

2017 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.001

重视非酒精性脂肪性肝硬化的临床诊断和治疗

尹昕茹, 陈东风[△], 文良志

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)相关肝硬化是 NAFLD 演变的终末期阶段,是临床上隐源性肝硬化最为常见病因。由于该病起病隐匿,无典型临床表现,亦无特异性无创性实验室检查可用于明确诊断,临床上常常漏诊、误诊。此外,在治疗上目前仍无有效的药物可用于 NAFLD 相关肝硬化(NAFLD-LC)治疗。因此,重视 NAFLD-LC 的临床诊断和治疗具有重要的意义。

【关键词】 诊断;治疗;癌,肝细胞;肝硬化;非酒精性脂肪性肝病

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2018)21-2765-03



陈东风

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精、病毒及其他明确的肝损伤因素所致的以肝细胞内脂质过度沉积为主要特征的临床病理综合征,其疾病谱包括非酒精性脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steato hepatitis, NASH)及其相关肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。NAFLD 相关肝硬化(NAFLD-LC)是 NAFLD 演变的终末期阶段,起病初期隐匿,常常在肝硬化失代偿期因腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、慢性肝功能衰竭等临床表现就医,容易漏诊、误诊,预后不佳,因此重视 NAFLD-LC 的诊治具有重要的临床意义。

1 NAFLD-LC 的流行病学及危险因素

如今,NAFLD 已成为全球最常见的慢性肝病,美国成人 NAFLD 患病率为 6%~35%,其中 10%~30%进展为 NASH,2%~3%进展为 NAFLD-LC^[2]。发达国家在有危险因素人群中 NAFLD 患病率每年约增加 2%,在我国 NAFLD 的发病率达 6.3%~

27.0%,并且已成为目前我国健康体检血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)增高的主要原因^[3]。但对于 NAFLD-LC 的发病率目前尚少见大规模人群的流行病学调查结果。笔者通过对陆军军医大学大坪医院 2003—2013 年所收治的 1 582 例肝硬化住院患者病因进行回顾性分析,得出 10 年来 NAFLD-LC 占住院肝硬化患者的比例为 1.9%^[4]。

代谢综合征(Mets)是 NAFLD-LC 的危险因素^[5]。Mets 是指心血管危险因素的聚集体,表现为存在 3 项及以上代谢性危险因素:(1)腹型肥胖;(2)高血压;(3)高三酰甘油(TG)血症;(4)低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症;(5)高血糖或有 2 型糖尿病(T2DM)史。肥胖症、高脂血症及 T2DM 患者的 NAFLD 患病率分别高达 60%~90%、27%~92%和 28%~70%^[6]。而 NAFLD 向肝硬化进展的高危因素包括:年龄大于 65 岁;糖尿病病史;血清转氨酶水平增高(≥ 2 ULN),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/ALT <1 ;④体质指数(BMI) ≥ 28 kg/m²^[7]。也有研究发现,非酒精性脂肪性肝病患者随访 10~20 年肝硬化发生率仅为 0.6%~3.0%,而 NASH 患者 10~15 年内肝硬化发生率高达 15%~25%^[8]。提示 NASH 是 NAFLD-LC 发生的重要危险因素。

2 NAFLD-LC 的临床特点

随着人们对 NAFLD 认识的不断提升,既往考虑隐源性肝硬化(cryptogenic cirrhosis,CC)的患者被证

作者简介:尹昕茹(1987—),主治医师,讲师,硕士,主要从事慢性肺病的发病机制研究和临床治疗。陈东风(1964—),陆军军医大学大坪医院消化内科及消化内镜中心主任,教授,主任医师,医学博士,博士研究生导师。近 5 年来在核心期刊上以第一作者及通信作者发表论文 120 余篇,其中 SCI 论文 30 余篇。共获得国家自然科学基金及国家科技部国家支撑计划等课题共 10 项。现任中华医学会消化病分会常委、全军消化内科专委会副主任委员、中华医学会消化疾病分会整合医学学组副组长、中华医学会消化疾病分会消化影像学组副组长、中华医学会肝病分会酒精肝与脂肪肝学组委员、中国医师协会消化病分会委员、中国医师协会内镜专委会委员、中国医师协会胰腺病专委会委员、重庆中西医结合学会消化内镜专委会委员、重庆市医学会消化疾病专委会前任主任委员、获全军育才“银奖”,陆军军医大学“教学明星”。对消化系统疑难疾病诊断和治疗有较深造诣,特别对消化内镜、消化血管介入、肿瘤生物治疗等有丰富的临床经验。在国内首批开展干细胞移植治疗终末期肝病、粪菌移植治疗重症炎症性肠病及细胞生物免疫治疗恶性肿瘤。研究领域主要为消化系统肿瘤、慢性肝病的基础研究与临床诊治、干细胞的分化调控及炎症性肠病等 4 个方向。任《重庆医学》《中华肝脏病杂志》《中华消化杂志》《中华胰腺病杂志》《中华炎症性肠病》《临床肝胆病杂志》《胃肠病及肝病杂志》《实用肝脏病杂志》《第三军医大学学报》等 10 家杂志编委,主编《诊断学》《野战内科急救学》《消化系统疑难病例诊治思维》3 部专著。多次主办全国消化病学及肝脏病学学术大会,培养硕、博士研究生 46 名。△ 通信作者,E-mail:chendf1981@126.com。

实多数为 NASH 所致。一项来自日本的回顾性研究指出,在不明原因的肝硬化患者中,NAFLD-LC 的比例为 40%^[9]。而另一项来自印度肝移植中心的回顾性分析发现,在 30 例移植前 CC 患者,有 19 例(63.3%)最后确诊为 NAFLD-LC^[10]。事实上,随着肝纤维化的进展,肝细胞脂肪变的程度亦逐渐减少甚至消失,可能会在一定程度上掩盖 NAFLD 的本质,即使行肝脏病理活检也很难诊断,可能会导致误诊,因此 NAFLD-LC 在 CC 中的比例可能会更高。与病毒性肝炎等其他原因所致肝硬化相比,NAFLD-LC 患者的临床特点主要是:(1)发病年龄较大,且女性多见;(2)常常合并有高血压、糖尿病、高脂血症等;(3)肝功能损伤轻,进展慢;(4)早期肝功能储备尚可,在失代偿期患者多以门静脉高压相关临床表现起病;(5)预后相对不佳,但相对于乙肝肝硬化(HBV-LC)其预后较好。

3 NAFLD-LC 的诊断

肝硬化患者,临床上常规进行乙肝、丙肝、自身免疫相关性肝病等筛查,若仍不能明确肝硬化的病因,则应该高度重视 NAFLD-LC 的可能性,启动如下的诊断流程。

3.1 排除乙醇和其他因素 指无过量饮酒史(男性饮酒折合乙醇量小于 30 g/d,女性小于 20 g/d)和其他可以导致脂肪肝的特定原因,包括病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、遗传代谢性肝病等可导致脂肪变相关的肝病,且除外药物(糖皮质激素、丙戊酸钠等)、全胃肠外营养、炎症性肠病、乳糜泻等导致脂肪肝的特殊情况。

3.2 肝功能评估 NAFLD-LC 所导致的肝功能异常可表现为转氨酶轻度增高(ALT 或 AST)和(或) γ -谷氨酰转肽酶增高,当合并有重度肝功能损伤者,可出现胆红素增高。但肝功能水平对 NAFLD-LC 的诊断和病情严重程度评估并无相关性,仅当 AST/ALT>1 时可提示 NASH 相关肝纤维化进展。

3.3 B 型超声和瞬时弹性成像技术 目前 B 型超声是临床应用最广泛的诊断工具,尽管 B 型超声对脂肪肝诊断的灵敏度达 60%~94%,特异度达 84%~95%,但需依赖于操作者的判断,其结果仍然存在着一定偏倚^[11]。而瞬时弹力成像技术(Fibroscan)目前也已广泛应用于脂肪肝及肝纤维化的评价,由于 Fibroscan 不依赖于操作者判断亦不容易受肝外因素干扰,可较好地评价肝脏脂肪变程度和肝纤维化状态^[12]。一般来说,5%以上的肝脂肪变,Fibroscan 则可检出且可准确区分轻、中、重度肝脂肪变。但由于低频弹性波不能通过液体传播,因此,腹水的患者不能采用 Fibroscan 检测,同时过厚的腹壁脂肪也可干扰探头测量,导致测量失败^[13-14]。

3.4 CT 影像学的价值 CT 影像学对 NAFLD-LC 的诊断具有重要价值。一方面,CT 检查不会受到腹壁脂肪及肠道内气体的干扰;另一方面,还可进一步

评估腹水、门静脉高压及肿瘤等情况。当肝脏的 CT 值低于脾脏时,有助于诊断脂肪肝。根据中华医学会肝脏病学分会制订的标准,肝/脾 CT 比值在 1.0~<0.7 者为轻度脂肪肝,0.7~0.5 为中度脂肪肝,<0.5 为重度脂肪肝。笔者通过对陆军军医大学大坪医院 2003—2013 年肝硬化患者临床特点及 CT 影像学特征进行回顾性分析,发现与 HBV-LC 相比较,NAFLD-LC 在 CT 影像学上有其独特的影像学特征,包括:(1)肝脏大小,NAFLD-LC 早期肝脏增大,肝左叶无代偿,而 HBV-LC 常有肝脏右叶缩小,肝左叶代偿性增大;(2)肝脏包膜,NAFLD-LC 肝脏边缘不规则呈大波浪,HBV-LC 呈小波浪密集结节样改变;(3)肝脏密度,NAFLD-LC 再生结节小而均匀,HBV-LC 再生结节大小不一,密度不均;(4)门静脉高压:NAFLD-LC 门静脉高压多较轻,表现为门静脉直径较少超过 1.7 cm,脾脏多为中度增大,食管胃静脉曲张程度较乙肝肝硬化相对较轻;(5)腹壁及腹腔内脂肪,NAFLD-LC 患者腹壁皮下及腹腔内脂肪厚度显著增加;(6)NAFLD-LC 常有胰腺特殊影像,如脂肪胰、胰腺萎缩等^[4]。

3.5 病理学诊断 肝脏病理活检仍然是 NAFLD-LC 诊断的金标准,亦是评估 NASH 和肝纤维化患者肝组织学变化的唯一标准。NAFLD 活动度积分(NAS)评分系统常用于评价肝脏病变程度,这是一种半定量检测方法,可判断肝脏病变现状及治疗应答或疾病进展情况。NAS 积分是由肝细胞脂肪变(1~3 分)、小叶内炎症(0~3 分)和肝细胞气球样变(0~2 分)的加权总和计算得出。NAS 小于 3 分排除 NASH,NAS 3~4 分为 NASH 可能,NAS 大于或等于 5 分可诊断 NASH。从上述指标亦可见 NAS 活动度仅与肝细胞脂肪变程度和炎症程度密切相关,并未涉及肝纤维化程度的评价,因此对于肝组织纤维化评估,则推荐使用肝纤维化分期,即:1 期为静脉周区窦周纤维化;2 期为窦周纤维化合并门静脉周围纤维化;3 期为桥接纤维化;4 期为肝硬化。通过对陆军军医大学大坪医院所收治 NAFLD-LC 患者肝脏组织病理学观察发现:(1)NAFLD-LC 肝小叶结构破坏少;小叶内炎症轻,偶见局灶性点状坏死。(2)肝细胞索结构清晰,肝细胞有肿胀和气球样变,肝细胞大泡性脂肪变性较单纯性脂肪肝及 NASH 变少时,常合并有小泡性脂肪变性。(3)汇管区偶有炎性细胞浸润,但无胆管、血管损伤。(4)肝纤维化在早期多以肝细胞周纤维化为主,而后多见小叶内纤维化,再生结节不完整,假小叶不典型。同时发现有一部分 NAFLD-LC 患者肝脏病理仅表现为纤维化无假小叶形成,而此时的 CT 影像学却已经提示典型的肝硬化和突出的门静脉高压征象。为此,认为 NAFLD-LC 的组织病理改变与临床表现上存在以下特点:病理征象滞后性;病理改变和临床征象分离;门静脉高压较早出现并不一定是因为再生结节所致,而有可能是因为肝细胞脂质沉积和肝

细胞气球样变压迫肝窦而致。

4 NAFLD-LC 的治疗

4.1 治疗目标 (1)非酒精性肝脂肪变:其主要目标为减肥,改善胰岛素抵抗和 Mets,从而减少相关并发症的发生,减轻疾病负担,改善患者生活治疗及延长生命。(2)NASH 或脂肪性肝纤维化:延缓肝纤维化进展,减少肝硬化、肝癌的发生,同时尽可能逆转肝纤维化的发生。(3)肝硬化阶段:控制肝硬化进展,减少并发症的出现和防治 NAFLD 相关性肝癌的发生。

4.2 治疗方式 由于 NAFLD 患者大多合并有 Mets,其治疗方式首先是改变生活方式,例如健康饮食、加强锻炼,或通过减重手术以达到减少体质量和腰围的目的。但往往上述治疗方式难以使 NASH 或肝纤维化逆转,为此可加用保肝药物治疗,然而目前美国食品药品监督管理局(FDA)尚未批准任何用于 NASH 以减缓肝纤维化发生及进展为 NAFLD-LC 的有效药物。因此,一系列针对不同疾病阶段、不同靶点的新药先后进入研发阶段。

4.2.1 调节糖脂代谢 法尼酯 X 受体(FXR)可负性调节胆汁酸合成、减少肝内糖、脂肪生成。作为 FXR 激动剂,奥贝胆酸是全球第一个进入Ⅲ期临床的治疗 NASH 的药物。在 NASH-FLINT 临床试验中,奥贝胆酸治疗 72 周后患者转氨酶及肝脏组织学均得到改善,但有皮肤瘙痒、血脂异常等副作用^[15]。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)可参与转录调控脂质转运和糖生成,Elafibranor 是 PPAR α/δ 双重激动剂,可增加胰岛素敏感度,其Ⅱ期临床试验研究对象为无肝硬化的 NASH 患者并随机分为 Elafibranor 80 mg 组($n=93$)、Elafibranor 120 mg 组($n=91$)和安慰剂组($n=92$),研究结果显示 Elafibranor 120 mg 组中 NAFLD(NAS 大于或等于 4 分)患者肝纤维化可被显著逆转^[16]。目前已经开始Ⅲ期临床研究。

4.2.2 调控肝脏炎症、细胞凋亡 恩利卡生(Emericasan)为半胱天冬酶(Caspase enzyme)抑制剂。研究证实恩利卡生可通过抑制肝细胞凋亡和肝星状细胞活化,从而抑制肝纤维化进展;目前已启动针对 NASH 治疗的Ⅱb 期临床研究^[17]。

Cenicriviroc 是趋化因子受体(CCR)2/CCR5 阻断剂,可通过抑制 CCR2 和 CCR5 减轻炎症反应并抑制肝纤维化。其Ⅱb 期临床试验纳入了 289 例 NASH 患者,初步结果显示该药能改善肝纤维化程度,且安全性良好,不良反应主要有疲劳(2.8%)和腹泻(2.1%)。目前其Ⅲ期临床试验亦正在开展中。GS-4997(selonsertib):是一种靶向抑制细胞凋亡信号调节激酶-1 的药物,在一项治疗 NASH 的非盲临床Ⅱ期研究中,发现这一药物有助于抑制肝纤维化^[18]。

4.2.3 靶向阻止细胞外基质的沉积 赖氨酰氧化酶样蛋白 2(LOXL2)是肝脏内胶原形成的关键性酶,其单克隆抗体药物为 Simtuzumab,目前有两项针对纤

维化患者的Ⅱb 期临床试验正在进行中。初步研究发现,Simtuzumab 可改善患者肝静脉压力梯度(HVPG),但同时也会升高肝脏转氨酶的水平(NCT01672866)。

半乳糖凝集素-3(Galectin-3)是肝纤维化形成过程中的一类关键蛋白。体内和体外阻断 Gal-3 表达可阻止肝纤维母细胞激活并减轻肝纤维化。GR-MD-02 是一类 Galectin-3 抑制剂类药物,目前正在同时开展两项Ⅱ期临床试验,分别用于治疗 NASH 相关的肝脏纤维化和肝硬化(NCT02462947)。

5 小 结

NAFLD 已成为全球最常见的非病毒性慢性肝病,应大力提高临床医生对 NAFLD 是一种慢性进展性疾病的认识,同时也应注意 NAFLD 是临床上隐源性肝硬化最为常见病因。对肝硬化患者,排除了临床常见病因,若患者有代谢综合征的背景,则应高度警惕 NAFLD-LC 的可能。CT 影像学对 NAFLD-LC 有重要的筛查及诊断价值。重视 NAFLD-LC 肝脏病理学的滞后性及病理学与临床的分离现象。除标准的肝硬化相关治疗外,还必须综合处理高血压、高血脂、高血糖、高尿酸等代谢综合征的临床问题。随着对 NAFLD 发病机制研究的进展和非侵入性生物标志物的发现和使用,以及针对 NASH 的靶向药物的面市,NASH 乃至 NAFLD-LC 的治疗才有望取得突破。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(5): 641-649.
- [2] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, AFENDY M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(6): 524-530.
- [3] ZHU J Z, ZHOU Q Y, WANG Y M, et al. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: a systematic review [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(18): 5695-5706.
- [4] XIONG J, WANG J, HUANG J, et al. Non-alcoholic steato hepatitis-related liver cirrhosis is increasing in China: a ten-year retrospective study[J]. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 2015, 70(8): 563-568.
- [5] BALLESTRI S, ZONA S, TARGHER G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(5): 936-944.
- [6] KWOK R, CHOI K C, WONG G L, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study[J]. Gut, 2016, 65(8): 1359-1368.

(下转第 2772 页)

- [3] ZHANG X, CHENG X, LAI Y, et al. Salmonella VNP20009-mediated RNA interference of ABCB5 moderated chemoresistance of melanoma stem cell and suppressed tumor growth more potently [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (12): 14940-14950.
- [4] MURAKAMI T, IGARASHI K, KAWAGUCHI K, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R regresses an osteosarcoma in a patient-derived xenograph model resistant to a molecular-targeting drug[J]. *Oncotarget*, 2017 (8):8035-8042.
- [5] KIYUNA T, MURAKAMI T, TOME Y, et al. High efficacy of tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R on a doxorubicin- and dactolisib-resistant follicular dendritic-cell sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft PDOX nude mouse model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (22): 33046-33054.
- [6] 曹红丹, 张朝鸿, 吕琳, 等. IL-24 联合靶向减毒沙门菌载体 SL7207/pBud-VP3 对胃癌细胞的生长抑制作用[J]. *重庆医学*, 2016, 45(19):2610-2613.
- [7] NGUYEN V H, MIN J J. Salmonella-mediated cancer therapy: roles and potential[J]. *Nucl Med Mol Imaging* (2010), 2017, 51(2):118-126.
- [8] PAWELEK J M, LOW K B, BERMUDEZ D. Tumor-targeted Salmonella as a novel anticancer vector[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(20):4537-4544.
- [9] KAWAGUCHI K, MURAKAMI T, SUETSUGU A, et al. High-efficacy targeting of colon-cancer liver metastasis

with Salmonella typhimurium A1-R via intra-portal-vein injection in orthotopic nude-mouse models[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19065-19073.

- [10] ZHAO M, GELLER J, MA H, et al. Monotherapy with a tumor-targeting mutant of Salmonella typhimurium cures orthotopic metastatic mouse models of human prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (24): 10170-10174.
- [11] THEYS J, BARBE S, LANDUYT W, et al. Tumor-specific gene delivery using genetically engineered bacteria [J]. *Curr Gene Ther*, 2003, 3(3):207-221.
- [12] WEISS S. Transfer of eukaryotic expression plasmids to mammalian hosts by attenuated Salmonella spp[J]. *Int J Med Microbiol*, 2003, 293(1):95-106.
- [13] BINDER D C, WAINWRIGHT D A. The boosting potential of bacteria in cancer immunotherapy[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(7):580-582.
- [14] KOCIJANCIC D, LESCHNER S, FELGNER S, et al. Therapeutic benefit of Salmonella attributed to LPS and TNF- α is exhaustible and dictated by tumor susceptibility[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22):36492-36508.
- [15] MA Y F, REN Y, WU C J, et al. Interleukin (IL)-24 transforms the tumor microenvironment and induces anticancer immunity in a murine model of colon cancer[J]. *Mol Immunol*, 2016, 75(7):11-20.

(收稿日期:2017-11-18 修回日期:2018-02-15)

(上接第 2767 页)

- [7] RATZIU V, BELLENTANI S, CORTEZ-PINTO H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference [J]. *J Hepatol*, 2010, 53 (2):372-384.
- [8] 赵泽华, 刘晓琳, 范建高. 重视非酒精性脂肪性肝病自然史的研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(2):81-84.
- [9] MICHITAKA K, NISHIGUCHI S, AOYAGI Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(1):86-94.
- [10] Nayak N C, Vasdev N, Saigal S, et al. End-stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(3):425-430.
- [11] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):237-264.
- [12] XU L, LU W, LI P, et al. A comparison of hepatic steatosis index, controlled attenuation parameter and ultrasound as noninvasive diagnostic tools for steatosis in chronic hepatitis B[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(8):910-917.
- [13] SHEN F, ZHENG R D, SHI J P, et al. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenu-

ation parameter in patients with chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2015, 35(11):2392-2400.

- [14] KARLAS T, PETROFF D, SASSO M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):1022-1030.
- [15] NEUSCHWANDER-TETRI B A, LOOMBA R, SANYAL A J, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972):956-965.
- [16] RATZIU V, HARRISON S A, FRANCQUE S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of non-alcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening [J]. *Gastroenterol*, 2016, 150(5):1147-1159.
- [17] BARREYRO F J, HOLOD S, FINOCCHIETTO P V, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Liver Int*, 2015, 35 (3): 953-966.
- [18] ROTMAN Y, SANYAL A J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2017, 66(1):180-190.

(收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-03-21)