



医药行业行业研究

买入（维持评级）

行业深度研究

证券研究报告

医药组

分析师：马居东（执业 S1130525070004） 分析师：甘坛煥（执业 S1130525060003）

majudong@gjzq.com.cn

gantanhuan@gjzq.com.cn

MASH 行业深度：Madrigal 先飞，MNC 逐鹿

投资逻辑

MASH 赛道近年来逐步升温，药物商业化端、管线 BD、临床指南及监管层面多维度催化密集落地。1) **商业化**：2024 年 4 月 9 日，Rezdiffra (resmetirom) 获 FDA 批准上市，成为首个获得 FDA 批准的 MASH 治疗药物。截至 2026 年一季度，在用患者超过 4.2 万人，较 2025 年一季度增长超 2.5 倍，当季度销售收入达 3.1 亿美元，同比增长约 127%，近 4 个季度销售额突破 10 亿美元。2) **BD**：近两年来，MASH 领域管线 BD 及 M&A 事件密集，礼来、诺和诺德、罗氏、GSK 等 MNC 均有布局；从交易总金额看，3 笔围绕 FGF21 类似物的 BD 或收并购规模合计超过 100 亿美元。3) **临床指南及监管**：全球多个权威肝病协会针对 MASLD 的临床指南进入常态化更新阶段；FDA 接受无创替代终点的提案，MASH 新药研发进程有望加速。

MASH 是发病率高、预后差、需要长期维持治疗的慢性疾病，市场规模有望对标 IBD 等百亿美金赛道。1) **疾病端**：MASLD 的患病率在全球范围内呈上升趋势，其中 MASH 患病率估计为 5.27%，其中美国市场 MASH 病例数将从 2020 年的 1490 万例增加到 2050 年的 2320 万例。MASLD 与肝脏不良结局、心血管事件、非肝脏肿瘤风险等密切相关，是肝移植最常见原因之一。已有药物停止治疗后，会出现早期疗效逆转，并出现疾病进展；MASH 需长期维持治疗。2) **市场增长驱动**：对疾病认知的提升、诊断率提升以及接受专科护理的患者人数不断增加等因素驱动 resmetirom 目标患者群体在过去 2 年增长近 50%；目前全球 MASH 研发管线超 100 个（II/III 期合计超 70 个），Madrigal 预测 MASH 市场规模演进将类似于 IBD、RA 等疾病（市场规模均超过 200 亿美元），随着获批药物的增加，在未来长期保持双位数增长。

THR-β、GLP-1R 及 FGF21 为 MASH 新药最热门靶点，联合用药有望最大化临床获益。MASH 发病机制与肠道及脂肪组织代谢密切相关，既往药物研发史提示单一下游靶点难以奏效，THR-β、GLP-1R、FGF21 等热门靶点均可实现多通路获益。1) **THR-β 激动剂**：可增强线粒体氧化磷酸化、促进脂肪酸 β 氧化并刺激脂噬作用；同时通过上调 LDL 受体表达和胆汁酸合成来提高胆固醇清除率；作为口服制剂长期使用依从性良好。2) **GLP-1 类药物**：叠加 GIP/GCGR 受体激动有望进一步提升患者获益，GLP-1&GIP&GCGR 三靶激动剂 retatrutide 24 周可实现 82% LFC 相对降低。但体重减轻达到一定幅度后，对于纤维化改善的边际效应可能减弱，且目前长期用药粘性不足，未来联用其他类型药物仍非常必要。3) **FGF21 类似物**：主要靶向脂肪组织，增加葡萄糖摄取、脂联素分泌并调节脂质代谢，从而协调全身及肝脏的协同反应，2 期临床实现 75% 纤维化改善 ≥1 期且 MASH 未恶化比例，并已展现出逆转 F4 期纤维化的潜力，已有临床数据显示出较其他类型药物更高比例的纤维化改善效果。此外，FGF21 联合 GLP-1 类药物相较于 GLP-1 类药物单药，在 T2DM 人群中实现了显著更高的 LFC 降低比例（65%vs10%），联用潜力巨大。4) **其他竞争格局良好的靶点**：靶向 HSD17B13 及 PNPLA3 等易感基因核酸药物、pan-PDE 抑制剂等具备差异化优势管线也建议持续关注。

投资建议与估值

MASH 赛道目前处于“从 1 到 10”的增量发展阶段，商业化端及 BD 领域有望持续保持高景气度；同时基于疾病的异质性，不同机制药物联用方案有望成为未来临床主流选择，单个分子包揽多数市场份额的概率较低，在研药物有望实现差异化优势价值最大化。海外建议关注临床后期或已上市品种在长周期随访、人群拓展、药物联用等方面的临床进展；国内建议关注拥有差异化优势的 MASH 管线在临床数据读出后的潜在 BD 机会。

相关标的：Madrigal、诺和诺德、罗氏、GSK、华东医药、海思科、众生药业等。

风险提示

研发进度不及预期的风险，商业化进度不及预期的风险，竞争加剧的风险。



内容目录

近几年 MASH 赛道发生了哪些重要变化？	5
商业化：首款靶向药物 Rezdiffra 年化销售额突破 10 亿美元	5
BD：交易密集，FGF21 资产合计交易金额超 100 亿美元	5
临床指南及监管：指南进入常态更新阶段，FDA 接受无创终点提案	6
如何看待 MASH 赛道商业化前景？	10
MASH 全人群患病率超 5%，诱发肝癌等多系统不良结局，需要长期维持治疗	10
诊断率上升&疗法迭代有望推动市场持续增长	13
MASH 新药研发：单药局限性难以避免，联合治疗方案待拓展	14
THR-β 激动剂：靶向肝内代谢，具有改善晚期 MASH 潜力，口服生态位先发优势显著	15
GLP-1：多靶激动剂实现超 80% 肝脂肪降低率，长期用药耐受性是慢病管理痛点	19
FGF21：逆转纤维化效果优异，临床后期资产稀缺	24
相关标的	28
Madrigal：MASH 商业化先驱，多维度联用方案探索中	28
MNC：关注 FGF21 类管线临床数据读出	29
国内创新药企：临床数据密集读出，关注差异化优势及 BD 潜力	31
投资建议	34
风险提示	34

图表目录

图表 1：Rezdiffra 最近 4 个季度销售额达 11.32 亿美元，26Q1 在用患者超 4 万人	5
图表 2：近三年 MASH 赛道 BD 交易密集，其中围绕 FGF21 靶点的交易合计对价超 100 亿美元	6
图表 3：全球多个肝病协会于 2023 年提出 MASLD/MASH 命名（替代 NAFLD/NASH）	7
图表 4：MASLD 诊疗流程	7
图表 5：MASLD 诊疗对应心血管代谢标准	7
图表 6：美国肝病学会（AASLD）2024、2025 年就 Resmetirom 及司美格鲁肽获批 MASH 适应症后两度更新指南	8
图表 7：AASLD 更新包含 resmetirom 启动治疗指征及疗效评估等信息	8
图表 8：AASLD 更新包含司美格鲁肽启动治疗指征及疗效评估等信息	8
图表 9：经皮肝脏活检需要将活检针经腹部皮肤插入肝脏	9
图表 10：振动控制瞬时弹性成像技术实现无创诊断	9
图表 11：Retatrutide 与 Tirzepatide 用于治疗 MASH 的 III 期临床试验全程不进行肝活检	9
图表 12：全球 NAFLD（MASLD）发病率预计从 2020 年 38.9% 增长至 2040 年 55.7%	10
图表 13：MASLD 进展最终会进入到不可逆阶段，诱发肝细胞癌、导致死亡或者需要肝移植	10
图表 14：截至 2022 年，MASLD 是美国肝移植第二大成因	11



图表 15:	在治疗暂停期间 (Treatment Gap), 患者多项 NIT 指标出现迅速逆转	12
图表 16:	停用司美格鲁肽后 52 周内患者体重均出现不同程度反弹	13
图表 17:	停用司美格鲁肽后 52 周内患者血压、C 反应蛋白、糖化血红蛋白等指标也均重新恶化	13
图表 18:	resmetirom 目标患者规模 (经诊断, 纤维化 F2-F3) 在过去 2 年间增长近 50%	13
图表 19:	目前全球 MASH 研发管线超 100 个, 其中进入到 II/III 期合计超 70 个	14
图表 20:	参考 IBD 等疾病, 创新疗法的不断获批上市有望驱动 MASH 市场规模持续增长	14
图表 21:	MASH 的发病机制	14
图表 22:	全球 MASH/MASLD 在研管线靶点分布, 其中 GLP-1R/THRB/GCGR 数量位居前三	15
图表 23:	甲状腺激素生理作用主要通过 T3/T4 及 DIO 介导, 其中 DIO3 水平的上调会最终导致 MASLD 疾病进展	15
图表 24:	THR-β 激动剂可对脂肪变性、高胆固醇血症、炎症和纤维化发挥有益作用	16
图表 25:	国内多家企业靶向 THR-β 药物已进入临床后期阶段	17
图表 26:	部分靶向 THR-β 药物疗效及安全性数据对比	17
图表 27:	治疗组非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 缓解且纤维化未加重的比例显著更高	18
图表 28:	治疗组纤维化至少改善一个阶段且非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 活动评分未加重的比例显著更高	18
图表 29:	Resmetirom 整体不良反应率与安慰剂组接近	18
图表 30:	Resmetirom 改善了 F4c 期患者肝脏硬度指标	19
图表 31:	Resmetirom 改善了 F4c 期患者门静脉高压指标	19
图表 32:	国内外多家 Pharma GLP-1 管线 MASH 适应症进入临床后期	20
图表 33:	GLP-1R/GIPR/GCGR 在多个通路上发挥协同作用	20
图表 34:	激活 GIPR/GCGR 针对全身代谢及肝脏作用、抗炎&抗纤维化作用与 GLP-1RA 互补	21
图表 35:	GLP-1RA 类药物 MASH 临床数据对比 (包含纤维化、MASH 改善、LFC 降低比例等终点)	22
图表 36:	三靶激动剂 retatrutide 24 周即可实现超 82% 的 LFC 降低比例	22
图表 37:	使用替尔泊肽后, 不同体重减轻幅度患者达到 MASH 消退且纤维化未加重的比例	23
图表 38:	使用替尔泊肽后, 不同体重减轻幅度患者达到纤维化分期降低≥1 级且 MASH 无恶化的比例	23
图表 39:	BMI<27 的患者使用司美格鲁肽后, 肝纤维化改善脂肪性肝炎未恶化指标获益有限	23
图表 40:	Ozempic (司美格鲁肽) 组中位停药时间最久, 为 279 天	24
图表 41:	FGF21 类似物的作用机制	25
图表 42:	罗氏/诺和诺德/GSK 研发的 3 款 FGF21 类似物均已进入 3 期临床	26
图表 43:	主要 FGF21 类药物均展现出良好的逆转纤维化效果, 其中 efruxifermin 96 周观察到纤维化改善 ≥1 期且 MASH 未恶化的比例达到 75% (肝穿数据集)	26
图表 44:	Efruxifermin 96 周实现 75% 的纤维化分期降低≥1 级且 MASH 无恶化比例	27
图表 45:	针对 F4 MASH, efruxifermin 96 周实现近 30% 纤维化减轻	27
图表 46:	公司陆续引进多款不同机制的创新 MASH 药物, 旨在和 Rezdiffra 发挥协同效应	28
图表 47:	诺和诺德临床阶段管线包括 FGF21 类似物 EFX 及靶向 SLC25A5	29



图表 48: Efruxifermin 针对不同纤维化阶段 MASH 人群的系列 3 期临床将于 26Q4 起陆续读出结果	30
图表 49: 罗氏 FGF21 类似物 pegozafermin 针对 MASH F2-3/F4 人群 3 期试验预计于 27H1 起读出组织学顶线数据.....	30
图表 50: Efimosfermin F2/F3 期 MASH 3 期临床于 2025 年启动	31
图表 51: DR10624 12 周高剂量组 LFC 中位百分比降幅最高达 67%	32
图表 52: HSK31679 52 周实现 37.3% MASH 改善同时纤维化无恶化	33
图表 53: HSK31679 52 周实现 22.0% MASH 改善同时纤维化改善 1 分及以上.....	33
图表 54: ZSP1601 片 50mgBID 和 100mgBID 连续治疗 28 天后 AST/ALT 均显著下降	34

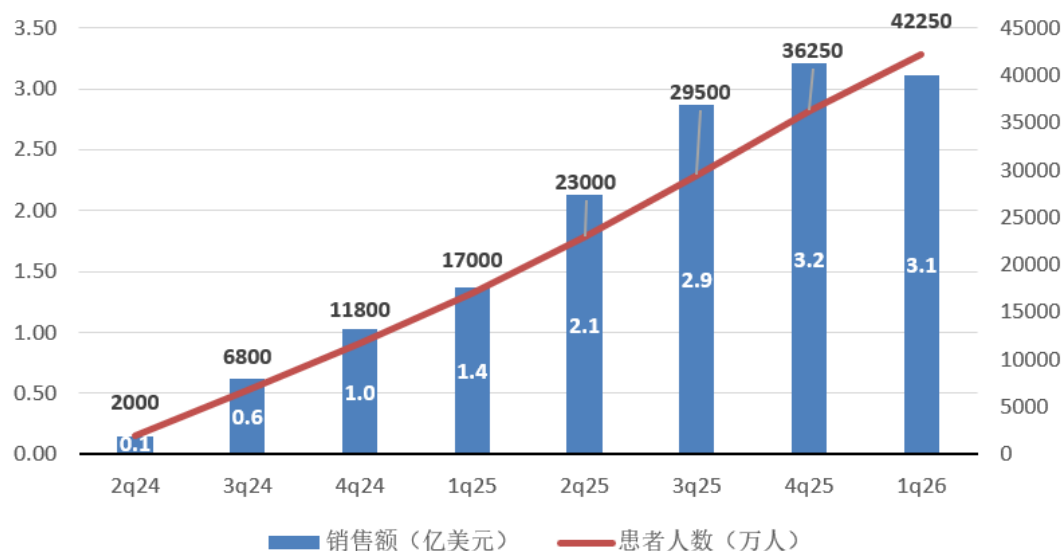


近几年 MASH 赛道发生了哪些重要变化？

商业化：首款靶向药物 Rezdiffra 年化销售额突破 10 亿美元

2024 年 4 月 9 日，Madrigal Pharmaceuticals 宣布 Rezdiffra (resmetirom, 每日一次口服 THR- β 激动剂) 获批上市，适用于与饮食和运动相结合，用于治疗伴有中度至重度肝纤维化（符合 F2 至 F3 期纤维化）的非肝硬化性 NASH 成人患者，这标志着 Rezdiffra 成为首个获得 FDA 批准的 NASH 治疗药物。

图表1: Rezdiffra 最近 4 个季度销售额达 11.32 亿美元，26Q1 在用患者超 4 万人



来源：Madrigal Pharmaceuticals, 国金证券研究所

Rezdiffra 获批上市后，覆盖患者群体不断扩大，季度销售额保持快速增长；截至 2026 年一季度，在用患者超过 4.2 万人，较 2025 年一季度增长超 2.5 倍，当季度销售收入达 3.1 亿美元，同比增长约 127%。

2025 年 8 月，Madrigal 宣布欧盟委员会已授予 Rezdiffra 有条件上市许可，用于治疗伴有中度至重度肝纤维化的非肝硬化性 MASH 成人患者。Rezdiffra 成为欧盟委员会首个批准用于治疗中度至重度纤维化 (F2 至 F3) MASH 的药物，Madrigal 预计将于 2025 年第四季度率先在欧洲各国推出 Rezdiffra。

BD：交易密集，FGF21 资产合计交易金额超 100 亿美元

近两年来，MASH 领域管线 BD 及 M&A 事件密集，礼来、诺和诺德、罗氏、GSK 等 MNC 均有布局；从交易总金额看，3 笔围绕 FGF21 类似物的 BD 或收并购规模合计超过 100 亿美元。



图表2：近三年 MASH 赛道 BD 交易密集，其中围绕 FGF21 靶点的交易合计对价超 100 亿美元

转让方	受让方	交易类型	交易时间	关联新药项目	靶点	交易金额
Arrowhead Pharmaceuticals	Madrigal Pharmaceuticals	授权/许可	2026-05-05	ARO-PNPLA3	PNPLA3	首付款：25 百万美元，里程碑付款：975 百万美元，特许权使用费
辉瑞制药	Madrigal Pharmaceuticals	授权/许可	2026-01-09	Ervogastat	DGAT2	首付款：50 百万美元，特许权使用费
民为生物	Sidera Bio	授权/许可	2025-10-31	MWN105	GLP1R, GIPR, FGF21	首付款：35 百万美元，里程碑付款：1010 百万美元，特许权使用费
Akero Therapeutics	诺和诺德	转让/收购	2025-10-09	依鲁西夫明	FGF21	里程碑付款：500 百万美元，其他交易额：4700 百万美元
89bio	罗氏	转让/收购	2025-09-18	Pegozafermin	FGF21	交易总额：3500 百万美元
石药集团	Madrigal Pharmaceuticals	授权/许可	2025-07-30	SYH2086	GLP1R	交易总额：2075 百万美元，首付款：120 百万美元，里程碑付款：1955 百万美元，特许权使用费：基于 SYH2086 年度净销售额的高达双位数销售提成
BP Asset IX	葛兰素史克	转让/收购	2025-05-14	Efimosfermin alfa	FGF21	首付款：1200 百万美元，里程碑付款：800 百万美元
联邦制药	诺和诺德	授权/许可	2025-03-24	UBT251	GLP1R, GIPR, GCGR	首付款：200 百万美元，里程碑付款：1800 百万美元
VivoSim	礼来	转让/收购	2025-02-25	Omesdafexor	FXR	首付款：10 百万美元，里程碑付款：50 百万美元
Olix Pharmaceuticals	礼来	授权/许可	2025-02-10	OLX702A	MARC1	交易总额：636.41 百万美元
东阳光药业	Apollo Therapeutics	授权/许可	2024-11-12	HEC88473	GLP1R, FGF21	交易总额：938 百万美元，首付款：12 百万美元，里程碑付款：926 百万美元，特许权使用费：按照大中华区以外的净销售额获得从高单位数到低双位数比例内的特许权使用费
insitro	礼来制药	合作	2024-10-09	CTRO-1013, CTRO-1029, CTRO-1035	IRS1	-
藤济生物	特宝生物	授权/许可	2024-09-20	ACT500	RXRA	首付款：1.41 百万美元，里程碑付款：19.07 百万美元，特许权使用费：按年净销售额一定比例支付
HepaTx	妙佑医疗国际	合作	2024-09-10	Hx-001, Hx-002	-	-
强生制药	吉利德	授权/许可	2024-08-09	司拉德帕	PPAR δ	交易总额：320 百万美元
罗氏制药	中外制药	授权/许可	2024-08-07	Afinkibart	TL1A	-

来源：insight，国金证券研究所

- 2025 年 5 月，GSK 和波士顿制药公司宣布，双方已达成协议，GSK 将收购波士顿制药公司的主要资产——efimosfermin alfa，葛兰素史克将支付 12 亿美元的首付款，并有可能根据研发进展情况支付总额达 8 亿美元的额外里程碑付款。Efimosfermin 是一种新型的成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 类似物疗法，每月一次给药，目前正处于临床开发阶段，用于治疗代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (MASH)，包括肝硬化，未来还将开发用于治疗酒精相关性肝病 (ALD)，这两种疾病均属于脂肪性肝病 (SLD)。
- 2025 年 9 月，罗氏宣布已达成最终合并协议，收购 89bio 公司；罗氏将以每股 14.50 美元的现金收购 89bio，交易完成时总股权价值约为 24 亿美元。股东还将获得一份不可交易的或有价值权 (CVR)，最高可达每股 6.00 美元的现金，交易总价值最高可达约 35 亿美元。89bio 的 pegozafermin 是一种 FGF21 类似物，正处于治疗中重度纤维化 (F2 和 F3 期) 以及肝硬化 (F4 期) 患者的 MASH 的后期开发阶段。凭借其抗纤维化和抗炎作用机制以及良好的安全性，pegozafermin 有望为中重度肝纤维化 (F2/F3 期) 和肝硬化 MASH (F4 期) 患者提供最佳的疾病特异性疗效。
- 2025 年 10 月，诺和诺德宣布已达成最终协议，收购 Akero Therapeutics, Inc.，根据协议条款，诺和诺德将在交易完成时以每股 54 美元的现金价格 (总价值 47 亿美元) 收购 Akero 所有已发行普通股。此外，Akero 股东还将获得一份不可转让的或有价值权证 (CVR)，该权利证赋予持有人在 EFX 获得美国监管机构批准用于治疗 MASH 引起的代偿期肝硬化后，获得每股 6 美元现金 (总价值 5 亿美元) 的潜在额外付款。Akero 的成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 类似物 efruxifermin (EFX) 有望成为治疗代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (MASH) 的最佳同类疗法。EFX 目前正处于治疗中度至重度肝纤维化 (F2-F3) 患者和肝硬化 (F4) 患者的 III 期临床试验阶段。

临床指南及监管：指南进入常态更新阶段，FDA 接受无创终点提案

官方指南更新：规范疾病命名，明确诊疗路径

1980 年，非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 这一术语首次被用于描述一种进行性脂肪肝：组织学特征与酒精性脂肪性肝炎相似，但患者否认有酗酒史。1986 年，非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 一词被正式引入。



图表3: 全球多个肝病协会于 2023 年提出 MASLD/MASH 命名 (替代 NAFLD/NASH)



*女性酒精摄入量140-350g/周, 男性210-420g/周 (女性平均20-50g/天, 男性30-60g/天)

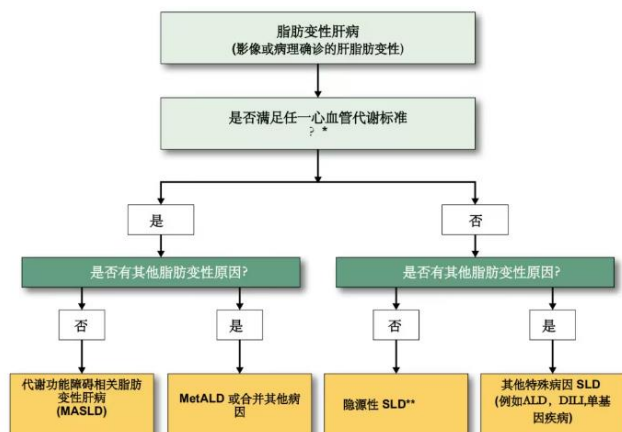
**例如溶酶体酸性脂肪酶缺乏(LALD), Wilson 病, 低β脂蛋白血症, 先天性代谢缺陷

***例如丙型肝炎病毒 (HCV), 营养不良, 腹腔疾病

来源: aasld, 国金证券研究所

由于 NAFLD 与代谢综合征 (MetS) 密切相关, 同时考虑到排他性诊断术语的局限性和污名化等因素, 2023 年 3 月多个国际肝病协会 (美国肝脏研究协会、欧洲肝病研究协会、拉丁美洲协会) 在欧洲肝病年会上提出了新的命名脂肪变性肝病 (steatotic liver disease, SLD) 作为各种病因导致肝脏脂肪变的总称, 并将其中代谢相关脂肪性肝病命名为 "metabolic dysfunction-associate steatotic liver disease (MASLD)".

图表4: MASLD 诊疗流程



图表5: MASLD 诊疗对应心血管代谢标准

*心血管代谢标准	
成人标准	儿童标准
至少符合5项中的一项:	至少符合5项中的一项
☐ BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ [亚洲人群为 23 kg/m^2] 或 腰围 $> 94 \text{ cm}$ (男性) 80 cm (女性) 或 据种族调整	☐ BMI $\geq$ 同年龄/同性别85百分位 [BMI z 评分 $\geq +1$] 或 腰围 > 95 百分位或据种族调整
☐ 空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ [100 mg/dL] 或 餐后2小时血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ [$\geq 140 \text{ mg/dL}$] 或 HbA1c $\geq 5.7\%$ [39 mmol/L] 或 2型糖尿病 或 2型糖尿病治疗	☐ 空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ [$\geq 100 \text{ mg/dL}$] 或 随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ [$\geq 200 \text{ mg/dL}$] 或 餐后2小时血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ [$\geq 140 \text{ mg/dL}$] 或 HbA1c $\geq 5.7\%$ [39 mmol/L] 或 已诊断/治疗2型糖尿病 或 2型糖尿病治疗
☐ 血压 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或 特异性降压药物治疗	☐ 血压: 年龄 < 13 岁, ≥ 95 百分位 或 $\geq 130/80 \text{ mmHg}$ (以较低者为准); 年龄 ≥ 13 岁, $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 或 特异性降压药物治疗
☐ 血浆甘油三酯 $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ [150 mg/dL] 或 降脂治疗	☐ 血浆甘油三酯: 年龄 < 10 岁, $\geq 1.15 \text{ mmol/L}$ [$\geq 100 \text{ mg/dL}$]; 年龄 ≥ 10 岁, $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ [$\geq 150 \text{ mg/dL}$] 或 降脂治疗
☐ 血浆高密度脂蛋白胆固醇 $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ [40 mg/dL] (男性) and $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ [50 mg/dL] (女性) 或 降脂治疗	☐ 血浆高密度脂蛋白胆固醇 $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ [$\leq 40 \text{ mg/dL}$] 或 降脂治疗

来源: AASLD, 国金证券研究所

来源: AASLD, 国金证券研究所

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MASLD) 定义为存在肝脂肪变性 (有 $\geq 5\%$ 的大泡或大泡为主的肝脂肪变性) 并伴有一种主要代谢危险因素 (CMRF), 且无其他明确病因; MASLD 患者肝活检组织学提示 $\geq 5\%$ 肝脂肪变性与小叶内炎症和气球样变性并存, 根据纤维化程度可分为早期 MASH (F0~1)、纤维化性 MASH (F2~3) 及 MASH 肝硬化 (F4)。

美肝会 MASLD 指南针对上市新药已进行多次更新



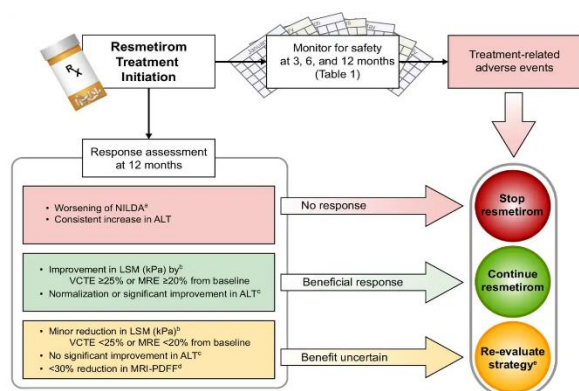
图表6：美国肝病学会（AASLD）2024、2025年就Resmetirom及司美格鲁肽获批MASH适应症后两度更新指南

肝病协会	时间	指南名称	要点
AASLD	2023	AASLD关于非酒精性脂肪肝病临床评估和管理的实践指南	反映了该领域诸多与NAFLD患者诊疗相关的进展，并重点强调了无创风险分层和治疗方面的进展。
	2024	代谢功能障碍相关性脂肪肝病（MASLD）：新命名法的更新及其对美国肝病研究协会（AASLD）非酒精性脂肪肝病临床实践指南的影响	探讨了临床医生和各利益相关方如何利用近期发布的美国肝病研究协会（AASLD）非酒精性脂肪肝病（NAFLD）实践指南，尤其是在脂肪肝病及其亚型的命名发生变化的情况下。作为NAFLD实践指南的补充文章，旨在帮助读者根据新的命名规则更好地将其应用于临床实践。
	2024	Resmetirom治疗代谢功能障碍相关脂肪肝病：2024年10月AASLD实践指南更新	整合了AASLD关于非侵入性肝病评估纤维化和脂肪变性的实践指南中的数据，已发表的关于瑞美替罗的数据，最近发表的专家意见，公开的FDA文件，以及部分未发表的数据（Madrigal Pharmaceuticals, 未发表数据，2024）
	2025	美国肝病研究协会关于儿童代谢功能障碍相关脂肪肝病评估和管理的实践声明	-
	2025	司美格鲁肽治疗代谢功能障碍相关性脂肪肝病：2025年11月AASLD实践指南更新	更新的实践指南阐述了如何使用司美格鲁肽（Wegovy, 2.4 mg/周）治疗伴有中度至重度纤维化（F2-F3期）的MASH成人患者
EASL	2021	非酒精性脂肪肝病：患者指南	总结了目前与NAFLD及其治疗相关的知识。它由患者、患者代表、临床医生和科学家共同编写，并基于最新的科学建议，旨在帮助患者做出知情决策。
	2024	EASL - EASD - EASO 代谢功能障碍相关脂肪肝病（MASLD）管理临床实践指南	本指南由EASL、EASD和EASO联合发布，旨在更新MASLD的定义、预防、筛查、诊断和治疗。
中华医学会肝病学分会	2024	代谢相关（非酒精性）脂肪肝病防治指南（2024年版）	对《非酒精性脂肪肝病防治指南（2018 更新版）》进行了修订，更名为《代谢相关（非酒精性）脂肪肝病防治指南（2024 年版）》，对代谢相关脂肪性肝病的筛查和监测、诊断和评估、治疗和随访等临床问题提出了指导性建议

来源：AASLD, EASL, 中华医学会肝病学分会, 国金证券研究所

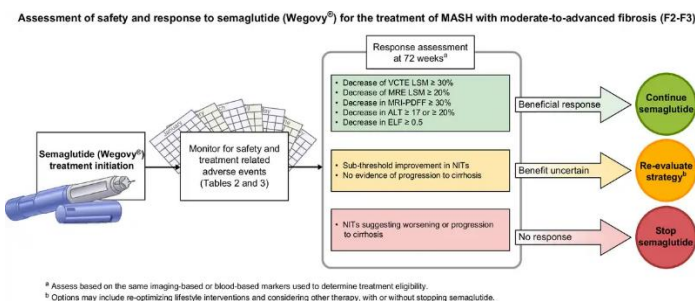
随着疾病定义及诊疗流程的完善、专家共识的不断统一以及resmetirom等创新药物的获批上市，以美国肝病学会（AASLD）为代表的全球多个权威肝病协会针对MASLD的临床指南均得到更新。

图表7：AASLD更新包含resmetirom启动治疗指征及疗效评估等信息



来源：AASLD, 国金证券研究所

图表8：AASLD更新包含司美格鲁肽启动治疗指征及疗效评估等信息



来源：AASLD, 国金证券研究所

其中AASLD分别在2024年及2025年针对resmetirom及司美格鲁肽两款获批上市用于治疗MASLD/MASH的创新药物，对指南进行了相应更新。

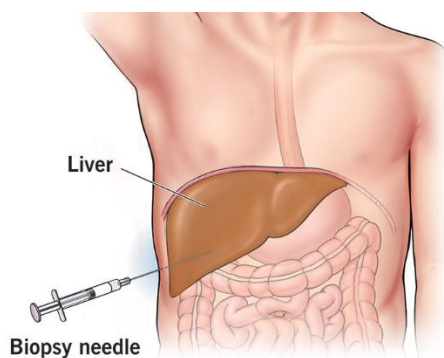
FDA接受无创终点提案，未来新药上市进程有望加速

在MASH研究中，药物研发历来依赖肝活检作为临床疗效的替代评估指标，从而将肝活检置于证据生成的核心位置。完整的监管批准需要证明其对硬性临床结局（如进展为肝硬化、失代偿、移植或死亡）具有获益。由于这些结局的累积较为缓慢，FDA和EMA均允许基于组织学终点进行加速（条件性）批准，以在相对较短的时间范围内（12-18个月）合理预测临床获益。

对于非肝硬化型MASH（F2-F3级），FDA目前认可两种组织学替代指标：MASH症状缓解且纤维化未恶化，或纤维化改善一个或多个阶段且MASH未恶化；任一指标均可支持加速批准，而EMA要求必须同时实现这两个主要指标。



图表9：经皮肝脏活检需要将活检针经腹部皮肤插入肝脏



图表10：振动控制瞬时弹性成像技术实现无创诊断



来源：cleveland clinic，国金证券研究所

来源：echosens，国金证券研究所

但活检仍存在局限性：仅能检测肝脏总质量的五万分之一，易出现不同阅片者之间及同一阅片者内部的判读差异，具有侵入性和高成本，导致较高的筛查失败率及筛选出非典型人群，并可能引发一系列并发症。同时因为实际临床实践通常依赖于非侵入性检测（NIT）进行诊断和治疗，基于活检的批准与实际临床实践也存在不符之处。

2025年8月27日，FDA药物评价与研究中心（CDER）接受FibroScan®振动控制瞬时弹性成像技术（VCTE）测量的肝脏硬度值（LSM）作为非肝硬化代谢相关脂肪性肝炎（MASH）伴中度至进展期纤维化的成人临床试验的合理替代终点的提案。

根据意向书，VCTE-LSM 可用于预测 MASH 患者的全因死亡率或肝脏相关不良事件的风险。通过无创方式评估肝纤维化严重程度，为疾病进展和治疗效果监测提供了更安全、快速、便捷的工具。在无需反复进行肝活检的情况下评估 MASH 新疗法，有助于患者招募，使患者群体更具有代表性，有效克服传统试验实施中的困难与挑战，并加速针对 MASH 患者的新药研发进程。

图表11：Retatrutide 与 Tirzepatide 用于治疗 MASH 的III期临床试验全程不进行肝活检

临床试验要点	具体信息
研究概述	SYNERGY-OUTCOMES 研究的主要目的是探讨retatrutide和tirzepatide能否预防高危代谢功能障碍相关脂肪肝病（MASLD）患者发生严重不良肝脏事件（MALO）。该研究将招募经非侵入性检查（NIT）确诊为 MASLD 的成年患者，这些患者发生 MALO 的风险较高。参与者将根据主方案随机分配至retatrutide（N1T-MC-RT01）、tirzepatide组（N1T-MC-TZ01）或安慰剂组。该试验计划招募约 4,500 名成年患者，试验周期约为 224 周。在整个研究期间，参与者可能需要约 25 至 30 次门诊就诊，以监测健康状况、完成研究流程并评估肝功能和疾病进展。
纳入及排除标准	纳入标准： - 肝脏脂肪含量$\geq 8\%$ - 筛查时ELF评分≥ 9且≤ 10.8 - 筛查时VCTE LSM≥ 10kPa且< 20 kPa 排除标准： - 除MASLD以外，患有其他类型的肝病 - 身体质量指数（BMI）小于25公斤/平方米（kg/m²） - 既往失代偿性肝病（食管/胃静脉曲张、腹水、肝性脑病史） - 在筛查前 3 个月内体重减轻超过 11 磅 - 糖化血红蛋白（HbA1c）大于10% - 患有1型糖尿病
主要临床终点	主要不良肝脏结局（MALO） 复合终点任何组成部分首次发生的时间 复合终点包括：进展为肝硬化、出现大型食管静脉曲张、胃静脉曲张或需要治疗的静脉曲张、出现腹水、出现肝性脑病、出现活动性或近期静脉曲张出血、终末期肝病模型（MELD）评分从 ≤ 12 升高至 ≥ 15 、肝移植以及全因死亡率。[时间范围：从基线到研究结束（约 224 周）]
次要临床终点	- 增强型肝纤维化（ELF）评分较基线的变化[时间范围：基线，第 104 周] - 振动控制瞬时弹性成像肝脏硬度测量（VCTE LSM）的基线变化[时间范围：基线，第 104 周] - 肝脏脂肪含量（LFC）较基线的百分比变化[时间范围：基线，第 104 周] - 进展为肝硬化的时间[时间范围：从基线到研究结束（约 224 周）] - 天冬氨酸氨基转移酶（AST）较基线的变化[时间范围：基线、研究完成（约 224 周）] - 丙氨酸氨基转移酶（ALT）较基线的变化[时间范围：基线、研究完成（约 224 周）] - 体重较基线的变化[时间范围：基线、研究完成（约 224 周）] - 非酒精性脂肪性肝炎-CHECK评分（NASH-CHECK）较基线的变化[时间范围：基线，第 104 周] - 主要不良心血管事件复合终点（MACE-3）任何组成事件首次发生的时间 - MACE-3复合终点包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心血管死亡[时间范围：从基线到研究结束（约 224 周）]

来源：clinicaltrials，国金证券研究所

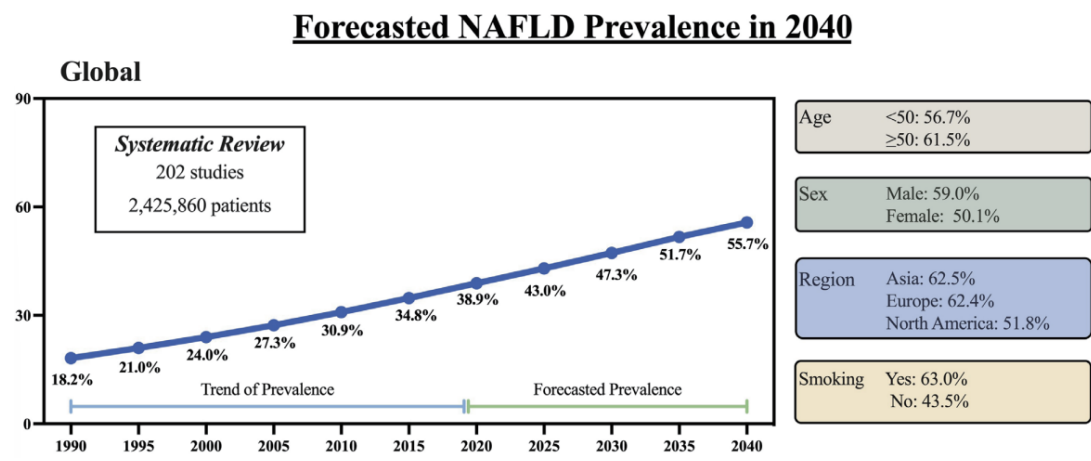
2025年9月，礼来注册了Retatrutide 与 Tirzepatide 用于治疗 MASH 的III期安慰剂对照试验，并已完全避免使用肝活检，转而采用 VCTE 和 ELF 作为高风险 MASH 的入组标准，并将这两项指标作为 104 周时的次要终点（主要终点临床事件评估约在 224 周进行）。



如何看待 MASH 赛道商业化前景？

MASH 全人群患病率超 5%，诱发肝癌等多系统不良结局，需要长期维持治疗

图表12：全球 NAFLD (MASLD) 发病率预计从 2020 年 38.9% 增长至 2040 年 55.7%

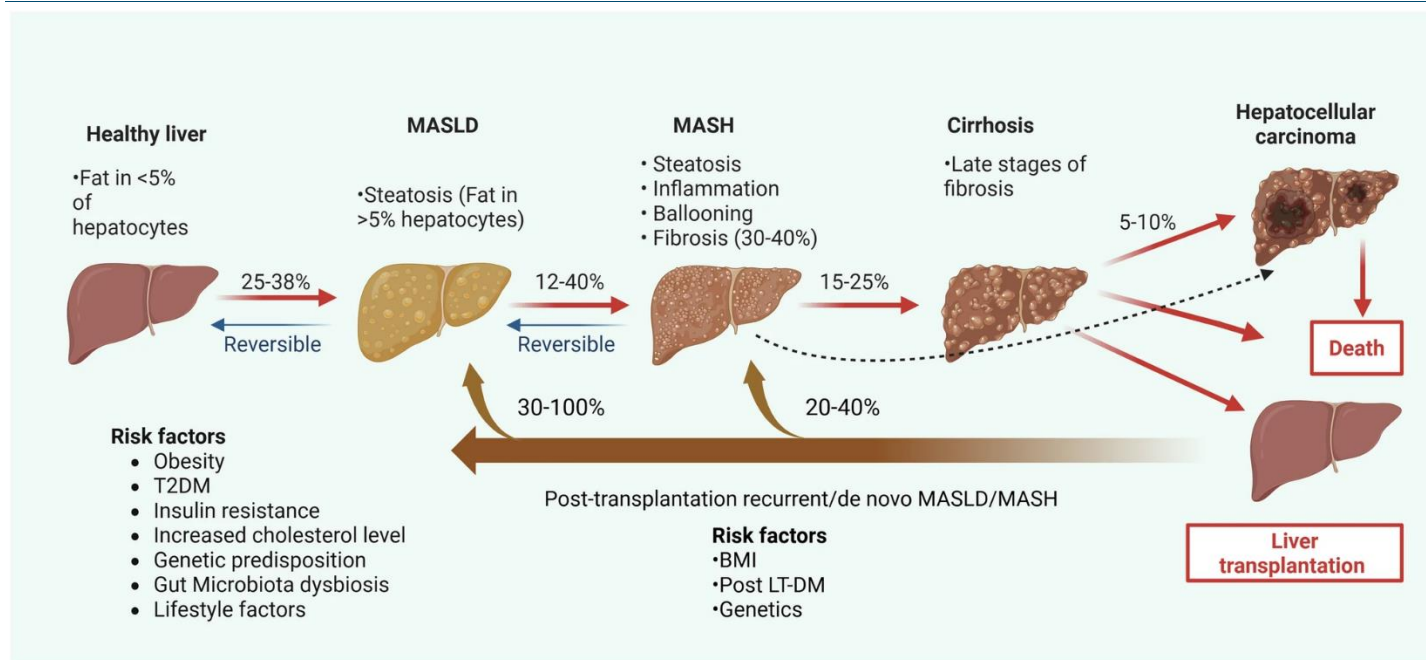


来源：Clin Mol Hepatol，国金证券研究所

随着肥胖和 2 型糖尿病的流行，MASLD 的患病率在全球范围内呈上升趋势。根据荟萃分析数据估计，全球 MASLD 患病率约为 38%，MASH 患病率估计为 5.27%。

其中美国 MASLD 的患病率预计将从 2020 年的 33.7% (8630 万人) 稳步上升至 2050 年的 41.4% (1.219 亿人)。MASH 病例数将从 2020 年的 1490 万例 (占美国成年人口的 5.8%) 增加到 2050 年的 2320 万例 (占美国成年人口的 7.9%)。MASH 和具有临床意义的纤维化 (即 F≥F2、小叶中心型和门静脉周围型纤维化或更严重的疾病) 的病例数预计将从 670 万例增加到 1170 万例。

图表13：MASLD 进展最终会进入到不可逆阶段，诱发肝细胞癌、导致死亡或者需要肝移植

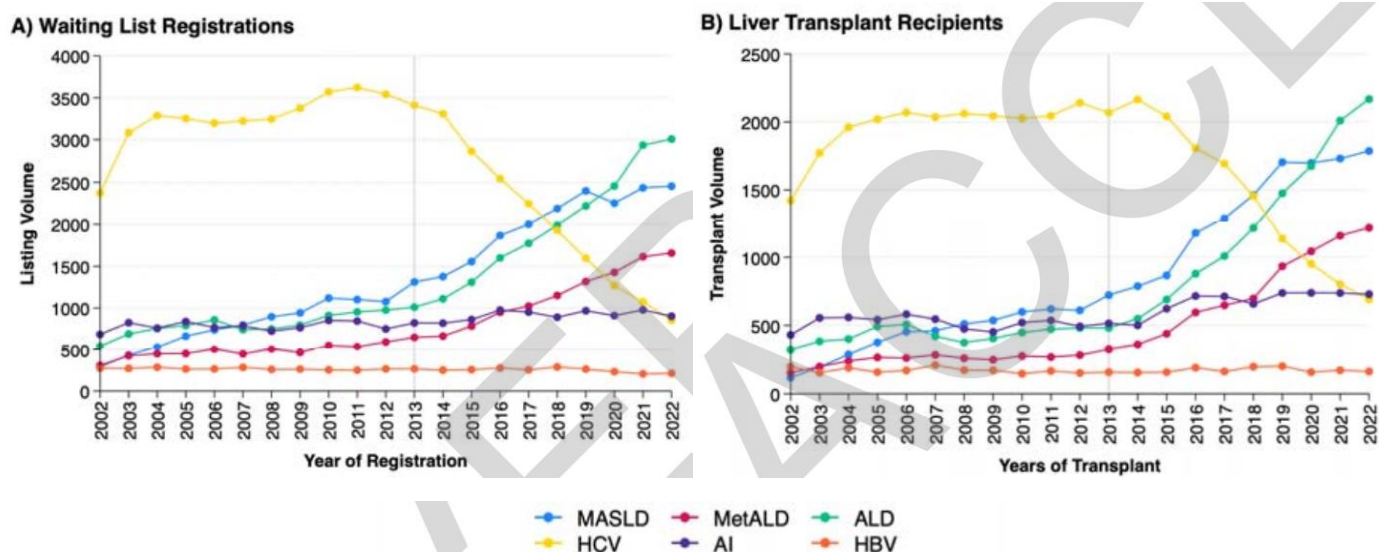


来源：npj gut and liver，国金证券研究所

MASLD 与肝脏不良结局、心血管事件、非肝脏肿瘤风险等密切相关



图表14：截至2022年，MASLD是美国肝移植第二大成因



来源：Hepatology，国金证券研究所

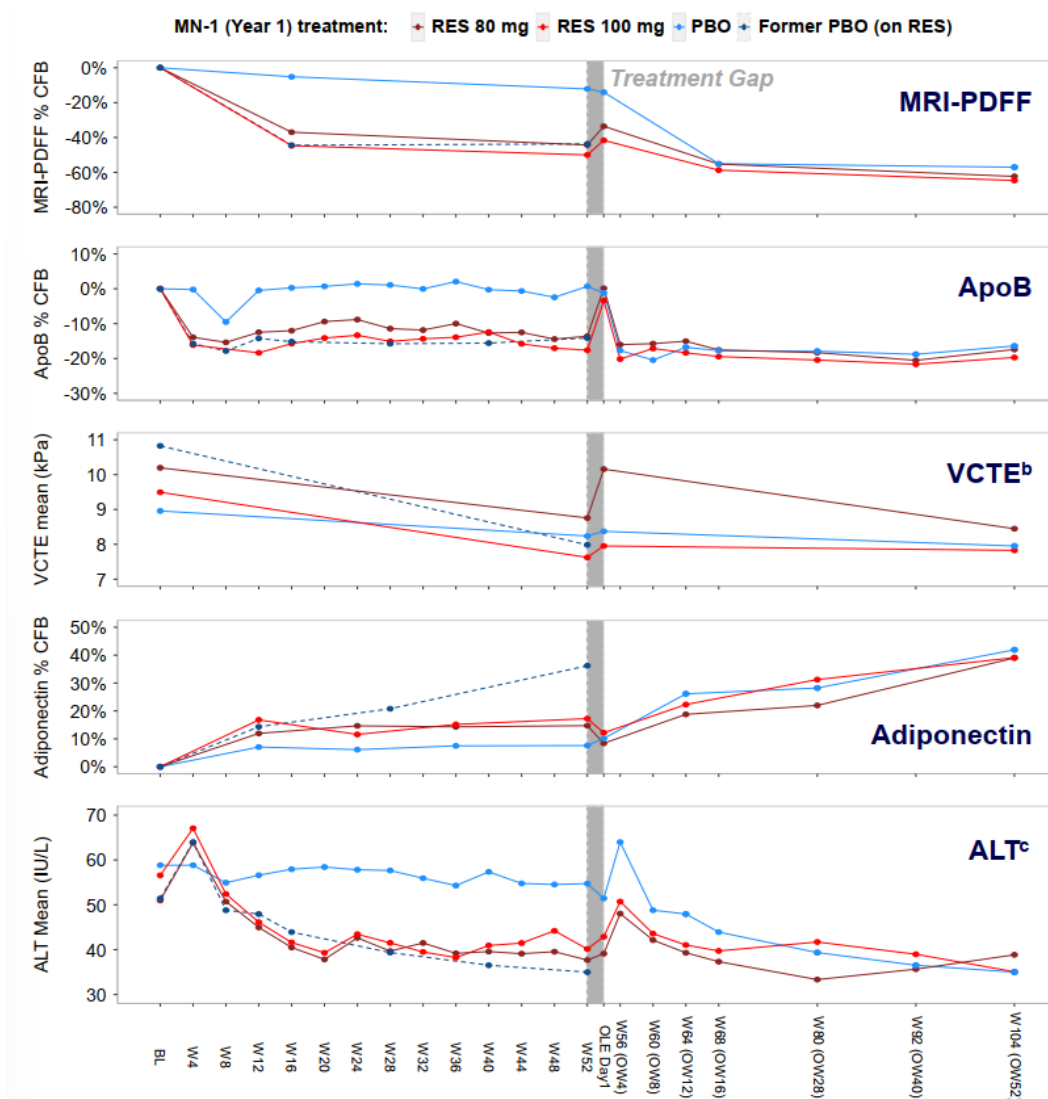
- MASLD 与严重肝脏不良结局密切相关。严重肝脏不良结局包括静脉曲张出血、腹水或肝性脑病等。脂肪变性可进展为脂肪性肝炎，涉及脂肪变性、炎症、肝细胞气球样变性以及不同程度的纤维化(30-40%)。如不进行干预，脂肪性肝炎可进展为肝硬化(15-25%)，最终发展为肝细胞癌(5-10%)，可能导致死亡或需要肝移植。MASLD 与严重肝脏不良结局、肝细胞癌(HCC)以及最终的肝脏相关死亡风险增加密切相关。
- 心血管-肾脏-代谢相关疾病风险增加。MASLD 患者代谢综合征、2 型糖尿病、慢性肾病发病率高于一般人群，其独立于传统危险因素使 2 型糖尿病和慢性肾病风险分别增高 2.19 倍和 1.43 倍。NAFLD 还是动脉硬化性心血管病(CVD)的预警指标，其独立于代谢综合征组分使冠心病和主要心血管事件发病风险分别增加 1.33 倍和 1.45 倍，并且患者心力衰竭、心房颤动发病风险也显著增高。
- 非肝脏恶性肿瘤风险增加。MASLD 及其并存的代谢性炎症、免疫监控异常和肠道微生态失衡等有助于机体细胞癌变。全球 MASLD 患者非肝脏恶性肿瘤汇总发病率是肝细胞癌的 8 倍，以子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和肺癌最常见；非肝脏恶性肿瘤风险增加独立于患者年龄、性别、吸烟、肥胖、糖尿病及纤维化分期。其中食管癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌风险增加 1.5~2.0 倍，肺癌、乳腺癌、妇科或泌尿系统癌症风险增加 1.2~1.5 倍。

已有药物中断治疗后立即复发，MASH 是需长期维持治疗的慢性疾病

针对治疗初期获得积极疗效后是否可以暂停治疗这一问题，Madrigal Pharmaceutical 开展了 MAESTRO-NAFLD-OLE 实验，并于 2025 年 11 月公布研究结果。



图表15: 在治疗暂停期间 (Treatment Gap), 患者多项 NIT 指标出现迅速逆转

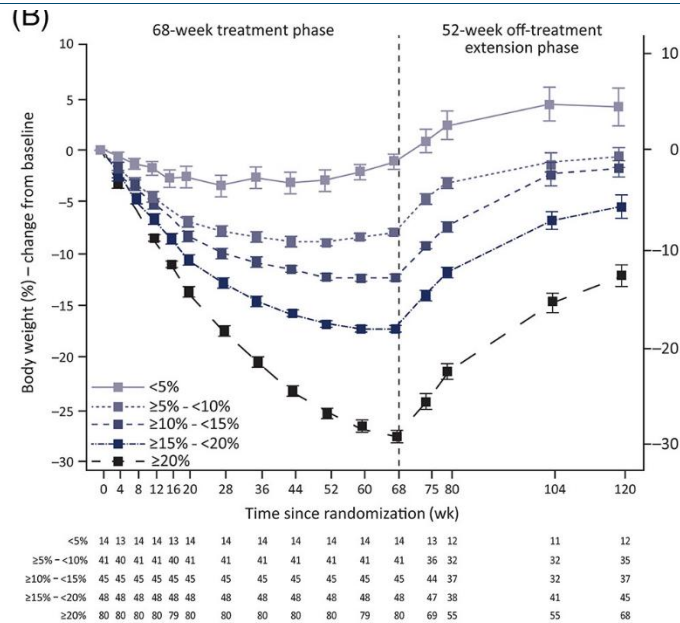


来源: Madrigal Pharmaceutical, 国金证券研究所

研究结果显示, 中度至重度纤维化的 MASH 患者 (n=515) 在暂停治疗 (第一年和第二年之间平均暂停 111 天) 后, 早期疗效逆转, 并出现疾病进展的迹象。恢复治疗后, MRI-PDFF、VCTE 和肝脏生化指标均得到改善。

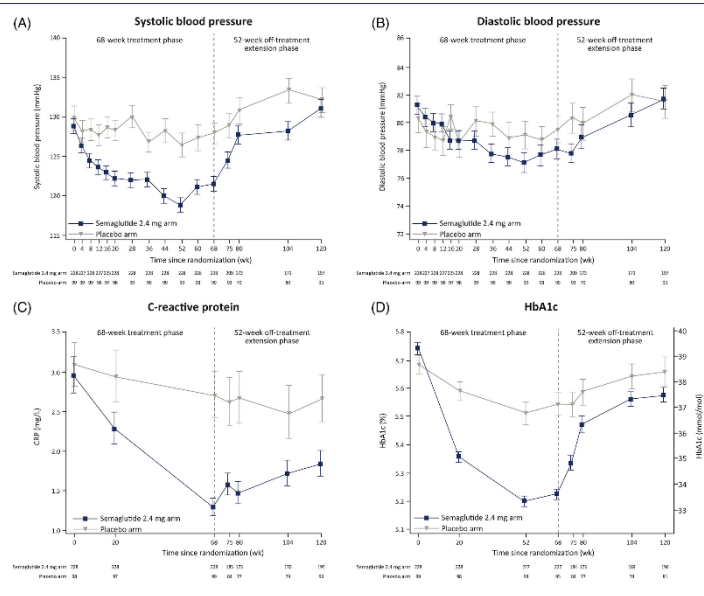


图表16: 停用司美格鲁肽后 52 周内患者体重均出现不同程度反弹



来源: Diabetes, Obesity and Metabolism, 国金证券研究所

图表17: 停用司美格鲁肽后 52 周内患者血压、C 反应蛋白、糖化血红蛋白等指标也均重新恶化



来源: Diabetes, Obesity and Metabolism, 国金证券研究所

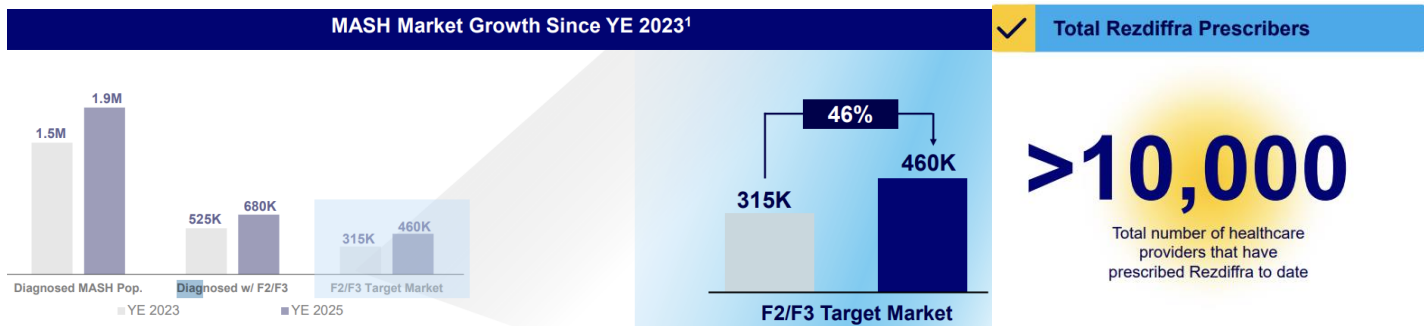
尽管另一款获批用于治疗 MASH 的药物司美格鲁肽尚无停药后肝脏获益指标变化的相应临床研究结果公布, 但基于减重 3 期临床 STEP-1 的扩展研究显示: 停用每周一次皮下注射 2.4 毫克司美格鲁肽并停止生活方式干预一年后, 参与者体重反弹至之前减重的三分之二, 在治疗期间观察到的心血管代谢改善, 在第 120 周时, 大多数指标均恢复至基线水平。因而使用司美格鲁肽治疗 MASH 获得肝脏获益, 在停药后随着体重的反弹仍有可能消失。

根据已有治疗 MASH 的药物的停药数据, MASH 患者需要持续治疗, 这与其他慢性疾病(如糖尿病)类似。此外, 考虑到在乙型和丙型肝炎中, 即使在实现完全病毒学控制后, 组织学上的纤维化消退通常需要 3-5 年才能显现, 长期维持治疗有望实现较现有药物加速审评对应的组织学改善更优的疗效数据。

诊断率上升&疗法迭代有望推动市场持续增长

根据 Madrigal, F2/F3 MASH 目标患者池在过去 2 年中从 31.5 万人增长至 46.0 万, 核心驱动因素包括对于疾病的认知提升、诊断率提升以及接受专科护理的患者人数不断增加; 截至 2025 年三季度, 已开具 Rezdiffra 处方的专科医生总数已超过 10000 名。

图表18: resmetirom 目标患者规模 (经诊断, 纤维化 F2-F3) 在过去 2 年间增长近 50%

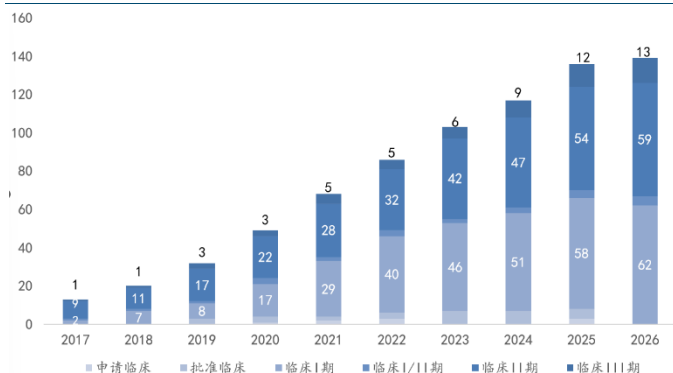


来源: madrigal, 国金证券研究所

肝病和消化内科是 Madrigal 此前的拓展重点, 在 2025 年第四季度, Madrigal 开始更加集中地拓展内分泌科室, 预计处方医生群体规模将会持续扩大; 截至 25Q4, resmetirom 在目标人群中渗透率不足 12%, 仍有较大提升空间。

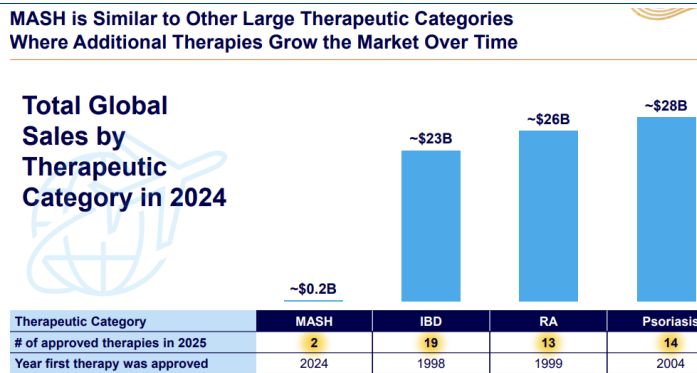


图表19：目前全球 MASH 研发管线超 100 个，其中进入到 II/III 期合计超 70 个



来源：insight，国金证券研究所

图表20：参考 IBD 等疾病，创新疗法的不断获批上市有望驱动 MASH 市场规模持续增长



来源：madrigal，国金证券研究所

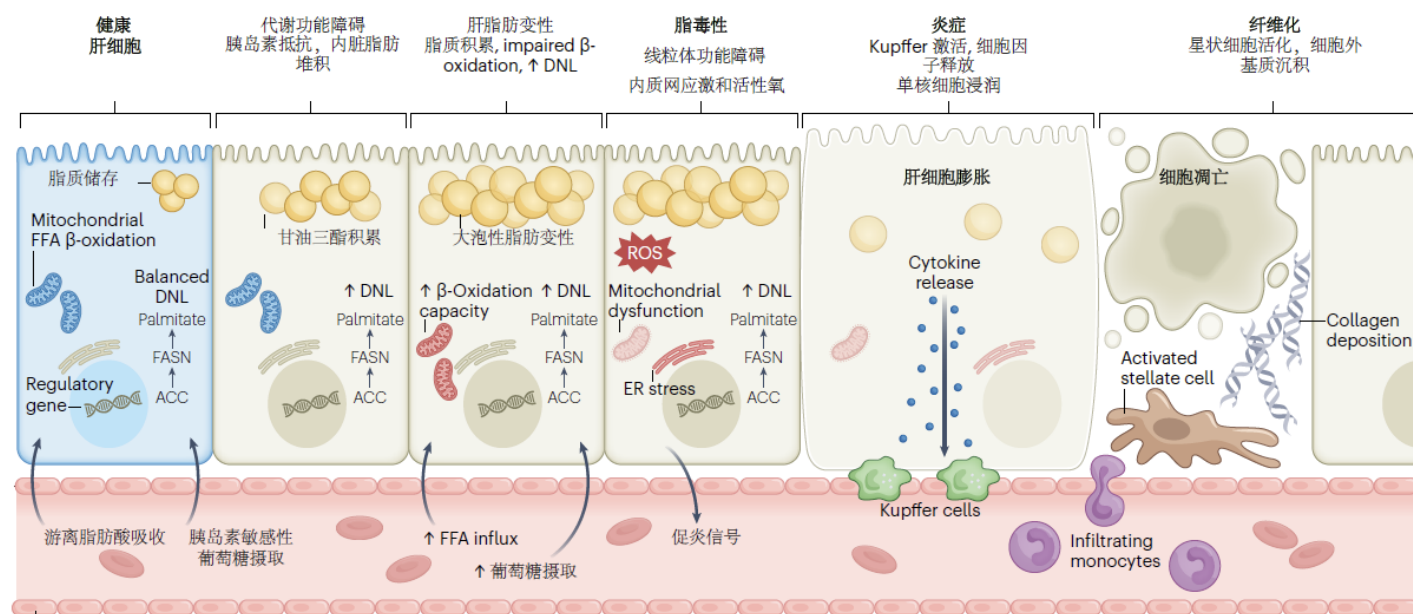
目前全球 MASH 研发管线超 100 个，其中进入到 II/III 期合计超 70 个。尽管目前 FDA 批准上市的治疗 MASH 的药物仅 resmetirom 和司美格鲁肽 2 款，但随着更多的创新药物不断进入临床后期及商业化阶段，患者对于 MASH 的知晓率及诊疗率有望持续提升，推动市场规模不断增长。根据 Madrigal 预测，MASH 市场规模演进将类似于炎症性肠病（IBD）、类风湿性关节炎（RA）等疾病（市场规模均超过 200 亿美元），随着获批药物的增加，在未来数十年保持双位数增长。

MASH 新药研发：单药局限性难以避免，联合治疗方案待拓展

MASH 发病机制与肠道及脂肪组织代谢密切相关

肝脏作为机体代谢中心，通过整合来自肠道和脂肪组织的信号调节机体的代谢反应。MASLD 和 MASH 的发生与这些代谢途径的紊乱密切相关。肝细胞损伤源于过量递送脂肪酸水平升高（源于脂肪组织脂解作用失调及胰岛素抵抗）以及肝脏新生脂肪生成（DNL）增强，超过了 β 氧化能力，导致二酰基甘油和神经酰胺等毒性脂质在细胞内积聚。

图表21：MASH 的发病机制



来源：nature reviews gastroenterology & hepatology，国金证券研究所

脂毒性物质会引发内质网（ER）应激，并加剧线粒体功能障碍、氧化应激及炎症小体激活，从而促进肝细胞损伤与凋亡。这一级联反应最终导致肝星状细胞活化，继而引起细胞外基质（ECM）中胶原沉积，并在脂肪变性基础上推动进行性纤维化发展。

GLP-1R/THR- β /GCGR 等靶点布局相对拥挤。在 resmetirom 获批上市前，已有多款旨在靶



向纤维化形成或调节炎症的药物（如 Simtuzumab、selonsertib 和 cenicriviroc）均未能达到组织学终点指标，这表明在 MASH 这类多因素疾病中，单一下游靶点往往难以奏效。冗余通路、代偿性生物学机制以及组织渗透性有限等药代动力学屏障，更会进一步削弱窄靶向药物的疗效。

图表22：全球 MASH/MASLD 在研管线靶点分布，其中 GLP-1R/THRB/GCGR 数量位居前三

靶点分布	总项目数	临床I期	临床I/II期	临床II期	临床III期	批准上市
GLP1R	26	11	1	9	4	1
THRB	13	5	1	5	1	1
GCGR	12	2	1	6	3	0
FGF21	10	6	0	1	3	0
FXR	10	5	0	4	0	1
GIPR	9	3	0	4	2	0
HSD17B13	6	3	0	3	0	0
AOC3	5	4	0	1	0	0
PPAR α	5	1	1	2	1	0
PNPLA3	3	2	0	1	0	0

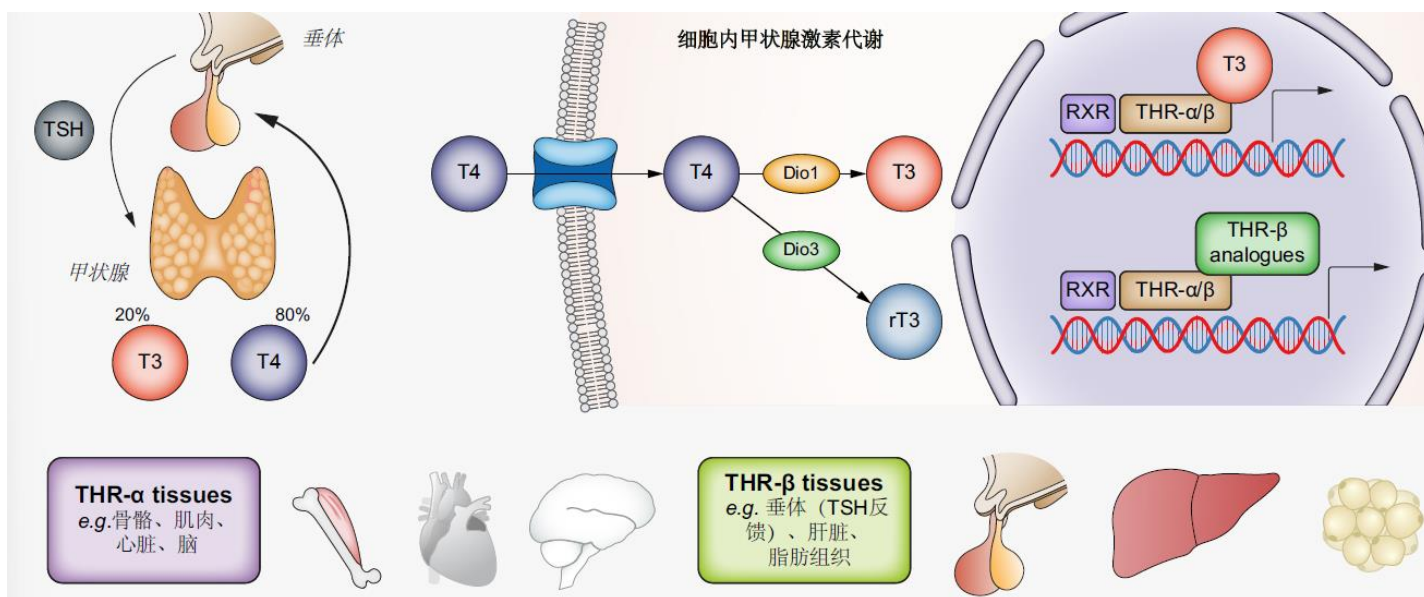
来源：insight，国金证券研究所

随着 resmetirom 及司美格鲁肽获批用于治疗 MASH，现阶段全球范围内针对 MASH 的创新药物研发靶点也主要集中在 THR- β 及 GLP-1R 上。FGF21 作为已在多个 2 期临床中显现出显著逆转纤维化的靶点，也有较多的早研 follow 管线。此外，HSD17B13 及 PNPLA3 等作为 MASH 易感基因，也成为核酸类药物的热门靶点。

THR- β 激动剂：靶向肝内代谢，具有改善晚期 MASH 潜力，口服生态位先发优势显著

甲状腺在垂体分泌的促甲状腺激素（TSH）的刺激下，通过负反馈环路分泌甲状腺激素（主要包括 T3 和 T4）。T3 和 T4 通过甲状腺激素转运蛋白穿过细胞膜进入靶器官，在细胞内 T4 经脱碘酶（DIO）转化为活性激素 T3；在细胞核内，T3 与甲状腺激素受体（THR）结合，刺激 T3 介导的基因转录（经典信号通路）。

图表23：甲状腺激素生理作用主要通过 T3/T4 及 DIO 介导，其中 DIO3 水平的上调会最终导致 MASLD 疾病进展



来源：Journal of Hepatology，国金证券研究所

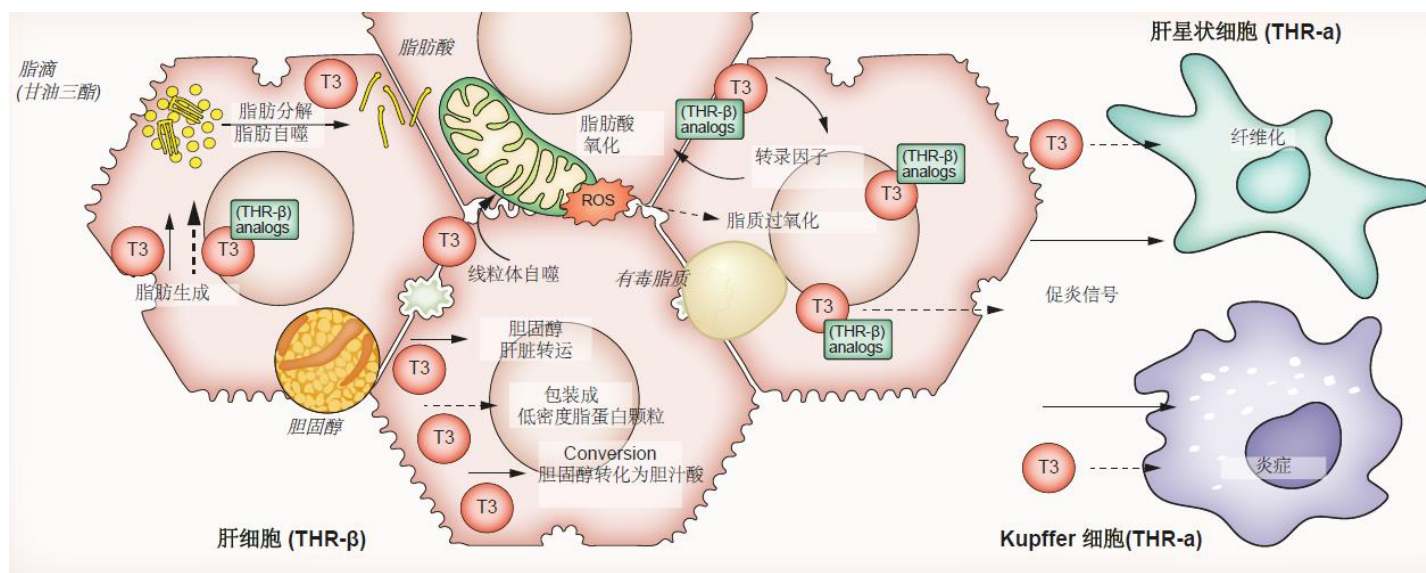
甲状腺素脱碘酶（DIO）包括 DIO1、DIO2 和 DIO3，在肝细胞内，DIO1 是将 T4 转化为 T3



的主要酶，而 DIO3 则将 T4 转化为无活性的反式 T3 (rT3)，是甲状腺激素活性的生理终止因子。在 MASLD 的背景下，肝脏 DIO3 的表达和活性显著上调，这一过程由氧化应激和炎症触发，进而导致局部 T3 水平降低，并促进线粒体功能障碍和疾病进展。

THR 通常分为两个亚型：THR- α ，主要在心肌和骨骼肌中表达；以及 THR- β ，主要在肝脏、大脑和肾脏中表达。THR- β 是肝细胞中的主要亚型，研究表明，THR- β 的表达与血清甘油三酯 (TG) 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平相关。此外 THR- β 还与 MASLD 患者的病情严重程度相关。

图表24: THR- β 激动剂可对脂肪变性、高胆固醇血症、炎症和纤维化发挥有益作用



来源: Journal of Hepatology, 国金证券研究所

从机制上看，THR- β 激动作用能增强线粒体氧化磷酸化、促进脂肪酸 β 氧化并刺激脂噬作用；同时通过上调 LDL 受体表达和胆汁酸合成来提高胆固醇清除率。THR- β 激动作用还能促进线粒体生物合成，恢复能量平衡并缓解脂毒性引起的肝细胞应激 (MASH 进展的关键驱动因素)。

除减轻脂肪变性外，THR- β 激动剂在小鼠模型中表现出与调控关键的炎症及纤维化通路 (包括 NF- κ B、STAT3 和 NLRP3 炎症小体) 相关，进一步支持其直接抗炎和抗纤维化作用，并且上述效应独立于体重减轻或血糖控制水平而产生，使得该类药物对于代谢特征各异的 MASH 患者群体尤为具有应用价值，包括正常体重个体 (瘦型 MASH) 以及胰岛素抵抗程度较轻的患者。



图表25：国内多家企业靶向 THR-β 药物已进入临床后期阶段

药品	研发机构	全球最高状态	全球最高状态时间	中国最高状态	中国最高状态时间	适应症全球最高状态
Resmetirom	Madrigal Pharmaceuticals	批准上市	2024-03-14	-	-	批准上市：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床III期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床II期：杂合子型家族性高胆固醇血症 临床前：高脂血症
HSK31679	海思科	临床III期	2026-06-12	临床III期	2026-06-12	临床III期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎, 原发性高胆固醇血症
VK2809	Viking Therapeutics	临床II期	2019-11-15	-	-	临床II期：原发性高胆固醇血症, 代谢功能障碍相关脂肪性肝炎, 代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床前：高胆固醇血症
ALG 055009	Aligos Therapeutics	临床II期	2024-04-02	-	-	临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎, 肥胖 临床I期：高脂血症
CS060380	凯思凯迪	临床II期	2025-09-09	临床II期	2025-09-09	临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 批准临床：纯合子型家族性高胆固醇血症
HP515	海创药业	临床II期	2025-09-10	临床II期	2025-09-10	临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床前：肥胖, 糖尿病
RJ4287	瑞捷医药	临床II期	2025-12-01	临床II期	2025-12-01	临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎
ECC4703	诚益生物	临床II期	2025-12-17	临床II期	2026-03-17	临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎, 肥胖 临床I期：高脂血症
XTYW007	西安新通药物研究股份有限公司	临床I/II期	2026-02-12	临床I/II期	2026-02-12	临床I/II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床前：内分泌系统和代谢系统疾病
Kylo-0603	中国生物制药	临床I期	2023-02-22	临床I期	2023-02-22	临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎
CS060304	凯思凯迪	临床I期	2024-03-13	临床I期	2024-03-13	临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 批准临床：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎, 纯合子型家族性高胆固醇血症
ASC47	歌礼制药	临床I期	2024-05-24	临床前	2025-10-13	临床I期：肥胖 临床前：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎
KPC000154	昆药集团	临床I期	2025-02-19	临床I期	2025-02-19	临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床前：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎
HEC169584	东阳光药	临床I期	2025-07-30	临床I期	2025-07-30	临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎
FNX010	凡诺西生物	临床I期	2026-03-25	临床I期	2026-03-25	临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床前：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎

来源：insight，国金证券研究所

全球研发进度最快的 THR-β 激动剂 Resmetirom（商品名：Rezdiffra）已于 2024 年 3 月获批在美国上市；国内方面海思科 HSK31679 已进入临床 3 期阶段，海创药业、诚益生物等多家企业相关药物已进入临床 2 期阶段。

图表26：部分靶向 THR-β 药物疗效及安全性数据对比

药物		resmetirom			HSK31679		
厂商		Madrigal			海思科		
临床试验阶段		已上市			3期		
覆盖MASH人群纤维化程度		F1-F3			F2-F3		
实验名称		MAESTRO-NASH (3期)			2b期		
试验周期		52			52		
药物剂量		80/100mg 口服 OD			80/160mg 口服 OD		
给药方案		安慰剂	80mg	100mg	安慰剂	80mg	160mg
人数		318	316	321	59	60	60
患者基线	2型糖尿病 (%)	65%	66%	70%			
	纤维化等级F3占比 (%)	60%	62%	64%			
	肝脏硬度VCTE (FibroScan) (kPa)	12.9	13.3	13.6			
	NAFLD活动评分 (NAS)	>5占比78.8%	>5占比82.6%	>5占比89.2%			
	MRI-PDFF测定肝脏脂肪分数 (%)	18%	18%	17%			
	增强型肝纤维化检测评分						
有效性	纤维化程度改善≥1期且MASH无恶化	14.2%	24.2%	25.9%	-	-	-
	安慰剂矫正结果 (%)	-	10.0%	11.7%	-	-	-
	MASH缓解且纤维化未恶化	9.7%	25.9%	29.9%	10.0%	37.3%	30.0%
	安慰剂矫正结果 (%)	-	16.2%	20.2%	-	27.3%	20.0%
	纤维化程度改善≥1期且MASH缓解	4.9%	14.2%	16.0%	5.0%	22.0%	18.3%
	安慰剂矫正结果 (%)	-	9.3%	11.1%	-	17.0%	13.3%
	肝脏脂肪降低比例 (%)	10.4%	42.1%	51.4%	-	>50%患者降低≥30%	
安全性	不良反应率 (%)	92.8%	91.9%	91.6%	73.0%	75.0%	77.0%
	严重不良反应率 (%)	11.5%	10.9%	12.7%	5.0%	5.0%	7.0%
	不良反应致停药 (%)	2.2%	1.9%	6.8%	0.0%	0.0%	0.0%
	腹泻	15.6%	27.0%	33.4%	-	-	-
	恶心	12.5%	22.0%	18.9%	-	-	-

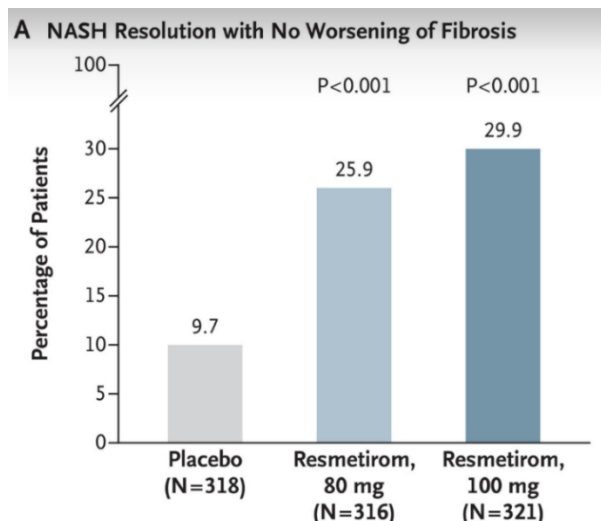
来源：各公司公告，NEJM，国金证券研究所



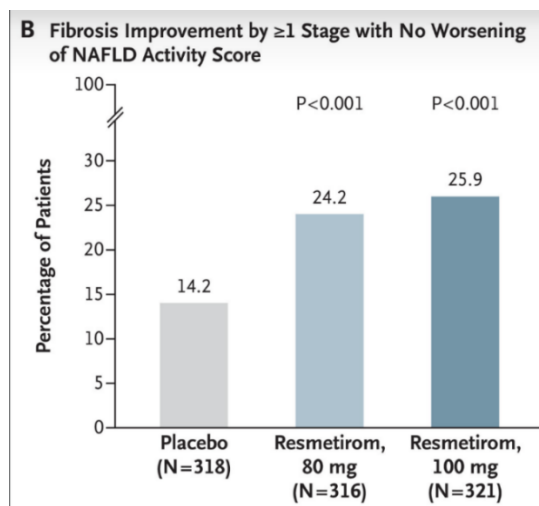
Resmetirom: 口服赛道市场独占, 具备 F4 期纤维化人群应用潜力

Resmetirom 是一款口服靶向肝脏的选择性甲状腺激素受体 β (THR- β) 激动剂, MAESTRO-NASH 是一项正在进行的 III 期临床试验, 旨在评估 Resmetirom 在经活检确诊的 NASH 成人患者中的疗效和安全性; 该试验计划持续 54 个月, 在最初 1050 例随机分组的患者中, 于第 52 周评估了两个肝活检主要终点, 临床结局主要终点设定为在第 54 个月进行评估。

图表27: 治疗组非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 缓解且纤维化未加重的比例显著更高



图表28: 治疗组纤维化至少改善一个阶段且非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 活动评分未加重的比例显著更高



来源: NEJM, 国金证券研究所

来源: NEJM, 国金证券研究所

临床结果显示, 与安慰剂组相比, 接受 Resmetirom 治疗的患者中, 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 缓解且纤维化未加重的比例显著更高 (80 mg 组为 25.9%, 100 mg 组为 29.9%, 而安慰剂组为 9.7%; 与安慰剂组相比, 两组比较的 P 值均<0.001)。与安慰剂组相比, 接受 Resmetirom 治疗的患者中, 纤维化至少改善一个阶段且非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 活动评分未加重的比例也显著更高 (80 mg 组为 24.2%, 100 mg 组为 25.9%, 而安慰剂组为 14.2%; 与安慰剂组相比, 两组比较的 P 值均<0.001)。

此外, 在第 24 周, 接受 Resmetirom 治疗的患者低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平较基线有所降低 (80 mg 组降低 13.6%, 100 mg 组降低 16.3%), 而接受安慰剂治疗的患者 LDL-C 水平未见降低 (0.1%) (P<0.001), 疗效维持至第 52 周。在第 24 周和第 52 周, Resmetirom 组的甘油三酯 (基线甘油三酯水平>150 mg/dL 的患者)、非高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白 B、载脂蛋白 C-III 和脂蛋白 (a) 水平较基线的降低幅度均大于安慰剂组。

图表29: Resmetirom 整体不良反应率与安慰剂组接近

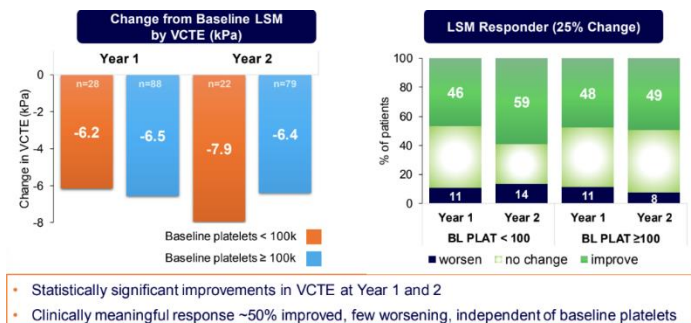
	Resmetirom 80 毫克 (N=322)	Resmetirom 100 毫克 (N=323)	安慰剂组 (N=321)
患者人数 (百分比)			
≥1 例不良反应	296 (91.9)	296 (91.6)	298 (92.8)
1级: 轻微	73 (22.7)	66 (20.4)	77 (24.0)
2级: 中等	180 (55.9)	183 (56.7)	169 (52.6)
3级或以上: 严重	43 (13.4)	47 (14.6)	52 (16.2)
治疗期间发生不良反应导致试验中止	9 (2.8)	25 (7.7)	11 (3.4)
腹泻	87 (27.0)	108 (33.4)	50 (15.6)
新冠肺炎	69 (21.4)	54 (16.7)	66 (20.6)
恶心	71 (22.0)	61 (18.9)	40 (12.5)
关节痛	48 (14.9)	35 (10.8)	40 (12.5)
背痛	35 (10.9)	27 (8.4)	38 (11.8)
尿路感染	33 (10.2)	27 (8.4)	27 (8.4)
疲劳	33 (10.2)	26 (8.0)	28 (8.7)
瘙痒	26 (8.1)	37 (11.5)	22 (6.9)
呕吐	28 (8.7)	35 (10.8)	17 (5.3)



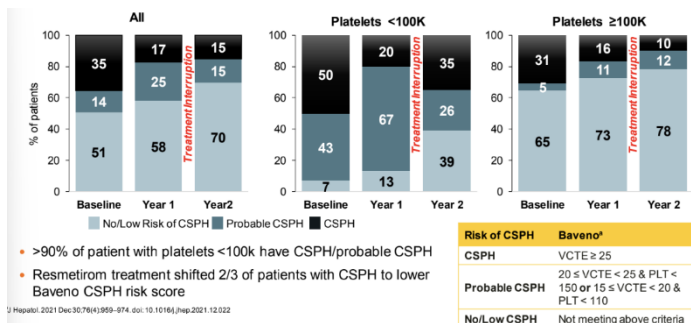
来源：NEJM，国金证券研究所

安全性方面，接受 Resmetirom 治疗的患者中有 91.6%~91.9% 报告了不良事件，而接受安慰剂治疗的患者中有 92.8% 报告了不良事件。大多数不良事件为轻度或中度。最常见的不良事件是胃肠道反应（腹泻和恶心）。

图表30: Resmetirom 改善了 F4c 期患者肝脏硬度指标



图表31: Resmetirom 改善了 F4c 期患者门静脉高压指标



来源：Madrigal，国金证券研究所

来源：Madrigal，国金证券研究所

Resmetirom 显著改善了代偿性肝硬化患者门静脉高压指标。2025 年 11 月，Madrigal 公布了 Resmetirom 3 期 MAESTRO-NAFLD-1 试验中，代偿性 MASH 肝硬化（F4c）组的两年积极数据。针对更晚期代偿性 MASH 肝硬化患者（基线血小板计数 <100,000/μL）的新分析中，Rezdiffra 在多项影像学检查和生物标志物（包括肝脏硬度、肝酶和脂质）以及临床显著门静脉高压（CSPH）的 Baveno 风险评分方面均显示出较基线的改善。

接受 Rezdiffra 治疗两年后，代偿期 MASH 肝硬化患者（n=122；113 例完成两年治疗）的多项影像学 and 生物标志物指标较基线均有统计学意义上的显著改善。在基线血小板计数 <100,000/μL 的病情更严重的患者组（n=30）中也观察到了改善。基线血小板计数 <100,000/μL 的患者中，超过 90% 存在临床显著性门静脉高压（CSPH）或疑似 CSPH。在第一年和第二年之间中断治疗（平均 77 天）会导致疗效暂时减弱，但通常在恢复治疗后恢复。两组血小板患者的肝脏硬度均有所改善，通过振动控制瞬时弹性成像（VCTE）测量：血小板 <100,000/μL 的患者平均改善 -7.9 kPa；血小板 >100,000/μL 的患者平均改善 -6.4 kPa。

基线时，血小板计数 <100,000/μL 的患者中，50%符合 Baveno 临床显著性门静脉高压（CSPH）诊断标准，43%符合可能 CSPH 诊断标准，7%不符合或无 CSPH 诊断标准。治疗两年后，35%的患者患有 CSPH，26%符合可能 CSPH 诊断标准，39%不符合或无 CSPH 诊断标准。总体而言，三分之二的患者在第二年时 Baveno CSPH 风险评分降低，且与血小板计数无关。

对于已接受代谢管理（GLP-1 类药物）或需要额外治疗的患者，THRβ 激动剂可作为补充机制纳入联合治疗方案。其肝靶向作用、良好的耐受性以及降低低密度脂蛋白（LDL）的效果进一步支持了该药物的应用；后续随 Resmetirom 更多临床数据的读出，THR-β 类药物的应用场景有望进一步拓宽。

GLP-1：多靶激动剂实现超 80%肝脂肪降低率，长期用药耐受性是慢病管理痛点

代谢功能障碍为 MASH 的核心致病机制，GLP-1RA 类药物通过靶向能量调节、胰岛素抵抗和炎症等核心通路，已推动了肥胖症和 2 型糖尿病（T2DM）治疗方案的变革；GLP-1RA 类药物基于其生理作用，已成为治疗 MASH 的一种前景广阔的干预手段。



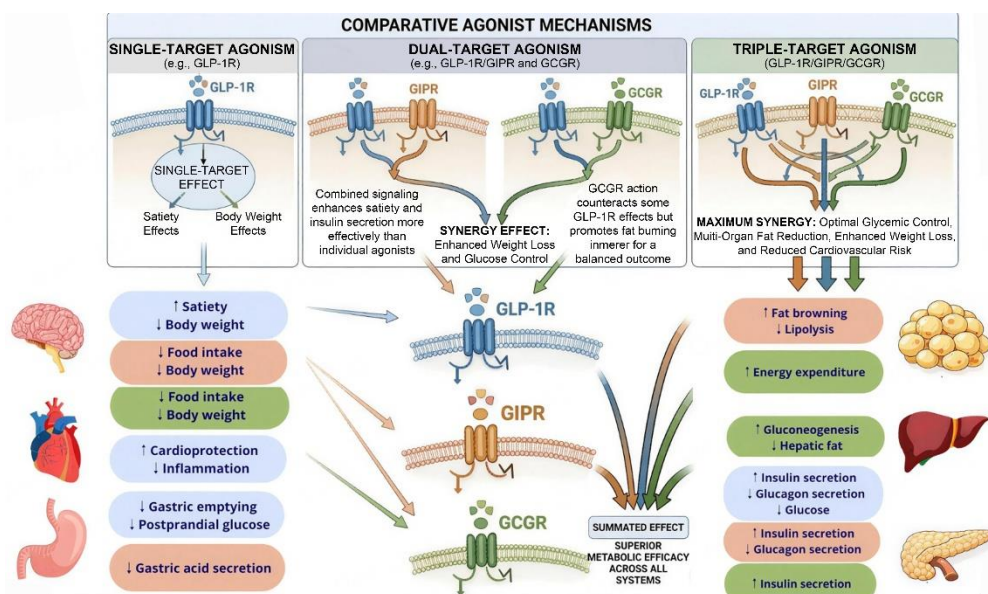
图表32：国内外多家 Pharma GLP-1 管线 MASH 适应症进入临床后期

药品成分	研发机构	靶点	适应症	全球最高状态	全球最高状态时间	中国最高状态	中国最高状态时间
司美格鲁肽	诺和诺德	GLP1R	MASH	批准上市	2025-08-15	申请上市	2026-03-03
替尔泊肽	礼来	GIPR GLP1R	MASLD	临床III期	2025-09-10	临床III期	2025-09-10
Retatrutide		GCGR GIPR GLP1R	MASLD	临床III期		临床III期	2025-09-10
Survodutide	勃林格殷格翰	GCGR GLP1R	MASH	临床III期	2024-03-13	临床III期	2024-10-09
玛仕度肽	信达生物	GCGR GLP1R	肥胖合并MASLD	临床III期	2025-03-14	临床III期	2025-03-14
			MASH	临床II期	2025-04-08	临床II期	2025-04-08
瑞普泊肽	恒瑞医药	GIPR GLP1R	MASH	临床II期	2026-06-17	临床II期	2026-06-17
HRS-4729		GCGR GIPR GLP1R	MASH	临床II期	2026-06-17	临床II期	2026-06-17
Efinopegdutide	默沙东	GCGR GLP1R	MASH	临床II期	2023-05-26	临床II期	2023-05-26
DR10624	华东医药	FGF21 GCGR GLP1R	MASLD/MASH	临床II期	2025-02-14	临床II期	2025-02-14
		GIPR GLP1R	MASH	批准临床	2024-11-19	批准临床	2024-12-31
Poterepatide			MASLD	批准临床	2024-12-31	批准临床	2024-12-31
UBT251	联邦制药/诺和诺德	GCGR GIPR GLP1R	MASH	临床II期	2025-07-14	临床II期	2025-07-14
依苏帕格鲁肽 α	银诺医药	GLP1R	MASH	临床I期	-	临床I期	-
埃诺格鲁肽	先为达	GLP1R	MASH	临床I期	2020-03-11	临床I期	2021-06-21

来源：insight，国金证券研究所

2025 年 8 月，FDA 批准 Wegovy®（司美格鲁肽 2.4 mg）新增适应症，用于治疗中度至重度肝纤维化（符合 F2 至 F3 期纤维化）成人患者的非肝硬化代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎（MASH），并需联合低热量饮食和增加体育锻炼为首个获批上市用于治疗 MASH 的 GLP-1RA 类药物。除司美格鲁肽以外，已有多个获批上市用于治疗肥胖症/T2DM 的 GLP-1RA 单/多激动剂进入临床阶段，其中礼来替尔泊肽和 Retatrutide 针对 MASLD 的 3 期临床 SYNERGY-Outcomes 已于 2025 年 9 月启动。

图表33：GLP-1R/GIPR/GCGR 在多个通路上发挥协同作用



来源：Hepatoma Res.，国金证券研究所

GLP-1RA 兼具间接抗炎及抗纤维化作用。GLP-1RA 激动剂通过增强下丘脑的饱腹信号传导来减少热量摄入；通过调节胃肠道运动功能延缓胃排空；并通过促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌改善血糖控制，同时抑制胰高血糖素释放。这些作用共同提高了胰岛素敏感性、降低了脂肪组织的脂解作用，减少了游离脂肪酸（FFA）向肝脏的输送，从而降低肝脏合成甘油三酯及新生脂肪生成（DNL）所需的底物供应。GLP-1 受体并不在肝细胞中表达，但研究表明 GLP-1 受体激动剂兼具间接及肝外直接的抗炎和抗纤维化作用，包括缓解内质网应激、氧化损伤以及巨噬细胞介导的炎症信号传导（例如通过抑制 NF-κB 通路）。


图表34：激活 GIPR/GCGR 针对全身代谢及肝脏作用、抗炎&抗纤维化作用与 GLP-1RA 互补

生理作用	GLP-1R	GLP-1/GIPR激动剂	GLP-1/GCGR激动剂	GLP-1/GIP/GCGR激动剂
胰岛素分泌	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑
食欲/体重减轻	↑↑ (5%-15%)	↑↑↑ (15%-22%)	↑↑↑ (10%-15%)	↑↑↑↑ (~24%)
肝脏脂肪减少	中等程度（间接作用，通过提高胰岛素敏感性、减轻体重）	显著（↑脂肪脂质缓冲+体重减轻）	显著（直接促进肝脏 ↑β-氧化，↓脂肪生成）	最大（协同机制；高剂量下约 90% 正常化）
直接肝脏作用	不存在（无肝细胞 GLP-1R）；仅全身/间接途径	主要为间接作用（脂肪组织 GIP-R）；↑脂质缓冲	肝脏直接调节（肝细胞表达胰高血糖素受体）：增加 β-氧化，减少脂肪生成，增加卵磷脂	直接 + 间接（全部三种）
抗炎作用	系统性：↓TNF-α、IL-1β、IL-6；调节肝巨噬细胞（间接）	全身性（类似于 GLP-1 RA）+ 可能的脂肪组织抗炎作用	全身性；脂肪变性改善导致肝脏炎症减轻	协同全身性抗炎作用+肝脏抗炎作用
抗纤维化作用	间接作用（通过脂肪变性/炎症消退）；HSC抑制的临床前证据	间接获益；与GLP-1RA 单药治疗相比，具有附加获益	间接（继发于脂肪变性）；临床前纤维化改善	最强的临床前和新兴的临床抗纤维化信号
心血管获益	已建立（SELECT）	已确立	心血管结局试验正在进行中	计划开展心血管结局试验。
主要耐受性问题	胃肠道反应（恶心、呕吐；发生率约 5%-15%）	GI（与GLP-1 RA 相比，由于 GIP 共激动作用而相似或略有减弱）	胃肠道反应更明显（恶心/呕吐发生率高达 66%）；停药率更高	胃肠道反应；需要剂量滴定；数据仍在不断更新

来源：Hepatology Res, 国金证券研究所

GIPR/GCGR 与 GLP-1R 生理作用具有协同效应，多靶点激动剂可进一步强化临床获益。GIPR 激活主要靶向脂肪组织和胰腺：在脂肪组织中，GIPR 信号促进脂肪褐变，调节脂肪分解，并增加能量消耗，从而增强脂肪库的代谢灵活性并减少异位脂质积累。在胰腺水平，GIPR 提供额外的促胰岛素分泌刺激，与 GLP-1R 介导的作用互补。

GCGR（胰高血糖素受体）在肝细胞上大量表达，相应激动剂能够直接作用于肝脏，从而产生代谢效应。肝脏 GCGR 激活刺激糖异生，同时通过抑制从头脂肪合成和促进线粒体脂肪酸氧化来降低肝脏脂肪含量。此外，胰腺中的 GCGR 激活通过旁分泌信号进一步促进胰岛素分泌；在大脑水平，则增加饱腹感并减少食物摄入。



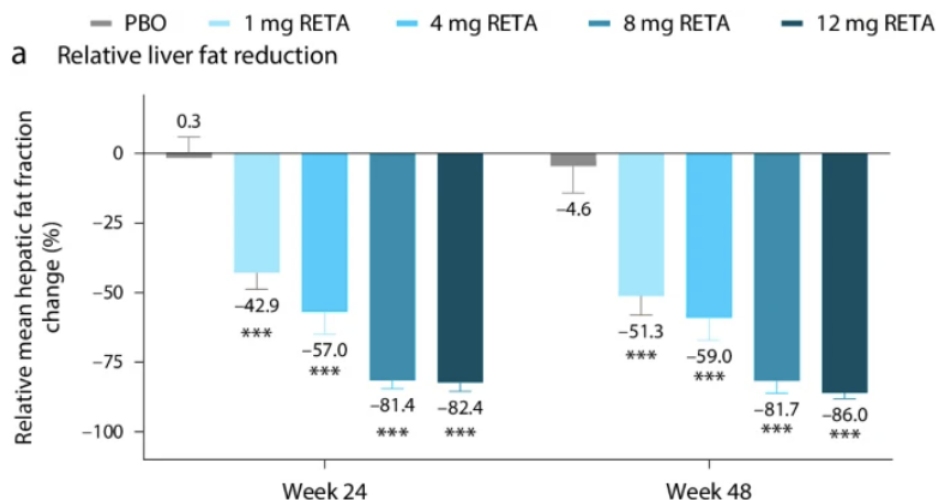
图表35: GLP-1RA 类药物 MASH 临床数据对比 (包含纤维化、MASH 改善、LFC 降低比例等终点)

靶点/药物	GLP-1R		GLP-1/GIPR				GLP-1/GCGR						GLP-1/GIP/GCGR					
	司美格鲁肽		替尔泊肽				survodutide						玛仕度肽					
适应症临床阶段	诺和诺德		礼来				GSK						信达生物					
覆盖MASH人群纤维化程度	已上市		3期				3期						3期					
实验名称	Essence (3期)		F2-F3				F1-F3						SYNCHRONIZE-MASLD (3期)					
试验周期	72周		52周				48周						48周					
药物剂量	2.4mg QW		5/10/15 mg QW				2.4/4.8/5.0 mg QW						3&6/10/16mg QW					
给药方案	2.4mg	PBO	5mg	10mg	15mg	PBO	2.4mg	4.8mg	5.0mg	PBO	6mg	PBO	3/6mg	10mg	16mg	PBO	1mg	4mg
人数	534	266	47	47	48	48	73	72	74	74	146	70	22	32	31	36	20	19
BMI	34.3	35.0	36.1	36.6	35.9	36	35.3	35	37.42	35.49	39	40.7	38.8				38.6	38.3
2型糖尿病 (%)	55.4%	56.8%	55%	57%	60%	60%	38%	36%	41%	39%	38%	39%					37.1	39.7
纤维化等级F3占比 (%)	68.4%	69.5%	64%	47%	54%	65%	32%	32%	36%	41%							18	19
肝脏硬度VCTE (FibroScan) (kPa)	12.8	12.9	12.6	11.1	11.4	12.0					10.2	10.7						
NAFLD活动评分 (NAS)			5.4	5.3	5	5.3	5.2	5.3	5.1	5.2								
MRI-PDFF测定肝脏脂肪分数 (%)			19%	18%	19%	18%	20%	21%	18%	20%	17%	17%	13.4%				20%	19%
增强型肝纤维化检测评分	9.95	9.95	9.9	9.8	9.7	9.9											21%	16%
纤维化程度改善≥1期且MASH无恶化	36.8%	22.4%	55%	51%	51%	30%	34.2% (肝穿亚组 47.2%)	36.1% (肝穿亚组 47.3%)	32.4% (肝穿亚组 50.0%)	17.6% (肝穿亚组 20.6%)								
安慰剂矫正结果 (%)	14.4%	-	25%	21%	21%	-	16.6%	18.5%	14.8%	-								
纤维化程度改善≥2期且MASH无恶化			19.9%	25.5%	21.2%	9.5%												
MASH缓解且纤维化未恶化	62.9%	34.3%	44%	56%	62%	10%	47% (肝穿亚组 64%)	62% (肝穿亚组 82%)	43% (肝穿亚组 67%)	14% (肝穿亚组 16%)								
安慰剂矫正结果 (%)	28.6%	-	33%	46%	52%	-	33%	48%	29%	-								
纤维化程度改善≥1期且MASH缓解	32.7%	16.1%																
肝脏脂肪降低比例 (%)			-46%	-41%	-57%	-10%	-52%	-61%	-62%	-6%	-59%	-10%	-68%	-70%	-67%	-12%	-43%	-57%
增强型肝纤维化检测评分降低			-0.5	-0.5	-0.5	0.2												
肝脏硬度下降VCTE (FibroScan) (kPa)			-3.1	-3.3	-3.5	0.0					-3.2	-0.9						
不良反应率 (%)	86.3%	79.7%	91%	94%	92%	83%	97%	93%	95%	92%	87%	79%						
严重不良反应率 (%)	13.4%	13.4%	11%	9%	0%	6%	5%	10%	8%	7%	10%	11%						
不良反应致停药 (%)	2.6%	3.3%	4%	0%	8%	4%	16%	21%	23%	3%	23%	10%						
恶心	36.2%	13.2%	36%	34%	44%	12%	63%	68%	66%	23%	56%	14%						
腹泻	26.9%	12.2%	32%	36%	27%	23%	41%	56%	50%	23%	30%	10%						
便秘	22.2%	8.4%	23%	19%	15%	6%	21%	17%	26%	15%	28%	10%						
呕吐	18.6%	5.6%	6%	6%	15%	2%	37%	46%	39%	4%	43%	7%						

来源: NEJM, nature, AASLD 2025, the Lancet, 国金证券研究所

从已披露部分 GLP-1RA 类药物 MASH 临床数据来看:

图表36: 三靶激动剂 retatrutide 24周即可实现超82%的LFC降低比例



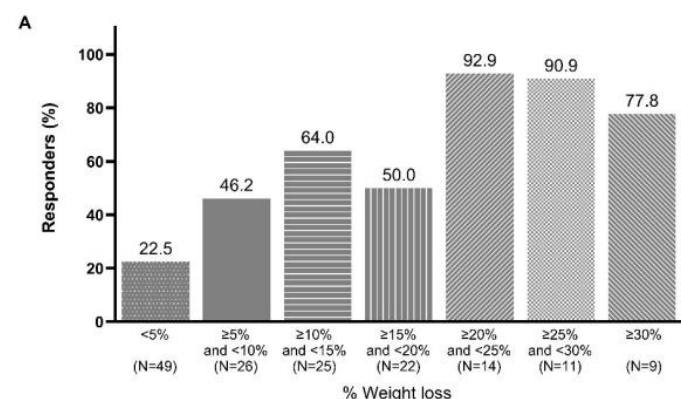
来源: nature medicine, 国金证券研究所

叠加 GIPR 和 GCGR 受体激动剂, 有望进一步提升患者获益。其中, GLP-1&GCGR 双靶激动剂 (Survodutide/玛仕度肽) 显示出较 GLP-1&GIPR(替尔泊肽)更显著的肝脂肪降低效果 (非同对头); 而 GLP-1&GIP&GCGR 三靶激动剂则展现出更快的降低肝脏脂肪效果, 2 期临



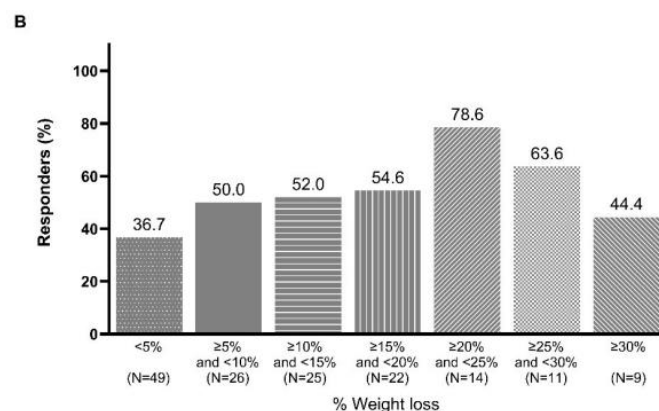
床研究显示 retatrutide 24 周即实现 82%LFC 相对降低。

图表37: 使用替尔泊肽后, 不同体重减轻幅度患者达到 MASH 消退且纤维化未加重的比例



来源: NEJM, 国金证券研究所

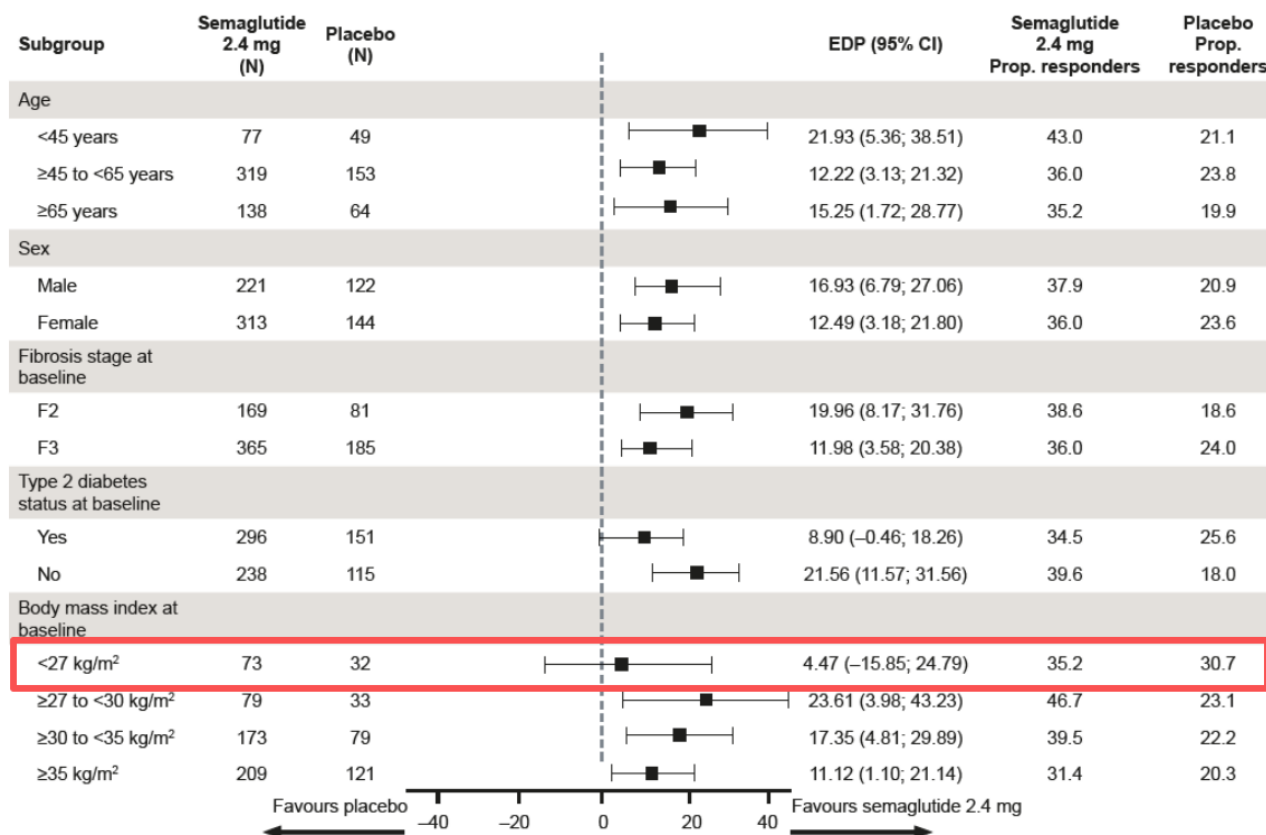
图表38: 使用替尔泊肽后, 不同体重减轻幅度患者达到纤维化分期降低≥1级且 MASH 无恶化的比例



来源: NEJM, 国金证券研究所

体重减轻达到一定幅度后, 对于纤维化改善的边际效应可能减弱。根据替尔泊肽 2 期临床结果, 体重减轻程度在 20%-30% 的患者实现了超过 90% 比例的 MASH 消退且纤维化未加重, 高于体重减轻幅度在 20% 以下的患者; 但体重减轻与纤维化减轻且 MASH 未加重之间的关系不太明显, 体重减轻超过 30% 的患者达成该终点的比例整体低于其他亚组。

图表39: BMI <27 的患者使用司美格鲁肽后, 肝纤维化改善脂肪性肝炎未恶化指标获益有限



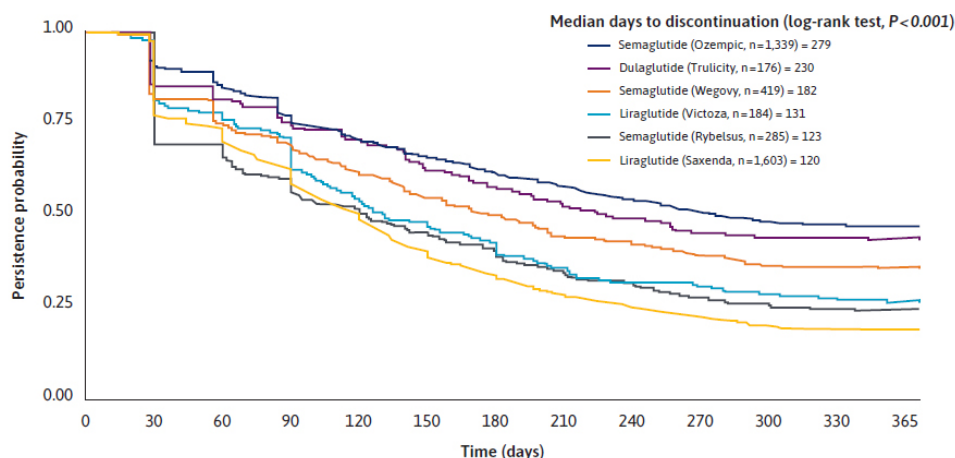
来源: NEJM, 国金证券研究所

初始 BMI 较低患者纤维化改善获益有限。根据司美格鲁肽 MASH 3 期临床敏感性分析结果, 尽管根据年龄、性别、体重指数、糖尿病诊断和纤维化分期进行分组后的反应与总体试验人群的反应一致, 但基线 BMI 低于 27 的患者纤维化改善且 MASH 未恶化这一指标获益较为有限, 可能与这部分患者体重减轻比例相对较低有关。全球 19.2% 的 NAFLD 患者 BMI 正



常（“瘦人”），40.8% 的患者 BMI 未达到肥胖标准，这类人群使用 GLP-1 类药物临床获益可能相对有限。

图表40: Ozempic（司美格鲁肽）组中位停药时间最久，为 279 天



Kaplan-Meier curve represents 4,066 obese commercially insured adults without diabetes initiating a GLP-1 product during calendar year 2021. All persistency and adherence measurements were conducted at the GLP-1 product level. Members were considered persistent if they did not have a 60-day gap in therapy and were censored at the end of the 365-day period.
GLP-1=glucagon-like peptide-1.

来源：JMCP，国金证券研究所

GLP-1 类药物维持治疗率较低。2024 年一项针对 4000 余名拥有商业保险且未患 2 型糖尿病的美国成年人的研究显示，仅 37% 的患者在 12 个月时仍坚持用药，停药原因多为费用负担、胃肠道副作用以及对疗效预期未达预期。

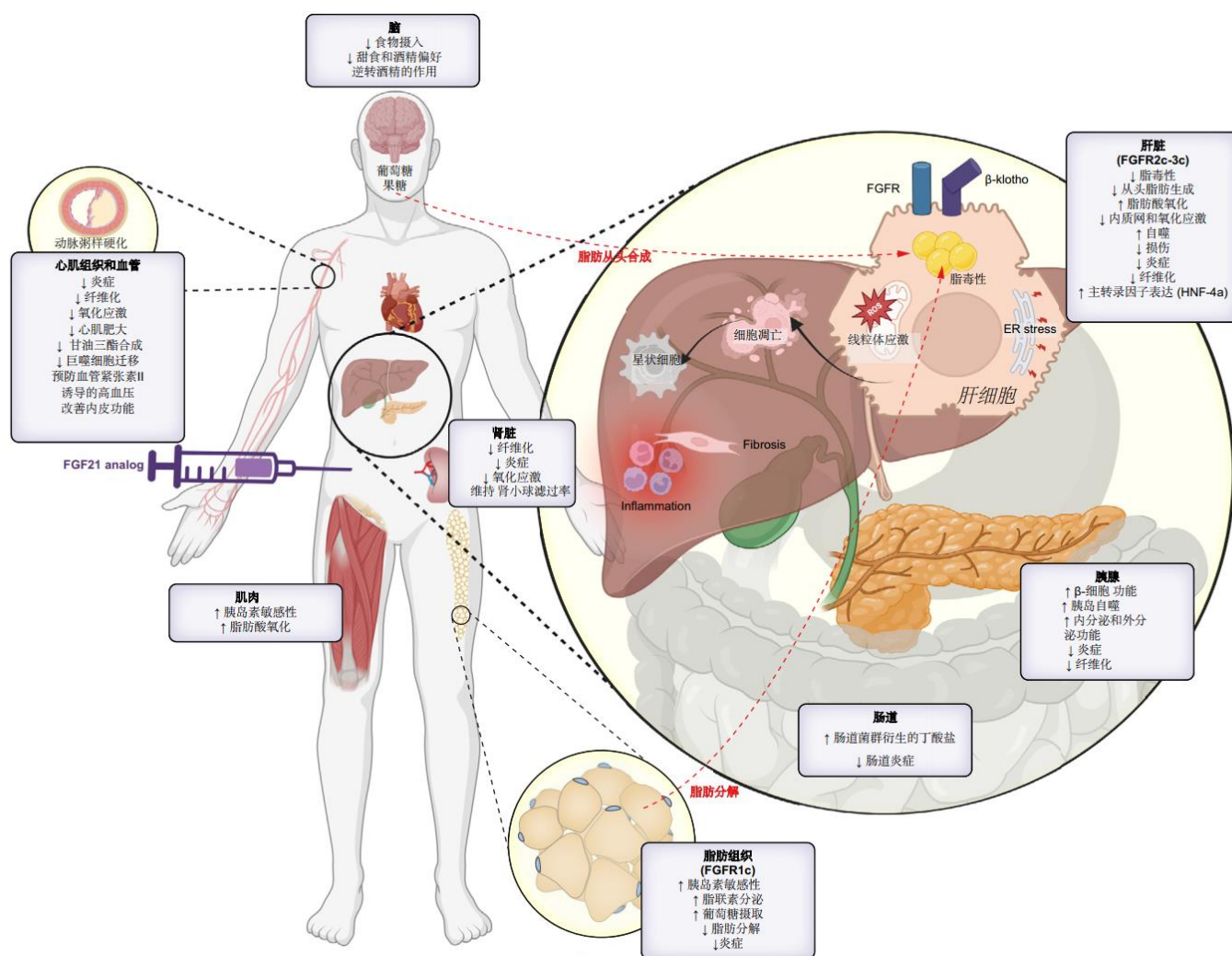
整体而言，基于 GLP-1 类药物的治疗方案适用于患有 MASH 且伴有超重或肥胖的患者，同时处于纤维化早期阶段的患者可能获得最大的组织学改善效果，尤其是在能够实现显著体重减轻的情况下。但考虑到长期用药依从性，以及基线体重相对正常人群的可能有限的获益，未来联用其他类型药物仍非常必要。

FGF21：逆转纤维化效果优异，临床后期资产稀缺

成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 是一种应激诱导的激素，包含 181 个氨基酸，主要由肝脏和脂肪组织分泌，调节能量稳态并具有多效性代谢作用。多种外源性应激因素，例如运动、禁食、蛋白质缺乏、高果糖摄入、寒冷暴露和饮酒，均可诱导 FGF21 的分泌。天然 FGF21 主要靶向脂肪组织，通过主要在脂肪组织中高表达的 FGFR1c/ β -Klotho 复合体传递信号，增加葡萄糖摄取、脂联素分泌并调节脂质代谢，从而协调全身及肝脏的协同反应。



图表41: FGF21 类似物的作用机制



来源: journal of hepatology, 国金证券研究所

天然 FGF21 循环半衰期短 (30 分钟至 2 小时), 经过设计以延长半衰期并增强受体结合能力的药理学 FGF21 类似物, 主要通过脂肪组织发挥作用: 改善胰岛素敏感性、抑制脂肪分解, 并刺激脂联素分泌——后者介导了其多数下游治疗效应。通过恢复脂肪组织的胰岛素敏感性, FGF21 可减少游离脂肪酸释放, 从而降低肝脏脂质摄入。

临床前研究显示, 脂联素还能进一步激活肝细胞中的 AMPK 及过氧化物酶体增殖物激活受体-α (PPAR α) 通路, 促进线粒体脂肪酸氧化, 抑制 DNL (脂肪从头合成) 活性, 并下调促炎及纤维化信号通路。此外临床前研究表明 FGF21 可直接作用于肝脏, 减轻内质网应激与氧化应激, 提升线粒体功能效率并促进自噬。这些细胞内变化可限制肝细胞损伤与凋亡, 从而降低肝星状细胞的活化水平。



图表42：罗氏/诺和诺德/GSK研发的3款FGF21类似物均已进入3期临床

药品	研发机构	靶点	全球最高状态	全球最高状态时间	中国最高状态	中国最高状态时间	适应症全球最高状态
Pegozafermin	罗氏/89bio	FGF21	临床III期	2023-05-10	临床III期	2025-06-26	临床III期：高甘油三酯血症，代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 批准临床：肝硬化，肝纤维化
Efruxifermin	安进/诺和诺德/Akero Therapeutics	FGF21	临床III期	2023-12-01	-	-	临床III期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎，代谢功能障碍相关脂肪性肝病 临床I期：2型糖尿病
Efimosfermin alfa	诺华/葛兰素史克/BP Asset IX	FGF21	临床III期	2025-10-27	批准临床	2026-06-12	临床III期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 批准临床：肝纤维化
DR10624	华东医药	FGF21 GCGR GLP1R	临床III期	2026-06-10	临床III期	2026-06-10	临床III期：高甘油三酯血症 临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝病，代谢功能障碍相关脂肪性肝炎
AP025	安源医药/正大天晴	FGF21	临床II期	2023-08-11	临床II期	2023-08-11	临床II期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床I期：血脂异常 批准临床：高甘油三酯血症
HEC88473	东阳光药研/Apollo Therapeutics	FGF21 GLP1R	临床II期	2023-08-17	临床II期	2023-08-17	临床II期：2型糖尿病，多囊卵巢综合征 临床I期：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎，肥胖
MWN105	民为生物/Sidera Bio	FGF21 GIPR GLP1R	临床II期	2025-08-20	临床II期	2025-08-20	临床II期：肥胖 临床I期：2型糖尿病 批准临床：代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 临床前：高脂血症，阻塞性睡眠呼吸暂停

来源：insight，国金证券研究所

图表43：主要FGF21类药物均展现出良好的逆转纤维化效果，其中efruxifermin96周观察到纤维化改善≥1期且MASH未恶化的比例达到75%（肝穿数据集）

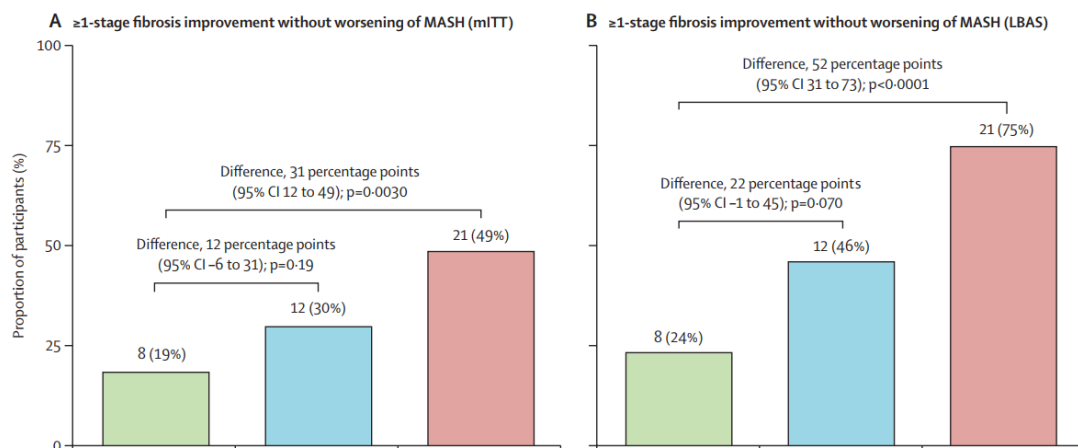
		efruxifermin							pegozafermin				efimosfermin		
		诺和诺德/Akero Therapeutics							罗氏/89bio				GSK		
临床试验阶段		3期							3期				3期		
覆盖MASH人群纤维化程度		F2-F3			F1-F3		F4		F2-F3				F2-F3		
实验名称		harmony (2b期)			cohort D (2b期)		symmetry (2b期)			ENLIVEN (2b期)				2期	
试验周期		96			12		96			24				24	
药物剂量		28/50mg QW			50mg		28/50mg			15/30mg QW 44mg Q2W				300mg /Q4W	
给药方案		PB0	28mg	50mg	GLP-1+ PB0	GLP-1+ 50 mg efruxife rmin	28 mg	50mg	PB0	PB0	15mg	30mg	44mg	PB0	300mg Q4W
人数		43	42	43	10	21	57	63	61	71	21	73	57	41	43
患者 基线	BMI	38.7	38.3	37.2	35.4	35	36.1	34.5	36.7	38.1	37.8	35.1	36.1	37.2	37.5
	2型糖尿病 (%)	65%	76%	70%	100%		81%	78%	82%	69%	86%	62%	21%	49%	65%
	纤维化等级F3占比 (%)	70%	64%	63%	50%	29%	纤维化等级为F4			66%	43%	64%	53%	44%	42%
	肝脏硬度VCTE (FibroScan) (kPa)	14.5	13.8	16.0	12.0	10.0	24.1	24.5	24.7	14.1	11.2	12.5	13.2	12.1	11.4
	NAFLD活动评分 (NAS)	5.4	5.1	5.6			3.9	4.1	3.7	5	4.8	5.3	5.2	5.1	5.1
	MRI-PDFF测定肝脏脂肪分数 (%)	17.1%	18.5%	17.5%	15.2%	10.4%				16.7%	15.8%	16.7%	15.8%	21.2%	19.6%
	增强型肝纤维化检测评分						10.6	10.5	10.4					9.70	9.50
有效 性	纤维化程度改善≥1期且MASH无恶化	肝穿数据集：24%	肝穿数据集：46%	肝穿数据集：75%			肝穿数据集：15%	肝穿数据集：29%	肝穿数据集：39%	7%	22%	26%	27%	21%	45%
	安慰剂矫正结果 (%)	-	肝穿数据集：22%	肝穿数据集：52%			-	15%	22%	-	14%	19%	20%	-	24%
	纤维化程度改善≥2期且MASH无恶化	肝穿数据集：3%	肝穿数据集：31%	肝穿数据集：36%											
	MASH缓解且纤维化未恶化	肝穿数据集：24%	肝穿数据集：62%	肝穿数据集：57%			肝穿数据集：18%	肝穿数据集：59%	肝穿数据集：55%	2%	37%	23%	26%	29%	68%
	安慰剂矫正结果 (%)	-	肝穿数据集：39%	肝穿数据集：33%			-	38%	33%	-	35%	21%	24%	-	39%
	纤维化程度改善≥1期且MASH缓解	肝穿数据集：9%	肝穿数据集：42%	肝穿数据集：54%						0%	15%	14%	20%	18%	39%
	肝脏脂肪降低比例 (%)	-9.9%	-33.7%	-40.8%	-10%	-65%				-5.0%	-27.1%	-48.2%	-41.9%	15.60%	49.40%
安全 性	增强型肝纤维化检测评分降低						-0.3	-0.5	0.2	0.2	-0.3	-0.3	-0.3		
	肝脏硬度下降VCTE (FibroScan) (kPa)	-0.6	-4.0	-7.2	-1.1	-3.0	-6.3	-7.1	-4.4	0.8	-1.4	-3.1	-2.4	-1.5	-1.9
	不良反应率 (%)	98%	95%	100%			63%	75%	49%	68%	95%	85%	67%	55%	68%
	严重不良反应率 (%)	9%	10%	16%	0%	0%	26%	24%	18%	4%	5%	4%	11%	0%	5%
	不良反应致停药 (%)	2%	18%	16%	0%	5%	11%	17%	3%	1%	5%	8%	2%	0%	5%
	腹泻	30%	58%	44%	30%	19%	42%	54%	30%	6%	24%	19%	14%	8%	23%
	恶心	30%	40%	44%	10%	33%	30%	46%	30%	9%	19%	32%	19%	13%	33%
呕吐	16%	20%	19%			28%	21%	13%	3%	5%	14%	4%	3%	16%	

来源：NEJM, the lancet, Clinical Gastroenterology and Hepatology，国金证券研究所



在多项 II 期临床试验中，FGF21 类似物药物已被观察到能够逆转纤维化（包括代偿性肝硬化）、缓解 MASH、降低纤维化和肝损伤的非侵入性标志物，并改善胰岛素敏感性和脂蛋白谱。这种全面的疗效有望解决 MASH 各阶段复杂的多系统疾病状态，包括改善与心血管疾病相关的风险因素。

图表44: Efruxifermin 96 周实现 75% 的纤维化分期降低 ≥ 1 级且 MASH 无恶化比例

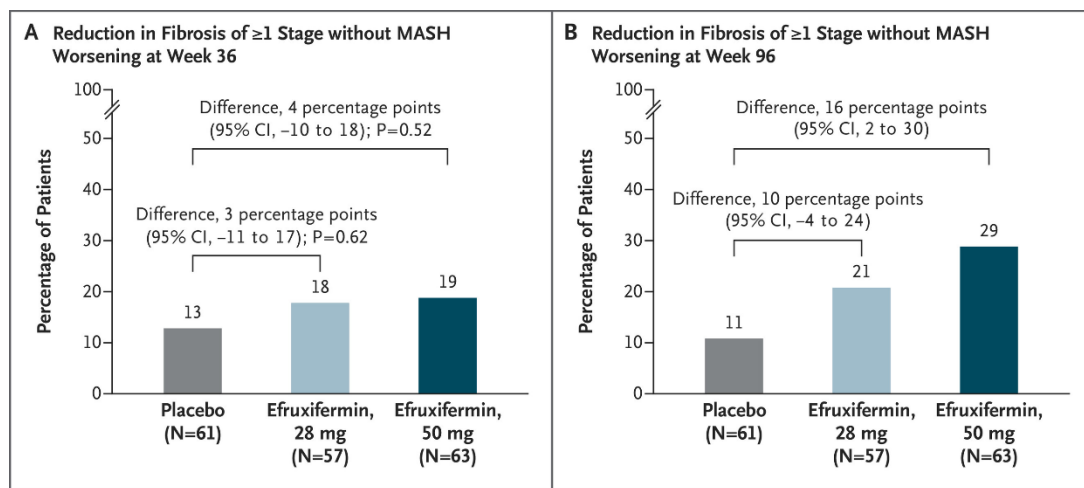


来源: the Lancet, 国金证券研究所

IIb (HARMONY) 研究显示, 患者 (MASH F2-F3) 接受每周一次皮下注射 efruxifermin (28 mg 或 50 mg) 96 周后, 接受活检的 88 名受试者中, 28 mg 组 26 名受试者中有 12 名 (46%) 观察到纤维化改善 ≥ 1 期且 MASH 未恶化 (与安慰剂组相比差异: 22 个百分点; $p=0.070$), 50 mg 组 28 名受试者中有 21 名 (75%) 观察到纤维化改善 ≥ 1 期且 MASH 未恶化 (与安慰剂组相比差异: 52 个百分点; $p<0.0001$)。

Efruxifermin 已率先展现出逆转 F4 期纤维化的潜力

图表45: 针对 F4 MASH, efruxifermin 96 周实现近 30% 纤维化减轻



来源: NEJM, 国金证券研究所

2b 期临床试验 (SYMMETRY 试验) 中, 代偿期肝硬化 (F4 纤维化) MASH 患者接受每周一次皮下注射 efruxifermin (28 mg 或 50 mg), 第 36 周 28 mg efruxifermin 组有 18% 出现纤维化减轻 ($P=0.62$), 50 mg efruxifermin 组有 19% 出现纤维化减轻 ($P=0.52$); 在第 96 周, 28 mg efruxifermin 组中有 21% 出现纤维化减轻 (与安慰剂组相比, 差异为 10 个百分点), 50 mg efruxifermin 组有 29% 出现纤维化减轻 (与安慰剂组相比, 差异为 16 个百分点)。

基于已有临床数据, FGF21 类似物可实现较 THR- β 及 GLP-1 类药物更高比例的纤维化改善效果; 同时 FGF21 联合 GLP-1 类药物相较于 GLP-1 类药物单药, 在 T2DM 人群中实现了显著更高的 LFC 降低比例 (65%vs10%)。



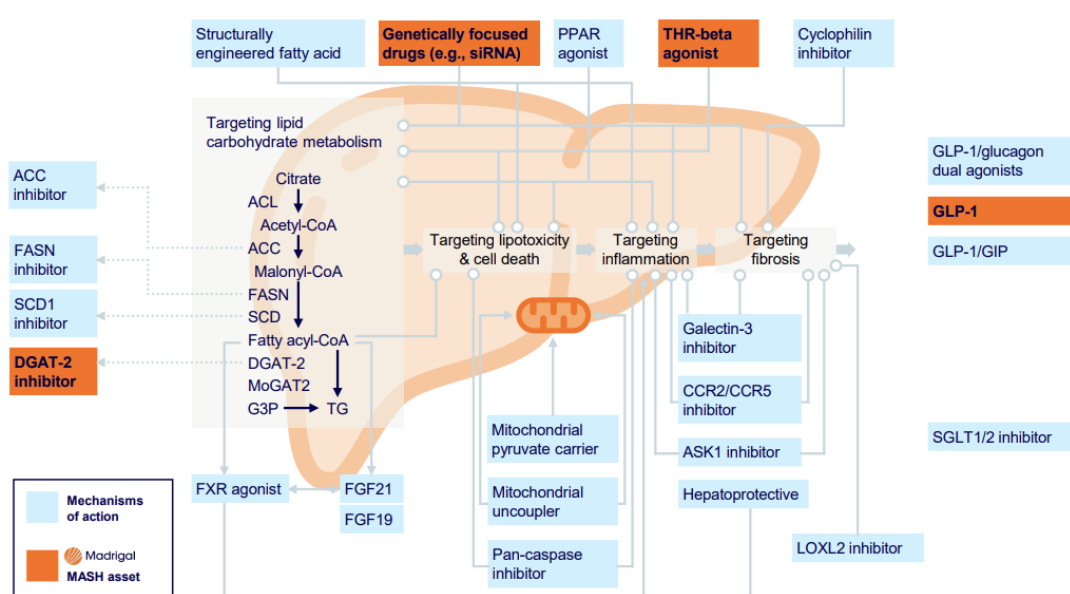
FGF21 类药物基于其同时激活脂肪组织与肝脏的信号通路、纠正上游胰岛素抵抗并直接抑制纤维化等全方位机制，具有作为诱导疗法潜力，在转为维持治疗策略之前启动代谢和炎症重编程。同时，FGF21 类药物针对 F4 期 MASH 的多个 3 期临床正在进行中，建议持续关注其在更长的给药周期中实现更好的逆转纤维化效果。

相关标的

Madrigal: MASH 商业化先驱，多维度联用方案探索中

Madrigal Pharmaceuticals, Inc. 专注于为代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎（MASH）提供创新疗法。公司核心产品 Rezdiffra (resmetirom) 是一种每日一次的口服肝脏靶向 THR-β 受体激动剂，旨在靶向 MASH 的关键潜在病因。Rezdiffra 是首个也是目前唯一一个同时获得美国 FDA 和欧盟委员会批准用于治疗中度至重度纤维化（F2 至 F3）MASH 的药物。

图表46: 公司陆续引进多款不同机制的创新 MASH 药物，旨在和 Rezdiffra 发挥协同效应



	MOA	Indication	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Launched
Rezdiffra resmetirom tablets	THR-β agonist	MASH F2/F3					
	THR-β agonist	MASH F4c					
Ervogastat/resmetirom combo ¹	Oral DGAT-2 inhibitor	MASH					
MGL-2086/resmetirom combo ²	Oral GLP-1 receptor agonist	MASH					
ARO-PNPLA3/resmetirom combo ³	siRNA	MASH					
Undisclosed/resmetirom combo	siRNA (6)	MASH					
Additional MASH Assets in varying stages of development	Exploratory oral assets (3)	MASH					

来源: Madrigal, 国金证券研究所

公司近年来已 licence-in 多款药物，旨在拓宽其 MASH 领域产品管线：

2025 年 7 月，公司宣布已与石药集团有限公司就 SYH2086（口服小分子 GLP-1 受体激动剂）达成全球独家许可协议，旨在通过每日一次的口服制剂，平衡 GLP-1 的减重作用与 Rezdiffra 的纤维化和血脂降低作用，从而优化 MASH 的疗效和耐受性。在关键的 3 期 MAESTRO-NASH 试验中，即使是 5% 或更多的轻微减重也能增强 Rezdiffra 的



抗纤维化作用，与 SYH2086 联合疗法有望提高 MASH 患者的疗效。

- 2026 年 1 月，公司宣布与辉瑞就口服 DGAT-2 抑制剂 ervogastat 达成一项全球独家许可协议。Ervogastat (PF-06865571) 是一种靶向肝脏的 DGAT-2 抑制剂，DGAT-2 抑制剂通过阻断甘油三酯合成和储存的最后一步发挥作用，从而降低肝脏甘油三酯水平，减少脂毒性脂肪并减轻炎症。这种独特的机制使其与 Rezdiffra 联合使用时，有望带来额外的临床获益。在已发表的 II 期研究中，接受 ervogastat (150mg) 治疗的患者中，72% 的患者肝脏脂肪含量至少减少了 30%，61% 的患者肝脏脂肪含量至少减少了 50% (通过 MRI-PDFF 测量)。研究还观察到肝酶和肝脏硬度 (通过振动控制瞬时弹性成像 (VCTE) 测量) 的改善，所有研究的活性剂量均耐受良好。
- 2026 年 2 月，公司宣布与瑞博生物及其子公司 Ribocure Pharmaceuticals AB，就正在开展六项临床前小干扰 RNA (siRNA) 项目达成一项全球独家许可协议，瑞博生物将允许公司开发、生产和销售这六项 siRNA 化合物。小干扰 RNA (siRNA) 通过选择性地减少致病蛋白的产生，为 MASH 的基因沉默提供了一种精准的方法。当与 GalNAc 配体连接时，siRNA 分子可直接递送至肝细胞，通过分解靶向 mRNA 来沉默已被确定为 MASH 关键风险因素的基因。
- 2026 年 5 月，公司宣布与 Arrowhead Pharmaceuticals 达成一项全球独家许可协议，获得 ARO-PNPLA3 的许可。ARO-PNPLA3 是一种处于临床阶段的小干扰 RNA (siRNA) 资产，靶向 PNPLA3，PNPLA3 I148M 是已知的 MASH 进展的遗传因素，与肝脏脂肪增多、炎症、纤维化、肝硬化和肝细胞癌相关。约 30% 的中度至重度纤维化 (符合 F2 至 F3 期纤维化) 的 MASH 患者携带两个相同的 PNPLA3 I148M 变异拷贝 (称为纯合子患者)。

MNC：关注 FGF21 类管线临床数据读出

1) 诺和诺德：EFX 26Q4 起读出系列 3 期临床数据

图表47：诺和诺德临床阶段管线包括 FGF21 类似物 EFX 及靶向 SLC25A5

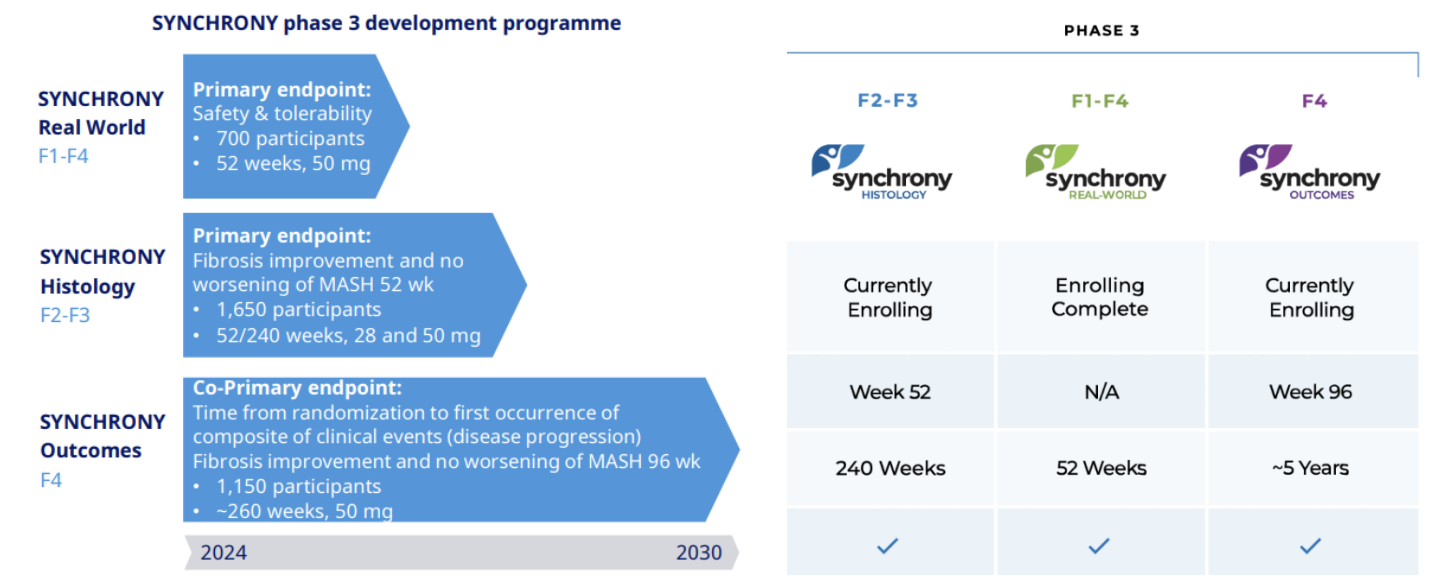
PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	SUBMITTED
NN9638 - Amylin 355	NN9440 - Monlunabant	NN9833 - Cagrilintide 2.4 mg	NN9932 - Oral Semaglutide 25 mg ¹
NN9839 - Amylin 1213	NN9662 - Triple	NN9490 - Sc. zenaglutide	NN9838 - CagriSema ²
NN4005 - SLC25A5 in MASH	NN9487 - Oral zenaglutide	NN9062 - Efruxifermin in MASH	NN9536 - Semaglutide 7.2 mg ³
NN6989 - Oral ACSL5i	NN9559 - UBT251 (GGG tri-agonist)	NN9388 - CagriSema	Semaglutide 2.4 mg for MASH ⁴
NN9695 - GLP-1 analogue	NN9490 - Sc. zenaglutide	NN6018 - Ziltivekimab in ASCVD and CKD	NN1535 - Icosema ⁵
NN1644 - GSI	NN9487 - Oral zenaglutide	NN6018 - Ziltivekimab in HFpEF	NN1436 - Insulin Icodec ⁶
NN6022 - Ventus NLRP3i in CVD	NN6706 - CDR132L	NN6018 - Ziltivekimab in AMI	NN7769 - Denecimig in HA ⁷
NN6537 - CNP in HF	NN9663 - Triple	NN6019 - Coramitug in ATTR Cardiomyopathy	Concizumab ⁸
NN9733 - GYS2 GalXC	NN7533 - NDec in SCD	NN7535 - Etavopivat in SCD	Sogroya ⁹
NNC16790001	NN7536 - Etavopivat in Thalassemia	Other phase 3 trials	
NN7442 - Inno8	NN9064 - Zaltenibart	REDEFINE 11 - Cagrisema	
		FOCUS - Sema 1.0 mg in diabetic retinopathy	

来源：诺和诺德，国金证券研究所

诺和诺德目前针对 MASH 在研管线包括 Efruxifermin 及 NN4005。NN4005 是一款 siRNA 药物，每季度给药一次，可靶向敲低肝细胞中 SLC25A5 mRNA 并抑制 SLC25A5 蛋白 (又称 ANT2) 的表达)，作为 MASH 潜在治疗方案。2025 年 10 月，诺和诺德启动 NN4005 的 I 期临床试验，旨在评估不同皮下注射剂量下 NNC4005 的安全性、耐受性、药代动力学和药效学。



图表48: Efruxifermin 针对不同纤维化阶段 MASH 人群的系列 3 期临床将于 26Q4 起陆续读出结果



来源: 诺和诺德, 国金证券研究所

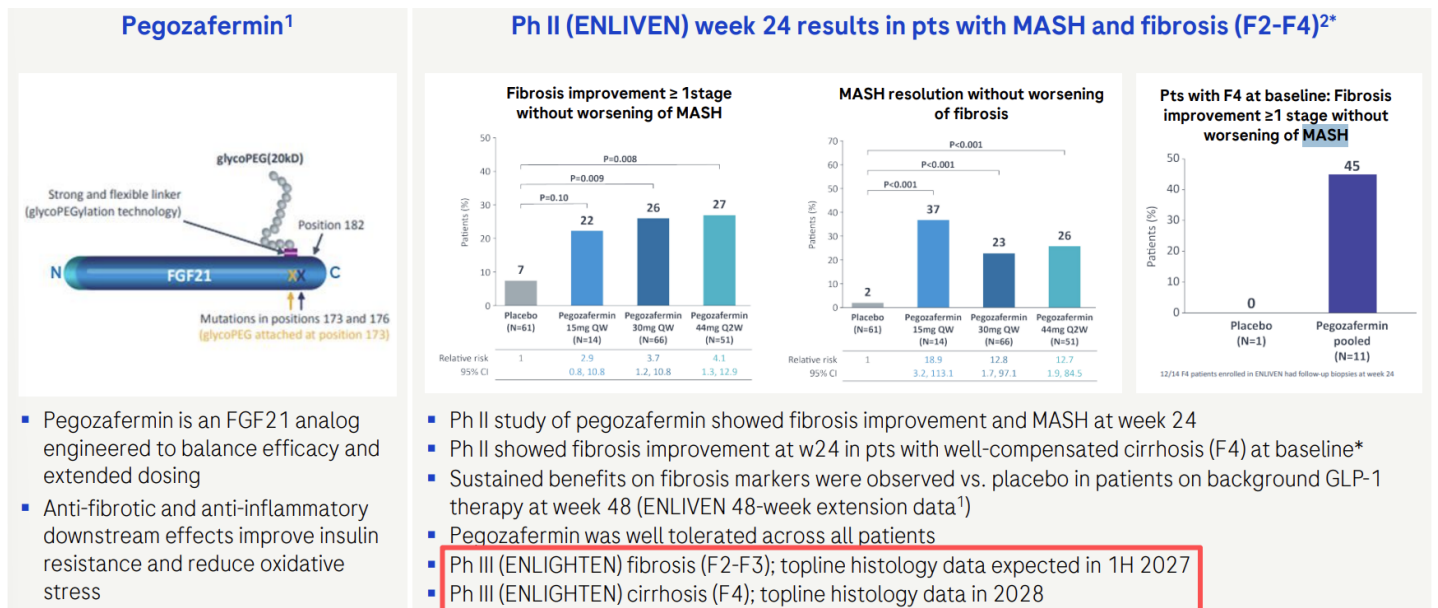
Efruxifermin 正在进行 SYNCHRONY 系列 3 期临床试验, 包括三项随机、安慰剂对照试验:

- 正在评估 EFX 对经活检确诊为非肝硬化 MASH 和中度至晚期纤维化 (F2/F3) 患者的疗效和安全性
- 正在评估 EFX 对非侵入性诊断的 MASH 或代谢功能障碍相关脂肪肝 (MASLD) 以及轻度至晚期纤维化 (F1-F4) 患者的疗效和安全性
- SYNCHRONY Outcomes 正在评估 EFX 对 MASH 肝硬化患者的疗效和安全性

其中 SYNCHRONY Real-World 预计于 2026 年四季度读出数据, SYNCHRONY Histology 及 SYNCHRONY Outcomes 仍处于患者入组阶段。

2) 罗氏: pegozafermin 27H1 读出 Ph3 组织学顶线数据, 里程碑对应 40 亿美元年销售额

图表49: 罗氏 FGF21 类似物 pegozafermin 针对 MASH F2-3/F4 人群 3 期试验预计于 27H1 起读出组织学顶线数据



来源: 罗氏, 国金证券研究所

Pegozafermin 是一种成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 类似物, 采用独特的糖基化聚乙二醇化技术, 通过延长半衰期来优化生物活性; 针对 F2-F3/F4 MASH 人群的 3 期试验预计将分别于 27H1 及 2028 年读出组织学顶线数据。



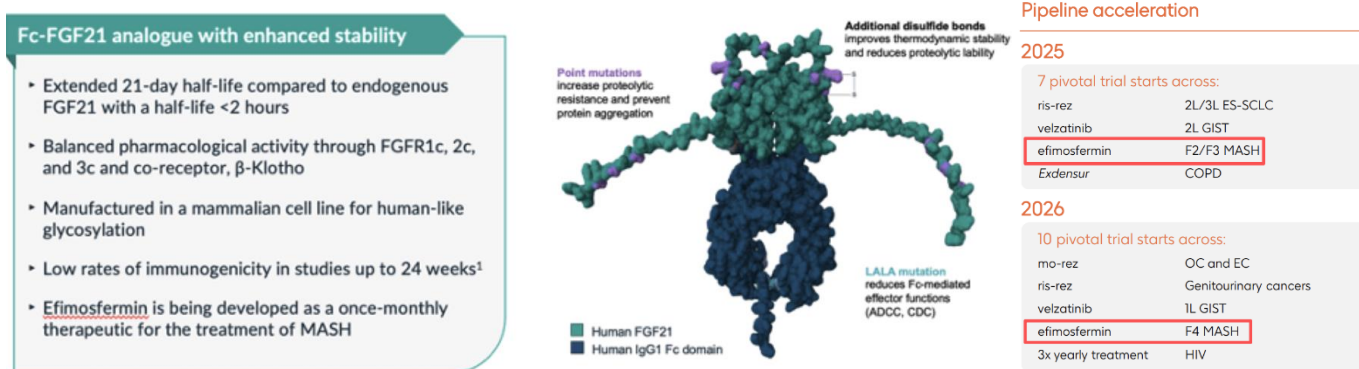
根据罗氏与 89Bio 要约收购条款，要约收购完成后，罗氏将以每股 14.50 美元的现金价格收购所有剩余股份，并支付不可交易的或有价值权 (CVR)，以通过第二阶段合并获得最高可达每股 6.00 美元的里程碑付款。每份不可交易的或有价值权证将赋予其持有人以下或有现金支付的权利，相应商业里程碑包括：

- ✚ 在 pegzofermin 首次在 F4 MASH 肝硬化患者中实现商业销售时（截至 2030 年 3 月 31 日），每股支付 2.00 美元现金。
- ✚ 若 pegzofermin 在任何一个日历年（截至 2033 年 12 月 31 日）的全球年净销售额达到至少 30 亿美元，则每股可获得 1.50 美元现金。
- ✚ 若 pegzofermin 在任何一个日历年（截至 2035 年 12 月 31 日）的全球年净销售额达到至少 40 亿美元，则每股可获得 2.50 美元现金。

3) GSK: Efimosfermin 具备月度给药差异化优势，3 期临床陆续启动

Efimosfermin 是一种每月一次的 FGF21 类似物疗法，用于治疗代谢功能障碍相关性脂肪性肝炎 (MASH)，包括肝硬化，并有望用于治疗酒精相关性肝病 (ALD)。

图表50: Efimosfermin F2/F3 期 MASH 3 期临床于 2025 年启动



来源：GSK，国金证券研究所

2026 年 4 月，GSK 宣布 efimosfermin 已获得美 FDA 的突破性疗法认定和 EMA 的优先药物 (PRIME) 认定，用于治疗 MASH。目前，efimosfermin 正处于 III 期临床试验阶段，ZENITH-1 和 ZENITH-2 试验正在研究其在 F2/F3 纤维化 MASH 患者中的疗效和安全性。针对 F4 纤维化 MASH 患者的 III 期临床试验预计将于今年启动。

国内创新药企：临床数据密集读出，关注差异化优势及 BD 潜力

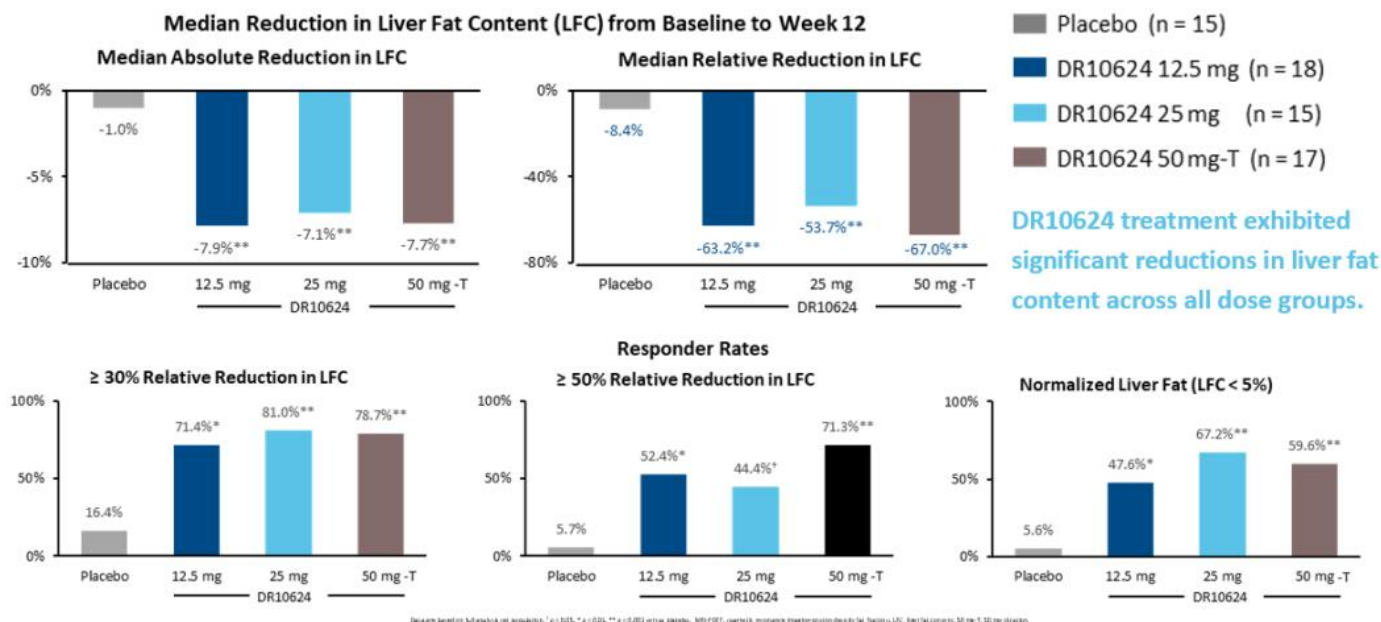
1) 华东医药：关注 FGF21R/GCGR/GLP-1R 三靶激动剂 MASH 2 期数据

公司围绕 GLP-1 靶点已构筑了包括口服片剂、注射剂在内的长效及多靶点全球创新药和生物类似药相结合的全方位和差异化的产品管线。



图表51: DR10624 12周高剂量组 LFC 中位百分比降幅最高达 67%

Effects of DR10624 on Liver Fat



来源: EASL, 国金证券研究所

公司控股子公司道尔生物研发的 first-in-class 候选产品 FGF21R/GCGR/GLP-1R 三靶点激动剂 DR10624, 已完成重度高甘油三酯血症的 II 期临床研究。

DR10624 在临床每周给药一次、连续给药 12 周后快速且持续降低甘油三酯, 首次给药后即可迅速起效, 甘油三酯水平呈持续性下降; 全面改善致动脉粥样硬化血脂谱: 显著优化总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等关键血脂指标; 提升脂联素水平, 改善胰岛素敏感性; 同步实现体重减轻与尿酸水平下降; 可实现具有临床意义的肝脏脂肪含量降低的药效, 并对多个肝功能指标(肝酶)有显著改善的疗效; 同时也改善了肝脏纤维化指标 FIB-4 值。

其中, 相较安慰剂组, DR10624 的各剂量组的肝脏脂肪含量 (LFC) 都显著降低, 中位百分比降幅最高达 67%。不仅如此, DR10624 治疗后实现 LFC 相对基线降低幅度 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 以及达到肝脏脂肪完全正常化 (LFC < 5%) 的受试者比例均显著高于安慰剂组。2026 年 1 月, DR10624 被 CDE 纳入突破性治疗品种, 用于重度高甘油三酯血症。

DR10624 合并肝纤维化高风险的代谢相关脂肪性肝病以及代谢合并酒精相关脂肪变性肝病的 II 期临床研究, 目前正在同步开展中, 预计 2026 年 Q3 获得顶线结果。

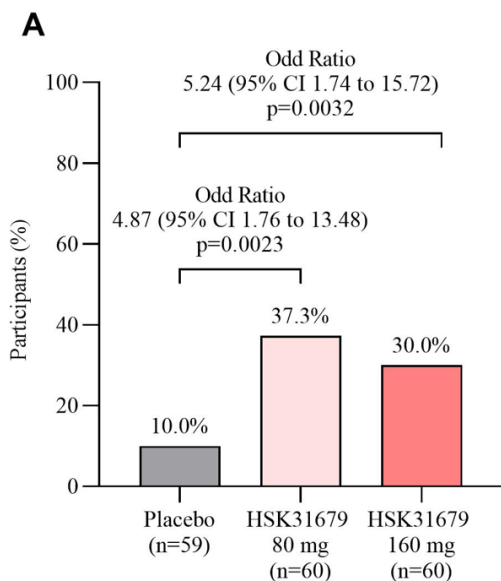
2) 海思科: THR- β 激动剂开发进度国内领先

2026 年 5 月海思科 THR- β 激动剂 HSK31679 2b 期临床研究数据在欧洲肝脏研究学会年会 (EASL 2026) 公布。

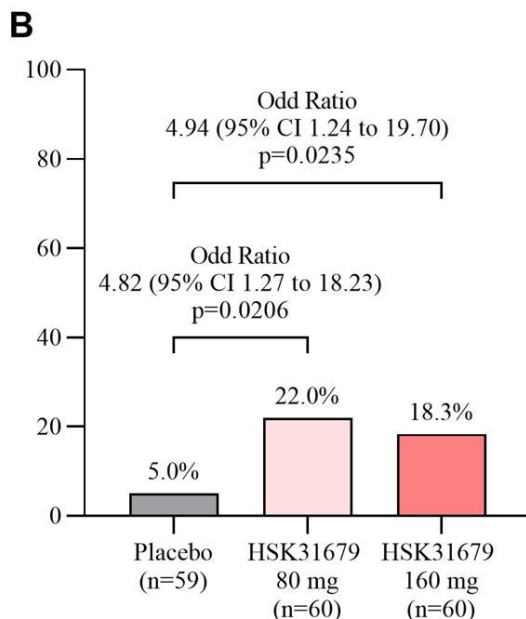
本次研究为在中国 46 个临床中心进行的 IIb 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究, 共计纳入 186 例 MASH 患者。所有患者均是基线经肝活检确认的 MASH (NAS 评分 ≥ 4 分, 其中炎症和气球样变各至少 1 分; 同时, F2 $\leq$ CRN 纤维化 < F4), 以 1: 1: 1 的随机比例, 随机分配到 HSK31679 片 80mg、HSK31679 片 160mg 以及安慰剂组, 评估治疗 52 周后肝脏组织学获益。



图表52: HSK31679 52 周实现 37.3% MASH 改善同时纤维化无恶化



图表53: HSK31679 52 周实现 22.0% MASH 改善同时纤维化改善 1 分及以上



来源：海思科，国金证券研究所

来源：海思科，国金证券研究所

治疗 52 周，安慰剂组、HSK31679 片 80mg 组和 HSK31679 片 160mg 组分别有 10%、37.3% 和 30% 的患者实现 MASH 改善同时纤维化无恶化，两组对比均具有极显著统计学差异 ($p < 0.01$)。治疗 52 周，安慰剂组、HSK31679 片 80mg 组和 HSK31679 片 160mg 组分别有 5.0%、22.0% 和 18.3% 的患者 MASH 改善同时肝组织纤维化改善 1 分及以上，两组对比均具有显著统计学差异。

通过 MRI-PDFF 定量检测发现：第 52 周，HSK31679 组 $>50\%$ 的患者实现肝脏脂肪相对降低 $\geq 30\%$ ，显著优于安慰剂组；同时，HSK31679 片可显著降低患者的多种血脂参数，全面改善患者的代谢紊乱状态，实现“肝脏+代谢”双重获益。

安全性数据显示，HSK31679 片整体安全性良好：安慰剂组、HSK31679 片 80mg 组和 HSK31679 片 160mg 组治疗相关不良事件发生率分别是 18%、15% 和 34%；无药物相关的 3 级及以上严重不良事件；无药物相关的严重不良事件、治疗中断或死亡事件发生，仅胃肠道不良事件发生率略高于安慰剂组，且均为轻至中度。

本研究首次在亚洲人群中证实了 THR- β 激动剂的长期疗效与安全性，为亚洲患者的临床治疗提供了专属的高级别循证医学证据。随着本次 IIb 期研究的成功，HSK31679 的研发进程有望进一步加速。

3) 众生药业：pan-PDE 抑制剂 2b 期临床逆转纤维化数据积极

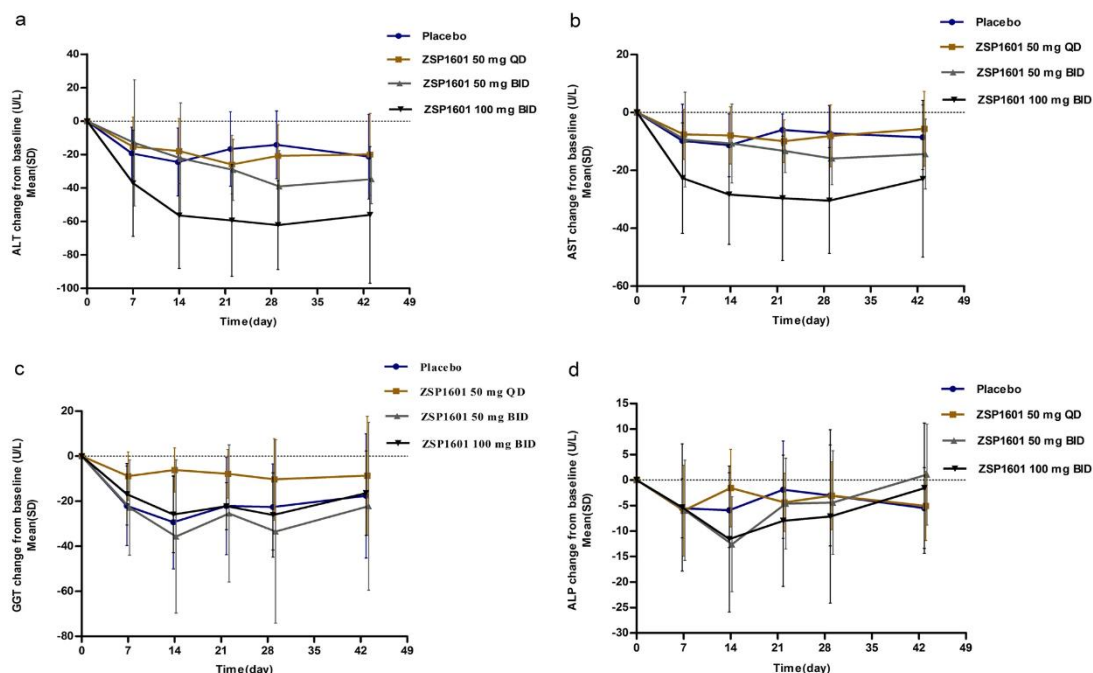
众生药业于 2026 年 5 月公告 MASH 一类创新药 ZSP1601 片 IIb 期临床试验初步结果：ZSP1601 片两个剂量组的主要疗效终点应答率均显著优于安慰剂组，具有逆转肝纤维化的潜力。本试验结果积极，支持继续开展 III 期临床试验。

ZSP1601 片为泛磷酸二酯酶 (pan-PDE) 抑制剂，是具有全球自主知识产权、全新作用机制的治疗 MASH 首创一类创新药 (First-in-Class)，为国家重大新药创制项目。临床前多个 MASH 动物药效模型研究结果表明，ZSP1601 可改善肝组织炎症、水样变性和坏死，且改善纤维化作用突出，未来有望成为 MASH 联合治疗的核心基础药物

ZSP1601 具有抗炎活性，其对 PDE2 的抑制作用最强，可提高细胞内 cAMP 浓度，从而抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的合成。ZSP1601 的半数抑制浓度为 2.82 μM ，远低于己酮可可碱 (PTX, 34.0 μM)，PTX 是一种已被证实具有抗炎特性的磷酸二酯酶抑制剂。除了 PDE2 外，ZSP1601 还对其他 PDE 亚型具有抑制作用，包括 PDE1A、PDE4B 和 PDE5A。



图表54: ZSP1601 片 50mgBID 和 100mgBID 连续治疗 28 天后 AST/ALT 均显著下降



来源: nature communications, 国金证券研究所

已完成的 Ib/IIa 期临床试验结果显示, MASH 参与者接受 ZSP1601 片 50mgBID 和 100mgBID 连续治疗 28 天后血清转氨酶及肝脏脂肪含量较安慰剂组显著降低, 同时无创纤维化指标及生物标志物均呈下降趋势。

2b 期临床共入组 181 例经肝脏穿刺活组织检查评估病理学确诊的 MASH 参与者, 随机分为 ZSP1601 片 50mgBID 组、ZSP1601 片 100mgBID 组和安慰剂组。主要疗效终点为治疗 48 周后, 修订的意向性分析集 (mITT) F2-F3 人群中达到病理学应答的参与者比例。

✚ 治疗 48 周后, 肝活检组织学显示 MASH 改善且纤维化无恶化, 或纤维化改善 1 分及以上且 MASH 无恶化的参与者比例, 基于 mITT 分析集, ZSP1601 片两个剂量组主要疗效终点应答率均显著优于安慰剂组。100mg 组、50mg 组和安慰剂组的应答率分别为 64.9%、57.6%和 32.5%, 与安慰剂组相比, 率差分别为 31.85%和 27.37%。

✚ 病理学纤维化指标: 基于 mITT 分析集, 治疗 48 周, ZSP1601 片 100mg 组与安慰剂组相比, 肝活检组织学显示达到纤维化改善≥1 分且 MASH 无恶化、纤维化改善≥2 分且 MASH 无恶化参与者比例扣除安慰剂后的率差分别为 29.50%和 10.60%。

公司将积极推进与监管部门的沟通, 并计划基于本次 IIb 期临床试验结果, 推进 ZSP1601 片的关键性 III 期临床试验。

投资建议

MASH 赛道目前处于“从 1 到 10”的增量发展阶段, 商业化端及 BD 领域有望持续保持高景气度; 同时基于疾病的异质性, 不同机制药物联用方案有望成为未来临床主流选择, 单个分子包揽多数市场份额的概率较低, 在研药物有望实现差异化优势价值最大化。

海外建议关注 Madrigal、诺和诺德、罗氏、GSK 等拥有临床后期或已上市品种在长周期随访、人群拓展、药物联用等方面的临床进展; 国内建议关注华东医药、海思科、众生药业等拥有差异化优势 MASH 管线的企业在临床数据读出后的潜在 BD 机会。

风险提示

- 研发进度不及预期的风险。创新药研发具有较大的不确定性, 早期小样本量的积极数据不一定能在大型的 III 期实验中被重复, 可能会导致新品无法顺利获批或是上市后因疗效不佳而退市。
- 商业化进度不及预期的风险。新型药物的商业化推广需要同步进行相应的医患教育, 存在商业化进度不及预期的风险。



- 竞争加剧的风险。目前国内 MASH 赛道已有众多企业密集布局，未来可能可能面临较为严重的同质化竞争。



行业投资评级的说明：

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；

增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；

中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；

减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级（含 C3 级）的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海	北京	深圳
电话：021-80234211	电话：010-85950438	电话：0755-86695353
邮箱：researchsh@gjzq.com.cn	邮箱：researchbj@gjzq.com.cn	邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
邮编：201204	邮编：100005	邮编：518000
地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号 紫竹国际大厦 5 楼	地址：北京市东城区建国门内大街 26 号 新闻大厦 8 层南侧	地址：深圳市福田区金田路 2028 号皇岗商务中心 18 楼 1806



【小程序】
国金证券研究服务



【公众号】
国金证券研究