

- Oncol Biol Phys, 2002, 54: 886-894.
- [27] Pyo H, Choy H, Amorino GP, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, SN-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 2998-3005.
- [28] Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. Cancer Res, 2000, 60: 1326-1331.
- [29] Nakata E, Mason KA, Hunter N, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 369-375.
- [30] Lordick F, Von Schilling C, Bernhard H, et al. Phase I trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 89(4): 630-633.
- (收稿日期: 2008-05-20)
- (本文编辑: 潘雪飞)

非酒精性脂肪肝疾病的研究进展

李洁综述, 王坚审核

(南京军区南京总医院内分泌科, 江苏南京 210002)

[关键词] 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗; 代谢综合征

中图分类号: R575.5 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)04-0280-03

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一类除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。近年来, 随着肥胖和糖尿病的高发, NAFLD 的发病率逐年升高, 并被认为是隐匿性肝硬化的主要原因之一, 它包括单纯性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 以及 NASH 相关肝硬化 (fatty liver cirrhosis, FLC) 三种类型, 是仅次于病毒性肝炎的常见肝病。NAFLD 目前被认为是可以导致终末期肝病的一种疾病状态, 关于 NAFLD 的研究越来越多, 本文就 NAFLD 的最新研究进展作一综述。

1 流行病学

1999年, 西方国家系列肝活检标本中 NAFLD 检出率为 7%~9% (日本 1%~2%)。随着生活物质水平的不断提高, NAFLD 的患病率逐年增高。目前西方国家 NAFLD 的发病率在 20%~30%^[1], 而全球流行病学调查表明, NAFLD 的发病率在 17%~33%^[2], 在肥胖人群中增加到 57.5%~74%, 在儿童中的患病率为 2.6%, 在肥胖儿童中的患病率为 52.8%^[3]。肥胖、2型糖尿病和高脂血症是 NAFLD 的重要危险因素, 如果患者既有糖尿病又有肥胖症, 那么患 NAFLD 的危险性会较单纯的糖尿病和肥胖症高很多: 在严重肥胖的糖尿病患者当中, 100% 被发现患有单纯脂肪肝, 50% 的患者有脂肪性肝炎, 19% 的患者患有肝硬化^[4]。国内的 NAFLD 为青少年转氨酶异常的首要原因, 在 30~40 岁年龄组亦为

仅次于嗜酒和丙型肝炎引起转氨酶升高的第 2、3 位原因。范建高等^[5]对 265 例 B 超和 (或) CT 诊断的脂肪肝病因分析表明, NAFLD 占 78.1%, 而酒精性脂肪肝只占 7.2%。

2 发病机制

2.1 胰岛素抵抗 大量研究证实 NAFLD 与肥胖、2 型糖尿病等代谢综合征有密切关系, 并被认为是代谢综合征在肝脏的一种病理表现^[6-8]。肥胖和糖尿病患者体内普遍存在胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗主要通过两个途径导致脂肪在肝细胞内储积: 高胰岛素血症和高脂血症。高胰岛素血症时, 糖降解增加, 增加了脂肪酸的合成。大量游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 经脂肪细胞从血液转运入肝, 而肝细胞对脂肪酸的 β -氧化受到高胰岛素血症的抑制, 结果进入肝脏的 FFA 酯化为甘油三酯 (TG) 增多^[9]。过量的游离脂肪酸 (外源性或内源性), 特别是不饱和 FFA, 在肝内积聚是 NASH 的发病激发因素^[10]。

2.2 氧化应激 还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是肝细胞内最主要的抗氧化物, 当促氧化物和抗氧化物失衡时则产生氧化应激, 促氧化物包括 CYP2E1、CYP4A、 H_2O_2 及炎性细胞因子等。临床和实验证据表明, CYP2E1 在脂肪性肝病中表达增强^[11], CYP2E1 具有很强的氧化活性, 是 ROS (reactive oxygen species, ROS) 的重要来源。ROS (活性氧) 是氧在代谢过程中形成的中间产物, 可以使细胞膜的流动性和通透性发生障碍, 引起细胞功能失调甚至破裂、死亡。高表达的 CYP2E1 在氧化基质的同时, 释放大量的 ROS 和自由基。Starkel 等^[12]实验提示氧化应激和脂质过氧化可能是 NASH 和肝纤维化的重要机制。因此氧化应激最终会启动炎症反应, 从而进一步加重肝损伤和纤维化。

2.3 炎症反应 参与肝脏疾病的致炎细胞因子很多, 主要有 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-18 等^[13]。TNF- α 在损肝细胞因子

作者简介: 李洁 (1979-), 女, 湖南湘潭人, 医学硕士, 医师, 从事内分泌研究。

网络中处于中心地位^[14]。目前认为,肥胖特别是内脏肥胖及代谢综合征病人产生过量的炎性细胞因子TNF- α 及脂联素相对不足是NASH发生的重要机制。Crespo等^[15]对52例肥胖患者进行研究发现,在NASH患者,肝脏和脂肪组织中TNF- α 明显增加,且伴有明显纤维化的NASH患者TNF- α mRNA表达比轻度或没有纤维化的患者表达增加,并且这种过表达直接和组织学的改变有关。TNF- α 可促进细胞凋亡和白细胞向损伤组织聚集,而脂联素通过抑制脂肪酸摄取、促进脂肪酸氧化而减少细胞内脂肪沉积,其结果是增加胰岛素敏感性^[16]。基础研究显示脂联素与TNF- α 的结构十分相似,它们能分别与对方的受体结合,而且共享一个信号同道,但发挥的生物学效应却完全相反。体内外实验也进一步证实脂联素与TNF- α 互相抑制对方的产生、互相拮抗对方的功能^[17]。因此,如果TNF- α 活性增加,则脂联素活性受到抑制,从而促进细胞死亡、炎症发生以及脂肪变。

2.4 瘦素 瘦素是NAFLD纤维化的关键介导之一,瘦素是一种由白色脂肪产生的脂源性激素。瘦素在动物模型中是由星形细胞产生,在人类由纤维母细胞产生。有证据表明,瘦素可使肝星状细胞激活为成纤维细胞样细胞,从而产生大量胶原等细胞外基质,导致纤维化形成^[18]。

3 诊断标准

2006年2月,中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会在参考国内外最新研究成果的基础上,按照循证医学的原则,制定了新的非酒精性脂肪肝诊断标准。临床上,凡具备下列第1~5项和第6或第7项中任何一项者即可诊断为NAFLD:(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周<140 g,女性每周<70 g;(2)除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)除原发疾病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状及体征;(4)可有体重超重和(或)内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、高血压等代谢综合征相关组分;(5)血清转氨酶和GGT水平可有轻至中度增高(小于5倍正常值上限),通常以ALT增高为主;(6)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准;(7)肝活体组织检查组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

4 治疗

目前为止,非酒精性脂肪肝尚无完全有效的药物治疗,基础治疗主要是控制饮食和减轻体重。人们发现喜欢高糖高脂饮食的动物与进食同等热卡高蛋白饮食的动物相比患有脂肪性肝炎的比率更高^[19]。Cavanilles等^[20]报告,经适当减肥后,非酒精性脂肪性肝炎的儿童患者其临床指标及肝组织学都有了显著改善。

胰岛素抵抗是NAFLD发病的重要机制之一,因此患有糖尿病、糖耐量异常和空腹血糖增高以及内脏性肥胖者的药物治疗可选择胰岛素增敏剂。如二甲双胍和噻唑烷二酮类药物^[21]。二甲双胍能明显增强外周组织对胰岛素的敏感性,并

有一定的减轻体重和高胰岛素血症的作用。Uygun A等^[22]报道,应用二甲双胍850 mg每日2次,与对照组比较,6个月后胰岛素抵抗程度减轻,肝炎活动度得到改善。另一类胰岛素增敏剂,噻唑烷二酮类药物可以降低脂肪细胞游离脂肪酸(FFA)和肿瘤坏死因子(TNF- α)的释放,增加葡萄糖的利用,抑制脂质过氧化并能选择性的将脂肪从内脏转移到皮下组织。Promrat等^[23]给患NAFLD的患者口服匹格列酮每日30 mg,共计48周。经磁共振检查肝脏体积和脂质含量减少,糖和自由脂肪酸对胰岛素的敏感性改善,组织学上炎症、细胞损伤、Mallory小体和纤维化明显改善,血清谷丙转氨酶在72%患者下降为正常。但近期发现,匹格列酮可导致肝损伤^[24],因此,对该类药的疗效及安全性,还需进行进一步的临床评价。

氧化应激和脂质过氧化是NASH和肝纤维化的重要机制,因此一些抗氧化的药物也孕育而生。维生素E具有抗脂质过氧化作用,在NAFLD的动物模型中的试验证明大剂量的维生素E可以帮助肝酶恢复正常^[25]。Lavine^[26]用维生素E治疗11例非酒精性脂肪肝但不能有效减轻体重的肥胖儿童,在给予400~1 200 IU/d维生素E 4~6个月后,血清转氨酶、碱性磷酸酶显著降低。维生素E价格便宜,易于应用,但维生素E属于脂溶性维生素,大剂量补充易产生蓄积中毒而加重肝损害。因此,对于其疗效及安全性,仍需进一步观察。

熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UCDA),是一种溶解胆固醇性结石的药物,其能降低胆汁中疏水性胆汁酸的比例而保护肝细胞。研究表明UCDA能够降低非酒精性脂肪肝患者血清酶水平,但不能改变肝脏脂肪沉积。然而最近的一项长达2年的随机双盲应用UCDA治疗研究显示^[27],治疗组与安慰剂组在肝功能恢复方面无显著差异,其疗效和节食、减轻体重相比并无优势,故其疗效还需进一步评价。

甜菜碱(Betaine)具有“生命甲基化剂”之称。其功效直到20世纪70年代才被认识。甜菜碱是体内惟一可替代叶酸或S-腺苷蛋氨酸作为甲基供体,参与蛋氨酸循环及卵磷脂合成的物质。15例NASH病人口服甜菜碱1年后血清转氨酶恢复正常,肝脂肪化、炎症及纤维化程度明显改善,且其耐受性好、副作用轻微^[28],说明甜菜碱在保护非酒精性脂肪肝方面有一定的作用。

当NASH发展至终末期肝病,导致肝衰竭以及肝细胞癌时,进行肝移植是唯一可行的方法。但临床发现NASH患者在移植后又发生肝脂肪化,部分甚至出现NASH复发^[29]。有研究显示在肝移植期间,氧化应激的标志物明显地升高,且在手术后的第1年仍然增高^[30]。此外,肥胖、高血压、高胆固醇血症、糖尿病可增加肝移植后NAFLD/NASH的发生。

总之NAFLD病因复杂,与胰岛素抵抗的关系密切,氧化应激及其启动的炎症反应亦参与发病,NAFLD是导致肝硬化、门静脉高压、肝移植的重要原因,目前,对于NAFLD的发生及其发展为NASH或纤维化的机制仍未完全了解,但早期的诊断和生活方式的干预可以有效的延缓NAFLD的进展。常规体育锻炼,适度减肥、适当控制血糖及血脂,并在此基础上可辅以适当的药物治疗仍是行之有效的干预手段。

参考文献

- [1] Neuschwander-Tetri, B. A. Caldwell, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference[J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1202-1219.
- [2] 曾民德. 葡萄糖毒性、脂肪毒性与非酒精性脂肪性肝病[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(2): 81-82.
- [3] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(16): 1221-1231.
- [4] Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations[J]. *Pathol Annu*, 1989, 24: 275-302.
- [5] 范建高. 非酒精性脂肪肝的临床流行病学研究[J]. *中华消化杂志*, 2002, 22(2): 106-107.
- [6] Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(1): 91-100.
- [7] Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association[J]. *Hepatology*, 2002, 35(2): 367-372.
- [8] Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002, 4(1): 31-36.
- [9] Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation[J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(6): 1645-1653.
- [10] Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(1): 27-41.
- [11] Gochee PA, Jonsson JR, Clouston AD, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosis factor- α and cytokine P450E1[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(4): 386-392.
- [12] Starkel P, Sempoux C, Leclercq I, et al. Oxidative stress, KLF6 and transforming growth factor- β up-regulation differentiate nonalcoholic steatohepatitis progressing to fibrosis from uncomplicated steatosis in rats[J]. *J Hepatology*, 2003, 39(4): 538-546.
- [13] Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity[J]? *Hepatology*, 2002, 36(2): 403-409.
- [14] Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Gut*, 2001, 48(2): 206-211.
- [15] Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. *Hepatology*, 2001, 34(6): 1158-1163.
- [16] Shimizu A, Takamura T, Matsuzawa N, et al. Regulation of adiponectin receptor expression in human liver and a hepatocyte cell line[J]. *Metabolism*, 2007, 56(11): 1478-1485.
- [17] Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(1): 91-100.
- [18] Fishman S, Muzumdar RH, Atzmon G, et al. Resistance to leptin action is the major determinant of hepatic triglyceride accumulation in vivo[J]. *Faseb J*, 2007, 21(1): 53-60.
- [19] Akiyama T, Tachibana I, Shirohara H, et al. High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1996, 31(1-3): 27-35.
- [20] Cavanilles WE, Solar BA, Garcia AL, et al. Effectiveness of weight loss in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in an obese adolescent [J]. *An Pediatr (Barc)* 2007, 66(2): 184-187.
- [21] Comar KM, Sterling RK. Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment pharmacol Ther*, 2006, 23(2): 207-215.
- [22] Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(5): 537-544.
- [23] Promrat K, Lutchman G, Uwaifo-GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2004, 39(1): 188-196.
- [24] May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, et al. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(6): 449-452.
- [25] Newberne PM, Bresnahan MR, Kula N. Effects of two synthetic antioxidants, vitamin E, and ascorbic acid on the choline-deficient rat[J]. *J Nutr*, 1969, 97(2): 219-231.
- [26] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study[J]. *J Pediatr*, 2000, 136(6): 734-738.
- [27] Keith D, Lindor Kris V, Kowdley E, et al. Ursodexychoic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 770-778.
- [28] Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betain, a promising new agent of patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(9): 2711-2717.
- [29] Angulo Paul. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation[J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12(4): 523-534.
- [30] Burke A, FitzGerald GA, Lucey MR. A prospective analysis of oxidative stress and liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2002, 74(2): 217-221.

(收稿日期: 2008-03-17; 修回日期: 2008-04-10)

(本文编辑: 潘雪飞)