

非酒精性脂肪性肝炎治疗在研新药——Lanifibranor

李晶晶¹, 聂鲁²

1. 解放军总医院第五医学中心 药学部, 北京 100039; 2. 九江职业大学 护理学院, 江西 九江 332000

【摘要】 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是由多因素引起的疾病,可发展为肝纤维化和肝硬化。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 、 β/δ 和 γ 在调节肝脏和其他器官的葡萄糖和脂质代谢以及炎症和纤维化途径中起着核心作用,这些均为NASH的发病原因。Lanifibranor(IVA337)是由法国生物制药公司 Inventiva 开发的首个泛PPAR激动剂,可同时作用于PPAR的 α 、 β/δ 和 γ 3个不同亚型从而发挥其药理作用,目前在Ⅱb期临床试验中,其治疗NASH达到了主要终点以及多个关键性次要终点。美国食品药品监督管理局(FDA)已授予Lanifibranor用于治疗NASH的“突破性疗法”资格认定。目前尚无用于治疗NASH的药物批准上市,Lanifibranor有望填补这一空缺。本文就Lanifibranor的基本信息、作用机制、临床前研究和临床试验等情况作一概述。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝炎;过氧化物酶体增殖物激活受体;Lanifibranor

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)01-0022-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.005

Novel drug for the non-alcoholic steatohepatitis—Lanifibranor

LI Jing-jing¹, NIE Lu²

1. Department of Pharmacy, Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. School of Nursing, Jiujiang Vocational University, Jiangxi Jiujiang 332000, China

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中较为严重的亚型。NAFLD是一种临床病理综合征,其主要特征是非大量饮酒及其他明确的肝损伤因素所引起的肝细胞内脂肪过度沉积。NAFLD常被认为是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤,主要包括单纯性脂肪肝、NASH和相关肝硬化。NASH又称为代谢性脂肪性肝炎,其病理变化与酒精性肝炎相似,好发于中年人特别是肥胖个体。NASH发病与肥胖、胰岛素抵抗、Ⅱ型糖尿病、高脂血症等代谢紊乱关系密切,主要特征是肝细胞大泡性脂肪变伴肝细胞损伤和炎症,其可能导致肝硬化、肝癌,或引起其他肝外疾病,如心血管疾病和糖尿病等。据统计,全球成年人中NAFLD的患病率约25%,多达1/5的NAFLD患

者(约21%)患有NASH^[1]。但目前尚无批准上市用于治疗NASH的药物^[2]。

近年研究发现,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxysomal proliferator-activated receptors, PPARs)成为治疗NASH的潜在靶点^[3]。根据存在细胞的类型和作用不同,PPAR可分为PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 3种亚型。PPAR在葡萄糖、脂质代谢中起着重要作用,也是炎症和细胞纤维化的关键调节剂。Lanifibranor是由法国生物制药公司 Inventiva 开发的一种口服小分子泛PPAR激动剂,它可通过激活PPAR的3种亚型来诱导体内细胞抗纤维化、抗炎以及产生有益的代谢变化。此前,Lanifibranor已获得美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)的孤儿药资格。2020年10月,FDA已授予Lanifibranor用于治疗NASH的突破性疗法资格认定^[4]。本文就Lanifibra-

nor的基本信息、作用机制、临床前研究和临床试验等情况作一概述。

1 基本信息

Lanifibranor是一种口服型小分子泛PPAR激动剂,分子式为 $C_{19}H_{15}ClN_2O_4S_2$,相对分子质量为434.92。其化学结构式见图1。

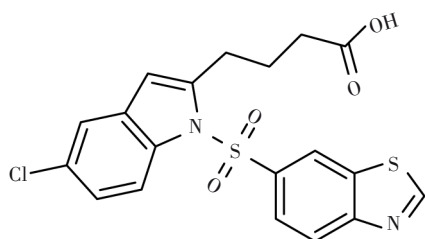


图1 Lanifibranor的化学结构式

2 作用机制

研究证实,NASH的发病与葡萄糖和脂质代谢障碍、炎症和纤维化等过程密切相关。PPAR 3种不同亚型PPAR α 、 β/δ 和 γ 在NASH发病相关的途径中发挥直接或间接作用,从而形成一个复杂的核受体介导的器官间串联系统,参与脂类和糖类的代谢调控,发挥抗炎和抗纤维化作用^[5]。

PPAR α 能与饱和脂肪酸结合,故主要存在与脂肪酸氧化率高的组织中^[6]。例如在肝组织中,PPAR α 主要存在于肝细胞、内皮细胞、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中,激活PPAR α 后可使肝脏中富含甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白减少,游离TG蓄积。研究表明,PPAR α 缺乏会导致严重的NASH病变,随着NASH严重程度的增加,NASH患者肝组织中PPAR α 数量也会减少^[7]。PPAR α 的抗炎特性主要是通过促进炎症靶基因的转录抑制来实现^[8]。PPAR β/δ 主要存在于肝细胞、窦状内皮细胞、HSCs和库普弗(Kupffer)细胞(位于肝脏中的特殊巨噬细胞)中。PPAR β/δ 可激活肝脏中葡萄糖利用和新生脂肪生成的途径,此外它还能增加单不饱和脂肪酸的生成^[9]。例如选择性靶向激活PPAR β/δ 可使胰岛素抵抗的中年肥胖恒河猴血浆中高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)显著增加,血浆

TG、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和胰岛素水平下降^[10]。PPAR β/δ 可调节参与先天免疫和炎症的关键基因的表达,也可激活Kupffer细胞向更多的抗炎表型分化,从而减少严重的代谢和肝脏疾病^[11]。PPAR γ 主要存在于脂肪组织中,在脂肪细胞分化、脂肪生成和脂质代谢的调控中起着重要作用^[12]。Lanifibranor作为一种泛PPAR激动剂,能以一种均衡有效的方式靶向PPAR的3种亚型,平衡激活PPAR α 和PPAR β/δ ,部分激活PPAR γ ,起到调节脂质和葡萄糖代谢、抗炎和抗纤维化的作用,从而发挥治疗NASH的效果^[13]。Lanifibranor激活人类PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ 的半效浓度(EC_{50})分别是 1.63×10^{-6} 、 8.49×10^{-7} 和 2.28×10^{-7} mol/L。与非诺贝特、罗格列酮相比,Lanifibranor激活PPAR α 和PPAR β/δ 的最大效果(E_{max})达到100%,激活PPAR γ 的 E_{max} 达到80%^[14]。

3 临床前研究

在临床前体外和体内试验中,Lanifibranor在一定剂量范围内均能激活3种PPAR^[14]。在各种糖尿病模型小鼠的研究中,Lanifibranor口服给药(3~100 mg/kg)后均表现出一定的治疗活性。这些糖尿病啮齿动物模型如遗传的瘦素受体敲除db/db小鼠、Zucker糖尿病性肥胖大鼠,均与人类代谢性疾病(如肥胖症、血脂异常、糖耐量异常、高胰岛素血症和糖尿病)具有共同特征。

Lanifibranor在啮齿动物肝脏纤维化的动物模型中发挥了预防作用^[15]。在用缺乏胆碱、氨基酸、高脂饮食喂养的小鼠模型中,给予Lanifibranor(每日30 mg/kg)治疗6周后,可使实验动物空腹血糖浓度、胰岛素脂肪指数和血清TG水平完全正常化,Lanifibranor能够减少脂肪变性、气球样变和炎症灶,明显改善肝纤维化等脂肪性肝炎的组织学特征,并降低肝脏TG水平。Lanifibranor还能改善晚期慢性肝病大鼠模型的门脉高压和肝纤维化症状^[16]。给予硫代乙酰胺诱发的肝硬化大鼠口服Lanifibranor(100 mg/kg)后,在无显著性门静脉血流量的变化的情况下,实验组动物的门静脉压力明显低于对照组,这一结果表明,肝内血管阻力过高的症状明显得到改善。Lanifi-

branor治疗的实验组动物中均未出现腹水症状,对全身血液动力学未产生影响。此外,Lanifibranor治疗的大鼠肝脏炎症明显减轻,肝脏窦状内皮细胞和HSCs的表型得到改善,纤维化明显消退。

其他临床前研究表明,Lanifibranor对葡萄糖和脂质代谢具有有益作用,可防止脂肪酸积累导致脂肪变性,减轻相关炎症和纤维化。长期的毒理学、致癌性研究已证实其良好的安全性^[17]。这些证据均表明Lanifibranor可能成为一种有效的NASH治疗药物。

4 临床研究

Lanifibranor开发时最初适应证是弥漫性皮肤全身性硬化病(diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc)。FASST(NCT02503644)是一项Lanifibranor治疗dcSSc的Ⅱ期临床试验^[18],参与试验的145例dcSSc患者随机分为2个剂量组(800和1200 mg/d)和1个安慰剂组,通过修订版Rodnan皮肤得分(the modified Rodnan skin score, MRSS)评价药物治疗效果,用药48周后3组患者差异无统计学意义,未达到主要终点,同时也未达到所有次要终点。故开发重心转向药物的其他适应证。NCT03866369是一项通过36名健康志愿者以确定Lanifibranor的超治疗剂量的Ⅰ期临床试验^[18],旨在为后续Ⅱ/Ⅲ期临床试验确立合适的剂量组。试验中36名健康志愿者分为3组,接受交错剂量的Lanifibranor和安慰剂,观察不同药物剂量下的安全性,具体数据并未列出。2020年6月15日,Inventiva宣布评估PPAR激动剂Lanifibranor治疗NASH的Ⅱb期临床试验NATIVE研究达到了主要终点以及多个关键性次要终点^[19],并将加速推动该药物的Ⅲ期临床试验项目的开发过程。NATIVE(NCT03008070)是一项24周、随机、双盲、安慰剂对照、平行分配和多中心的临床试验^[19],共入组247例NASH患者,受试者随

机分为2个剂量组(800和1200 mg/d)和1个安慰剂组。试验患者入组及后续效果评价标准采用SAF评分系统测量。本试验主要目的是评估Lanifibranor在改善肝脏炎症和脂肪变性中的疗效,选择与基线相比炎症和气球样变评分降低2分、纤维化无恶化作为主要终点,选择多个次要终点,包括NASH消退、脂肪变性、炎症、气球样变、纤维化评分与基线相比得到改善,以及各种其他纤维化指标得到改善。

研究结果显示,Lanifibranor在1200 mg/d的剂量下达到了主要终点,1200 mg/d剂量组有49%的患者达到主要终点,安慰剂组有27%的患者达到主要终点($P=0.004$)。此外,研究还达到了多个关键次要终点,包括2个剂量组NASH消退、纤维化无恶化,1200 mg/d剂量组纤维化改善至少1级。另外,Lanifibranor显示出总体良好的耐受性,并与先前临床试验的观察结果一致。每组因不良事件(adverse events, AEs)停药3例,AEs的严重程度一般为轻至中度。共发生13例AEs,安慰剂组3例、800 mg/d剂量组3例、1200 mg/d剂量组7例。在排除活检相关AEs后,安慰剂组为3例、800 mg/d剂量组为2例、1200 mg/d剂量组为4例。Lanifibranor相关主要临床试验情况见表1^[18]。

5 小结

NASH是NAFLD的一种极端发展的亚型,可导致晚期肝脏纤维化、肝硬化、肝衰竭及肝脏肿瘤。目前尚未有任何药物获批上市用于NASH的治疗。PPAR在葡萄糖和脂质代谢中起着重要作用,也是炎症和细胞纤维化的关键调节剂。泛PPAR激动剂Lanifibranor治疗NASH的Ⅱ期试验,在短短6个月的治疗期内就获得了卓越的治疗数据,这预示着延长治疗有望进一步改善肝脏健康。且Lanifibranor具有良好

表1 Lanifibranor相关主要临床试验

试验注册号	适应证	临床阶段	进度	受试者数量(例)	开始时间	完成时间
NCT02503644	dcSSc	Ⅱ期	已完成	145	2015年10月	2018年10月
NCT03008070	NASH	Ⅱ期	已完成	247	2017年2月	2020年3月
NCT03459079	NAFLD	Ⅱ期	招募中	84	2018年8月	2021年3月
NCT03866369	-	Ⅰ期	已完成	36	2019年3月	2019年8月

注:-表示无特定适应证,选择健康志愿者参与试验;dcSSc表示弥漫性皮肤全身性硬化病;NASH表示非酒精性脂肪性肝炎;NAFLD表示非酒精性脂肪性肝病

的安全性, 研究中未发生与研究药物相关的严重 AEs 或导致研究停止。基于 FDA 已授予 Lanifibranor 用于治疗 NASH“突破性”疗法的认定, 将加速其 III 期临床试验项目的开发和审查过程, 其有望填补 NASH 治疗领域的空缺。

【参考文献】

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Joel E, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):328–357.
- [2] Younossi Z, Anstee Q M, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11–20.
- [3] Ozturk A, Mohammadi R, Pierce T T, et al. Diagnostic accuracy of shear wave elastography as a non-invasive biomarker of high-risk non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(4):972–980.
- [4] American Society of Hematology. Inventiva receives FDA breakthrough therapy designation for lead drug candidate Lanifibranor in NASH[EB/OL]. (2020-10-12)[2020-11-08]. <http://www.globenewswire.com/news-release/2020/10/12/2107044/0/en/Inventiva-receives-FDA-Breakthrough-Therapy-designation-for-lead-drug-candidate-Lanifibranor-in-NASH.html>.
- [5] Francque S M, Denise V D G, Kwanten W J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(2): 425–443.
- [6] Kersten S, Stienstra R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver [J]. *Biochimie*, 2017, 136(2):75–84.
- [7] Francque S M, Verrijken A, Caron S J, et al. PPAR α gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):164–173.
- [8] Lee H J, Yeon J E, Ko E J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta agonist ameliorated inflammasome activation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(45):87–99.
- [9] Lim S, Eckel R H. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(4):329.
- [10] Bril F, Barb D, Portillo S P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1132–1144.
- [11] Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options[J]. *JHEP Reports*, 2019, 1(4):312–328.
- [12] Yu J, Zhang S, Chu E S H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma reverses hepatic nutritional fibrosis in mice and suppresses activation of hepatic stellate cells in vitro [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(6):948–957.
- [13] Belfort R, Berria R, Cornell J, et al. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2):829–836.
- [14] Wettstein G, Luccarini J M, Poekes L. The new generation pan peroxisome proliferator activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis [J]. *Hepatology Commun*, 2017, 1(6):524–537.
- [15] Raquel M D, Martí O R, Garrido E L, et al. Aging influences hepatic microvascular biology and liver fibrosis in advanced chronic liver disease[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4):63.
- [16] De J M, Bart V D W H, Yolanda V D G, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A Meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):134.
- [17] Boubia B, Poupardin O, Barth M, et al. Design, synthesis, and evaluation of a novel series of indole sulfonamide peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) $\alpha/\gamma/\delta$ triple activators: discovery of Lanifibranor, a new antifibrotic clinical candidate[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(6):2246.
- [18] ClinicalTrials. Search of IVA337-list results [EB/OL]. (2020-11-11)[2020-11-11]. <https://www.clinicaltrials.gov/>.
- [19] Francque S M, Bedossa P, Abdelmalek M F, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of Lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: design of the NATIVE study [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 98:106170.

收稿日期:2020-11-12 本文编辑:任洁