, 其中 OCA 最重要的副作用是瘙痒, 并且随着剂量的增加瘙痒的发生率越高。分析 OCA 的这项 3 期中期临床试验数据[2], 瘙痒发生率 OCA 25 mg 组有 51%, OCA 10 mg 组有 28%, 安慰剂组有 19%, 在 OCA 25 mg 组中, 甚至有 9% 的人因瘙痒症而退出研究, 而在其他两组中, 只有不到 1% 的人退出了这项研究; 此外, OCA 治疗与 LDL 胆固醇的增加有关, LDL 胆固醇在用药 1 个月后升高, 此后下降, 到第 18 个月接近基线水平, 总胆固醇随时间的变化与 LDL 胆固醇相似; 而 HDL 胆固醇水平从第 1 个月开始呈剂量依赖性下降, 并持续至第 18 个月, 平均 HDL 在所有时间点均保持在正常范围; 另外, 该研究还显示 OCA 25 mg 组与安慰剂组相比, 胆结石发生率增加, 虽然不知道基线时有多少患者已有胆结石存在。类似的, Samer 等人[29]的临床试验研究也指出奥贝胆酸可能会增加易感患者胆结石形成的风险。由于担心这种药物的安全性, FDA 仍然没有批准 OCA 用于 NASH [30]。尽管有相关副作用, 但上述临床试验表明 OCA 可以减缓肝纤维化的进展、可能延长甚至防止进展为肝硬化, 因此仍旧是目前处于最先进开发阶段的药物, 未来可能是市场上第一种抗 NASH 药物。

6. 小结

总之, NAFLD 是一种涉及不同的作用机制的多因素疾病, OCA 主要通过激活 FXR 受体继而以多种机制发挥抗胆汁淤积和保肝作用。以上临床试验表明, OCA 能够增加胰岛素敏感性, 对合并糖尿病的 NAFLD 患者具有一定的治疗作用, 且有效改善 NASH 的组织学特征、控制肝纤维化的发展, 优越的治疗效果使得 OCA 有望获批成为治疗 NASH 的有效药物。但在 OCA 的临床研究中, 也显示出了不少副作用, 譬如使用后出现瘙痒、血脂异常(总胆固醇、LDL 水平升高、HDL 降低)、可能增加胆结石形成风险等。然而, 这些副作用有望通过联合其它药物来减轻或消除, 当然也有可能随着研究的深入, 未来或许会有与 OCA 治疗机制相似的其他 FXR 激动剂能表现出更好的治疗潜力及更弱的副作用从而取代 OCA。

参考文献

- [1] Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., et al. (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **64**, 73-84.

- <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- [2] Younossi, Z.M., Ratziu, V., Loomba, R., *et al.* (2019) Obeticholic Acid for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis: Interim Analysis from a Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **394**, 2184-2196.
- [3] Buzzetti, E., Pinzani, M. and Tsochatzis, E.A. (2016) The Multiple-Hit Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*, **65**, 1038-1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- [4] Goldberg, D., Ditah, I.C., Saeian, K., *et al.* (2017) Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease among Patients with Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, **152**, 1090-1099. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.003>
- [5] Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., *et al.* (2018) Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- [6] Ye, Q., Zou, B., Yeo, Y.H., *et al.* (2020) Global Prevalence, Incidence, and Outcomes of Non-Obese or Lean Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 739-752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
- [7] Ratziu, V. (2018) A Critical Review of Endpoints for Non-Cirrhotic NASH Therapeutic Trials. *Journal of Hepatology*, **68**, 353-361. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.12.001>
- [8] Kremoser, C. (2021) FXR Agonists for NASH: How Are They Different and What Difference Do They Make? *Journal of Hepatology*, **75**, 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.020>
- [9] Cobbina, E. and Akhlaghi, F. (2017) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)—Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metabolism Reviews*, **49**, 197-211. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683>
- [10] Friedman, S.L., Neuschwander-Tetri, B.A., Rinella, M., *et al.* (2018) Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies. *Nature Medicine*, **24**, 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [11] Attia, S.L., Softic, S. and Mouzaki, M. (2021) Evolving Role for Pharmacotherapy in NAFLD/NASH. *Clinical and Translational Science*, **14**, 11-19. <https://doi.org/10.1111/cts.12839>
- [12] Chow, M.D., Lee, Y. and Guo, G.L. (2017) The Role of Bile Acids in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Molecular Aspects of Medicine*, **56**, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.04.004>
- [13] Guo, C., LaCerte, C., Edwards, J.E., *et al.* (2018) Farnesoid X Receptor Agonists Obeticholic Acid and Chenodeoxycholic Acid Increase Bile Acid Efflux in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes: Functional Evidence and Mechanisms. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **365**, 413-421. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.246033>
- [14] Adorini, L., Pruzanski, M. and Shapiro, D. (2012) Farnesoid X Receptor Targeting to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis. *Drug Discovery Today*, **17**, 988-997. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.05.012>
- [15] Cariou, B., van Harmelen, K., Duran-Sandoval, D., *et al.* (2006) The Farnesoid X Receptor Modulates Adiposity and Peripheral Insulin Sensitivity in Mice. *The Journal of Biological Chemistry*, **281**, 11039-11049. <https://doi.org/10.1074/jbc.M510258200>
- [16] Ma, K., Saha, P.K., Chan, L., *et al.* (2006) Farnesoid X Receptor Is Essential for Normal Glucose Homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1102-1109. <https://doi.org/10.1172/JCI25604>
- [17] Zhang, Y., Lee, F.Y., Barrera, G., *et al.* (2006) Activation of the Nuclear Receptor FXR Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Diabetic Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 1006-1011. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506982103>
- [18] Rizzo, G., Disante, M., Mencarelli, A., *et al.* (2006) The Farnesoid X Receptor Promotes Adipocyte Differentiation and Regulates Adipose Cell Function *In Vivo*. *Molecular Pharmacology*, **70**, 1164-1173. <https://doi.org/10.1124/mol.106.023820>
- [19] Hollman, D.A.A., Milona, A., van Erpecum, K.J., *et al.* (2012) Anti-Inflammatory and Metabolic Actions of FXR: Insights into Molecular Mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1821**, 1443-1452. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2012.07.004>
- [20] Trauner, M., Fuchs, C.D., Halilbasic, E., *et al.* (2017) New Therapeutic Concepts in Bile Acid Transport and Signaling for Management of Cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **65**, 1393-1404. <https://doi.org/10.1002/hep.28991>
- [21] Jhaveri, M.A. and Kowdley, K.V. (2017) New Developments in the Treatment of Primary Biliary Cholangitis—Role of Obeticholic Acid. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **13**, 1053-1060. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S113052>

-
- [22] Song, K., Li, T., Owsley, E., *et al.* (2009) Bile Acids Activate Fibroblast Growth Factor 19 Signaling in Human Hepatocytes to Inhibit Cholesterol 7 α -Hydroxylase Gene Expression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **49**, 297-305. <https://doi.org/10.1002/hep.22627>
- [23] Kir, S., Beddow, S.A., Samuel, V.T., *et al.* (2011) FGF19 as a Postprandial, Insulin-Independent Activator of Hepatic Protein and Glycogen Synthesis. *Science (New York, N.Y.)*, **331**, 1621-1624. <https://doi.org/10.1126/science.1198363>
- [24] Manne, V. and Kowdley, K.V. (2019) Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Where We Stand. *Current Opinion in Gastroenterology*, **35**, 191-196. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000525>
- [25] Larter, C.Z., Chitturi, S., Heydet, D., *et al.* (2010) A Fresh Look at NASH Pathogenesis. Part 1: The Metabolic Movers. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 672-690. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06253.x>
- [26] Mudaliar, S., Henry, R.R., Sanyal, A.J., *et al.* (2013) Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **145**, 574-582. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.042>
- [27] Neuschwander-Tetri, B.A., Loomba, R., Sanyal, A.J., *et al.* (2015) Farnesoid X Nuclear Receptor Ligand Obeticholic Acid for Non-Cirrhotic, Non-Alcoholic Steatohepatitis (FLINT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet (London, England)*, **385**, 956-965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)
- [28] Pockros, P.J., Fuchs, M., Freilich, B., *et al.* (2019) CONTROL: A Randomized Phase 2 Study of Obeticholic Acid and Atorvastatin on Lipoproteins in Nonalcoholic Steatohepatitis Patients. *Liver International*, **39**, 2082-2093. <https://doi.org/10.1111/liv.14209>
- [29] Al-Dury, S., Wahlström, A., Panzitt, K., *et al.* (2019) Obeticholic Acid May Increase the Risk of Gallstone Formation in Susceptible Patients. *Journal of Hepatology*, **71**, 986-991. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.011>
- [30] Mullard, A. (2020) FDA Rejects NASH Drug. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 501. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00126-9>