

## 非酒精性脂肪性肝病药物研发失败的原因

1980年，美国梅奥诊断 Ludwig 等将无过量饮酒史患者的脂肪性肝病定义为非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）。尽管学术界对此存有争议，但是至今国际上仍在沿用当初的疾病命名和诊断标准。随着肥胖在全球的流行，NAFLD 现已累及全球四分之一的人口并且起病渐趋低龄化。NAFLD 与肝硬化、糖尿病、心血管疾病以及多种恶性肿瘤的高发密切相关，给个人和家庭以及医疗卫生系统造成巨大的疾病负担。当前英国、法国、德国和意大利等欧洲四国由 NAFLD 直接导致的年医疗费用高达 350 亿欧元，而美国则可能超过 1000 亿美元。至今仍缺乏治疗 NAFLD 的有效药物，大多数治疗药物的 2b 期和 3 期临床试验未达到或仅勉强达到要求的肝脏组织学终点，主要原因包括当前对 NAFLD 的异质性缺乏理性认识，以及所研发的新药的治疗靶点仍不够精确。

尽管全球 NAFLD 发病率增长迅速，有关 NAFLD 发病机制、临床特征和自然史研究方面的新理论、新技术层出不穷，但是至今对该类疾病的命名和诊断标准并未做出相应修改。不同类型 NAFLD 患者的病因、危险因素、诱因、以及发病机制和共存疾病存在异质性，这是药物研发的重要障碍。脂肪性肝病的临床表现和自然史反映了疾病的驱动因素与多系统之间复杂的相互作用及影响。因此，只有基于个体差异和遗传背景，精确靶向这些疾病不同驱动因素才能达到理想的治疗效果。然而，目前大部分新药临床试验的受试者招募都是基于 NAFLD 的肝脏组织学分级和分期，而许多不同致病原因的 NAFLD 患者可以呈现相同的肝脏组织学表型，因此现有的临床试验的设计往往缺乏对主要致病原因的剖析和考虑，这是现阶段临床试验的一个关键问题。此外，目前报道的 NAFLD 临床试验阳性药物的应答率大多在 20%~40% 之间，仅比安慰剂高 10%~20%，显然在处理这种异质化的肝病时采用“一刀切”或者统一的诊断标准是不合适的。（许炎煌）

## 非酒精性脂肪性肝病更名的背景

从患者的角度来看，“非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）”不仅包括了带有贬义的“非”字，同时引入了“酒精性”的描述，这可能会将疾病的

责任推到患者身上，暗示他们是造成这种情况的“元凶”，这也意味着治疗方法似乎全部掌握在患者手中。另外，排他性的疾病诊断，也使得在诊断该病时需要详细筛查并排除许多肝脏疾病，大大增加了疾病负担，并会导致大量的漏诊和延误有效治疗的实施。随着 NAFLD 已成为愈来愈常见的慢性肝病，由此相关的肝脏、代谢、心血管疾病和肿瘤的疾病负担非常严重。

为了更好地理解和推动该类疾病的临床研究和药物治疗需求，2018 年欧洲肝病学会在 2018 年与欧盟委员会组织的一次会议中明确提出需要修改 NAFLD 的疾病命名。作为应对临床无创诊断和新药研究挑战的第一步，重新修订该疾病的命名和工作定义至关重要。近来国内外一些专家在相关综述和述评中不断呼吁要更新 NAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎的疾病命名及诊断标准，目前学术界已就“NAFLD 命名不够准确”的问题达成共识，并在寻求确定新的疾病命名方法和诊断标准。（黄磊杰）

### MAFLD 取代 NAFLD 命名的专家建议

2020 年 2 月，由澳大利亚悉尼大学 Eslam 教授和 George 教授以及美国弗吉尼亚联邦大学 Sanyal 教授代表二十个专家组成的国际脂肪肝命名小组，在《Gastroenterology》杂志线上公开发表了一篇有关更改非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）命名的建议。专家小组经过两轮 Delphi 投票，达成了以 MAFLD 取代 NAFLD 命名的共识，并在文章中讨论了变更命名的依据、论证了该病的高度异质性，以及有关新药研发和无创诊断的临床研究的新的对策。本刊总编辑上海交通大学范建高教授作为专家组中国成员参与了此项有益的重要工作。

国际专家组建议以“代谢相关脂肪性肝病（Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD）”取代现有命名“非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）”。强调 MAFLD 的诊断是肯定性而非排他性诊断，建议将超重/肥胖、2 型糖尿病或多项代谢紊乱个体的脂肪肝定义为 MAFLD；明确提出 MAFLD 可以与病毒性肝炎、酒精性肝病等其他肝病合并存在。专家们建议在 MAFLD 的命名及缩写中不应涉足

酒精，既有 MAFLD 又有饮酒史甚至酒精性肝病的患者是一个大量且重要的群体，需要进一步的研究和描述。

鉴于 MAFLD 是一种异质性疾病，在进行非侵入性肝纤维化评估和新药研发的临床试验设计时必须对患者进行合适的分型。当前需要更多的研究来描述 MAFLD 疾病的全貌，并精准定义疾病的亚型。MAFLD 的临床研究方案设计需要进行详细的患者分层，并根据其发病机制来确定临床试验的入排标准，从而事先获得更多有用信息并增加阳性结果的概率。为克服疾病异质性的挑战和获得最佳的临床疗效，可能需要创新的临床试验设计和个性化的联合治疗方法。（信丰智）