

非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展

黄颖秋

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 主任医师, 教授, 研究生导师, 主要从事胃肠动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究。

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科. huangyingqiu_bx@126.com
电话: 0414-2215137

收稿日期: 2009-09-24 修回日期: 2009-10-20

接受日期: 2009-11-02 在线出版日期: 2009-11-08

Recent advances in understanding the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group) Co., Ltd, the Fifth Clinical College of China Medical University, Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Professor Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group) Co., Ltd, the Fifth Clinical College of China Medical University, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2009-09-24 Revised: 2009-10-20

Accepted: 2009-11-02 Published online: 2009-11-08

Abstract

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a pathological condition characterized by macrovesicular steatosis, necroinflammation, loss of hepatocytes and fibrosis. NASH is often associated with type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipoproteinemia and obesity. Recent studies emphasize the role of insulin resistance, oxidative stress and subsequent lipid peroxidation, proinflammatory cytokines, adipokines and mitochondrial dysfunction in the development and progression of NASH. In this article, we will review the role of insulin resistance, oxidative stress and subsequent lipid peroxidation, mitochondrial dysfunction, proinflammatory cytokines, adipokines such as resistin, leptin, adiponectin and PPAR- α , apoptosis, NF kappa B, SREBP-1c, endotoxaemia, and iron overload in the pathogenesis of NASH. The pathogenesis of NASH is thought to be related mainly with

insulin resistance and oxidative stress and subsequent lipid peroxidation. Adipocytokines also play an important role in the pathogenesis of NASH through complex and interactive paracrine and endocrine mechanisms. Understanding of the mechanisms responsible for the pathogenesis of NASH has important implications for the treatment of NASH.

Key Words: Nonalcoholic steatohepatitis; Pathogenesis; Advance

Huang YQ. Recent advances in understanding the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(31): 3181-3188

摘要

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是以肝细胞丧失、脂肪变性、气球样变、炎性坏死及纤维化形成特征的病理状态。NASH常见于2型糖尿病、高血压、高脂血症及肥胖患者。新近的一些研究着重于胰岛素抵抗、氧应激及脂质过氧化损伤、促炎症细胞因子、脂肪细胞因子以及线粒体功能障碍在NASH发生发展中的作用。本文系统阐述了胰岛素抵抗、氧应激及脂质过氧化损伤、炎症细胞因子、抵抗素、瘦素、脂联素、PPAR- α 等脂肪因子、细胞凋亡、NF- κ B、SREBP-1c、肠源性内毒素血症以及铁超载等在NASH发病机制中的作用。NASH的致病机制主要与胰岛素抵抗、氧应激及脂质过氧化损伤有关,而脂肪细胞因子通过其内分泌和旁分泌间的复杂相互作用也在NASH的发病机制中起重要作用。这些发病机制的最新进展为NASH的针对性治疗提供了新的思路。

关键词: 非酒精性脂肪性肝炎; 发病机制; 进展

黄颖秋. 非酒精性脂肪性肝炎发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(31): 3181-3188

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3181.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,

背景资料

随着生活水平的提高和膳食习惯的改变,以及糖尿病、高脂血症、肥胖和代谢综合征等发病率的增加,NASH的发病率也呈逐年上升趋势。他已成为肝硬化甚至肝癌的致病因素之一,因此,对NASH的发病机制研究已越来越受到人们的重视。除胰岛素抵抗、氧应激和脂质过氧化损伤等主要发病机制外,抵抗素、瘦素、脂联素等脂肪细胞因子在NASH发病机制中的作用已成为新的研究热点。

同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院 消化内科

研究前沿
SREBP-1c、PPAR- α 、NF- κ B、铁超载及肠源性内毒素血症等因素在NASH发病机制中的作用已成为新的研究方向。

NASH)是与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢疾病,作为单纯性脂肪肝发展为肝纤维化的一段病理阶段,常见于肥胖、2型糖尿病、高脂血症等代谢综合征患者^[1-2]。近年来,随着人们生活水平的提高、膳食结构的改变以及药物的滥用等因素影响,NASH的发病率呈逐年上升趋势。而且随着肥胖症儿童的增多,NASH的患病年龄也呈现低龄化趋势^[2]。NASH的持续存在已成为肝硬化甚至肝癌的重要因素之一^[3]。15%-20%的NASH患者在10-20年内可进展为肝硬化^[2,4]。NASH的发病机制尚未十分明确,遗传易感性与多元代谢紊乱的相互作用可能是其主要的发病因素^[1]。目前,对其发病机制的研究已成为新的研究热点,应引起足够重视。

1 NASH的概念

NASH是以无过量饮酒史(或酒精摄入量<20 g/d)以及肝细胞脂肪变性、气球样变、弥散性肝小叶轻度炎症和/或肝中央静脉、肝窦周围胶原沉积等为病理特征的慢性肝脏炎性疾病^[5-6]。

2 NASH的发病机制

2.1 氧应激和脂质过氧化损伤 氧应激是过氧化物和抗氧化物之间的一种动态失衡状态,是指来自于分子氧的游离基或反应性氧化物及其代谢产物等作用增大或自身抗氧化剂(肝细胞内的还原型谷胱甘肽等)作用下降而产生的一种生理平衡失调^[1,5,7]。反应性氧化物(reactive oxygen species, ROS)是氧化还原产生含有氧化学性质异常活跃的一类物质,包括自由基和H₂O₂^[5]。氧应激在脂肪沉积的肝组织中显著增强,ROS与NASH的病变程度密切相关。ROS与生物膜的磷脂、酶及膜受体(Fas、TNF- α 受体家族)相关的多价不饱和脂肪酸(USFA)以及核酸等物质发生脂质过氧化反应,诱导TNF- α 释放,促进自由基和过氧化氢增加,致使细胞膜的流动性和通透性异常,引起肝细胞破裂、凋亡。此外,ROS通过活化中性粒细胞,引发肝小叶内炎症细胞浸润及纤维化^[5-7]。当肝脏摄取游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)过多或在线粒体内氧化磷酸化和 β 氧化受抑制时,不仅FFA转化成甘油三酯(triglyceride, TG)明显增多,CYP2E1、CYP4A等脂质过氧化的催化酶的活性也显著增强,在其诱导下,FFA的过氧化物酶体 β 氧化和微粒体 ω 氧化即发挥重要作用。这两种氧化反应能产生H₂O₂、 ω 羟基代谢物及超氧化物等大量的代谢产物。由此

生成的过多ROS可活化核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B),从而促进中性粒细胞趋化和Kupffer细胞分泌大量TNF- α ,最终引发肝细胞的炎症反应及纤维化的形成^[1,5-7]。脂质过氧化产物增多可改变线粒体DNA,抑制呼吸链的电子传递,进一步损伤线粒体,并与ROS相互作用形成恶性循环。此外,ROS和过多的脂质过氧化物可消耗细胞内的抗氧化系统,导致抗氧化物质缺乏,进一步加重此恶性循环。NASH患者体内的脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟壬烯醇等含量显著增高^[8],MDA可使蛋白质交联,形成Mallory小体而诱发自身免疫反应。4-羟壬烯醇能直接趋化中性粒细胞引发炎症反应。此外,MDA与4-羟壬烯醇可诱发Apo-B水解,使TG通过极低密度脂蛋白输出肝脏减少,且阻碍蛋白质与核苷酸合成,减少还原型谷胱甘肽、增加TNF- α 引发肝细胞坏死及纤维化^[8]。

2.2 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR) IR是指胰岛素的靶器官和组织对胰岛素生物学效应的反应性降低或消失而产生的一种临床病理状态,即正常浓度的胰岛素不能发挥其正常的生物学效应,因而常表现为高胰岛素血症,其发生机制主要涉及受体前、受体及受体后水平的缺陷。胰岛素信号传递受阻或减弱是导致IR的主要原因^[9]。其中,磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)通路是肝脏胰岛素信号传导中的主要通路。胰岛素刺激PI-3K减少常导致IR^[9]。胰岛素首先与细胞表面的胰岛素受体(insulin receptor, InSR)结合并激活其 β -亚基的酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK),PTK再磷酸化胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRSs)蛋白中特定酪氨酸残基,磷酸化的IRSs能与含SH2结构域的信号分子结合,从而活化细胞信号转导中起关键作用的多个分子,激活PI3-K AS/RAF/MAPK途径,再作用于下游靶分子,以调节细胞的代谢、生长、分化^[10]。肝细胞内脂质特别是TG蓄积是NASH形成和进展的基础^[4]。IR致肝细胞内TG蓄积被认为是NASH的重要致病因素^[11]。IR主要通过促进脂肪分解和高胰岛素血症这2种途径导致脂肪在肝细胞内的蓄积。其一,胰岛素是促进合成代谢和调节血糖稳定的主要激素,能有效抑制脂肪分解,降低血液中FFA浓度,IR可导致外周脂肪分解增加和血液中FFA增多,肝细胞对脂肪酸的摄入增加致使

线粒体氧化超负荷,加重肝细胞内FFA的蓄积。而FFA本身又具有细胞毒性,可诱导CYP2E1活化,促使微粒体氧应激,在微粒体内的脂肪酸被氧化成二羟基脂肪酸,降解生成短链酰基CoA和酰基CoA而增加肝细胞对“二次打击”的易感性^[12]。此外,过多的FFA还可以在InSR或受体后水平发生作用,从而促进基础状态的胰岛细胞生长及分泌胰岛素^[8],致使IR进一步加重。这可能是IR参与NASH的发病因素之一。其二,高胰岛素血症致使糖降解加速而使脂肪酸合成过多,并可使极低密度脂蛋白合成不足或分泌减少而致TG蓄积于肝细胞内^[12]。

2.3 FFA FFA是中性脂肪的分解产物。FFA增多与IR之间有很强的相关性,是导致IR的重要原因^[13-14]。肥胖者及NASH患者肝组织及血清内FFA含量均显著增多。长期大量的高脂饮食使FFA摄入增多、IR使中性脂肪分解释放FFA增多、肝细胞线粒体脂肪酸 β 氧化减少均使得肝脏和血清中FFA增多^[13,15]。FFA具有较强的细胞毒性,可导致肝细胞线粒体肿胀通透性增强、肝细胞变性、坏死及中性粒细胞浸润^[15-16],还可致溶酶体功能障碍^[17]。研究显示,FFA刺激HepG2细胞致胞质内脂质大量沉积,同时依赖于TNF- α 的组织蛋白酶B也在胞质内广泛分布^[17],提示FFA可导致溶酶体通透性增强和细胞凋亡率增加。FFA可通过脂质过氧化损伤而间接破坏肝细胞,通过活化蛋白激酶C- ω ,引起c-jun氨基末端激酶-1与IRS-1和IRS-2结合,改变细胞增殖信号而致细胞凋亡^[12]。FFA可促进肝星状细胞增殖而加重肝纤维化^[5]。此外,在IR时,USFA还可通过活化Kupffer细胞内的NF- κ B致使Kupffer细胞分泌大量TNF- α 而引发FFA增多^[5,13,18],由此使肝细胞的损伤形成恶性循环。

2.4 线粒体功能障碍 线粒体是肝细胞内最敏感的细胞器之一,内含具氧化作用的呼吸链酶体系、氧化磷酸化酶体系及脂肪酸氧化酶体系等,是生理状态下脂肪酸氧化代谢的主要场所^[13,19]。NASH患者的线粒体结构及功能异常。NASH患者体内脂肪酸的显著增多使线粒体内的氧化磷酸化作用代偿性增加,引发负反馈生成过多的乙酰-CoA,经三羧酸循环产生大量的NADH和FADH₂^[14,19],再通过呼吸链酶体系的氧化作用释放出大量ROS。而生成的ROS又反过来攻击线粒体,不仅使线粒体的超微结构毁损、DNA数量减少,而且使由其DNA编码参与

ATP合成的复合体I、III、IV、V的活性显著降低,从而导致线粒体内呼吸链功能障碍,ATP合成能力下降^[19]。此外,ROS不仅使线粒体DNA变化,还能与线粒体蛋白质发生反应,减少呼吸链蛋白质表达,影响呼吸链的功能,产生更多的ROS,从而诱发更多的脂质过氧化损伤,导致Kupffer细胞内更多的TNF- α 分泌^[20]。动物实验发现,TNF- α 还可通过特异性抗体破坏线粒体并阻碍其功能^[21],由此反复形成恶性循环。细胞因子(cytokine, CK)和ROS在线粒体的功能障碍中起重要作用。研究显示,通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR- α)诱发的解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)-2作用,FFA能促进电子传递链跨膜泵出线粒体的质子不经ATP合成途径而跨膜扩散回漏到线粒体基质内,由此而形成呼吸链驱动的质子泵出和回漏的无效循环通路^[22],这可能是线粒体功能障碍的又一机制。

2.5 细胞因子(CK) CK是由多种细胞分泌的能调节细胞生长分化、介导机体免疫功能、参与炎症反应的一类小分子多肽。CK在NASH的发展进程中起重要作用^[3]。参与NASH的CK很多,包括TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-15、IL-18等。其中,TNF- α 的致病作用尤为显著,他不仅参与炎症反应,还是脂肪细胞因子,在脂肪代谢中起重要作用^[3,23-24]。TNF- α 对脂蛋白脂酶有较强的抑制作用,大量的TNF- α 可减少外周脂肪组织分解,并促进肝细胞合成TG^[3,23]。TNF- α 通过诱导肝细胞的UCP-2基因表达,而抑制线粒体内的ATP合成,促进肝细胞的坏死^[22],并通过抑制PI3-K活性、降低葡萄糖转运子(glucose transporter, GLUT)4的基因表达而诱发IR^[24]。TNF- α 还可通过下调PPAR- α 、脂联素、IRS-1等损害胰岛素敏感性^[24]。此外,TNF- α 诱生的IL-6也可加重IR^[3]。肥胖或肝脏脂肪过多沉积时,肝脏的Kupffer细胞也能分泌大量的TNF- α ,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可增加TNF- α 对肝细胞损伤的敏感性^[25],LPS还可诱导H₂O₂大量产生,并激活对氧应激敏感的NF- κ B,后者可上调Kupffer细胞中CK的基因表达,从而加重肝损伤^[21]。LPS又是Kupffer细胞的激活因子,会不断促使其分泌更多的CK,导致肝损伤的恶性循环。IL-6不仅参与炎症,还是脂肪细胞因子,在能量代谢平衡中起重要调节作用^[24]。NASH患者血浆及肝组织中IL-6 mRNA呈高度表达^[26]。IL-6能显著抑制胰岛素依赖的

相关报道

Polyzos *et al*对胰岛素抵抗和脂肪细胞因子在NASH发病机制中的最新进展进行了综述,着重阐述了脂肪细胞因子通过其内分泌和旁分泌的复杂作用对胰岛素分泌的影响,为认识NASH的发病机制提供了新的线索。

创新盘点

本文对NASH发病机制中胰岛素抵抗、氧应激和脂质过氧化损伤等研究进展进行了综述,对细胞因子、细胞凋亡、脂肪因子、NF- κ B、SREBP-1c、肠源性内毒素血症以及铁超载等因素在NASH中的作用也进行了阐述,希望为NASH发生机制的探索提供依据。

AKT激活,还能抑制IRS-1、GLUT4和PI3-K的表达,从而影响胰岛素受体后信号转导,引发IR^[24]。IL-6基因启动子区的基因变异和基因多态性也可导致IR^[27]。有研究发现,NASH患者IL-6基因启动子-572位点的C等位基因频率显著增高^[27]。NASH患者IL-8水平显著增高,且与肝损伤的严重程度密切相关^[28]。IL-8通过对中性粒细胞的活化和趋化作用导致肝细胞的炎症反应。肝细胞内的脂肪沉积可以刺激IL-8的产生,加重NASH的发展^[24,29]。IL-15可阻止NK细胞和特殊的T细胞凋亡,导致体内大量的NK细胞和CD8(+)T细胞蓄积,而IL-12、IL-18可调节NK细胞分化,致使NK细胞亚群增加,从而生成大量的干扰素(interferon, IFN)^[30]。IFN可增强TNF- α 活性而加重LPS对肝细胞损伤。此外,CK还可激活T细胞介导的免疫反应,而引发肝细胞的炎性改变^[3]。

2.6 细胞凋亡 细胞凋亡是一个由基因决定的细胞主动而有序的死亡方式。肝细胞凋亡与NASH直接相关,且凋亡程度与NASH的严重性有密切关系,NASH患者存在大量肝细胞凋亡现象^[13,31]。研究发现,NASH患者肝细胞线粒体的嵴和类晶体缺失,线粒体的结构破坏及功能异常,而对照组则无此现象^[12],说明NASH存在病理条件下的细胞凋亡。肝细胞主要通过膜死亡受体Fas途径和线粒体途径完成凋亡过程^[32]。Fas在NASH患者的肝细胞内过度表达,他可以传导凋亡信号并通过caspase-8裂解Bid致线粒体损伤。Fas受体与Fas配体结合后即启动凋亡信号转导机制。Fas受体的胞质内含有一个“死亡域”序列,与Fas配体结合后诱导caspase-8前体生成死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC),引起细胞凋亡^[33]。NASH患者存在线粒体功能障碍,致使ROS增多,后者能诱导线粒体膜通透性改变,降低线粒体跨膜电位,促进细胞色素C释放至胞质内^[19]。细胞色素C释放至胞质的另一个机制是DNA断裂后p53的激活,从而引发Bcl-2家族中的Bax进入线粒体,使线粒体外膜形成小孔,而促进细胞色素C的释放^[33-34]。此外,Bcl-2家族中的另一成员Bid也介导了线粒体细胞色素C胞质内的释放^[34-35],作为caspase-8作用的底物,Bid转化成tBid后可破坏线粒体膜,使细胞色素C释放至胞质。细胞色素C与凋亡蛋白活化因子-1、dATP及caspase-9前体结合成凋亡小体^[32,35],DISC通过线粒体及凋亡小体后其死亡诱导信号明显加强,而导致肝细胞凋亡^[32]。胰岛素

和其他一些相关增长因素能阻止细胞凋亡并且通过PI-3K/AKT机制加速细胞增殖,说明PI-3K的激活从机能上可能阻止了细胞死亡信号,并且进一步可以改善NASH^[36]。

2.7 PPAR- α PPAR- α 是由配体激活的核转录因子,在转录水平通过3条氧化代谢途径对脂肪酸进行调节。

其转录激活依赖于与相应配体结合后的活化。PPAR- α 通过对脂肪酸氧化基因表达的调控,在肝脏的脂肪细胞分化、脂质储存、转运及脂肪酸氧化中起重要作用^[37]。PPAR- α 不仅能诱导线粒体、过氧化物酶体及微粒体氧化酶体的产生,还能促使参与脂肪重新合成及与糖异生相关的酶的生成,从而加速肝脏脂肪酸的氧化,减少肝脏脂肪酸的含量^[37-38]。PPAR- α 的转录受TNF- α 负反馈调节,NASH血清TNF- α 含量显著增高,PPAR- α 的表达明显受抑^[39]。此外,PPAR- α 还可通过NF- κ B、信号转导子、转录激活子、活化蛋白-1和非分泌型磷脂酶A2等途径发挥负向转录调节作用^[37-38]。PPAR- α 还能调节c-myc、c-jun等生长调控基因的表达,对肝细胞分化及肝癌的发生起重要作用。PPAR- α 缺乏不仅加重TG在肝脏的沉积,还可引起脂质和碳水化合物代谢紊乱。PPAR- α 表达减少可导致与脂质代谢相关的酶基因转录水平降低,致使脂肪酸在肝脏氧化减少,加速脂质在肝脏沉积,从而促发NASH的发生发展^[37]。

2.8 抵抗素 抵抗素(resistin)是由脂肪组织分泌,属于富含半胱氨酸的分泌型抵抗素样蛋白质分子家族中的一员,可通过IRS-1/Akt1途径在肥胖和IR之间建立联系,通过降低GLUT4的转运功能,影响糖的摄取^[24,40]。NASH患者血清抵抗素水平较单纯性脂肪肝患者升高,且抵抗素水平与NASH的严重程度呈正相关^[24]。研究显示,NASH患者抵抗素基因启动子-420G等位基因的出现频率远高于正常对照组^[41]。NASH患者中,与其他基因型相比,GG基因型携带者的抵抗素血清含量更高,更易发生糖耐量异常,肝纤维化程度也更重,说明,抵抗素基因启动子-420G等位基因在NASH的发病机制中可能起作用^[41]。

2.9 CYP 细胞色素P450(CYP)是肝细胞微粒体复合功能氧化酶系,是一组结构和功能相关的基因编码的同工酶,CYP2E1和CYP4A是其中2个亚酶。微粒体内脂肪酸的 ω 氧化是依赖CYP2E1和CYP4A来完成的。在正常肝组织中,微粒体的

ω 氧化在脂肪酸氧化代谢中所占比例很小,但在NASH患者的肝组织中,微粒体的脂肪酸 ω 氧化却显著增强^[12,42]. FFA增多和IR是促进CYP产生的机制^[3,12], PPAR- α 依赖性的CYP4A过度表达也参与此机制^[43]. CYP2E1和CYP4A作为促氧化物可产生大量的ROS,并激活Kupffer细胞释放大量的TNF- α . 过多的ROS加重NASH患者肝组织的炎症变化, TNF- α 通过抑制PPAR- α 表达,引发与脂质代谢相关的蛋白质和酶基因的转录水平下降^[43],而促进NASH进一步发展.

2.10 瘦素 瘦素是脂肪组织分泌的一种激素,通过血液循环分布到全身各种组织,与其受体ob-R结合,经由Janus家族酪氨酸激酶/信号传导与转录激活因子JAK/STAT3途径产生生物学效应^[24]. 瘦素通过抑制食欲,减少能量摄入,增加能量释放,抑制脂肪细胞的合成,而使体质量减轻. 此外,瘦素还能控制非脂细胞内TG含量,避免非脂细胞脂毒性的发生. 瘦素缺乏以及瘦素受体基因的敲除可导致NASH的形成^[43]. 瘦素可通过其信号转导,抑制胰岛素原的mRNA表达而减少胰岛素分泌,还可通过使胰岛B细胞超极化而抑制胰岛素分泌,从而形成一个脂肪组织和胰岛B细胞之间的双向反馈调节环^[24,44]. 在病理状态下,当ob-R的敏感性降低,出现瘦素抵抗,使双向反馈调节失效,导致高胰岛素血症,从而加速糖降解,合成过多脂肪酸,并可使极低密度脂蛋白合成不足而促进TG在肝细胞内的沉积^[24]. 此外,瘦素可通过激活IL-8和TNF- α ,诱发T细胞介导的肝毒性,导致肝细胞的炎症反应,并可选择性促进IL-6、IL-12及TNF- α 分泌,加重炎症反应,促进NASH的发生和肝纤维化的形成^[45].

2.11 脂联素 脂联素是肝脏脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽,在调节脂肪代谢、参与炎症反应等过程中发挥生物学效应^[24]. 此外,他还有胰岛素增敏、抗高血糖和拮抗TNF- α 作用^[24]. 与其他脂肪因子不同,随着脂肪容量增大,脂联素的分泌反而减少. 伴有IR的肥胖患者其血清脂联素水平显著下降,脂肪组织中的脂联素基因也呈低表达,而血清抵抗素含量则显著升高,这将有助于预测NASH的发生^[46]. 研究发现,肥胖者血清脂联素含量显著降低^[46-47]. 脂联素通过使乙酰-CoA羧化酶(ACC)、脂肪酸合成酶(FAS)失活及活化PPAR- α 对TNF- α 产生抑制作用,此作用可被抵抗素拮抗^[24,46,48]. NASH患者血清脂联素水平降低,并与NASH病变程度密切相关^[24,49]. 但也有研

究发现, NASH患者肝组织内脂联素mRNA呈过度表达,而IL-6 mRNA则呈低表达^[50],其机制尚不清楚.

2.12 固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein -1c, SREBP-1c) SREBP-1c是肝细胞脂质稳态的转录调节物,可直接激活多个参与胆固醇、脂肪酸、TG及磷脂的合成和摄取,以及辅助因子NADPH等基因的表达,从而调控胆固醇及脂肪酸等脂类的代谢过程. SREBP-1c的表达受IRS-1/PI3-K调控,胰岛素可持续刺激SREBP-1c表达. IRS-2缺乏导致的SREBP-1c过度表达,可能与IRS-1/PI3-K信号代偿性上调有关^[51]. SREBP-1c被胰岛素、肝脏受体(LXR)- α 、内源性大麻素受体CB1激活后能促进ACC和FAS表达^[52]. 大麻素能激活肝细胞大麻素受体,使SREBP-1c过度表达,导致肝细胞的大量脂肪沉积^[53]. 脂肪肝及NASH患者SREBP-1c的表达显著升高,并随脂肪肝病程度的加重而增加, SREBP-1c的过表达与肝细胞的脂质沉积密切相关,可能在NASH的发生发展中起致病作用^[47]. 食用富含USFA的食物能有效抑制TG在肝细胞的沉积,从而减轻脂肪肝和NASH的程度,这可能与上调脂肪酸 β -氧化、脂酰辅酶A氧化酶和中链酰基辅酶A脱氢酶的基因表达,下调SREBP-1c的基因表达,从而改善IR等机制有关^[54].

2.13 NF- κ B NF- κ B是一种重要的核转录因子,可被多种刺激因素激活,由p50和p65多肽亚基组成同源及异源二聚体,并易位至细胞核,与相应的靶基因结合,启动基因转录^[3,5]. NF- κ B可调控TNF- α 等多种细胞因子表达,在NASH的形成中起病理生理学作用^[5,7]. 氧应激等因素可激活NF- κ B,使其进入细胞核,与DNA分子特定基因启动子区域上的NF- κ B结合位点结合,启动基因转录,介导肝细胞的炎症及免疫反应^[55]. 研究证实, NASH的病损程度与NF- κ B的过度表达密切相关^[55].

2.14 肠源性内毒素血症 肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)是指血液中内毒素源于肠道的菌群代谢,而非革兰氏阴性细菌感染所致. NASH广泛存在IETM. 内毒素可使肠黏膜屏障的完整性破坏,导致肠黏膜通透性增强,内毒素吸收增多,从而促使Kupffer细胞释放更多的TNF- α ,进一步加重NASH^[56]. LPS是内毒素的主要致病成分,他能导致严重的肝损伤^[57]. 内毒素不仅直接损伤肝细胞致代谢功能紊乱,更重

应用要点
本文系统阐述了多种致病因素在NASH发病机制中的研究进展,为NASH的预防和针对性治疗开拓了新的思路.

名词解释

固醇调节元件结合蛋白(SREBPs): 是一类固定于内质网和核被膜上的膜连接蛋白。现已确认的SREBPs有3种, 分别是SREBP-1a, SREBP-1c及SREBP-2。肝脏和组织能量代谢平衡主要靠SREBP-1c进行调节。

要的是其与内毒素结合蛋白结合后, 通过CD14和信号受体, 激活Kupffer细胞释放大量的TNF- α , 还可通过活化NF- κ B及CCAAT增强子结合蛋白等转录因子, 而促进TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8等细胞因子的增加, 导致NASH产生^[58]。

2.15 铁超载 NASH患者存在血清铁水平升高和铁超载现象, 轻度铁超载会使肝脏纤维化危险性增加^[59]。铁与十六烷酸(PA)结合后毒性作用显著增加, PA通过转铁蛋白受体依赖的机制使铁易位到细胞, 并使已易位的铁进入线粒体内, 导致线粒体功能障碍、细胞凋亡和染色体突变。细胞内的铁超载导致ROS过度产生和脂质过氧化。PA使铁易位是因为Fe/PA介导的细胞外的氧应激及随后的膜渗透增高导致的膜损伤^[60]。

2.16 遗传因素和免疫反应 家族性肥胖及代谢综合征患者的NASH发病率显著增高, NASH和隐匿性肝硬化有家族性发病的现象, 均提示遗传易感因素在NASH的发病中可能起一定作用^[7,12,61]。脂质过氧化损伤释放的MDA和HNE通过共价键与蛋白质交联, 参与形成Mallory小体, 后者作为一种抗原引发免疫反应^[8,62], 从而导致NASH发生。

3 结论

NASH的发病机制非常复杂, 且未完全阐明。在“初次打击”诱发脂肪肝的前提下, 以氧应激和脂质过氧化损伤为轴心的“二次打击”在NASH的发生发展中起重要作用。氧应激产生的过多ROS为脂肪肝的发病基础, 而线粒体是ROS的主要攻击目标。FFA增多、TNF- α 大量释放、肝细胞CYP2E1过度表达以及IR等诸多因素通过氧应激和脂质过氧化损伤导致脂肪肝发生炎症反应及纤维化形成, 从而诱发及加重NASH。除上述机制外, NASH还受遗传易感性、环境、免疫反应等因素的影响。随着研究的进一步深入, 细胞凋亡、细胞因子、抵抗素、瘦素、脂联素、SREBP-1c、NF- κ B、PPAR- α 及铁超载等因素在NASH发病机制中的作用逐渐引起了人们的重视。因此, 该领域的研究空间十分广阔。重视NASH的发病机制研究对于NASH的预防和针对性治疗具有十分的重要意义。

4 参考文献

- Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13: 9-19
- Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 320-327
- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic

fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314

- Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 396-406
- Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1023-1130
- Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-465
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S17-S29
- Chiarotto E, Castello L, Leonarduzzi G, Biasi And F, Poli G. Role of 4-hydroxy-2,3-nonenal in the pathogenesis of fibrosis. *Biofactors* 2005; 24: 229-236
- Morino S, Kondo T, Sasaki K, Adachi H, Suico MA, Sekimoto E, Matsuda T, Shuto T, Araki E, Kai H. Mild electrical stimulation with heat shock ameliorates insulin resistance via enhanced insulin signaling. *PLoS One* 2008; 3: e4068
- 谢平, 宋惠萍. 胰岛素信号蛋白与胰岛素抵抗. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2001; 21: 48-50
- Deivanayagam S, Mohammed BS, Vitola BE, Naguib GH, Keshen TH, Kirk EP, Klein S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 257-262
- Macías-Rodríguez RU, Torre A. [Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview] *Rev Invest Clin* 2009; 61: 161-172
- de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112
- Fan JG, Farrell GC. VAT fat is bad for the liver, SAT fat is not! *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 829-832
- Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360-369
- Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370-379
- Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, Burgart LJ, Gores GJ. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40: 185-194
- Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S20-S27
- Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, Viña J, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 22-35
- Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, Kitamura N, Toda K, Kaneko T, Horie Y, Han JY, Kato S, Shimoda M, Oike Y, Tomizawa M, Makino S, Ohkura T, Saito H, Kumagai N, Nagata H, Ishii H, Hibi T. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006; 55: 415-424
- García-Ruiz I, Rodríguez-Juan C, Díaz-Sanjuan T, del Hoyo P, Colina F, Muñoz-Yagüe T, Solís-Herruzo JA. Uric acid and anti-TNF antibody

- improve mitochondrial dysfunction in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 44: 581-591
- 22 Serviddio G, Bellanti F, Tamborra R, Rollo T, Capitanio N, Romano AD, Sastre J, Vendemiale G, Altomare E. Uncoupling protein-2 (UCP2) induces mitochondrial proton leak and increases susceptibility of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) liver to ischaemia-reperfusion injury. *Gut* 2008; 57: 957-965
- 23 Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1036-1042
- 24 Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 831670
- 25 Diehl AM. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G1-G5
- 26 Dogru T, Ercin CN, Erdem G, Sonmez A, Tapan S, Tasci I. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3217-3218
- 27 马瑞宏, 黄颖秋. 白介素6基因启动子-572C/G多态性与非酒精性脂肪性肝炎的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 635-639
- 28 Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ataseven H, Ilhan N, Ozercan IH, Seckin D, Sahin K. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1549-1553
- 29 Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Gobejishvili L, Hill D, Cave M, Hote P, McClain CJ. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology* 2007; 46: 823-830
- 30 Lauwerys BR, Garot N, Renauld JC, Houssiau FA. Cytokine production and killer activity of NK/T-NK cells derived with IL-2, IL-15, or the combination of IL-12 and IL-18. *J Immunol* 2000; 165: 1847-1853
- 31 Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437-443
- 32 Jaeschke H, Bajt ML. Regulation of apoptotic signaling pathways in hepatocytes in vivo. *Hepatology* 2003; 37: 942-945
- 33 Ayed-Boussema I, Bouaziz C, Rjiba K, Valenti K, Laporte F, Bacha H, Hassen W. The mycotoxin Zearalenone induces apoptosis in human hepatocytes (HepG2) via p53-dependent mitochondrial signaling pathway. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1671-1680
- 34 Yang X, Chan C. Repression of PKR mediates palmitate-induced apoptosis in HepG2 cells through regulation of Bcl-2. *Cell Res* 2009; 19: 469-486
- 35 Ramalho RM, Cortez-Pinto H, Castro RE, Solá S, Costa A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Apoptosis and Bcl-2 expression in the livers of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 21-29
- 36 Pagliassotti MJ, Wei Y, Wang D. Insulin protects liver cells from saturated fatty acid-induced apoptosis via inhibition of c-Jun NH2 terminal kinase activity. *Endocrinology* 2007; 148: 3338-3345
- 37 Kallwitz ER, McLachlan A, Cotler SJ. Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 22-28
- 38 Tanaka T, Masuzaki H, Nakao K. [Role of PPARs in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease] *Nippon Rinsho* 2005; 63: 700-706
- 39 Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, Ferretti G, Bachetti T, Marziani M, De Minicis S, Nobili L, Salzano R, Omenetti A, Pacetti D, Sigmund S, Benedetti A, Casini A. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol* 2006; 169: 846-860
- 40 Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Tibolla G, Grigore L, Raselli S, Vettoretti S, Baragetti I, Noto D, Cefalu AB, Buccianti G, Averna M, Catapano AL. Effect of the -420C/G variant of the resistin gene promoter on metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction. *J Intern Med* 2007; 262: 104-112
- 41 马瑞宏, 黄颖秋, 西元利治. 抵抗素基因启动子-420C/G多态性与日本高知地区非酒精性脂肪性肝炎的相关性. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3204-3209
- 42 Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 9887-9894
- 43 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41
- 44 Yalniz M, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Ustundag B, Ilhan F, Poyrazoglu OK, Erensoy A. Serum adipokine and ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 34295
- 45 Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2629-2640
- 46 Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, Elariny H, Collantes R, Afendy A, Ong JP, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obes Surg* 2006; 16: 1118-1125
- 47 Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res* 2005; 46: 1369-1379
- 48 Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-969
- 49 Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Mancini E, Marchetti G, Bonotti A, Baldi S, Solito B, Giannetti M, Pinchera A, Santini F, Ferrannini E. Pattern of expression of adiponectin receptors in human liver and its relation to nonalcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2009; 19: 467-474
- 50 Uribe M, Zamora-Valdés D, Moreno-Portillo M, Bermejo-Martínez L, Pichardo-Bahena R, Baptista-González HA, Ponciano-Rodríguez G, Uribe MH, Medina-Santillán R, Méndez-Sánchez N. Hepatic expression of ghrelin and adiponectin and their

同行评价
本文能准确反映我国非酒精性脂肪肝病研究领域的先进水平, 具有较好的科学性、创新性与可读性。

- receptors in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; 7: 67-71
- 51 Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Fukamizu A, Yamada N. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 351-357
- 52 Tsukamoto H, She H, Hazra S, Cheng J, Wang J. Fat paradox of steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 1: S104-S107
- 53 Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertáler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-1305
- 54 Murase T, Aoki M, Tokimitsu I. Supplementation with alpha-linolenic acid-rich diacylglycerol suppresses fatty liver formation accompanied by an up-regulation of beta-oxidation in Zucker fatty rats. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1733: 224-231
- 55 Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708-1717
- 56 Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, Frantzides C, Harrell L, Kwasny MM, Keshavarzian A. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 1026-1033
- 57 Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, Cayón A, Mayorga M, Estebanez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007; 17: 1374-1380
- 58 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350
- 59 Cojocariu C, Trifan A, Stanciu C. [Involvement and role of iron in nonalcoholic steatohepatitis] *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008; 112: 308-312
- 60 Yao D, Shi W, Gou Y, Zhou X, Yee Aw T, Zhou Y, Liu Z. Fatty acid-mediated intracellular iron translocation: a synergistic mechanism of oxidative injury. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 1385-1398
- 61 Struben VM, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9-13
- 62 Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-752

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology*(WJG)的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, WJG的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-11-08)