· 院士论坛 ·

李兆申　海军军医大学第一附属医院临床医学研究中心主任、消化内科主任，教授、主任医师、博士生导师。中国工程院院士，第十三届全国政协委员，中国医学科学院学部委员，国家消化系统疾病临床医学研究中心主任，国家消化内镜质控中心主任，上海市胰腺疾病研究所所长。兼任中国医师协会常务理事、内镜医师分会会长，《中华胰腺病杂志》总编辑。曾任国务院学位委员会学科评议组成员，中华医学会常务理事，第五、六届中华医学会消化内镜学分会主任委员，中国医师协会胰腺病学专业委员会主任委员，《中华消化内镜杂志》总编辑。从事医教研一线工作 40 余年，在消化内镜和胰腺病诊治领域做出了系统性创新工作。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250335

抗纤维化药物研发进展

张　颖，王鹏源，胡良皞，李兆申*
海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院消化内科，上海 200433

［**摘要**］ 纤维化是一种以损伤和修复平衡失调导致的细胞外基质过度沉积为特征的病理状态。它可累及包括心、肺、肝、肾和胰腺在内的多个器官，其进程通常较为缓慢且难以逆转，严重影响器官功能。在工业化国家，因纤维化导致的死亡率高达 45%，造成了巨大的医疗负担，亟须能够逆转或延缓纤维化进展的药物。近年来，对不同器官纤维化发病机制的研究取得了显著进展，针对纤维化的药物也正在积极研发中。本文简要综述了目前用于治疗纤维化的已上市药物、临床试验阶段的药物进展现状。

［**关键词**］ 纤维化疾病；抗纤维化药物；肺纤维化；肝纤维化；药物研发
［**引用本文**］ 张颖，王鹏源，胡良皞，等. 抗纤维化药物研发进展[J]. 海军军医大学学报，2025，46（10）：1243-1249. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250335.

Research progress in anti-fibrotic drugs

ZHANG Ying, WANG Pengyuan, HU Lianghao, LI Zhaoshen*
Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

［**Abstract**］ Fibrosis is a pathological condition characterized by the excessive deposition of extracellular matrix due to the imbalance between injury and repair. It can affect multiple organs, including the heart, lungs, liver, kidneys, and pancreas. The progression of fibrosis is usually slow and difficult to reverse, and it can severely impair organ functions. In industrialized countries, deaths caused by fibrosis account for up to 45%, resulting in a tremendous disease burden. Thus, there is an urgent need for drugs that can reverse or delay the progression of fibrosis. In recent years, remarkable progress has been made in the research on the pathogenesis of fibrosis in different organs, and relevant drugs targeting fibrosis are also under active development. This article briefly summarizes the drugs currently marketed and drugs at the clinical trial stage for treating fibrosis.

［**Key words**］ fibrotic diseases; anit-fibrotic drugs; pulmonary fibrosis; liver fibrosis; drug development
［**Citation**］ ZHANG Y, WANG P, HU L, et al. Research progress in anti-fibrotic drugs[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(10): 1243-1249. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250335.

［**收稿日期**］ 2025-05-28　［**接受日期**］ 2025-08-25
［**基金项目**］ 国家自然科学基金（82270679，82104257）. Supported by National Natural Science Foundation of China (82270679, 82104257).
［**作者简介**］ 张　颖，硕士生，住院医师. E-mail: zydeco567@163.com
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: zhsl@vip.163.com

纤维化是由于炎症或其他损伤引起的细胞外基质成分过度沉积，破坏正常组织结构，导致组织形态改变和功能失调的病理过程。缺血性心肌病、特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）、非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）、肝硬化、慢性肾病、慢性胰腺炎、硬皮病和囊性纤维化等疾病均以组织纤维化为病理特征。组织纤维化的发病机制复杂，医疗过程漫长，负担沉重，年发病率约为 4 968/10 万人年，影响着全球近 1/4 的人口，但治疗方法有限，是全球死亡率增加的主要原因之一[1]。因此，深入探讨组织纤维化的发病机制并研发有效的抗纤维化药物有着迫切的临床需求。近年来，抗纤维化药物的研究取得了突破性进展，本文将重点总结已上市药物和临床前研究现状，以期为未来的抗纤维化药物的研发提供参考。

1　已上市的药物

目前，针对纤维化治疗的已上市药物较为有限，全球范围内仅有 3 种药物获批并应用于临床，包括用于治疗 IPF 的吡非尼酮（pirfenidone）和尼达尼布（nintedanib），以及 2024 年被美国 FDA 批准用于治疗 NASH 的瑞司美替罗（resmetirom）。

吡非尼酮是一种口服小分子药物，其主要通过下调 TGF-β 及其下游的促纤维化生长因子表达抑制成纤维细胞的活化和胶原合成，进而延缓纤维化进程[2]。多项临床试验及后期分析表明，吡非尼酮能有效减缓 IPF 患者用力肺活量（forced vital capacity，FVC）的下降速度，延长患者的无进展生存期[2-4]。在目前的临床指南中，吡非尼酮主要用于轻中度 IPF 的治疗[5]。但后续临床试验也显示，吡非尼酮在晚期 IPF、其他类型的间质性肺病、晚期肝纤维化和慢性肾病患者中同样展现了良好的治疗效果[6-10]。吡非尼酮的不良反应包括胃肠道症状（主要为恶心）和皮肤症状（皮疹和光敏性）等，这些不良反应可通过调整剂量、保护皮肤等得到改善。

尼达尼布是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂，可竞争性抑制成纤维细胞生长因子受体、血管内皮生长因子受体及血小板源性生长因子受体等受体酪氨酸激酶。该药最初作为抗肿瘤药物被开发，用于非小细胞肺癌等癌症的治疗，后被投入治疗纤维化肺病的临床研究中。尼达尼布在为期 52 周的Ⅲ期临床试验中显示了良好的疗效，能够将 IPF 患者 FVC 的年下降率延缓 50%[11]。目前，尼达尼布已被多个国家批准用于治疗轻度至中度的 IPF 患者。然而，尼达尼布也有一定的不良反应，其中腹泻是最常见的不良反应，且往往是患者停药的主要原因。此外，尼达尼布的不良反应还包括体重减轻、肝功能异常和心脏相关不良事件。酪氨酸激酶抑制剂的心脏毒性症状多样，可以是亚临床症状（包括心电改变和左心室射血分数降低），也可能是恶性心血管事件（包括充血性心力衰竭和急性冠状动脉综合征等），这也限制了尼达尼布在心脏病患者中的应用[12]。

瑞司美替罗是一种肝脏选择性甲状腺激素受体 -β（thyroid hormone receptor-β，THR-β）激动剂，能够特异性激活肝细胞中的 THR-β 受体，促进脂肪代谢进而改善肝脏脂肪堆积和纤维化[13]。一项Ⅱ期临床试验结果显示，瑞司美替罗能够显著减少 NASH 患者的肝脏脂肪含量[14]。Ⅲ期临床试验结果显示，瑞司美替罗 80 mg 和 100 mg 治疗组在 2 个主要终点［NASH 缓解且纤维化无恶化、纤维化改善至少一个阶段且非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）活动评分未恶化］上显著优于安慰剂组，在次要终点上，瑞司美替罗治疗组还显示出低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低；尽管瑞司美替罗治疗组中腹泻和恶心的发生率高于安慰剂组，但总体而言，瑞司美替罗治疗组的严重不良事件发生率与安慰剂组相近，表明瑞司美替罗具有良好的耐受性和可接受的安全性[13]。基于瑞司美替罗治疗 NASH 和改善肝纤维化方面的显著疗效，该药在 2024 年 3 月被批准用于治疗伴有肝纤维化的成人 NASH 患者，这是 40 年来首个获得美国 FDA 批准的 NAFLD 治疗药物，标志着 NAFLD 治疗领域的重大进展和突破，具有里程碑式的意义。

尽管吡非尼酮、尼达尼布和瑞司美替罗作为纤维化治疗的里程碑式药物，在 IPF 和 NAFLD 中展现了明确的临床效益，但仍面临靶向性不足（现有药物仅干预部分通路，在特定器官显示疗效）、疗效局限（难以逆转晚期纤维化）及安全性问题

（如心脏毒性、光敏性等不良反应）等多重挑战。这些未满足的临床需求持续推动着纤维化新药的研发。

2　处于临床试验阶段的药物

目前，有多达几十种抗纤维化药物处于临床研发之中，主要集中在肺纤维化和肝纤维化领域，其中多数处于早期临床试验阶段（Ⅰ期或Ⅱ期），少数药物进入Ⅲ期试验，本文仅简述近 3 年内有新进展的Ⅲ期临床试验药物。

2.1　*抗肺纤维化药物*　IPF 是一种慢性、进行性的间质性肺病，以肺纤维化为主要特征，具有较高的病死率[15]。目前，除吡非尼酮和尼达尼布 2 种上市药物用于治疗 IPF 外，还有多种药物处于临床试验阶段。

自分泌运动因子（autotaxin，ATX）是一种催化溶血磷脂酸（lysophosphatidic acid，LPA）合成的酶，而 LPA 在 IPF 的发病过程中具有重要作用，如促进上皮细胞凋亡以及成纤维细胞的募集[16]。齐瑞他司特（ziritaxestat）通过抑制 IPF 患者的 ATX 活性减少 LPA 生成，从而延缓纤维化进程。然而，在Ⅲ期临床试验中，齐瑞他司特未能显著减缓 IPF 患者的 FVC 年下降率，且次要终点如疾病进展、首次呼吸相关住院时间等指标无明显改善，同时伴有较高的药物相关不良事件发生率和全因死亡率，导致试验提前终止[17]。

Admilparant 是一种 LPA1 拮抗剂，通过阻断 LPA1 的激活减少成纤维细胞的募集以及肺上皮细胞的凋亡，从而延缓纤维化进展。Ⅱ期临床试验显示，admilparant 能有效减缓 FVC 下降率，并具有延缓肺功能恶化的潜力[18]。目前此药的Ⅲ期临床试验（NCT06003426）正在进行中，进一步验证其在更广泛患者中的疗效和安全性。

结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）在组织重塑和纤维化过程中有重要作用，CTGF 的过度表达与多种纤维化性疾病相关，包括与 IPF 的发生和进展密切相关[19]。潘瑞鲁单抗（pamrevlumab）是一种全人源单克隆抗体，通过靶向并抑制 CTGF 活性延缓纤维化进展。在动物模型中，潘瑞鲁单抗显示出了对纤维化的显著抑制效果，尤其在 IPF 等肺部纤维化疾病的治疗中展现了其潜在的疗效[20-22]。在一项Ⅲ期临床试验（ZEPHYRUS-1）中，与安慰剂组相比，服用潘瑞鲁单抗组在主要终点 FVC 的下降上并无显著效果，且其不良反应发生率与安慰剂组类似。因此，后续的 ZEPHYRUS-2 试验也因未达到预期的临床终点而提前终止[23]。此外，潘瑞鲁单抗还被用于治疗局部晚期不可切除胰腺癌和杜氏肌营养不良症的临床试验（NCT03941093 和 NCT02606136），但都因为未能到达试验终点而终止研究。

那米司特（BI 1015550）是一种口服的选择性磷酸二酯酶 4B（phosphodiesterase 4B，PDE4B）抑制剂，其通过选择性抑制 PDE4B 活性减少促炎因子（如 TNF-α、IL 等）和促纤维化因子（如 TGF-β 等）的释放，具有抗炎和抗纤维化的双重效果。前期基础研究表明，那米司特能与尼达尼布产生协同效应，联合使用能够进一步抑制成纤维细胞的增殖，从而加强尼达尼布的抗纤维化治疗效果[24]。一项Ⅱ期临床试验显示，那米司特能显著减缓 FVC 的下降速度，而不良反应的发生率与对照组相似，具有较好的安全性[25]。目前，该药的Ⅲ期临床试验（NCT05321069）已完成，虽然结果尚未公开，但该药的疗效和安全性已在多个阶段的临床研究中得到了初步验证，为其未来的临床应用奠定了基础。

2.2　*抗肝纤维化药物*　NAFLD 是一类涵盖多种肝脏疾病的总称，全球患病率为 32.4%，我国成人 NAFLD 患病率为 29.6%[26]。NASH 是 NAFLD 的晚期阶段，其发展为肝硬化、肝细胞癌的风险显著增高。虽然已有瑞思美替罗作为治疗伴肝纤维化 NASH 的药物上市，但肝纤维化治疗临床需求缺口巨大，仍有多款药物在临床试验中。

奥贝胆酸是一种选择性法尼酯 X 受体激动剂，能调节糖脂代谢和胆汁酸合成，在临床上被广泛用于原发性胆汁性胆管炎患者的治疗。鉴于该药物在缓解肝脏炎症、抑制纤维化进程及改善 NASH 患者组织学特征方面的作用，其已被纳入 NASH 治疗的临床试验研究。在Ⅱb 期研究中，奥贝胆酸在 NAFLD 患者肝脏组织学方面显示了积极效果[27]。Ⅲ期研究的中期分析中，25 mg 奥贝胆酸组纤维化

改善（改善程度≥1 期）且NASH未恶化的患者比例比安慰剂组高（23% vs 12%），且38%的患者纤维化改善≥1期，10%的患者纤维化改善≥2期；而在另一主要终点NASH的缓解（NASH消退且纤维化未恶化）上没有明显改善[28]。尽管奥贝胆酸是全球第一个进入Ⅲ期临床研究的治疗NASH的药物，但由于其存在加剧NASH合并症及导致严重药物性肝损伤的风险，该Ⅲ期临床研究在2024年提前终止。

过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）是一类核受体超家族成员，广泛参与糖脂代谢、炎症反应、细胞增殖分化等多个生物学过程。拉尼兰诺（lanifibranor）是一种泛PPAR激动剂，能够激活PPAR家族的所有亚型，在调节代谢、炎症和纤维化方面发挥重要作用。在一项Ⅱb期试验中，拉尼兰诺对伴中重度纤维化的活动性NASH患者显示出显著疗效。与对照组相比，接受1 200 mg拉尼兰诺治疗的患者中，脂肪变性-活动度-纤维化（steatosis，activity，fibrosis；SAF）评分降低≥2分且纤维化未恶化的比例显著增高（55% vs 33%）；同时，1 200 mg拉尼兰诺在多个关键次要终点上也优于对照组，包括NASH症状缓解且纤维化未恶化（49% vs 22%）、纤维化改善≥1期且NASH未恶化（48% vs 29%），以及NASH症状缓解且纤维化改善≥1期（35% vs 9%）。拉尼兰诺常见的不良反应包括腹泻、恶心、外周水肿、贫血和体重增加[29]。目前，拉尼兰诺的Ⅲ期临床研究（NCT04849728）正处于招募阶段。

依鲁西夫明（efruxifermin）是一种成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21）类似物，可在体内发挥类似FGF21的作用，通过增加胰岛素敏感性、改善脂蛋白分布调节肝脏的脂肪代谢和纤维化进程。在Ⅱa期试验中，依鲁西夫明显著降低了SAF评分F1～F3期NASH患者的肝脂肪指数[30]。在Ⅱb期试验中，依鲁西夫明28 mg组和50 mg组分别有39%和41%的患者在肝脏活检中显示纤维化改善≥1期，而安慰剂组仅为20%。依鲁西夫明最常见的不良反应包括腹泻和恶心[31]。这些结果表明依鲁西夫明对NASH患者的肝纤维化有益，具有可接受的安全性和耐受性。目前，依鲁西夫明的Ⅲ期临床试验（NCT06215716）正在进行患者招募。

培泽夫明（pegozafermin）是另外一种FGF21类似物，可调节NASH患者的代谢紊乱、肝脏脂肪堆积和炎症反应，改善病理状态。在Ⅱa期试验中，培泽夫明10 mg显著降低了肝脏脂肪指数[32]。在为期24周的Ⅱb期临床试验中，培泽夫明治疗对于改善NASH的纤维化（纤维化分级降低≥1期）以及促使NASH消退（无纤维化恶化）呈现剂量依赖性，且与对照组相比差异有统计学意义[33]。一项Ⅱ期临床试验结果也表明该药对严重高甘油三酯血症患者有显著疗效[34]。培泽夫明最常见不良反应包括恶心和腹泻[33]。总的来说，培泽夫明在改善NASH患者纤维化的同时，也具有降低血甘油三酯水平的潜力。目前该药物正在进行Ⅲ期临床试验（NCT06318169和NCT05852431）。

2.3　*其他器官抗纤维化药物*　目前对于抗纤维化药物的开发主要集中在肺和肝。另外，在美国临床试验注册中心（*https://clinicaltrials.gov/*）注册的临床试验中，仅1项临床试验（NCT02251431）评估心肌纤维化药物的疗效，2项临床试验（NCT03664414和NCT03018041）与肾纤维化药物相关，2项临床试验（NCT06426160和NCT02965898）的结局指标评估药物对胰腺纤维化的影响，其余试验主要终点多设定为症状缓解。

除了这些正在进行的研究外，还有一些药物处于早期研发阶段，包括针对IPF的JNK抑制剂、G蛋白偶联受体抑制剂等，以及治疗NASH的细胞凋亡信号调节激酶抑制剂、C-C趋化因子受体拮抗剂和成纤维细胞生长因子19类似物等。

这种临床试验分布的不均衡性既反映了肺纤维化和肝纤维化在发病机制研究上的优势，也提示心肌、肾、胰腺等器官的纤维化治疗仍存在巨大空缺。目前，处于Ⅲ期试验的抗纤维化药物见表1。

3　小结和展望

纤维化是一个复杂的生物学过程，涉及多种分子、信号通路和细胞类型。组织纤维化所带来的巨大健康负担促使科研人员积极研发针对纤维化的药物。

表 1　抗纤维化Ⅲ期临床试验药物

Target	Drug	Chinese name	Disease	Clinical trial registration number	Trial status
CTGF	Pamrevlumab	潘瑞鲁单抗	IPF	NCT04419558, NCT03955146	Termination
ETA	Ambrisentan	安倍生坦	IPF	NCT00768300	Termination
PDE4B	Nerandomilast (BI 1015550)	那米司特	IPF	NCT06238622	Recruitment
	Nerandomilast (BI 1015550)	那米司特	IPF	NCT05321069	Completion
	Pentoxifylline	己酮可可碱	NASH	NCT05284448	Completion
TGF-β	Pirfenidone	吡非尼酮	IPF	NCT03208933	Listing
PGI2	Inhaled treprostinil	曲前列尼尔	IPF	NCT04708782, NCT05255991	Recruitment
Pentraxin-2	PRM-151 (zinpentraxin alfa)		IPF	NCT04552899	Termination
LPA1	BMS-986278		PPF	NCT06025578	Recruitment
	Admilparant		IPF	NCT06003426	Recruitment
mTOR	Sirolimus	西罗莫司	Pulmonary fibrosis	NCT04948203	Recruitment
ATX	Ziritaxestat		IPF	NCT03711162, NCT03733444	Termination
TK	Nintedanib	尼达尼布	IPF	NCT01335464, NCT01335477	Completion
FGF21R	Pegozafermin	培泽夫明	NASH	NCT06419374, NCT06318169	Recruitment
	Efruxifermin	依鲁西夫明	NASH	NCT06528314, NCT06215716	Recruitment
ER and PR	Estradiol patch	雌二醇	NASH	NCT04833140	Recruitment
FXR	Obeticholic acid	奥贝胆酸	NASH	NCT02548351	Termination
PPAR	Cenicriviroc		NASH	NCT03028740	Termination
	Lanifibranor	拉尼兰诺	NASH	NCT04849728	Recruitment
	Elafibranor	埃拉菲布拉诺	NASH	NCT02704403	Termination
THR-β	Resmetirom	瑞司美替罗	NASH	NCT03900429, NCT04951219	Listing
SGLT2	Dapagliflozin	达格列净	NASH	NCT03723252	Completion
GLP-1R	Semaglutide	司美格鲁肽	NASH	NCT04822181	Recruitment
	Survodutide	司韦度肽	NASH	NCT06632457, NCT06632444	Preparation
SCD1	Aramchol	花生酰氨基胆酸	NASH	NCT04104321	Suspension

CTGF: Connective tissue growth factor; IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis; ETA: Endothelin A receptor; PDE4B: Phosphodiesterase 4B; NASH: Non-alcoholic steatohepatitis; TGF-β: Transforming growth factor-β; PGI2: Prostaglandin I2; LPA1: Lysophosphatidic acid 1; PPF: Progressive pulmonary fibrosis; mTOR: Mammalian target protein of rapamycin; ATX: Autotaxin; TK: Tyrosine kinase; FGF21R: Fibroblast growth factor 21 receptor; ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; FXR: Farnesol X receptor: PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor; THR-β: Thyroid hormone receptor-β; SGLT2: Sodium-glucose cotransporter 2; GLP-1R: Glucagon-like peptide-1 receptor; SCD1: Stearoyl coenzyme A desaturase 1.

然而，当前仅吡非尼酮、尼达尼布和瑞司美替罗 3 种药物获得美国 FDA 批准，且适应证局限于特定器官，凸显了抗纤维化药物研发面临的严峻挑战。这些挑战主要体现在：第一，纤维化进程中 TGF-β、血小板源性生长因子、Wnt 等信号通路的交叉调控网络复杂，现有单靶点药物难以实现理想干预效果；第二，器官特异性纤维化机制的差异性尚未被完全阐明，阻碍了针对性药物的研发；第三，药物靶点特异性不足，由于纤维化相关因子广泛参与正常生理过程，系统性干预往往伴随严重不良反应；第四，纤维化进程缓慢、临床研究终点指标缺乏灵敏性及特异性，加之患者间的高度异质性，给临床试验设计与实施带来巨大困难。这些因素导致尽管基础研究在机制探索和药物靶点发现方面取得显著进展，但多数候选药物在临床试验阶段因疗效不足或安全性问题而折戟。值得期待的是，随着单细胞测序技术、纳米技术、靶向药物递送系统和人工智能等前沿技术的发展，未来通过多组学方法鉴定纤维化特异性生物标志物、开发多靶点协同药物或精准联合治疗方案有望突破当前困境，为纤维化疾病治疗带来革命性进展。

［参 考 文 献］

［1］ ZHAO X, KWAN J Y Y, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 57-75. DOI: 10.1038/s41573-019-0040-5.

［2］ NOBLE P W, ALBERA C, BRADFORD W Z, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. Lancet, 2011, 377(9779): 1760-1769. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60405-4.

[3] KING T E Jr, BRADFORD W Z, CASTRO-BERNARDINI S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2083-2092. DOI: 10.1056/nejmoa1402582.

[4] MAHER T M, LANCASTER L H, JOUNEAU S, et al. Pirfenidone treatment in individuals with idiopathic pulmonary fibrosis: impact of timing of treatment initiation[J]. Ann Am Thorac Soc, 2019, 16(7): 927-930. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201810-720RL.

[5] RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): e3-19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.

[6] CHUNG M P, PARK M S, OH I J, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in advanced idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide post-marketing surveillance study in Korean patients[J]. Adv Ther, 2020, 37(5): 2303-2316. DOI: 10.1007/s12325-020-01328-8.

[7] BEHR J, PRASSE A, KREUTER M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(5): 476-486. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3.

[8] MAHER T M, CORTE T J, FISCHER A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(2): 147-157. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.

[9] POO J L, TORRE A, AGUILAR-RAMÍREZ J R, et al. Benefits of prolonged-release pirfenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study[J]. Hepatol Int, 2020, 14(5): 817-827. DOI: 10.1007/s12072-020-10069-3.

[10] CHO M E, SMITH D C, BRANTON M H, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(5): 906-913. DOI: 10.2215/CJN.01050207.

[11] RICHELDI L, DU BOIS R M, RAGHU G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2071-2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.

[12] ORPHANOS G S, IOANNIDIS G N, ARDAVANIS A G. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors[J]. Acta Oncol, 2009, 48(7): 964-970. DOI: 10.1080/02841860903229124.

[13] HARRISON S A, BEDOSSA P, GUY C D, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. N Engl J Med, 2024, 390(6): 497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

[14] HARRISON S A, BASHIR M R, GUY C D, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10213): 2012-2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6.

[15] HILBERG O, HOFFMANN-VOLD A M, SMITH V, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(1). DOI: 10.1183/23120541.00597-2021.

[16] TAGER A M, LACAMERA P, SHEA B S, et al. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak[J]. Nat Med, 2008, 14(1): 45-54. DOI: 10.1038/nm1685.

[17] MAHER T M, FORD P, BROWN K K, et al. Ziritaxestat, a novel autotaxin inhibitor, and lung function in idiopathic pulmonary fibrosis: the ISABELA 1 and 2 randomized clinical trials[J]. JAMA, 2023, 329(18): 1567-1578. DOI: 10.1001/jama.2023.5355.

[18] CORTE T J, BEHR J, COTTIN V, et al. Efficacy and safety of admilparant, an LPA1 antagonist, in pulmonary fibrosis: a phase 2 randomized clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2025, 211(2): 230-238. DOI: 10.1164/rccm.202405-0977oc.

[19] ISSHIKI T, NAIEL S, VIERHOUT M, et al. Therapeutic strategies to target connective tissue growth factor in fibrotic lung diseases[J]. Pharmacol Ther, 2024, 253: 108578. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108578.

[20] BICKELHAUPT S, ERBEL C, TIMKE C, et al. Effects of CTGF blockade on attenuation and reversal of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(8). DOI: 10.1093/jnci/djw339. DOI: 10.1093/jnci/djw339.

[21] MAKINO K, MAKINO T, STAWSKI L, et al. Anti-connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) monoclonal antibody attenuates skin fibrosis in mice models of systemic sclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 134. DOI: 10.1186/s13075-017-1356-3.

[22] MONTFORD J R, FURGESON S B. A new CTGF target in renal fibrosis[J]. Kidney Int, 2017, 92(4): 784-786. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.042.

[23] RAGHU G, RICHELDI L, FERNÁNDEZ PÉREZ E R, et al. Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis: the ZEPHYRUS-1 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 332(5): 380-389. DOI: 10.1001/jama.2024.8693.

［24］ HERRMANN F E, HESSLINGER C, WOLLIN L, et al. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 838449. DOI: 10.3389/fphar.2022.838449.

［25］ RICHELDI L, AZUMA A, COTTIN V, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(23): 2178-2187. DOI: 10.1056/NEJMoa2201737.

［26］ 中华医学会肝病学分会. 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024 年版）[J]. 中华肝脏病杂志，2024，32（5）：418-434. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

［27］ 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

［28］ YOUNOSSI Z M, RATZIU V, LOOMBA R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10215): 2184-2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.

［29］ FRANCQUE S M, BEDOSSA P, RATZIU V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH[J]. N Engl J Med, 2021, 385(17): 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMoa2036205.

［30］ HARRISON S A, RUANE P J, FREILICH B L, et al. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. Nat Med, 2021, 27(7): 1262-1271. DOI: 10.1038/s41591-021-01425-3.

［31］ HARRISON S A, FRIAS J P, NEFF G, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(12): 1080-1093. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00272-8.

［32］ SANYAL A, CHARLES E D, NEUSCHWANDER-TETRI B A, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. Lancet, 2019, 392(10165): 2705-2717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31785-9.

［33］ LOOMBA R, SANYAL A J, KOWDLEY K V, et al. Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue pegozafermin in NASH[J]. N Engl J Med, 2023, 389(11): 998-1008. DOI: 10.1056/NEJMoa2304286.

［34］ BHATT D L, BAYS H E, MILLER M, et al. The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: a randomized phase 2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(7): 1782-1792. DOI: 10.1038/s41591-023-02427-z.

［本文编辑］　杨亚红