

脂肪性肝病患者炎症、免疫改变及治疗的研究现状及展望

曲宝戈

曲宝戈, 山东省泰山医院消化内科 山东省泰安市 271000

曲宝戈, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠及酒精性肝病的临床研究。

作者贡献分布: 本文由曲宝戈独立完成。

通讯作者: 曲宝戈, 主任医师, 271000, 山东省泰安市天外村街3号, 山东省泰山医院消化内科. qubaoge@sina.com
电话: 0536-239929

收稿日期: 2016-03-14

修回日期: 2016-04-06

接受日期: 2016-04-14

在线出版日期: 2016-07-08

Inflammatory and immune changes and treatment in patients with fatty liver disease

Bao-Ge Qu

Bao-Ge Qu, Department of Gastroenterology, Taishan Hospital of Shandong Province, Taian 271000, Shandong Province, China

Correspondence to: Bao-Ge Qu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Taishan Hospital of Shandong Province, 3 Tianwaicun Street, Taian 271000, Shandong Province, China. qubaoge@sina.com

Received: 2016-03-14

Revised: 2016-04-06

Accepted: 2016-04-14

Published online: 2016-07-08

Abstract

Fatty liver disease (FLD) is a common chronic inflammatory and immune disease. Current

research suggests that it is associated with a variety of clinical metabolic diseases, however, its etiology is very complex, and its exact mechanism is not fully clear. Enormous studies have found that inflammation and immunity play roles in the pathogenesis of FLD, via mechanisms involving inflammatory mediators or inflammatory factors, neutrophil infiltration, inflammasomes, peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), gut microbes-related inflammation, immune cells, Toll-like receptors (TLRs) and its downstream signal transduction pathways, gut microbe-related immune response, immunocytes, oxidative stress, other new markers of immune response and so on. In order to provide a reliable basis for accurate diagnosis and treatment of FLD, studies on the prevention, early diagnosis and prospective intervention of FLD should be strengthened. In addition, according to different pathogenesis, corresponding measures should be taken to reduce the risk of FLD and its related diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver disease; Inflammation; Immunity; Treatment

Qu BG. Inflammatory and immune changes and treatment in patients with fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(19): 2931-2942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2931.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2931>

■背景资料

脂肪性肝病是一种代谢相关性疾病, 与心脑血管疾病、2型糖尿病和肿瘤等发病密切相关。随着我国人民生活水平的不断提高, 脂肪性肝病发病率越来越高, 因此, 脂肪性肝病已经成为一类严重危害人类健康的疾病。因此引起临床工作者的高度重视, 对其发病机制尤其是炎症和免疫在脂肪性肝病中作用进行较深入研究, 对脂肪性肝病相关性疾病的预防和干预具有非常重要意义。

■同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

■ 研究前沿

脂肪性肝病是由多种原因引起的一类疾病, 脂肪性肝病时炎症和免疫相关的因素如炎症介质或炎症因子、肠道微生物引起的炎症反应、肝脏炎症性体、氧化物酶体增殖物激活受体、免疫细胞、Toll样受体及其下游信号转导通路上的分子、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他新的免疫反应标志物等已经成为研究的热点, 但目前临床上尚缺乏对脂肪性肝病有效地治疗手段, 因而针对上述机制的治疗措施有可能成为新的治疗靶点。

摘要

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是一种常见的慢性炎症和免疫性疾病。目前研究认为其与多种临床代谢性疾病相关, 但其病因较为复杂, 确切作用机制尚不完全清楚。研究发现, 炎症和免疫在FLD发病中起一定作用, 其机制涉及炎症介质或炎症因子、中性粒细胞浸润和炎症性体、氧化物酶体增殖物激活受体、肠道微生物引起的炎症反应、免疫细胞、Toll样受体及其下游信号转导通路上的分子改变、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他新的免疫反应标志物等, 因此临床应该高度重视, 应加强对FLD预防、早期诊断和前瞻性干预治疗的相关研究, 以便为FLD精确诊断和治疗提供可靠的依据, 同时应针对不同的发病原因采取适当的措施, 加以预防和处理, 从而降低FLD及其相关性疾病发病的风险。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂肪性肝病; 炎症; 免疫; 治疗

核心提示: 脂肪性肝病是一种常见的慢性炎症和免疫性疾病。目前研究认为其发病与炎症和免疫密切相关。本文复习国内外文献对炎症介质或炎症因子、肠道微生物引起的炎症反应、肝脏炎症性体、氧化物酶体增殖物激活受体、免疫细胞、Toll样受体及其下游信号转导通路上的分子、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他新的免疫反应标志物等在脂肪性肝病中作用进行综述。

曲宝戈. 脂肪性肝病患者炎症、免疫改变及治疗的研究现状及瞻望. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2931-2942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2931.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i19.2931>

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)^[1]是由多种原因引起肝脏的脂肪代谢功能发生障碍, 脂类物质的平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多的一种病理变化。近年来随着我国人民生活水平的提高, FLD, 特别是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)的发病率呈现逐年上升的趋势, 已经成为危害我国人类健康的最常见的原因之

一, 并引起国内外学者的高度重视。大量研究证实, NAFLD是慢性肝病最常见的原因^[2], NAFLD发病率^[3]高达15%-45%, 他包括一系列具有广泛病理学改变的肝脏脂肪过度积累的疾病谱^[2,4], 包括单纯性脂肪变性、非酒精性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝衰竭和肝癌。另一研究^[5]认为, NAFLD与心血管代谢性疾病和肾脏功能失调危险性增加有关。除了先前已存在的纤维化外, NAFLD患者发生肝纤维化的最主要预测指标是NASH的出现。NASH与脂肪变性之间的主要区别是不论肝脏是否存在纤维化的脂肪变性(膨胀、麦洛利氏小体)和炎症细胞浸润^[3,6]。迄今为止, 关于FLD的病因尚未完全弄清。目前较公认的由脂肪变性发展到脂肪性肝炎的主要发病机制为“二次打击”学说^[7,8]。即“第一次打击”主要是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)增加了肝脏游离脂肪酸的暴露, 引起肝细胞内脂质沉积; “第二次打击”主要是氧化应激和脂质过氧化及多种炎症因子的释放。最近研究^[9]则认为, 炎症和免疫反应亦参与脂肪变性, 肝炎和肝纤维化。越来越多的证据证实炎症^[10]和免疫通路^[10,11](包括固有免疫^[10-13]和适应性免疫系统^[10,11]以及细胞及体液免疫^[14])在NAFLD发病中起着及其重要的作用。另外, 在NAFLD形成过程中发生在肝内外的固有免疫反应不仅能够造成IR, 而且可引起终末器官损伤^[15]。因此, IR、氧化应激、炎症和固有免疫系统的激活可以通过引起肝脏脂肪变性和炎症促进NAFLD的发展^[16]。另有研究报道炎症信号通路的激活^[17]和肝脏固有免疫^[18]是NASH发生和发展的主要原因。而炎症信号通路的激活是酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)发病的主要机制^[17]。而肝脏固有免疫已被认为是引起酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)的主要原因^[18]。乙醛加合物(acetaldehyde adducts)引起的免疫反应可能部分参与ALD患者的炎症发生的病理过程中^[19]。另有研究^[20]证实, AFLD具有与NAFLD相似的发病机制, 同样ASH和NASH一样也具有脂肪肝和炎症的特征^[21]。通常认为脂肪变性可以触发炎症反应, 反之, 炎症反应亦可以早于脂肪变性出现^[22], 并且可以加重脂肪变性^[21]。而适应性免疫应答可能是促进脂肪性肝炎肝脏炎症加重的重要因素^[18]。由此看来, 炎症和免疫等在FLD发病

过程中起着非常重要的作用, 值得临床关注. 作者结合国内外文献综述如下.

1 FLD与炎症的关系

1.1 FLD与炎症介质或炎症因子的关系 新近研究^[23]认为固有免疫释放的某些炎症介质和趋化因子失衡能促进肝脏细胞脂肪变性. 而肝内外来源的炎症介质是慢性肝病包括NAFLD发生和加重的决定性因素^[9]. 大量研究资料证实炎症细胞因子与FLD的发生密切相关. 肝细胞内脂质的积累及脂滴的形成可激活枯否细胞(kupffer cells, KCs), 使其释放促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6和IL-1 β ^[24]. NAFLD患者KCs产生的细胞因子如TNF- α , 在调节肝脏相邻的实质和非实质细胞的表型和功能中发挥重要作用^[25]. 随着氧化应激的产生和发展, KCs和巨噬细胞的活化、细胞因子和趋化因子的产生在NAFLD的进展中发挥着核心作用^[26]. TNF- α 、IL-6是一类作用广泛的促炎症细胞因子, 主要来源于巨噬细胞、脂肪细胞或内皮细胞, 越来越多的研究表明NAFLD发生时血清TNF- α 、IL-6表达增加, 提示NAFLD患者可能由于存在的肥胖和脂肪堆积而增加TNF- α 、IL-6分泌并通过多种途径使机体炎性反应和免疫应答反应发生改变, 从而参与IR, 在NAFLD的发生和发展中起着重要作用. 有研究^[27]证实, 在所有NAFLD患者中TNF- α 明显升高, 在NAFLD从单纯脂肪变性到肝纤维化的进展过程中, TNF- α 含量显著增加, 而IL-10含量明显降低^[23]. 因此, NAFLD患者肝内存在明显TNF- α 和IL-10水平失衡, 于是作者提出不用做肝活组织检查, 通过测定TNF- α 和IL-10含量即可诊断NAFLD的新见解. 另外, KCs分泌产生的TNF- α 可以加速NASH的进程, 导致肝脏纤维化^[28]. 然而在ALD模型中, 肝脏星状细胞和KCs上Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)的激活可通过分泌IL-10抑制TLR4介导的信号通路, 进而减轻肝脏炎症^[29]. 另外, IL-10具有抗脂肪变性的作用^[21], 其机制可归咎于炎症相关的肝脏IL-6/信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)激活水平升高, 及随后下调肝脏脂肪生成基因, 同时上调肝脏脂肪酸氧化相关的基因. NAFLD患者存在炎症反

应, 其血清TNF- α 、IL-6水平升高与肥胖及以高胰岛素血症为主的IR密切相关^[30]. 另一方面, TNF- α 可促进其他细胞因子的肝内合成, 增强中性粒细胞趋化, 引起严重的炎症反应, 从而导致肝细胞脂肪变性及坏死^[31]. 另外, NAFLD患者血清血管内皮生长因子水平明显升高, 其水平与IL-6、超敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞(white blood cell, WBC)等均呈正相关^[32]. IL-17具有加速FLD发展的作用. IL-17可促进肝细胞IL-6的产生并加重肝细胞脂肪变性^[33]. 在NAFLD患者血清中炎症因子IL-18、IL-1 β 均明显升高, 推测IL-18、IL-1 β 参与的慢性炎症反应可能是NAFLD的病因之一^[34]. 而IL-1 β 可通过促进胰岛 β 细胞的一氧化氮生成和细胞凋亡而引起 β 细胞选择性的破坏, 诱导IR^[34,35]. IL-18是T细胞介导肝损伤的必须媒介, 由于IL-18在分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的同时产生大量的TNF- α 、IL-6等细胞因子, 从而加剧免疫功能和代谢紊乱, 在肝损伤中起着重要作用^[31]. NAFLD患者血清IFN- γ 含量显著升高而IL-4含量显著降低^[36]. 部分炎症因子在NAFLD向NASH转化中也起着重要作用, 其中肝脏KCs产生的TNF- α 在NASH的发病中发挥重要作用, 是引起肝脏损伤的一种重要介质. NASH患者KCs分泌的IL-6水平明显高于单纯性脂肪肝^[37]. 但另一研究^[27]却发现, IL-6升高仅见于NASH患者. 另外, NASH患者血清IL-1RA水平明显升高, 血清IL-1RA可作为评价NASH及其严重程度的独立预测因子^[38]. 目前研究^[7]认为固有免疫系统激活、炎症因子和其他介质的释放增加在ALD发展中起重要作用. 但本文作者研究^[39]发现, 中重度酒精肝患者TNF- α 和热休克70 kDa蛋白(heat shock 70 kDa protein, HSP70)明显降低, 证实随着ALD严重程度的加重循环中炎症标志物浓度有降低的趋势, 因此ALD患者炎症因子改变的临床意义有待于进一步探讨. 脂肪细胞因子(adipocytokines)包括脂联素、内脏脂肪素和瘦素等在脂肪组织内稳态和疾病, 尤其是肥胖及其相关性疾病中起一定的作用. 其中脂联素是最丰富的唯一由脂肪细胞产生的循环脂肪细胞因子, 有抗炎性、抗糖尿病和抗肿瘤特征. 当NAFLD患者脂联素缺乏时肝脏易发生脂肪性变和炎症^[40]. 内脏脂肪素是由内脏脂肪组织分泌和表达的一种新

■创新盘点

系统评述脂肪性肝病与炎症和免疫有关因素之间的关系, 尤其是概括性提出了针对不同原因的炎症和免疫等在脂肪性肝病中的不同作用提出了可采取的处理措施, 并指出目前研究中存在的不足, 提出了今后应该加以重点研究的方向.

应用要点

通过对于炎症和免疫在脂肪性肝病发病中作用的深入了解,必将为脂肪性肝病早期预防、精确诊断和治疗提供帮助,从而降低脂肪性肝病及其相关性疾病发病的风险。

的主要脂肪细胞因子,具有参与固有免疫和炎症等多种重要功能。研究^[27]发现,NAFLD患者脂肪变性程度与内脏脂肪组织的内脏脂肪素水平明显降低有关。NAFLD患者脂联素水平的降低与肝细胞脂肪含量有明显的相关性^[41]。脂联素可能参与NAFLD病程进展,特别是在单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎的发展过程中起一定作用^[42]。瘦素(leptin)是由脂肪细胞之外的许多细胞产生的,具有调整免疫和T细胞功能^[43]以及促炎效应^[40,44],在NAFLD的发生和发展中起重要作用^[44]。由此可见,炎症介质、炎症因子和脂肪细胞因子是FLD发生和进展的重要原因,值得临床高度关注。

1.2 FLD与中性粒细胞浸润和炎性体的关系 新近研究^[45]发现,ASH的特点是一种具有肝脏损害并伴有中性粒细胞浸润的肝病。脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)能够驱动酒精相关的炎症反应,诱导嗜中性粒细胞聚集,从而促进ALD的发生。另外,肝脏炎性体也参与了肝脏炎症反应,并在NASH进展中起一定作用。肝内脂质尤其是饱和脂肪酸沉积可引起炎性体相关基因的高表达,从而促进肝脏局部炎症反应的加重;多不饱和脂肪酸可降低炎性体相关基因表达^[38]。而NLRP3炎性体活化能够激发暴露于酒精的KCs衍生的IL-1 β 、恒定自然杀伤T细胞(invariant nature killer T cell, iNKT)征募和激活,从而促进肝脏炎症和中性粒细胞浸润,诱导ALD的发生^[46]。但亦有研究^[47]得出相反结果,即炎性体激活能控制炎症因子(如对细菌性病原体应答的IL-1 β)的分泌。因此,FLD与炎性体的关系尚无一致的结论,有待于进一步研究。

1.3 FLD与氧化物酶体增殖物激活受体的关系 研究已经证明氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是调节脂质代谢基因表达、能量平衡和炎症反应的转录因子,在饮食诱导的肥胖中PPARs水平发生变化^[48]。脂质、代谢性疾病和固有免疫之间的联系涉及PPARs,脂肪酸和他的衍生物可激活PPARs并产生许多膜受体信号,从而形成细胞和核之间的脂质信号网^[49]。PPAR- α 激动剂除了降低脂肪生成外,还可通过增加线粒体 β -氧化减轻肝脏脂肪变性^[48]。胃肠道PPAR- γ 是一个内源性固有免疫、炎症和细胞增殖的调节器^[50]。不同水平的PPAR- γ 激活具有不同的作用。全部的PPAR- γ 激活能够

通过刺激肝脏脂肪生成产生有害作用。而部分PPAR- γ 激活却可以通过增加脂联素表达和降低IR而发挥有益作用^[48]。其中PPAR- γ 2在肝细胞的糖和脂质代谢中具有非常重要的作用,认为PPAR- γ 2与代谢失调性疾病如肥胖、糖尿病和脂肪肝的发生有关^[50]。但PPAR- γ 配体可能有助于改善NASH患者的状况^[51]。另外,14-3-3 β 能够增加NAFLD肝脏脂肪形成,提示14-3-3 β 和 γ 是新奇的PAR γ 2调节器,参与肝脏脂质代谢^[50]。

1.4 FLD与肠道微生物引起炎症反应的关系 肠道微生物及其代谢产物亦可促进肝脏炎症发生。免疫系统细胞被激活并招募到肝脏,由此造成肝脏损伤和应激是FLD过程中炎症反应的重要依据。肠道微生物来源的细菌成分刺激表达在KCs、胆管上皮细胞、肝细胞、肝星状细胞、内皮细胞和DCs,并通过识别特定病原体相关的分子模式上的TLR配体,诱发TLR信号促发炎症^[47]。另外,细菌代谢产物(即脂多糖,细菌DNA)和内源性物质(即高机动组蛋白B1,自由脂肪酸)可激活肝脏TLRs,进而促进ASH、NASH和肝纤维化的发生^[52]。新近研究发现肠道菌群改变,尤其是小肠细菌过度生长引起的内毒素血症,可导致全身炎症反应,从而诱发NAFLD。此外,肠道菌群亦有主动增加和维持体质量和脂肪沉积,间接引起轻度炎症的作用,从而增加心血管疾病发生的危险性^[53]。由此可见,肠道菌群及其代谢产物触发的炎症反应参与人类FLD的发生。

2 FLD与免疫的关系

2.1 脂肪性肝病与免疫细胞的关系 大量研究证实,作为天然免疫系统重要组成部分的免疫细胞^[54,55]如巨噬细胞、KCs、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)定居于肝脏。其中的获得性免疫细胞(T细胞和B细胞)和天然免疫细胞(KCs、NKT细胞和NK细胞)均有可能参与FLD的发生和发展。

2.1.1 FLD与获得性免疫细胞(T细胞和B细胞)的关系: 已知肝脏中的淋巴细胞和巨噬细胞是肝脏损伤和修复的调节器^[9]。研究^[56]发现,脂肪肝时出现的氧化应激可诱导调节性T细胞的凋亡,从而减少肝内调节性T细胞的数量,进而导致机体对炎症应答的抑制作用不足。动物实验发

现^[15]T细胞和NK细胞参与果糖诱导的NAFLD的发生。NASH患者调节性T细胞的数量明显增加^[57]。Th17细胞是新近发现的一群以分泌IL-17A为特征的CD4⁺T细胞亚群,具有促进免疫反应的效应^[44]。一方面,他是具有促进炎症反应的辅助T细胞1(helper T cell 1, Th1),初始T细胞在IL-6和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的作用下可以生成CD4⁺IL-17⁺T细胞^[26]。另一方面,IL-17的信号通路主要是由KCs和星状细胞介导,KCs上的IL-17A受体(IL-17A receptor, IL-17RA)在肝脏纤维化中发挥着重要的作用^[58]。另外,T淋巴细胞亦参与脂肪性肝炎和缺血/再灌注损伤的发生,尤其是CD4⁺T细胞,在这些疾病发生中起着重要的作用^[59]。另外,CD8细胞降低也在NAFLD发展过程中起重要作用。动物实验证实,抗原肽转运蛋白1缺陷鼠的CD8细胞数量减少可能在肝脏炎症启动和增强中发挥重要作用^[60]。但在NAFLD小鼠进行的研究发现,小鼠肝内B淋巴细胞比例明显升高,认为B细胞可能通过分泌IL-6、TNF- α 和IgG参与NAFLD的发生^[61]。目前的研究似乎支持T细胞和B细胞参与FLD的发生,但尚难做出明确的结论,有待于进一步研究。

2.1.2 FLD与天然免疫细胞(KCs、NKT细胞和NK细胞)的关系: KCs、肝脏星状细胞和NK是固有免疫反应的关键成分,这些细胞数量减少和能力受损能够导致免疫耐受失败,从而导致持续炎症反应发生^[47]。目前研究认为,肝脏巨噬细胞和KCs介导的炎症反应在NAFLD发展中起重要作用。肝脏巨噬细胞可以与其他免疫细胞产生相互作用,如巨噬细胞通过分泌CXCL16来募集NKT细胞,NKT细胞反过来激活KCs的促炎信号通路^[18]。另外,高脂饮食能够引起肝脏KCs数量增加,同时脂质能够激活KCs,从而促进肝脏发生炎症反应,继而诱导机体产生炎症反应^[13]。在NAFLD发病过程中肝脏KCs及NK细胞均可通过类似的免疫调节直接发挥免疫效应^[62]。在NAFLD中KCs主要作用是通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)识别TLR4干扰c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路KCs的炎症和氧化应激在NAFLD发生发展中具有重要作用^[23]。另外,高脂饮食可促进肝脏NKT细胞过度激活和细胞死亡,导致NAFLD发展过程中肝脏NKT细胞进一步缺

失^[13]。而KCs上的TLR4激活能够增加ALD和NAFLD/NASH发生肝细胞癌的机会^[63,64]。NK细胞是人类细胞免疫系统的又一个重要组成部分,起到连接固有免疫和获得性免疫的作用。大量人体和动物研究证实,肝脏含有丰富的NK细胞,他们参与肝损伤和肝纤维化发生和发展,在FLD的发生和发展中起一定的作用。NK细胞可能具有抗肝纤维化的作用,其水平和活性降低可能增加NASH患者肝硬化发生的风险^[65]。但相反研究^[66]发现NASH患者中NK细胞的活性增强,因此NK细胞在NASH中的确切机制不清,有待于进一步研究。NKT细胞为肝脏内存在的含量较多的一类先天免疫细胞,易被脂质抗原所激活。研究证实,肝脏NKT细胞数量上调可以改善高脂饮食诱导的肝细胞脂肪变性^[25]。但在NAFLD实验模型研究中发现,NKT细胞呈现过度激活和死亡,从而进一步导致肝NKT细胞缺陷^[13],因而支持NAFLD患者外周血NKT细胞比例下降是NAFLD发病增加的危险因素^[18]的见解。但另一研究^[67]证实NKT细胞数量与NAFLD严重程度呈负相关。相反的观点则认为,中度至重度脂肪变性患者肝脏和血液中NKT细胞的数量明显增加;在NAFLD从炎症向纤维化进展过程中,NKT细胞数量反而升高^[68],因此,NKT细胞的确在NAFLD发病中发挥作用。但其确切机制尚不清楚,有待于进一步研究加以证实。此外,iNKT细胞也参与脂质代谢和炎症反应的调控。研究^[69]认为过量摄入脂肪饮食可激活iNKT细胞,导致许多组织中出现炎症环境失衡。与之相反,iNKT细胞缺陷可降低组织炎症水平,从而对肥胖诱导的IR和肝脏脂肪变性产生保护作用。由此可见,天然免疫细胞数量及活性的改变与FLD炎症反应的发生有关。

2.1.3 FLD与树突状细胞的关系: 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是近年来得到临床科研人员广泛关注的一类免疫细胞,他作为抗原递呈细胞在肝脏炎症的发生发展过程中起到了重要作用。而肝脏DCs是一种异源群体的肝抗原递呈细胞,在慢性炎症环境下,DCs转换成免疫反应强力诱导剂。研究^[2]证明,免疫原性的DCs与肝脏脂质储存参与NAFLD发生发展;DCs能够限制NASH固有免疫效应细胞CD8⁺T细胞扩增和TLR表达及细胞因子产生。而在NASH恢复期DCs的消除和减少能够延迟肝脏炎症反应

■名词解释

炎性体: 新近发现的一类位于胞内的多蛋白复合体,通过活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(Caspase1)来间接调控白介素-1 β 与白介素-18的成熟和分泌的蛋白复合体,参与人体的炎症和免疫反应。他除了作为机体固有免疫及应激系统的重要防御成分外,还与多种疾病如动脉粥样硬化、糖尿病、淀粉样变性、肝肾疾病、遗传代谢病及其他自身免疫性疾病的发生和发展有关。

同行评价

本文综合了近年来国内外相关文献, 将新近研究成果撰写成文, 其中包括了一些最新文献, 对临床及基础研究人员有一定参考价值。

和纤维组织增生的发生^[25], 证明DCs可能具有干预NASH的作用。

2.2 FLD与TLRs及其下游信号转导通路上的分子之间的关系 TLRs可表达于各种免疫细胞(巨噬细胞、DCs、B细胞等)以及一些非免疫细胞(成纤维细胞、表皮细胞和脂肪细胞等)。固有免疫涉及膜结合的TLRs和细胞质局部核苷结合的低聚域(cytoplasm-localized nucleotide binding oligomer-ization domain, NOD)样受体(NLR)^[28]。其中TLRs在固有免疫炎症调节中起主要作用, 即使在损伤和创伤愈合等无菌状态下, TLRs也起重要作用^[70]。另外研究^[71]发现, 在无组织学异常的肥胖患者中也可发生轻度炎症反应, 并且能够对TLR通路激活因子产生应答。众所周知病原体相关分子模式和危险相关分子模式激活一系列引起炎症反应的模式识别受体^[10]。其中TLRs通过识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)可发现病原体的存在^[52]。所有TLRs最终通过激活转录因子NF- κ B和激活蛋白因子1, 完成I型IFN及炎症细胞因子的转录^[6]。肝脏是一个TLRs高度表达的器官。肝细胞可表达TLR2^[6,14,71,72]、TLR4^[14,73]及TLR9^[6,71]。其中KCs及肝星状细胞上均有TLR4表达, 而细胞内滑面内质网有TLR9表达^[6,71]。脂毒性引起的肝细胞受损涉及固有免疫系统TLRs, TLR信号的激活是慢性肝病发生的关键因素^[51]。TLR信号调节涉及许多慢性肝病如肝纤维化和肝硬化、病毒性肝炎、ALD、非酒精性肝病和肝癌, TLRs和TLR配体在上述疾病的病理生理发生过程中起一定的作用。大量研究证实, TLR2^[73]、TLR4^[73,74]和TLR9及其下游信号转导通路上的分子^[14]参与NAFLD发生和发展。作为LPS感受器的TLR4主要涉及ASH、NASH、肝纤维化和肝细胞癌的发病过程中^[52]。另外研究^[75]发现, NAFLD患者较正常者肝脏TLR1-5 mRNAs表达明显增加, 而TLR6-10 mRNAs表达无明显差异。此外, 在NAFLD大鼠模型中TLR4信号呈高表达, 由此可见, TLR4信号参与了NAFLD的炎症和肝纤维化进程^[72]。MyD88是包括NAFLD在内的代谢综合征发展过程中的一个关键分子, 可作为除TLR3外所有TLRs的接头蛋白, 在各种炎性细胞因子和趋化因子的表达中发挥重要作用^[42]。NAFLD患者肝脏MyD88表达明显增加^[75], 通过MyD88依赖的信

号通路活化下游的转录因子NF- κ B和IFN调节因子3, 增加包括TNF- α 、IL-1在内的炎症因子和I型IFN的表达, 介导炎症反应及纤维化, 促进NAFLD的进展^[76,77]。NASH和ASH可诱导肝脏产生较正常者更多的TLRs, 如TLR3和TLR4及TLR下游适配器MyD88^[78]。NASH患者较NAFLD患者TLR4表达明显上调^[79]。亦有研究认为在NASH中起关键作用的炎症信号通路是NF- κ B和JNK^[6]。既往研究表明, 可激活TLR通路血清棕榈酸盐(palmitate)水平随着脂肪变性加重而增加^[71]。因此, TLRs通过多种途径参与FLD的发生和发展。

2.3 FLD与肠道微生物引起免疫反应的关系 肝脏血供绝大部分来自门静脉, 肝脏是食物抗原、毒素、微生物派生物和微生物的第一道防御线, 肝脏中分布一系列广泛的免疫网^[80], 因此肝脏被认为是一个“免疫器官”^[80], 该器官的免疫调节功能是人体的清道夫^[59]。另外, 肠道菌群的代谢物可能影响宿主的代谢和免疫^[81]。肠道微生物亦可通过CX3CR1介导的固有免疫激活来控制脂肪性肝炎的进展^[82]。在NAFLD进展过程中肠道微生物失衡和细菌移位能进一步影响肝脏疾病进展。肝脏免疫细胞识别细胞损伤或细胞内或表层表达的模式识别受体(surface-expressed pattern recognition receptors, PRRs), 随后启动信号级联放大触发促进炎症反应的因子的释放^[43]。同时, NAFLD患者肠道微生物改变和肠道渗透性增加可使肝脏暴露于肠道来源的细菌产物如脂多糖和未甲基化的CpG DNA的机会增加, 这些产物具有刺激固有免疫受体即TLR, 激发涉及肝脏炎症和纤维化的信号通路的作用^[73]。微生物和内源性危险信号感受器TLR被表达在肝脏固有免疫细胞和薄壁细胞, 从而有助于ALD和NASH的发生^[83]。而内质网应激及其相关的信号网络、脂肪细胞因子和固有免疫反应的变化是控制NASH的关键^[22]。此外, 肠源性内毒素与内毒素相关的信号细胞内机制引起的固有免疫和适应性免疫在ALD触发和进展中也起着决定性作用^[7]。因此肠道微生物及其代谢产物引起的免疫改变与FLD发病有关。

2.4 FLD与氧化应激和其他免疫反应新标志物的关系 氧化应激在NAFLD向NASH演变中起着关键作用。已有研究^[84]证实, 营养过剩引起的代谢应激诱发的免疫能力改变与肥胖、

IR、2型糖尿病、NAFLD和动脉粥样硬化有关。肝细胞暴露于过多的游离脂肪酸使得线粒体呼吸分解产生的氧自由基增多,导致巨噬细胞功能异常,释放更多炎症因子,大量持续的氧自由基产生则引起脂质过氧化反应,产生脂质过氧化物,从而导致NAFLD的发生^[85]。另外,来自于脂肪肝的氧化应激衍生的抗原刺激体液和细胞适应性免疫反应,参与持续NASH肝脏炎症反应的发生^[86];氧化应激通过刺激体液和细胞免疫反应促进NASH进展^[87];肝细胞损伤时出现的氧化应激及其P2X7受体信号通路的作用可能亦参与NASH的发生^[5]。此外,循环中针对脂质过氧化产物产生的蛋白化合物抗体与人类NASH发生相关。而酒精介导的CYP2E1表达上调可能通过活性氧触发脂质过氧化^[87]。与之相反,作者的研究发现中重度酒精肝患者丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平明显降低,证实ALD患者出现脂质过氧化水平下降^[39]。新近研究发现FLD与某些新免疫标志物有关。如由单核细胞和巨噬细胞分泌的细胞免疫的标志物新蝶呤(neopterin),其主要作用是通过对IFN- γ 产生应答介导细胞免疫。研究^[88]表明青少年肥胖患脂肪肝者血清新蝶呤水平明显升高,可能与FLD细胞介导的免疫增强有关。而NASH患者尿新蝶呤水平明显升高^[89],支持上述观点。另一研究证实精氨酸酶2^[90]可作为免疫反应、肝脂肪沉积和肝损伤的一个新的标志物。另外,自身免疫参与NASH慢性炎症发生^[91]。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种多功能蛋白,涉及不同组织的炎症、免疫、血管生成、纤维化和癌发生。在伴晚期纤维化的NASH患者血浆和肝脏中的骨桥蛋白水平较早期纤维化患者明显升高;ALD患者的肝脏骨桥蛋白mRNA水平与肝脏中性粒细胞浸润和纤维化有关^[92]。不难看出,氧化应激和免疫反应与FLD有一定的联系。

3 FLD的治疗

目前FLD的治疗尚无统一的标准。以往依据肥胖、炎症、免疫、酒精摄入等不同机制在FLD病变过程中的不同作用多采取减肥、降脂和戒酒等治疗措施。近年来,研究发现了一些FLD治疗的新措施和靶点:依据炎症、CB2受体与肥胖相关代谢紊乱性疾病如IR、2型糖尿病和FLD有关的观点,采用二甲双胍、CB2

受体拮抗剂和通过*fat*基因(*fat-1*)内源性 ω -6向 ω -3多不饱和脂肪酸等进行抗炎治疗^[55,93-95]。假定肝脏促进Th-1细胞因子极化的固有免疫系统缺陷是肝脏IR和NASH的共同病理机制,抑制炎症活动疗法可能使这些疾病从中获益^[96]。依据免疫细胞参与FLD的观点,采取的干预KCs吞噬功能障碍^[97]、对肝内调节性T细胞数量和/或细胞凋亡特性进行调控^[57]、增加NKT的活性^[69]、对iNKT细胞途径的干预^[69]等措施很可能成为治疗FLD的新途径。依据PPAR α 具有明显抑制免疫/抗炎症作用^[98]可能成为有效治疗NAFLD的手段;根据PPAR α 在长期酒精摄入中通过适宜的转录激活增强线粒体功能起保护作用的观点,通过激活该核受体措施对ALD的治疗是有价值的^[99]。而针对PPAR γ 配体的治疗确有可能成为有益于各种消化疾病,尤其是炎症性肠病、结肠癌和NASH的治疗潜在备选方案^[48]。依据人类单酰甘油-O-酰基转移酶1(MGAT1)在以PPAR γ 作为靶基因的脂肪肝形成中起着重要作用的观点,阻止MGAT1活性可能是一个有效降低人类NAFLD治疗方法^[100]。因此,以PPARs为靶目标治疗NAFLD看来是富有成效的方法^[48]。而14-3-3 β 和 γ 可能成为NAFLD分子靶向治疗的目标分子^[50]。另外,根据进入循环中TLR兴奋剂增加可促进全身低度炎症的观点,采用TLR拮抗剂(TLR antagonists)对慢性肝病可能有潜在治疗作用^[71]。根据免疫细胞群体和肠道微生物之间相互作用可促进慢性肝病进展^[80];以及肠道微生物与FLD相关的观点^[47],采取调整肠道异常菌群的新的治疗靶点证实益生菌^[72,101]和抗生素^[102]能有效治疗肥胖、糖尿病、慢性肝病包括NAFLD和NASH。其中益生菌可通过阻止细菌移位和上皮侵袭,抑制细菌黏膜黏附,刺激宿主免疫作用和改善肠道通透性而发挥治疗作用。采用富含 ω -3的不饱和脂肪酸饮食可以通过调节巨噬细胞介导的炎症介质反应,包括适当的免疫反应,能够增加暴露于脂多糖的鱼油喂养动物的生存优势^[103]。但NASH发病机制是复杂的,涉及不同的代谢活动部位,如肝脏和脂肪组织等。其中伴肥胖者多存在长期轻度炎症状态,而肝脏又是一个“免疫器官”,因此对NASH患者采用免疫疗法可能成为一个很有前途的潜在治疗新方法^[54]。此外,补充 α -硫辛酸(α -lipoic acid, ALA)也可通过降低肝脏脂

肪变性、氧化应激、免疫活性和炎症起到预防NAFLD的作用^[20]。而依据LCN2在免疫和炎症中起关键作用的见解,运用LCN2中和的药理作用可能对ALD治疗是有希望的^[45]。

4 结论

FLD是一种常见的慢性炎症免疫性疾病,其病因较为复杂,其确切作用机制尚不完全清楚。目前研究发现炎症和免疫参与FLD发病的机制涉及炎症介质或炎症因子、肝脏炎性体、肠道微生物引起的炎症反应、PPARs、TLR及其下游信号转导通路上的分子改变、免疫细胞、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他免疫反应新标志物等,因此应该高度重视并针对不同的发病原因采取适当的措施,加以预防和治疗。虽然目前关于FLD研究较多,但多为少样本的临床研究,缺乏大样本及在不同人群FLD中进行的基础及临床调查性研究,特别缺乏与AFLD相关的临床研究;临床研究中缺乏大样本肝脏病理组织学改变及其全身炎症免疫反应与人类代谢相关性疾病如心脑血管和肿瘤等疾病关系的相关性研究;特别是应加强对FLD预防、早期诊断和前瞻性干预治疗的相关研究,以便为FLD精确诊断和治疗提供可靠的依据。

5 参考文献

- 1 赵钰鑫, 琚坚, 王伟, 叶江锋. 白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5790-5796
- 2 Almeda-Valdes P, Aguilar Olivios NE, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The Role of Dendritic Cells in Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 768071 [PMID: 26339640 DOI: 10.1155/2015/768071]
- 3 Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World J Hepatol* 2015; 7: 1297-1301 [PMID: 26052375 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1297]
- 4 Alkhouri N, Dixon LJ, Feldstein AE. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 445-451 [PMID: 19673631 DOI: 10.1586/egh.09.32]
- 5 Chatterjee S, Das S. P2X7 receptor as a key player in oxidative stress-driven cell fate in nonalcoholic steatohepatitis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 172493 [PMID: 25815106 DOI: 10.1155/2015/172493]
- 6 Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic,

Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver* 2012; 6: 149-171 [PMID: 22570745 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.149]

- 7 Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011; 26: 30-46 [PMID: 21150132]
- 8 Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360-369 [PMID: 18956292 DOI: 10.1055/s-0028-1091980]
- 9 Stewart S, Jones D, Day CP. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7: 408-413 [PMID: 11530336]
- 10 Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatol Int* 2013; 7 Suppl 2: 771-781 [PMID: 24587847 DOI: 10.1007/s12072-013-9468-6]
- 11 Doganay L, Katrinli S, Colak Y, Senates E, Zemheri E, Ozturk O, Enc FY, Tuncer I, Doganay GD. HLA DQB1 alleles are related with nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 7937-7943 [PMID: 25156535 DOI: 10.1007/s11033-014-3688-2]
- 12 Bieghs V, Trautwein C. Innate immune signaling and gut-liver interactions in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 377-385 [PMID: 25568861 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.12.04]
- 13 Tang T, Sui Y, Lian M, Li Z, Hua J. Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death. *PLoS One* 2013; 8: e81949 [PMID: 24312613 DOI: 10.1371/journal.pone.0081949]
- 14 Bhattacharjee J, Kumar JM, Arindkar S, Das B, Pramod U, Juyal RC, Majumdar SS, Nagarajan P. Role of immunodeficient animal models in the development of fructose induced NAFLD. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 219-226 [PMID: 24445047 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.10.010]
- 15 Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678 [PMID: 18666225 DOI: 10.1002/hep.22399]
- 16 Jung TS, Kim SK, Shin HJ, Jeon BT, Hahm JR, Roh GS. α -lipoic acid prevents non-alcoholic fatty liver disease in OLETF rats. *Liver Int* 2012; 32: 1565-1573 [PMID: 22863080 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02857.x]
- 17 王泽军, 徐承富, 徐磊, 皮朝辉, 厉有名. 外周血NKT细胞比例变化与非酒精性脂肪性肝病的关系. 2006华东地区消化病学学术大会论文汇编(浙江省分册), 2006: 80
- 18 Sutti S, Bruzzi S, Albano E. The role of immune mechanisms in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: a 2015 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 243-253 [PMID: 26634783 DOI: 10.1586/17474124.2016.1111758]
- 19 Yokoyama H, Ishii H, Nagata S, Kato S, Kamegaya K, Tsuchiya M. Experimental hepatitis induced by ethanol after immunization with acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1993; 17: 14-19

- [PMID: 8423034]
- 20 Sookoian S, Pirola CJ. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e58895 [PMID: 23516571 DOI: 10.1371/journal.pone.0058895]
 - 21 Miller AM, Wang H, Bertola A, Park O, Horiguchi N, Ki SH, Yin S, Lafdil F, Gao B. Inflammation-associated interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activation ameliorates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in interleukin-10-deficient mice. *Hepatology* 2011; 54: 846-856 [PMID: 21725996 DOI: 10.1002/hep.24517]
 - 22 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
 - 23 Zahran WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, El-Sawaby AS. Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28: 141-146 [PMID: 24426199 DOI: 10.1007/s12291-012-0236-5]
 - 24 Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 57: 642-654 [PMID: 22634126 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035]
 - 25 Henning JR, Graffeo CS, Rehman A, Fallon NC, Zambirinis CP, Ochi A, Barilla R, Jamal M, Deutsch M, Greco S, Ego-Osuala M, Bin-Saeed U, Rao RS, Badar S, Quesada JP, Acehan D, Miller G. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2013; 58: 589-602 [PMID: 23322710 DOI: 10.1002/hep.26267]
 - 26 Yoshida K, Nakashima E, Kubo Y, Yamaoka M, Kajimura J, Kyoizumi S, Hayashi T, Ohishi W, Kusunoki Y. Inverse associations between obesity indicators and thymic T-cell production levels in aging atomic-bomb survivors. *PLoS One* 2014; 9: e91985 [PMID: 24651652 DOI: 10.1371/journal.pone.0091985]
 - 27 Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, Mukherjee RM, Sekaran A, Jayaraj-Mansard M, Rabella P, Rao-Guduru V, Reddy-Duvvuru N. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 266-270 [PMID: 20720266]
 - 28 Tanabe T, Yamaguchi N, Okuda M, Ishimaru Y, Takahashi H. [Immune System Reaction against Environmental Pollutants]. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2015; 70: 115-119 [PMID: 25994342 DOI: 10.1265/jjh.70.115]
 - 29 Byun JS, Suh YG, Yi HS, Lee YS, Jeong WI. Activation of toll-like receptor 3 attenuates alcoholic liver injury by stimulating Kupffer cells and stellate cells to produce interleukin-10 in mice. *J Hepatol* 2013; 58: 342-349 [PMID: 23023014 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.016]
 - 30 范小芬, 邓银泉, 吴国琳. 非酒精性脂肪性肝病患者血清TNF- α 、IL-6水平与胰岛素抵抗相关性研究. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 3683-3684
 - 31 Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59-69 [PMID: 22064361 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003]
 - 32 欧阳小予, 陈建平, 杨阳, 刘桑燕. 非酒精性脂肪性肝病患者血清VEGF水平与IL-6、hs-CRP的相关性分析. *医学理论与实践* 2015; 28: 2589-2609
 - 33 汤艳丽, 邱德凯, 马雄. Th17细胞与肝细胞脂肪变性的相互作用初探. *肝脏* 2010; 15: 105-108
 - 34 陈艳丽, 张宝, 管石侠, 侯丽丽, 蒋建华. IL-18、IL-1 β 水平与非酒精性脂肪性肝病的关系. *安徽医科大学学报* 2015; 50: 181-184
 - 35 Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1 β in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 323-334.e7 [PMID: 20347818 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.052]
 - 36 徐承富, 徐磊, 虞朝辉, 厉有名. 非酒精性脂肪性肝病患者Th1/Th2类细胞因子的变化及其意义. 2009香港-北京-杭州内科论坛暨2009年浙江省内科学学术年会论文汇编, 2009: 116
 - 37 隋永恒, 连敏, 华静. 体内外高脂对肝脏炎症小体相关基因表达的影响. *胃肠病学* 2014; 19: 12-16
 - 38 杨美, 郭晓东, 郭超楠, 刘元, 朱莉. 血清IL-1RA水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性及无创诊断的临床价值. *现代生物医学进展* 2014; 14: 5520-5524
 - 39 Qu BG, Wang H, Jia YG, Su JL, Wang ZD, Wang YF, Han XH, Liu YX, Pan JD, Ren GY. Changes in tumor necrosis factor- α , heat shock protein 70, malondialdehyde, and superoxide dismutase in patients with different severities of alcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e643 [PMID: 25789959 DOI: 10.1097/MD.0000000000000643]
 - 40 Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Adipocytokines and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 508-513 [PMID: 23108307 DOI: 10.1159/000341702]
 - 41 Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, Gentilcore E, Natale S, Cassader M, Rizzetto M, Pasquali R, Marchesini G. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-3504 [PMID: 15797948]
 - 42 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. *中国老年学杂志* 2014; 34: 4480-4482
 - 43 Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 59-71 [PMID: 24274865 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.002]
 - 44 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068]
 - 45 Wieser V, Tymoszyk P, Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Enrich B, Pfister A, Lichtmanegger L, Gerner R, Drach M, Moser P, Zoller H, Weiss G, Moschen AR, Theurl I, Tilg H. Lipocalin 2 drives neutrophilic inflammation in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 872-880 [PMID: 26682726 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.037]
 - 46 Cui K, Yan G, Xu C, Chen Y, Wang J, Zhou R, Bai

- L, Lian Z, Wei H, Sun R, Tian Z. Invariant NKT cells promote alcohol-induced steatohepatitis through interleukin-1 β in mice. *J Hepatol* 2015; 62: 1311-1318 [PMID: 25582105 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.027]
- 47 Miyake Y, Yamamoto K. Role of gut microbiota in liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 139-146 [PMID: 22970713 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012]
- 48 Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1012-1019 [PMID: 26052390 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1012]
- 49 Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 351-363 [PMID: 22704720 DOI: 10.1016/j.tem.2012.05.001]
- 50 Park S, Yoo S, Kim J, An HT, Kang M, Ko J. 14-3-3 β and γ differentially regulate peroxisome proliferator activated receptor γ 2 transactivation and hepatic lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849: 1237-1247 [PMID: 26260846 DOI: 10.1016/j.bbarm.2015.08.002]
- 51 Nakajima A, Yoneda M, Takahashi H, Fujisawa N, Wada K. [The roles of PPARs in digestive diseases]. *Nihon Rinsho* 2005; 63: 665-671 [PMID: 15828235]
- 52 Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 38-42 [PMID: 23855294 DOI: 10.1111/jgh.12019]
- 53 Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; 31: 817-844 [PMID: 20592272 DOI: 10.1210/er.20090030]
- 54 Vonghia L, Michielsens P, Francque S. Immunological mechanisms in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 19867-19890 [PMID: 24084730 DOI: 10.3390/ijms141019867]
- 55 Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, Nhieu JT, Belot MP, Zimmer A, Even P, Cani PD, Knauf C, Burcelin R, Bertola A, Le Marchand-Brustel Y, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S. Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009; 4: e5844 [PMID: 19513120 DOI: 10.1371/journal.pone.0005844]
- 56 马雄. 调节性T细胞在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用: 第三次“打击”? 中华医学会第七次全国消化病学术会议论文汇编(下册), 2007: 790-791
- 57 Söderberg C, Marmur J, Eckes K, Glaumann H, Sällberg M, Frelin L, Rosenberg P, Stål P, Hultcrantz R. Microvesicular fat, inter cellular adhesion molecule-1 and regulatory T-lymphocytes are of importance for the inflammatory process in livers with non-alcoholic steatohepatitis. *APMIS* 2011; 119: 412-420 [PMID: 21635548 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02746.x]
- 58 Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, Cong M, Iwaisako K, Liu X, Zhang M, Osterreicher CH, Stickel F, Ley K, Brenner DA, Kisseleva T. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 765-776.e1-e3 [PMID: 22687286 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.049]
- 59 Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 63-70 [PMID: 17236122]
- 60 Arindkar S, Bhattacharjee J, Kumar JM, Das B, Upadhyay P, Asif S, Juyal RC, Majumdar SS, Perumal N. Antigen peptide transporter 1 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1403-1409 [PMID: 23488792 DOI: 10.1111/jgh.12186]
- 61 张凤, 刘玉兰. B淋巴细胞在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. 第十届全国免疫学学术大会汇编, 2015
- 62 王泽军. 天然免疫与非酒精性脂肪性肝病. 医学综述 2006; 12: 1490-1491
- 63 Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208 [PMID: 20141834 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.052]
- 64 Miura K, Yang L, van Rooijen N, Brenner DA, Ohnishi H, Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology* 2013; 57: 577-589 [PMID: 22987396 DOI: 10.1002/hep.26081]
- 65 Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 2006; 130: 435-452 [PMID: 16472598]
- 66 Csak T, Dolganiuc A, Kodys K, Nath B, Petrasek J, Bala S, Lippai D, Szabo G. Mitochondrial antiviral signaling protein defect links impaired antiviral response and liver injury in steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2011; 53: 1917-1931 [PMID: 21425308 DOI: 10.1002/hep.24301]
- 67 Kremer M, Thomas E, Milton RJ, Perry AW, van Rooijen N, Wheeler MD, Zacks S, Fried M, Rippe RA, Hines IN. Kupffer cell and interleukin-12-dependent loss of natural killer T cells in hepatosteatosis. *Hepatology* 2010; 51: 130-141 [PMID: 20034047 DOI: 10.1002/hep.23292]
- 68 Adler M, Taylor S, Okebugwu K, Yee H, Fielding C, Fielding G, Poles M. Intrahepatic natural killer T cell populations are increased in human hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1725-1731 [PMID: 21483633 DOI: 10.3748/wjg.v17.i13.1725]
- 69 Wu L, Parekh VV, Gabriel CL, Bracy DP, Marks-Shulman PA, Tamboli RA, Kim S, Mendez-Fernandez YV, Besra GS, Lomenick JP, Williams B, Wasserman DH, Van Kaer L. Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: E1143-E1152 [PMID: 22493234 DOI: 10.1073/pnas.1200498109]
- 70 Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF. Toll-like

- receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut* 2009; 58: 704-720 [PMID: 19359436 DOI: 10.1136/gut.2008.156307]
- 71 Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Iannelli A, Gugenheim J, Barr J, Mato JM, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One* 2010; 5: e13577 [PMID: 21042596 DOI: 10.1371/journal.pone.0013577]
 - 72 刘涛, 徐秋玲, 赵岩. Toll样受体4在高脂诱导非酒精性脂肪性肝病大鼠模型中的表达. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 2073-2076
 - 73 Erridge C. Diet, commensals and the intestine as sources of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2011; 216: 1-6 [PMID: 21439567 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.043]
 - 74 Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 543-551 [PMID: 23280158 DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.010]
 - 75 Kanuri G, Ladurner R, Skibovskaya J, Spruss A, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. Expression of toll-like receptors 1-5 but not TLR 6-10 is elevated in livers of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 562-568 [PMID: 24351080 DOI: 10.1111/liv.12442]
 - 76 Li L, Chen L, Hu L, Liu Y, Sun HY, Tang J, Hou YJ, Chang YX, Tu QQ, Feng GS, Shen F, Wu MC, Wang HY. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1620-1630 [PMID: 21809356 DOI: 10.1002/hep.24552]
 - 77 Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32: 305-315 [PMID: 20346772 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.012]
 - 78 Liu H, Li J, Tillman B, Morgan TR, French BA, French SW. TLR3/4 signaling is mediated via the NFκB-CXCR4/7 pathway in human alcoholic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis which formed Mallory-Denk bodies. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 234-240 [PMID: 24997224 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.07.001]
 - 79 Sharifnia T, Antoun J, Verriere TG, Suarez G, Wattacheril J, Wilson KT, Peek RM, Abumrad NN, Flynn CR. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G270-G278 [PMID: 26113297 DOI: 10.1152/ajpgi.00304.2014.Epub]
 - 80 Hena-Mejia J, Elinav E, Thaïs CA, Flavell RA. The intestinal microbiota in chronic liver disease. *Adv Immunol* 2013; 117: 73-97 [PMID: 23611286 DOI: 10.1016/B978-0-12-410524-9.00003-7]
 - 81 Bindels LB, Porporato P, Dewulf EM, Verrax J, Neyrinck AM, Martin JC, Scott KP, Buc Calderon P, Feron O, Muccioli GG, Sonveaux P, Cani PD, Delzenne NM. Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *Br J Cancer* 2012; 107: 1337-1344 [PMID: 22976799 DOI: 10.1038/bjc.2012.409]
 - 82 Schneider KM, Bieghs V, Heymann F, Hu W, Drey Mueller D, Liao L, Frissen M, Ludwig A, Gassler N, Pabst O, Latz E, Sellge G, Penders J, Tacke F, Trautwein C. CX3CR1 is a gatekeeper for intestinal barrier integrity in mice: Limiting steatohepatitis by maintaining intestinal homeostasis. *Hepatology* 2015; 62: 1405-1416 [PMID: 26178698 DOI: 10.1002/hep.27982]
 - 83 Petrasek J, Csak T, Szabo G. Toll-like receptors in liver disease. *Adv Clin Chem* 2013; 59: 155-201 [PMID: 23461136]
 - 84 Jin C, Hena-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression. *Cell Metab* 2013; 17: 873-882 [PMID: 23747246 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.011]
 - 85 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 [PMID: 16174657]
 - 86 Sutti S, Jindal A, Bruzzi S, Locatelli I, Bozzola C, Albano E. Is there a role for adaptive immunity in nonalcoholic steatohepatitis? *World J Hepatol* 2015; 7: 1725-1729 [PMID: 26167244 DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1725]
 - 87 Sutti S, Jindal A, Locatelli I, Vacchiano M, Gigliotti L, Bozzola C, Albano E. Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH. *Hepatology* 2014; 59: 886-897 [PMID: 24115128 DOI: 10.1002/hep.26749]
 - 88 Arslan N, Tokgoz Y, Kume T, Bulbul M, Sayin O, Harmanci D, Akdogan GG. Evaluation of serum neopterin levels and its relationship with adipokines in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease and healthy adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 1141-1147 [PMID: 23740679 DOI: 10.1515/jpem-2013-0029]
 - 89 Yaman H, Cakir E, Ozcan O, Yesilova Z, Ozcan A, Akgul EO, Erbil MK, Bagci S, Bilgi C, Dagalp K. Elevated urine neopterin levels in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem* 2005; 38: 187-190 [PMID: 15642284]
 - 90 Navarro LA, Wree A, Povero D, Berk MP, Eguchi A, Ghosh S, Papouchado BG, Erzurum SC, Feldstein AE. Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: a novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis. *J Hepatol* 2015; 62: 412-420 [PMID: 25234945 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.015]
 - 91 Tsuneyama K, Baba H, Kikuchi K, Nishida T, Nomoto K, Hayashi S, Miwa S, Nakajima T, Nakanishi Y, Masuda S, Terada M, Imura J, Selmi C. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 143-148 [PMID: 23842720 DOI: 10.1007/s12016-013-8383-x]
 - 92 Nagoshi S. Osteopontin: Versatile modulator of liver diseases. *Hepatol Res* 2014; 44: 22-30 [PMID: 23701387 DOI: 10.1111/hepr.12166]

- 93 Lumeng CN. Innate immune activation in obesity. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 12-29 [PMID: 23068074 DOI: 10.1016/j.mam.2012.10.002]
- 94 曾红萍, 徐定婷. 二甲双胍对糖耐量异常非酒精性脂肪性肝病患者IL-6, TNF- α 的影响. *健康研究* 2015; 35: 634-646
- 95 Li J, Li FR, Wei D, Jia W, Kang JX, Stefanovic-Racic M, Dai Y, Zhao AZ. Endogenous ω -3 polyunsaturated fatty acid production confers resistance to obesity, dyslipidemia, and diabetes in mice. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 1316-1328 [PMID: 24978197 DOI: 10.1210/me.2014-1011]
- 96 Li Z, Diehl AM. Innate immunity in the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 565-571 [PMID: 15703606]
- 97 Cheong H, Lee SS, Lee JS, Kim J, Kim SW, Lee WJ. Phagocytic function of Kupffer cells in mouse nonalcoholic fatty liver disease models: Evaluation with superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 1218-1227 [PMID: 24916329 DOI: 10.1002/jmri.24674]
- 98 Janssen AW, Betzel B, Stoop G, Berends FJ, Janssen IM, Peijnenburg AA, Kersten S. The impact of PPAR α activation on whole genome gene expression in human precision cut liver slices. *BMC Genomics* 2015; 16: 760 [PMID: 26449539 DOI: 10.1186/s12864-015-1969-3]
- 99 Li HH, Tyburski JB, Wang YW, Strawn S, Moon BH, Kallakury BV, Gonzalez FJ, Fornace AJ. Modulation of fatty acid and bile acid metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor α protects against alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 1520-1531 [PMID: 24773203 DOI: 10.1111/acer.12424]
- 100 Yu JH, Lee YJ, Kim HJ, Choi H, Choi Y, Seok JW, Kim JW. Monoacylglycerol O-acyltransferase 1 is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ in human hepatocytes and increases lipid accumulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 460: 715-720 [PMID: 25838202 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.095]
- 101 Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 115-132 [PMID: 24337650 DOI: 10.1007/s00281-013-0404-6]
- 102 Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 599-610 [PMID: 25194178 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.006]
- 103 Vollmar B, Bauer C, Menger MD. n-3 Polyunsaturated fatty acid-enriched diet does not protect from liver injury but attenuates mortality rate in a rat model of systemic endotoxemia. *Crit Care Med* 2002; 30: 1091-1098 [PMID: 12006807]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

