

非酒精性脂肪性肝病的研究进展

江可容, 李树德

(昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 云南 昆明 650500)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是最常见的慢性肝病之一, 患病率在全球范围内呈逐年上升趋势。NAFLD 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化/肝硬化, 少部分 NAFLD 甚至可发展为肝癌。目前检测金标准仍然是肝活检, 但由于创伤性较大, 临床上常采用血清学及影像学检测指标作为辅助诊断。在 NAFLD 发病机制中, 肥胖、年龄、遗传因素、糖尿病、炎症和肠道微生物的改变等均与 NAFLD 有关。其中脂毒性途径、免疫系统以及细胞间和器官间的串扰等方面在 NAFLD 的发生和发展中扮演了关键的角色。就 NAFLD 与毒性途径、免疫系统以及细胞间和器官间的串扰的相关性进行综述, 为 NAFLD 的预防和治疗提供一定的科学理论基础。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪肝炎; 肝纤维化; 发病机制

[中图分类号] R575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0102-05

Advances in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

JIANG Ke-rong, LI Shu-de

(Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases with increasing incidence worldwide. NAFLD includes simple fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis/cirrhosis, and some can even develop liver cancer. At present, liver biopsy is still the gold standard for diagnoses, but because of its invasiveness, serological test and imaging are often used as auxiliary diagnosis in clinical practice. Obesity, age, genetic factors, diabetes, inflammation and changes in intestinal microbes are all related to development of NAFLD. Specifically, lipotoxic pathway, immune system function, and crosstalk between cells and organs play crucial roles in the occurrence and development of NAFLD. This article reviewed the correlation between NAFLD and toxic pathways, the immune system function, and crosstalk between cells and organs, thus provides a scientific theoretical basis for the prevention and treatment of NAFLD.

[Key words] Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; Liver fibrosis; Pathogenesis

非酒精性脂肪肝疾病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种世界范围内最常见的慢性肝病之一^[1-2]。NAFLD 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化/肝硬化, 少部分 NAFLD 甚至可发展为肝癌。目前认为, 超重和肥胖等已经成

为其关键因素^[3], “二次打击学说”是公认的发生机制。当然, 其机制是复杂且多样的, 肠源性信号、促炎细胞因子指导的炎性发生、氧化应激等因素是 NAFLD 进一步发生和发展的重要原因。脂毒性途径、免疫系统、细胞间和器官间的串扰等方面因素积极参与了 NAFLD 发生过程。本文将对其进

[收稿日期] 2020-11-03

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目[2018FE001 (-162)]

[作者简介] 江可容 (1996~), 女, 云南昆明人, 在读硕士研究生, 主要从事研究代谢性疾病研究工作。

[通信作者] 李树德, E-mail: shudeli006@vip.sina.com

行相关的综述, 进一步明确 NAFLD 发生和发展的分子机制, 为其预防和治疗提供科学的理论依据。

1 流行病学特征

NAFLD 的患病率根据地域和研究人群存在很大差异^[4]。研究报道, 美国成年人 NAFLD 的人群至少为 25%; 中国、欧洲、日本和中东地区总人口的 15%~35% 受 NAFLD 的影响^[5]; 全球受到 NAFLD 影响的人群波动在 2.8%~46%^[6]。西方人群中约有 35% 受到 NAFLD 的影响, 患有 2 型糖尿病和肥胖症的人患 NAFLD 的风险更高^[7]。在我国, 随着肥胖和其它的代谢性疾病的增加, NAFLD 已经成为我国主要的慢性肝病, 其患病率在不断升高^[8]。因此, NAFLD 已经成为全世界重点关注的疾病之一。

2 发病机制

NAFLD 的发病机制是多因素的, 并且涉及到一些系统性改变。下面将从脂毒性途径, 免疫系统以及细胞间和器官间的串扰等方面对 NAFLD 的发病机制进行阐述。

2.1 肝脏脂肪变性

在肝脏脂肪变性中, 碳水化合物和脂肪酸过多, 可导致机体能量平衡状态的紊乱^[9-10]。研究表明, 当脂肪细胞释放的脂肪酸增加、肝脏中碳水化合物转化和饮食摄入过多时^[9], 机体内向肝脏输送的非酯化脂肪酸 (nonesterified fatty acid, NEFA) 增多。同时, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 发生后脂肪细胞葡萄糖的摄取减少, 甘油三酯 (triglycerides, TGs) 过度脂解和 NEFA 释放进入循环系统, 导致结合白蛋白的 NEFA 被输送到肝脏, 通过脂肪酸转运蛋白、分化簇 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 和小窝蛋白等吸收到肝细胞内^[11]。另外, 在肝脏组织, NEFA 的主要去路是进行 β -氧化或被酯化形成 TG。TG 的形成是一种相对惰性的储存形式, 似乎是一种保护肝脏免受毒性作用的适应性机制; TG 可以作为极低密度脂蛋白颗粒输出或作为脂质液滴存储, 这些液滴的脂解作用将 NEFA 释放回肝池, 该步骤的调节在 NASH 的发病机理中很重要^[12]。此外, 肝细胞中发生了葡萄糖和果糖的新生脂肪形成 (de novo lipogenesis, DNL) 和沉积, 其中, 有趣的是果糖代谢物进入 DNL 途径不受糖酵解的限制。果糖还诱导碳水化

合物反应元件结合蛋白的表达增加, 不依赖胰岛素而促进肝脂肪变性。

2.2 脂毒性导致肝细胞应激

在细胞和动物模型中, 虽然常常采用饱和 NEFA (主要棕榈酸酯)、甘油磷脂 (lysophosphatidylcholine, LPC)、游离胆固醇、鞘脂 (神经酰胺) 和鞘氨醇 1-磷酸进行肝细胞毒性、肝损伤和炎症等作用机制研究。但其他类别的脂质及其生物合成途径在 NASH 的形成中也有所变化^[13], 比如 nh 与 n-3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 的比例及其在 NASH 中的炎症调节衍生物的增多, 尤其是亚油酸及其氧化产物的增加可能会通过先天免疫细胞活化而具有促炎作用^[14]。另外, 几个肝外因素, 例如肠道营养不良和脂肪因子, 可调节脂毒性暴露于肝脏以及随后的损伤和炎症, 在个体和疾病病理的不同阶段都发挥一定的贡献^[15]; 脂毒性的形成可导致内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激, 而致死性和亚致死性肝细胞损伤引起的溶酶体功能障碍, 炎症小体激活, 细胞死亡和炎症反应的激活^[16], 这些与 NAFLD 的发生也密切相关。

2.3 炎症和免疫调节异常

免疫细胞介导的炎症、代谢组织中免疫细胞之间的串扰决定了整体的炎症反应和全身代谢稳态。虽然肝损伤早期的炎症反应可能对愈合和组织修复有一定作用, 但当肝脏的免疫失衡时, 可导致 NAFLD 炎症持续, 进一步发展为 NASH。在这里, 笔者重点介绍了 NASH 进展与主要免疫细胞的关系。

2.3.1 巨噬细胞 肝巨噬细胞 (kuppfer cell, KC) 是异质性种群, 由卵黄囊来源的组织驻留巨噬细胞或骨髓单核细胞衍生的巨噬细胞组成。在健康的肝脏组织中, KC 存在于肝窦中, 它们会清除肠道中的细菌和微生物。在 NASH 的小鼠模型中, KC 通过增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF α) 和 CCL2 (C-C motif chemokine ligand) 的产生而促成疾病的早期阶段^[17]。KC 的消耗可减轻高脂或高蔗糖饮食喂养大鼠的肝脏脂肪变性和 IR^[18]。

2.3.2 树突状细胞 在稳定状态下, 肝树突状细胞 (dendritic cell, DC) 充当抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 的作用, 可将血液来源的抗原内在化并将其运输到区域淋巴结。与其他组织的 DC 相比, 肝 DC 较差, APC 的激活能力较差^[19]。肝 DC 可分为具有不同功能能力的三种亚

型：经典 1 型、经典 2 型和浆细胞样型。尽管存在这种异质性，但大多数肝脏 DC 的研究都集中在总 CD11c⁺ 或主要组织相容性复合体 II⁺ DC 上。无论其亚类如何，具有增加细胞内脂质含量的肝 DC 在小鼠和人类中均表现出促炎表型^[12]，与 NASH 的发生和发展相关。

2.3.3 T 辅助细胞 T 辅助 (T helper, Th) 细胞是适应性免疫反应的关键参与者，能够协助 B 细胞、巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞清除病原体和感染的细胞。当免疫激活后，Th 细胞可以分化为 Th1、Th2 和 Th17 效应细胞。一般而言，NASH 的特征是 Th1 衍生的细胞因子过多（如干扰素 γ ），Th2 衍生的细胞因子缺乏（如 IL-4、IL-5 和 IL-13）^[20]。产生 IL-17 的 Th17 细胞在 NASH 肝脏中积累，导致产生 IL-17 增加，激活巨噬细胞和肝星状细胞，从而加剧肝脏的炎症和纤维化。

2.3.4 细胞毒性 T 细胞 在小鼠和人类 NAFLD 中，细胞毒性 CD8⁺ T 细胞在肝脏中蓄积，通过药理作用^[21]或遗传消融作用^[22]导致脂肪变性、IR 和炎症。当与自然杀手 T 细胞发生串扰时，细胞毒性 CD8⁺ T 细胞也显示出促进 NASH 的发展和向肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的转化过程。

2.3.5 B 细胞 B 细胞在肝脏中被激活并促进 NASH 的确切机制尚不完全清楚。

在患有 NAFLD 的小鼠模型中，B 细胞聚集在肝脏组织中，促进 TNF- α 和 IL-6 的表达，增加 T 细胞的激活^[23]。在急性肝损伤小鼠模型中，衔接蛋白髓样分化初级反应 88（myeloid differentiation factor 88, MYD88）的特定 B 细胞缺失导致单核细胞和 DC 浸润减少，通过 B 细胞促进肝纤维化的发生^[12]。

2.4 细胞间和器官间的串扰

细胞间和器官间的串扰对于 NASH 的肝损伤和炎症的发展是必需的。可溶性介质和循环细胞外囊泡（extracellular vesicle, EV）都与这种串扰有关。笔者回顾了脂肪-肝轴，肠-肝轴以及 EV 在 NASH 炎症串扰中的作用。

2.4.1 脂肪-肝轴 脂肪组织代谢功能障碍与人类肝脏炎症和纤维化密切相关，是 NASH 发展的主要驱动力^[24]。在肥胖期，脂肪组织无法扩张和储存多余的能量会导致脂肪分解增加，继而分泌 NEFA。脂肪组织的可扩展性降低而不是肥胖本身被认为是联系正能量平衡和代谢疾病的关键因素^[25]。脂肪组织来源的 NEFA 大量涌入是肝脏中 TG 形成和储存的重要底物来源^[26]，脂肪组织不仅是

NEFA 的主要来源，而且还是分泌具有系统调节作用的脂肪因子的内分泌器官。内脏脂肪细胞产生的瘦素和脂联素通过调节食物摄入、人体脂肪成分、胰岛素敏感性和炎症来影响 NAFLD 和代谢综合征的其他组成部分^[26]。此外，内脏脂肪组织巨噬细胞过度产生促炎细胞因子被认为是肥胖相关的脂肪组织炎症至关重要的因素。活化的脂肪组织巨噬细胞可分泌细胞因子和趋化因子，包括 TNF- α ，IL-1 β ，IL-6 和 CCL2，它们会引起局部 IR，导致脂质代谢失调，但也可以进入循环系统至全身性 IR^[27]。脂肪组织中的免疫活化可能是在肝脏炎症之前发生的，因为在患有 NASH 的小鼠模型中，脂肪组织中巨噬细胞增多，炎症基因的表达增加^[24]。

2.4.2 肠-肝轴 肠道与肝脏之间存在双向关系。肠道通过多种相互影响的中间物（如微生物群、胆汁酸、管腔产物、免疫介质和肠道激素）促进肝脏疾病的发生。肠通透性的破坏^[28]、细菌衍生的配体（如 LPS）和代谢产物（如胆汁酸和短链脂肪酸）是这种关联的推定介质^[29]。微生物来源的 PAMP（pathogen-associated molecular pattern）能够引起肝脏的免疫反应和炎症。最近，在人类队列研究中，产生高水平内源性酒精的细菌菌株（肺炎克雷伯菌）的存在与 NAFLD 相关^[30]。胆汁酸通过肠肝循环转运回肝脏，并作用于肝细胞上表达的核花呢素 X 受体（farnesoid X receptor, FXR），从而影响葡萄糖^[31]和脂质代谢^[32]。胆汁酸通过其抗菌作用还可以调节肠道菌群与慢性肝病之间的关系^[33]，并通过激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体（G protein coupled bile acid receptor1, GPBAR1）来改善葡萄糖代谢，从而降低胆汁酸的合成以及肝脂肪变性和 IR。因此，针对这些机制，使用 FXR 激动剂可能是治疗 NAFLD 的一种重要的策略^[34]。

2.4.3 细胞外囊泡 EV 在 NASH 中可作为细胞间通讯载体^[35]。人类 NASH 和动物 NASH 模型中循环 EV 的数量增加^[2]，脂毒性肝细胞通过不同的细胞信号途径释放微囊泡和外泌体。棕榈酸酯或 LPC 处理的肝细胞释放的 EV 时需要激活死亡受体 5 信号轴，从而导致 Caspase 介导的裂解和与 rho 相关的含卷曲螺旋的活化。NASH 中的 EV 包含多种具有生物活性的物质，参与 NASH 的形成过程，如趋化因子 CXCL10（CXC chemokine ligand-10）和 S1P 参与巨噬细胞的趋化性，肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL）激活巨噬细胞的促炎反应，富含泛酰巯基乙胺酶 Vanin-1 的 EV 靶向内皮细胞并激活了血管生成途径。全身注射高脂喂养小

鼠产生的 EV 导致循环中的髓样细胞增加和单核细胞衍生的巨噬细胞在肝脏中的蓄积。脂毒性 EV 可使单核细胞归巢入肝脏^[35]。因此, EV 可能在肝脏的局部微环境、循环和器官间串扰中发挥着重要作用。

3 小结

NAFLD 涉及到的健康问题引起了全球日益增多的关注, 它肥胖症、糖尿病、心血管疾病和肾脏疾病等在内的多种合并症之间的重要纽带^[36]。由于该疾病的相关发病机制还没有完全研究清楚, 临床上虽然可通过血清学和影像学进行辅助诊断, 但诊断的金标准仍然是有创的肝脏组织病理学检测, 目前缺乏无创的检测方法以及特效的药物治疗。所以, 阐明其发生和发展的分子机制, 将为改变 NAFLD 的诊断、预防和治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Ahmed I A, Mikail M A, Mustafa M R, et al. Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2019, 26(7):1519–1524.
- [2] Eiji K, S M A, Meng Y, et al. Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE1 α -dependent manner [J]. Journal of Lipid Research, 2016, 57(2):233–245.
- [3] Polyzos S A, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: The pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines [J]. Current Molecular Medicine, 2009, 9(3):299–314.
- [4] Naga C, Zobair Y, E L J, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the american association for the study of liver diseases, american college of gastroenterology, and the american gastroenterological association [J]. The American Journal of Gastroenterology, 2012, 107(6):811–826.
- [5] Orzi L A, Gariani K, Oldani G, et al. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2016, 14 (10): 1398–1411.
- [6] Eduardo V G, Ali Y G, Yadina M P, et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2016, 63 (6):1875–1887.
- [7] Naik A, Koir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis [J]. Genomics, 2013, 102(2):84–95.
- [8] Zhou F, Zhou J H, Wang W X, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and meta-analysis [J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1119–1133.
- [9] L D K, I S C, J S S, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2005, 115(5):1343–1351.
- [10] Haas J T, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Annual Review of Physiology, 2016, 78:181–205.
- [11] Ipsen D H, Lykkesfeldt J, Tveden-nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2018, 75(18):3313–3327.
- [12] Gopanandan P, Xavier R, Harmeet M. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: An overview [J]. Hepatology Communications, 2020, 4(4):478–492.
- [13] Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Gastroenterology, 2018, 155(2):282–302.
- [14] Tina R, Tom H, Annika W, et al. Elevated oxysterol levels in human and mouse livers reflect nonalcoholic steatohepatitis [J]. Journal of Lipid Research, 2019, 60 (7):1270–1283.
- [15] Friedman S L, Neuschwander-tetri B A, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. Nature Medicine, 2018, 24(7):908–922.
- [16] Ibrahim S H, Hirsova P, Gores G J. Non-alcoholic steatohepatitis pathogenesis: Sublethal hepatocyte injury as a driver of liver inflammation [J]. Gut, 2018, 67 (5): 963–972.
- [17] Annie carole T T, G L S, Virginia N, et al. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(48):40161–40172.
- [18] Wan H, Anantha M, Nikolaos D, et al. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance [J]. Diabetes, 2010, 59(2):347–357.
- [19] G P V, B S A, George M, et al. Liver dendritic cells are

- less immunogenic than spleen dendritic cells because of differences in subtype composition [J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md : 1950), 2004, 172 (2): 1009–1017.
- [20] Kremer M, Hines I N, Milton R J, et al. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell mediated hepatitis [J]. *Hepatology*, 2006, 44(1):216–227.
- [21] Jashdeep B, Michelle K, Samir S, et al. Hepatic natural killer t-cell and CD8+ T-cell signatures in mice with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology Communications*, 2017, 1(4):299–310.
- [22] Ghazarian M, Revelo X S, N HR M K, et al. Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome [J]. *Science Immunology*, 2017, 2 (10):7616.
- [23] Feng Z, Wei J W, Xia L, et al. Role of intrahepatic B cells in non-alcoholic fatty liver disease by secreting pro-inflammatory cytokines and regulating intrahepatic T cells [J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2016, 17(7):464–474.
- [24] Stanton M C, Chen S C, Jackson J V, et al. Inflammatory Signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice [J]. *Journal of Inflammation*, 2011, 16(8):8.
- [25] Virtue S, Vidal-puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective [J]. *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2009, 1801(3):338–349.
- [26] Stojavljevi S, Gomeri Pali M, Virovi Juki L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20 (48): 18070–18091.
- [27] Osborn O, Olefsky J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(suppl):363–374.
- [28] Luther J, Garber J J, Khalili H, et al. Hepatic injury in nonalcoholic steatohepatitis contributes to altered intestinal permeability [J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 1(2):222–232.
- [29] Schubert K, Damink S W M O, Bergen M, et al. Interactions between bile salts, gut microbiota, and hepatic innate immunity [J]. *Immunological Reviews*, 2017, 279 (1): 23–35.
- [30] Yuan J, Chen C, Cui J, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *klebsiella pneumoniae* [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(4):675–688.
- [31] Zhang Y, Lee F Y, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(4):1006–1011.
- [32] Mitsuhiro W, M H S, Li W, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2004, 113(10):1408–1418.
- [33] Parseus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor [J]. *Gut*, 2017, 66(3):429–437.
- [34] Nierop F S V, Scheltema M J, Eggink H M, et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017, 5 (3): 224–233.
- [35] Harmeet M. Emerging role of extracellular vesicles in liver diseases [J]. *American journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2019, 317(5):739–749.
- [36] C S R, Apurva L, D B J, et al. Hyperglycemia induces key genetic and phenotypic changes in human liver epithelial HepG2 cells which parallel the *Leprdb/J* mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *PloS One*, 2019, 14(12):0225604.