

综 述

非酒精性脂肪性肝炎的发病机制研究进展

王 慧 徐中菊

(上海市浦南医院中医科,上海,200125)

摘要 近年来,随着国内生活水平的提高,非酒精性脂肪性肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH)的发病率日益升高。NASH 本身可影响其他慢性肝病进展,并与代谢综合征的发病互为因果。由于目前其发病机制尚不明确,故缺乏有效防治措施。文章对国内外近 5 年来的主要文献进行整理,对 NASH 发病机制的认识及研究进展做一综述。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎;研究进展

Progress in Pathogenesis Mechanism of Non-alcoholic Steatohepatitis

Wang Hui, Xu Zhongju

(Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Punan Hospital, Shanghai 200125, China)

Abstract In recent years, with the improvement of living standards, the incidence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is increasing. NASH may affect the progression of others chronic liver disease. NASH and metabolic syndrome interact with each other. As the pathogenesis is still poorly understood, there is no effective prevention and control measures so far. In this paper, the main literature in China and abroad during the past five years was collected and understanding and the development research of NASH's pathogenesis were reviewed.

Key Words NASH; Progress study

中图分类号:R2-03;R512.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.075

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是全球最常见的肝脏疾病。随着国内生活水平的提高、生活习惯、饮食结构的改变,肥胖和糖尿病的发病率增加,NAFLD 的发病率呈上升趋势,其中 10%~20% 为 NASH。NASH 以肝脏脂肪浸润、炎性反应、肝细胞损害、坏死和纤维化为特征,有进展为肝纤维化、肝硬化、门静脉高压症、肝衰竭和肝细胞癌的风险,若不经治疗,10 年内可有 15%~25% 的 NASH 进展为肝硬化^[1-2]。但 NASH 的发病机制仍不十分清楚,对 NASH 病理生理学和分子生物学发病机制的深入研究将有利于临床诊断和治疗。近年来的研究发现免疫细胞在 NASH 发病中起重要作用,其中固有和适应性免疫系统均参与了 NASH 的发生、发展;基因多态性亦对 NASH 的易感性发生起到了一定的作用;氧化应激是 NASH 发生的重要环节;诸多分子共同参与、调节了 NASH 的发生发展。

1 基因表达

生长激素受体(GHR)中的 d3 等位基因降低了

NASH 发病的可能性;NASH 病例组中携带 G/G 基因型的患者更易发生肝细胞气球样变^[3]。COX-2 可能通过影响胰岛素信号传导参与 NASH 发病过程,通过干预 COX-2,可能为 NASH 治疗的新思路^[4]。肉毒碱棕榈酰转移酶 II (CPT II) 基因 F352C 多态性与 NASH 发生发展有显著相关性^[5]。血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)-A1166C 基因多态性与 NASH 的发生发展尚未显示相关^[6]。核转录因子过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 的高表达可能是机体的一种适应性反应,从而抑制促炎、促纤维生成因子 KLF6 的释放,当损伤因素持续存在,损伤与抗损伤动态平衡失调后 PPAR γ 合成减弱,而 KLF6 则明显增加,激活 HSC,共同参与 NASH 肝纤维化形成过程^[7]。随着炎症反应和纤维化加剧,NASH 大鼠的 ICAM-1 mRNA 表达逐渐增强,提示 ICAM-1 mRNA 的表达强弱与肝损伤程度有关^[8]。此外,不良的宫内环境可增加子代 NASH 的易感性,可能与宫内不良环境引起某些基因表达的改变,继而导致致能量代谢功能异常,如 IR 等的发生有关^[9]。

基金项目:上海市浦东新区名中医继承人培养建设项目(编号:PDZYXK-6-2014010);上海市浦东新区中医药事业发展专项资金(编号:PDYNZJ2014-14);上海市浦东新区传统型中医临床示范学科建设(编号:PDZYXK-3-2013005)

作者简介:王慧(1982.09—),女,本科,主治医师,研究方向:中西医结合肝病,E-mail:121304356@qq.com

通信作者:徐中菊(1971.05—),女,博士,副主任医师,研究方向:中医肝病,E-mail:xuzhongju531@163.com

2 氧化应激

钟岚^[10]等人发现游离脂肪酸(FFA)在 NASH 的发病机制中起着重要作用,FFA 的增加及其所引起的一系列 CYP II E1 高表达、Kupffer 细胞激活以及脂质过氧化损伤,共同导致 NASH 以及肝细胞坏死。NASH 大鼠肝脏硫化氢(H_2S)合成减少可能与肝细胞线粒体损伤有关, H_2S 在 NASH 发病机制中可能具有保护肝脏的作用^[11]。刘亮^[12]等人证实幼年高脂饮食可引起内脏脂肪聚集、肝细胞脂肪变性及肝功损伤。高脂饮食诱导肝损伤的机制可能与 ATF6 介导的内质网应激密切相关。蛋白激酶 C δ 亚型(PKC δ) 在 NASH 形成发展中发挥重要作用,使 PKC δ 基因沉默能够通过抑制内质网应激减轻肝细胞脂肪变性程度^[13]。肝组织炎症递质 ICAM-1 表达增多是 NASH 肝脏炎症反应发生发展的机制之一^[14]。叶青^[15]研究可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)在非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发生发展中的作用,发现 sICAM-1 可反映肝细胞损伤的严重程度。

3 脂联素及胰岛素抵抗

脂联素可能在非酒精性脂肪性肝病的疾病进展,特别是从单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎的发展过程中起一定作用。马红^[16]对 30 例做胃旁路减肥手术的重度肥胖患者进行肝穿刺活检,免疫组化法测定脂联素在肝脏的表达,证实脂联素在肝脏的表达强度与肝脏病理变化的炎症反应程度和纤维化程度呈负相关。另有研究证实,随着肝组织脂肪变及炎症反应的加重,其血清脂联素、脂联素水平逐渐降低^[17]。脂联素受体(AdipoR)在脂联素激活 AMPK、增加 PPAR α 配体活性、增加葡萄糖摄取和脂肪酸氧化时发挥介导作用^[18],NALP3 炎症体参与胰岛素抵抗的形成^[19]。NOX1 和 NOX4 参与胰岛素抵抗的形成^[20]。张宗胜发现脂联素基因 rs1501299、rs2241767、rs3774261 多态性与 NASH 发病易感性和自然病程相关^[21]。因此,对脂联素、AdipoR 及胰岛素抵抗的进一步研究有助于对 NASH 的机制和治疗有更好的认识。

4 内毒素

近年来研究证实,内毒素除直接诱导肝细胞凋亡、坏死外,还可活化多种肝脏间质细胞,产生、释放大炎症反应递质和细胞因子,造成肝脏严重的炎症反应,从而在 NASH 发病机制中发挥重要作用。NASH 患者存在肠道菌群失调、肠道通透性增高及肠源性内毒素血症,肠杆菌的过度生长与肠源性内

毒素血症及肠道通透性密切相关^[22]。血清内毒素水平与肝脏病理学评分及肝脏 TNF- α mRNA 的水平均呈正相关,内毒素可能通过降低肝脏清道夫受体 A 的水平加重肝脏损伤^[23],亦可通过影响 PPAR α mRNA 的表达对肝脏脂质代谢进行调节^[24],肝脏髓系细胞触发受体-1(TREM-1)通过与肠源性内毒素血症(IETM)的相互作用在 NASH 的发生与发展中起有重要作用^[25]。内毒素可能通过上调 TREM-1、下调 TREM-2 的表达,使 TREM-1/TREM-2 比例失调,在 NASH 的发展过程中起有重要作用^[26],IETM 可以诱发慢性低度炎症反应与胰岛素抵抗,并可以通过脂解作用引起脂质异地沉积,使肝细胞蓄积大量 TG、炎症反应并伴有纤维化;使胰岛 β 细胞发生 IR、炎症反应、胰岛素分泌减少和胰岛 β 细胞凋亡发生^[27]。为临床治疗 NASH 提供理论依据。

5 巨噬细胞

NASH 模型大鼠肝脏抵抗素定位于小叶内及汇管区炎细胞浸润区的巨噬细胞胞质中,参与 NASH 的炎症反应发病机制^[28]。NASH 患者肝组织中巨噬细胞表达较健康对照组明显增加,并与 NAS 评分呈正相关。NASH 患者肝组织中 CCR2 表达较健康对照组明显增加,并且主要表达在肝内巨噬细胞表面,因此 CCR2 可能通过肝内巨噬细胞参与 NASH 的发展^[29]。网膜脂肪及皮下脂肪中的巨噬细胞数量变化参与了 NASH 的发病过程^[30]。NASH 时,IgM 可通过调节巨噬细胞 PU-1 表达,发挥免疫调控作用,减轻肝内炎症反应^[31]。

6 其他细胞因子

NASH 以肝细胞脂肪变性为主的临床病理综合征,其发生、发展均与细胞因子及脂肪细胞因子密切相关。刘先进^[32]对 25 例 NASH 患者进行病理分析,其中 Lyn 酶阳性表达 25 例,染色强度卅以上占 92%,Lyn 阳性率与 NASH 的炎症反应程度呈正相关,故 Lyn 的异常表达与肝脏炎症反应程度显著相关。过量表达 apoA-I 可通过减少胆固醇、游离脂肪酸及三酰甘油在人肝细胞内的聚积^[33],从而减少小鼠肝脏中过量脂质的堆积,对 NASH 起到缓解作用^[34]。LPS 在 NASH 发展为肝纤维化过程中发挥着重要作用,其机制可能是 LPS 可激活脂肪组织中的脂肪细胞释放大促纤维化细胞因子(如 TNF- α),从而启动并促进肝脏纤维化的发生发展^[35]。窦艳等人证实 TLR4 在 NASH 疾病的发生发展中起了重要的作用,其在 NASH 中的作用很有可能是通过肝星状细胞的活化来完成的^[36]。

7 肠道菌群失调

有研究证实肠道和肝脏之间有着密切的解剖和功能关系,即所谓的“肠-肝轴”,肠道菌群可以通过“肠-肝轴”参与 NASH 的发生发展^[37]。研究证实 NASH 患者小肠细菌过度生长(SIBO)的患病率(77.78%)显著高于健康组(31.25%)^[38]。SIBO 所产生的 LPS、短链脂肪酸、乙醇、炎性反应诱导物质和内毒素等大量的有害物质可以诱发细菌移位和肝脏氧化应激,造成肝损伤和纤维化,导致 NASH 的发生^[39]。另有研究表明,与健康组相比,NASH 组患者中乳杆菌、双歧杆菌等厌氧菌减少,而肠球菌、肠杆菌等需氧菌显著增多^[40]。动物实验中也发现 PN 和长期 EN 会诱导肝脏炎性反应和脂肪变性,并且伴随血浆白细胞介素-6 和 TNF- α 的增加,这可能与 PN 改变了肠道菌群结构,特别是厚壁菌与拟杆菌的比例有关^[41]。越来越多的证据表明,肠道菌群改变和屏障功能缺陷与肝脏“二次打击”密切相关,是导致 NASH 的发生发展的重要因素。

8 肾素-血管紧张素系统(RAS)异常激活

RAS 不仅在血液循环系统中发挥重要作用,还参与了肝脏炎性反应和纤维化。Paizis 等证实,肝脏局部也存在 RAS^[42]。在 AngI 超表达的转基因小鼠中,增加脂肪酸的起始合成途径能够诱导肝脏发生脂肪变性^[43]。Ang II 导致肝脏发生脂肪变性可能是因其增强了 IR,使得肝内过量的 TG 沉积^[44]。在发生脂肪变性的肝细胞内,肾素水平升高且有单核细胞和中性粒细胞浸润^[45],这说明肝细胞内发生了炎性反应。随着病变的进展,炎性细胞和巨噬细胞将在肝细胞内不断增加,促进肝细胞内的氧化应激反应,从而使肝细胞出现脂肪变性、纤维化甚至凋亡。

9 miRNAs 的异常表达

miRNAs 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,可以通过抑制靶基因 mRNA 的翻译或降低靶基因 mRNA 的稳定性来调节基因的表达。miRNAs 在肝脏的生成、分化及代谢过程中发挥着重要的调控作用。张丙贵^[46]采用胆碱-蛋氨酸缺乏饮食 8 周建立非酒精性脂肪性肝纤维化动物模型,应用基因芯片技术检测小鼠肝组织中 miRNAs 表达谱的变化,结果发现模型组有 47 个差异表达的 miRNAs($P < 0.05$),其中 15 个变化在 2 倍之上。mmu-let-7i、mmu-mir-155、mmu-mir-199a-5p、hsa-mir-34a、mmu-mir-221、mmu-mir-200c、mmu-mir-297c、mmu-mir-713、mmu-mir-190b、mmu-mir-678 等 10 个 miRNAs 在模型组的肝脏组织中表

达明显上调;mmu-mir-122、mmu-mir-103、mmu-mir-146、mmu-mir-101a、mmu-mir-466j 等 5 个 miRNAs 在模型组的肝脏组织中表达明显下调,表明差异表达的 miRNAs 参与了 NASH 的发生发展。

10 讨论

NASH 是指肝脏兼具脂肪变性及炎性反应/纤维化的生化和组织学改变,而非酒精引起的肝病。它是隐源性肝硬化的重要病因。在肝细胞脂肪变性基础上进一步诱发炎性反应、变性坏死及肝纤维化的“二次打击”学说是目前关于 NASH 发病机制广为接受的理论。近年来的研究,除了广为接受的氧化应激反应得到了进一步的补充和证实,更多的研究开始从基因、分子层面对 NASH 的发病过程进行阐释,部分基因的多态性被证实与 NASH 的易感性相关,这解释了患病率的个体差异,并为 NASH 实验造模提供了新思路。其他诸如内毒素、脂联素及与巨噬细胞的研究,为进一步的研究提供了思路;肠道菌群失调、肾素-血管紧张素系统异常激活为临床治疗提供了新靶点。NASH 作为单纯性脂肪肝发展为脂肪性肝硬化的必经阶段,了解其发病机制,探讨具有多种生物学效应的细胞因子在 NASH 中的作用,对于弄清其发病机制的多样性有着深刻的意义。

参考文献

- [1] 郑昕,王亚平,张志银,等.基于“体质可调”理论治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究[J].世界中医药,2014,9(3):308-310.
- [2] 王金周.自拟消脂方治疗非酒精性脂肪性肝炎的 42 例临床观察[J].世界中医药,2013,8(7):752-754.
- [3] 杜井峰,杨丽,朱艳丽,等.GHR、COG 基因多态性与 NASH 发病关系的研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(11):1561-1562.
- [4] 周光德,李美蓉,赵景民.环氧化酶-2 在非酒精性脂肪性肝炎大鼠发病中的作用[J].中华消化病与影像杂志:电子版,2012,2(1):17-21.
- [5] 陈鸿,袁禧先,西原利治.CPT II 基因 F352C 多态性与非酒精性脂肪性肝炎易感性的研究[J].黑龙江医药科学,2011,34(1):6-7.
- [6] 梁衍锋,张东东,张晓波,等.AT1R 基因 A1166C 多态性与非酒精性脂肪性肝炎关系的研究[J].黑龙江医药科学,2010,33(6):12-13.
- [7] 王晓敏,文倩,陈东风.核因子 KLF6 与 PPAR γ 在大鼠非酒精性脂肪性肝炎中的动态变化[J].海南医学院学报,2012,18(4):452-456.
- [8] 张惠清,钟明康,张洁,等.非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝细胞损伤与细胞间黏附分子-1 表达的关系[J].上海交通大学学报:医学版,2009,29(5):517-520.
- [9] Cianfarani S, Agostoni C, Bedogni G, et al. Effect of intrauterine growth retardation on liver and long-term metabolic risk[J]. Int J Obes (Lond), 2012,36(10):1270-1277.
- [10] 钟岚,范建高,王国良,等.非酒精性脂肪性肝炎发病机制的实验研究[J].中华消化杂志,2001,21(8):484.

- [11] 武彦宁,蔡照华,孙海梅,等. 非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏内源性 H2S 合成减少[J]. 首都医科大学学报,2010,31(3):287-292.
- [12] 刘亮,肖延凤,尹春燕,等. 内质网应激在高脂饲料诱导幼年大鼠脂肪性肝损伤中的作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2015,36(6):724-729.
- [13] 赖妹婕,王军,王斌,等. 沉默 PKC δ 表达对 L02 肝细胞脂肪变性和内质网应激的影响[J]. 第三军医大学学报,2014,36(7):650-654.
- [14] 严红梅,刘林,孟培燕,等. 非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏细胞间黏附分子-1 蛋白表达及杞菊制剂对其影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):150-152.
- [15] 叶青,尹伟利,王凤梅,等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清 sI-CAM-1 水平变化及意义[J]. 山东医药,2014,54(10):54-56.
- [16] 马红,郭春花,杨香玖. 非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂联素的表达与病理改变的关系[J]. 中国老年学杂志,2014,34(16):4480-4482.
- [17] 朱超慧,陈东风,艾正琳,等. 血清内脏脂肪素、脂联素与非酒精性脂肪性肝病临床病理的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(7):735-748.
- [18] 钱晓武,范竹萍,邱德凯. 脂联素及受体与非酒精性脂肪性肝炎[J]. 国际消化病杂志,2006,26(3):157-160.
- [19] 方文莉,施敏,魏珏,等. NALP3 炎性体在小鼠非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用[J]. 肝脏,2012,17(5):315-318.
- [20] 施敏,王玉刚,王霆,等. NOX1 和 NOX4 在小鼠非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(23):5-8.
- [21] 张宗胜. 脂联素基因多态性与广东省普通人群非酒精性脂肪性肝病发病及自然病程相关性研究[D]. 广州:广州医学院,2012.
- [22] 杨林辉,蔡俊,刘国栋,等. 非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群失调与肠道通透性及血清内毒素的相关性研究[J]. 中国微生物学杂志,2012,24(9):801-804.
- [23] 卢伟娜. 肠源性内毒素血症对 NASH 大鼠的影响及其作用机制的探讨[D]. 石家庄:河北医科大学,2010.
- [24] 沈颖娟. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肠源性内毒素血症与 PPAR α 的关系的实验性研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2012.
- [25] 张丽霞,刘近春,武雯,等. 髓系细胞触发受体-1 在非酒精性脂肪性肝炎中的作用[J]. 中西医结合肝病杂志,2011,21(6):356-358.
- [26] 秦涛. TREM-1、TREM-2 在非酒精性脂肪性肝炎时肝组织表达的研究[D]. 太原:山西医科大学,2012.
- [27] 周鑫. 肠源性内毒素血症在 NAFLD、T2DM 发病中的作用及其分子机制的研究[D]. 太原:山西医科大学,2012.
- [28] 杨文慧,赵和平. 抵抗素 mRNA 在非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织中的表达与定位[J]. 实用肝脏病杂志,2008,11(4):225-228.
- [29] 王昭月,卞兆连,方一,等. CCR2 在非酒精性脂肪性肝炎中的表达及意义[J]. 肝脏,2015,20(5):376-380.
- [30] 邵小娟,张艳梅,魏艳玲,等. NASH 患者脂肪组织巨噬细胞计数的变化[J]. 实用肝脏病杂志,2013,16(6):502-504.
- [31] 黄珊珊,马雄. 非酒精性脂肪性肝炎患者肝内 IgM 的表达及其免疫调控作用[J]. 肝脏,2013,18(4):216-233.
- [32] 刘先进,李民,张玲燕,等. Lyn 酶在非酒精性脂肪性肝炎组织 Kupffer 细胞中的表达及意义[J]. 江苏医药,2014,40(21):2608-2610,封2.
- [33] 覃岭,王宇童. 过表达 apoA-I 对 BEL-7402 细胞内脂质堆积的影响[J]. 首都医科大学学报,2012,33(2):198-204.
- [34] 刘伟,马东林,刘文艺,等. 过表达 apoA-I 对小鼠非酒精性脂肪性肝炎作用的研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2013,22(2):109-114.
- [35] 刘欣,韩德五,郭建红,等. 内毒素在 NASH 发展为肝纤维化中的作用[J]. 山西医科大学学报,2010,41(6):488-491.
- [36] 窦艳,邱鹏,陈江伟. TLR4 在非酒精性脂肪性肝炎的表达及意义[J]. 中国实验诊断学,2013,17(7):1243-1245.
- [37] Compare D, Coccoli P, Rocco A, et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(6):471-476.
- [38] Ahmed Abu Shanab, Paul Scully, Orla Crosbie, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(5):1524-1534.
- [39] Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2010, 14(4):591-604.
- [40] 杨林辉,蔡俊,陈东风. 非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群的变化及意义[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(2):124-126.
- [41] Stoll B, Puiman PJ, Cui L, et al. Continuous parenteral and enteral nutrition induces metabolic dysfunction in neonatal pigs. JPEN J Parenter Enteral Nutr[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(5):538-550.
- [42] Paizis G, Cooper ME, Schembri JM, et al. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver[J]. Gastroenterology, 2002, 123(5):1667-1676.
- [43] Wei Y, Clark SE, Thyfault JP, et al. Oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction contributes to angiotensin II-induced nonalcoholic fatty liver disease in transgenic Ren2 rats[J]. Am J Pathol, 2009, 174(4):1329-1337.
- [44] Rong X, Li Y, Ebihara K, et al. Angiotensin II type 1 receptor-independent beneficial effects of telmisartan on dietary-induced obesity, insulin resistance and fatty liver in mice[J]. Diabetologia, 2010, 53(8):1727-1731.
- [45] Kuwashiro S, Terai S, Oishi T, et al. Telmisartan improves nonalcoholic steatohepatitis in medaka (*Oryzias latipes*) by reducing macrophage infiltration and fat accumulation[J]. Cell Tissue Res, 2011, 344(1):125-134.
- [46] 张丙贵. 非酒精性脂肪性肝纤维化小鼠肝组织中异常表达 miRNAs 的鉴定及功能研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2014.