

· 临新药资讯 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

治疗非酒精性脂肪肝的潜在新药——奥贝胆酸

随着丙型肝炎问题被攻克，制药业的关注重点逐渐转移到其他肝病领域，如非酒精性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis, NASH），其被认为是尚未涉及的最后一个疾病领域。西方国家中，NASH的发生率约7~9%，日本约1.2%。随着肥胖的流行，NASH的发病率有所增加。肥胖者NASH发病率约为30%，其中5~30%可进展至肝硬化。目前，NASH尚没有有效的治疗药物，故还存在着巨大的未满足需求。现在一些极具发展前景的靶标和相关药物正在被挖掘和开发，目前临床在研的药物有约30个，如以法呢醇X受体（FXR）为靶标的潜在新药奥贝胆酸（Obeticholic Acid, OCA, 又名6-乙基鹅去氧胆酸）就是其中之一。

FXR是核受体超家族成员，在肝脏、肾脏、肾上腺和小肠组织中高表达，同时还存在于脂肪组织、心脏、脾脏和血管平滑肌中。FXR是配体激活的转录因子，调节靶基因的表达，FXR参与机体内胆汁酸的代谢、脂代谢和糖代谢，并起着重要的调节作用^[1]。激活FXR就能够发挥抑制胆汁酸的合成、降低甘油三酯等多种药理活性。

OCA是意大利佩鲁贾大学授权给美国Intercept制药公司研发，其为强效的FXR选择性激动剂（ $EC_{50}=99\text{ nmol/L}$ ），且有高亲脂性，但不会引起胆汁淤积。在大鼠胆汁淤积模型和肝纤维化中，OCA被证明有抗

胆汁淤积活性（预防胆汁流动的障碍）和逆转纤维化和肝硬化和降低门静脉高压的活性。OCA针对系列肝炎相关疾病的临床开发正相继开展，因其积极的临床中后期数据，FDA已授予其突破性疗法认定。

在治疗原发性胆汁性肝硬化（PBC）适应证方面，2016年5月OCA已获FDA加速批准，成为二十年来首个治疗PBC药物。在安慰剂对照的Ⅲ期临床试验中，OCA提高了与肝移植风险降低相关的两个生物标志物——碱性磷酸酶和胆红素的水平。临床研究的复合终点碱性磷酸酶至少下降15%，血清碱性磷酸酶的活性低于正常上限的1.67倍，而胆红素在正常范围内。试验中主要的不良反应为瘙痒，10 mg组、25 mg组和50 mg组瘙痒的发生率分别为47%（无显著差异）、87%和80%（ $P<0.006$ ），与安慰剂50%相比。重度的瘙痒在3个治疗组的比例依次为16%（6/38）、24%（9/37）、37%。后续进行了一项非盲的扩展试验，在第1年的试验中，数据显示重度瘙痒的发生率较低，尽管有87%（68/78）患者出现不同程度的瘙痒，仅有13%（10/78）的人因瘙痒放弃了OCA治疗。

在治疗NASH适应证方面，OCA后期临床研究正在进行。据Ⅱ期临床试验（FLINT）的中期分析显示，OCA治疗组（72周，25mg·d⁻¹）在主要组织学终点指标（定义为在至少两个点的NAFLD活动积分下降，

同时没有纤维化现象）上显示出具有统计学意义的显著改善：治疗组45%的患者（50/110）VS安慰剂21%（23/109）。于此同时，还发现了诸如升高的胆固醇和心血管不良事件等潜在的安全性问题^[2]。目前，1项旨在减少这些安全性问题的与他汀类药物联合用药的临床实验也正在进行中。FLINT试验数据还显示出一个显著的现象，糖尿病患者得到了更佳的肝组织学改善。糖尿病患者相比非糖尿病患者，在组织学反应上有显著差异，OCA治疗组中，有53%糖尿病患者得到了肝组织学改善（安慰剂组里有19%患者有改善）。而治疗者只有37%非糖尿病患者获得了肝组织学改善（安慰剂组是23%）。

另外，在1项只有糖尿病患者入组的随机临床实验中^[3]，OCA治疗时糖耐受患者的肝组织学反应，在胰岛β细胞功能障碍（用HOMA β cell index评估）的发展进程中也可以看出来。结果显示患者接受低剂量胰岛素输注后，25 mg OCA治疗组患者的胰岛素敏感性较基线提高了28%（ $P=0.019$ ），50 mg OCA治疗组患者胰岛素敏感性较基线提高了20.1%（ $P=0.060$ ）。将两组OCA治疗患者合并计算胰岛素敏感性较基线提高了24.5%（ $P=0.011$ ），而安慰剂组则降低了5.5%。接受高剂量胰岛素输注的患者也观察到了类似的结果。OCA治疗组患者γ-谷氨酰基转氨酶和丙氨酸氨基转移酶水平显著降低，且出现剂量相关的体

重减轻。同时出现血清低密度脂蛋白胆固醇和成纤维细胞生长因子升高, 7α -羟基-4-胆甾烯-3-酮和内源性胆汁酸水平降低的现象, 提示法呢醇X受体被激活。25 mg OCA 治疗组患者肝纤维化标志物水平显著降低。各组不良反应相似。本项Ⅱ期试验中显示, 25 mg 或 50 mg OCA 治疗

6周, 耐受性良好, 而且提高了2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的胰岛素敏感性, 还降低了肝脏炎症和纤维化标志物水平。

目前, FXR 已成为治疗 PBC、NASH、门静脉高血压 (Portal hypertension, PH) 和胆汁酸腹泻 (Bile acid diarrhea, BAD) 的重要药物靶

点。最新的临床前数据还表明激活法呢醇X受体可以增加胰岛素敏感性, 降低体重。目前, OCA 针对这些适应症的临床研究正陆续进行, 如治疗 PH、BAD^[4] 正处于Ⅱ期临床阶段, 虽然还需要更大样本、更长时间的的控制实验来证明其疗效的可持续性, 但预期会取得令人满意的结果。

【参考文献】

- [1] Kuipers F, Stroeve J H M, Caron S, et al. Bile acids, farnesoid X receptor, atherosclerosis and metabolic control[J]. *Current opinion in lipidology*, 2007, 18(3): 289-297.
- [2] Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014(7).
- [3] Mudaliar S, Henry R R, Sanyal A J, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 574-582.
- [4] Walters J R, Johnston I M, Nolan J D, et al. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(1):54-64.

(李行舟 综译)

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述, 请按照《中华人民共和国国家标准 (GB3100 ~ 3102 - 93) 量和单位》书写, 如 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (物质的量浓度), m (米), g (克), mg (毫克), L (升), d (天), h (小时), min (分钟), s (秒)。统计学符号用斜体表示, 如样本数 (n), 概率 (P), 标准差 (s), t 检验, F 检验, 卡方 χ^2 检验, 相关系数 (r)。对于非法定计量单位, 采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数, 如血压单位 mmHg 需用括号注明其与压力法定计量单位 kPa 之间换算关系 ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$); 离心速率单位用 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 g, 不用 rpm。

在一个组合单位符号内不用斜线, 改用负幂次方表示, 例如 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 不能写为 mg/kg/d 或 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母, 如浓度 $C(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$, 质量浓度 $\rho(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$, 质量分数 W , 体积分数 V ; 相对分子质量 M_r , 相对原子质量 A_r ; 非物理量的单位 (如个、次、件、人等) 可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版 (人民军医出版社2001年出版)。

——摘自本刊2016年投稿须知