

非酒精性脂肪性肝病研究前沿

施军平

杭州师范大学附属医院肝病科, 浙江 杭州 310015

[关键词] 脂肪肝/病理学; 肝疾病; 代谢综合征 X; 前瞻性研究

[中图分类号] R575 [文献标志码] A



Frontiers of research on nonalcoholic fatty liver disease

SHI Junping (Department of Hepatology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China)

Corresponding author: SHI Junping, E-mail: 13957121199@vip.126.com, http://orcid.org/0000-0002-1356-4994

[Key words] Fatty liver/pathology; Liver diseases; Metabolic syndrome X; Prospective studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2016,45(1):98-101.]

1950年3月成立的美国肝病研究协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)已成为肝病研究和学术交流最为重要的国际性学术组织。第66届AASLD年会于2015年11月13至17日在美国旧金山如期召开。作为世界顶级肝病学盛会之一,此次AASLD年会以各种形式展示摘要2299份,内容几乎涵盖肝病学领域各个方面。其中,脂肪性肝病因发病率快速增加且趋低龄化,又是欧美等发达国家肝移植的第二大病因^[1-2]而成为肝脏病学领域的又一研究热点。本次AASLD年会中有关研究前沿涵盖了非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的临床特点、病理生理表现、主要的临床试验结果及分子病理学机制等多个层面。本文将就这些NAFLD方面的亮点做一简介。

1 NAFLD临床特点深度探索

虽然学界公认NAFLD的患病率在逐年增加,但对NAFLD这一依赖病理诊断疾病的临床转归和结局,普通人群和全科医师甚至专科医师的认知度普遍较低。McPherson等^[3]研究发现,初诊时肝脏穿刺病理检查证实的非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)患者在平均随诊6.6年时37%出现纤维化,且肝脏相关原因病死率与初诊时即诊断非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的人群没有差异,这一研究几乎颠覆了既往认为NAFL患者预后良好的观点^[4]。本届AASLD多个研究对NAFLD患者的临床特点进行了深入的分析,为我们更全面地认识NAFLD提供了素材。

西班牙肝病协会对726例肝脏活检证实的

收稿日期:2015-12-03 接受日期:2015-12-28

基金项目:国家自然科学基金(81570524);浙江省自然科学基金(LY15H070004, LY14H070004)

通讯作者:施军平(1970-),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事脂肪肝和酒精肝的临床与基础研究;E-mail:13957121199@vip.126.com;http://orcid.org/0000-0002-1356-4994

NAFLD 患者的一项大样本多中心研究提示,胰岛素敏感性、肝脏炎症以及铁代谢水平是 NASH 发生的关键,而在 NAFL 和 NASH 两组人群中,代谢综合征和肥胖的发生并没有显著差别,提示 NAFLD 不仅仅是代谢综合征的组成部分,而有可能是具有独立疾病谱的肝脏代谢异常;异常代谢的铁负荷综合征(dysmetabolic iron overload syndrome)与 NAFLD 患者代谢综合征发生以及肿瘤好发密切相关^[5-6]。

多个临床研究均观察到 NAFLD 相关肝细胞癌(NAFLD-HCC)与病毒性肝炎相关 HCC 有不同的临床特点^[7]。Lo 等比较了 93 例 NAFLD-HCC 与 366 例病毒性肝炎相关 HCC 患者的临床特征发现:NAFLD-HCC 发病年龄更大(70.8 与 58.1 岁, $P < 0.01$),缺乏典型的肝硬化过程,发现时平均肿瘤直径更大(64 mm 与 51 mm, $P < 0.05$),肿瘤分期更晚,但常规肝癌筛查并不能使 NAFLD-HCC 患者获益。由于 NAFLD-HCC 患者发病年龄大且合并症多,能接受肝移植治疗的可能性更小、生存期更短。Corey 等研究显示:男性($OR = 4.31$, 95% $CI: 1.69 \sim 10.97$, $P = 0.002$)、高龄($OR = 1.09$, 95% $CI: 1.03 \sim 1.15$, $P = 0.002$)、食管静脉曲张($OR = 3.93$, 95% $CI: 1.43 \sim 10.82$, $P = 0.008$,提示肝硬化)是 NAFLD-HCC 发生的危险因素。

另外有研究指出,多囊卵巢综合征患者血清雄激素(睾酮)水平升高是预测 NAFLD 发生的独立危险因素,肝脏雌激素受体与肝脏纤维化水平的负相关性仅在男性 NASH 患者中存在。

2 NAFLD 无创评价方法

肝纤维化程度与 NAFLD 患者的肝病相关死亡与全因死亡均密切相关^[8],而肝活检一直被认为是判断肝纤维化程度的“金标准”,但其弊端也是显而易见的,因此采用无创手段精确评估 NAFLD 纤维化也一直是学界探讨的重要话题之一^[9]。本届会议也有多项相关研究报道。Nascimbeni 等回顾了欧洲三个中心的 324 例 NAFLD 患者,比较简单无创评分系统(AAR、APRI)以及复杂评分系统(BARD、FIB-4、NFS 评分),并与肝组织病理活检结果比较,以评价诊断肝纤维化的效率。结果显示:除外进展性肝纤维化,这些评分系统效能均较好,且三种复杂评分系

统优于两种简单无创评分系统,但这些评分系统在准确诊断进展性肝纤维化仍需结合其他检查^[10]。Abdelmalek 等对 FLINT 研究中的患者治疗前和治疗后肝穿刺活检标本进行回顾性分析后指出,在现阶段,肝脏活检对 NAFLD 的诊断,尤其是疾病分期优于其他无创评价手段,肝穿刺标本长度大于 2 cm 时,组织学评估更加准确。

杜克大学的 Hasanaliyeva 等通过对活检证实的 200 例 NAFLD 患者资料回顾性研究发现,年龄、性别、体质指数、饮酒史、外周血胆固醇和甘油三酯水平等不能预测患者进展性肝纤维化;而外周血胆酸、皮质激素、支链氨基酸代谢产物水平与肝脏纤维化程度有关,相关的代谢通路有可能成为潜在的治疗靶点。Gjuka 等分析了 NASH 患者外周血脂质谱,结果提示在 NASH 患者中外周血 C15: 0、C17: 0 脂肪酸及 C16: 1n7t 脂肪酸水平与脂肪肝疾病活动指数及肝脏气球样变评分呈负相关,而 C18: 1n7c 脂肪酸水平在脂肪变和纤维化严重的患者中明显升高,与肝脏炎症程度亦呈正相关;空腹血糖和 AST 较低的患者血浆 C15: 0 和 C17: 0 脂肪酸水平较高,而血清 C16: 1n7c、C18: 1n7c、C22: 5n3 水平与 AST、铁蛋白和白蛋白水平均呈正相关,但所有血清脂肪酸水平与体质指数均无相关性。外周血脂脂肪酸水平的测定有可能成为 NAFLD 疾病分期的血清标志物,同时深度分析 NAFLD 患者外周血脂质谱有可能为我们理解 NAFLD 病理生理机制提供切入点^[11]。

影像学评估方面,Kelly 等对 1000 例年龄 40 ~ 69 岁的脂肪肝患者进行了多参数 MRI 成像检测,结果显示正常人群肝脏脂肪含量和纤维性炎症评分分界值 0 ~ 3.2,平均值 0.89,显著低于 NASH 患者,并指出应用多参数 MRI 检查时,PDFF > 5% 且 LIF > 1.1 为诊断 NASH 的临床界值。

3 NAFLD 治疗相关临床研究和临床前研究

PIVENS 研究已经证实维生素 E 治疗可以使非糖尿病 NASH 患者获益^[12],本次会议报告了后续的研究。结果显示,维生素 E 治疗 NASH 的疗效与患者的结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)基因多态性有关,含 Hp2 等位基因患者维生素 E 治疗后组织学指标如脂肪肝疾病活动指数、脂肪变指数和血生化中 ALT、AST、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇等改善较明显;维生素 E 对患有

糖尿病的 NASH 患者肝脏病理学改善同样有效,且并不增加患者的不良反应。

Hameed 等分析 FLINT 研究中的数据发现,奥贝胆酸对 NASH 患者有辅助减体质量效果,奥贝胆酸相关的体质量减轻对 NASH 患者的肝脏病理和生化指标改善有一定的益处,但奥贝胆酸并不能有效改善患者的血脂水平和胰岛素抵抗。

除了对现有随机对照研究数据深度挖掘外,针对新靶点的药物开发也是一大研究热点。过氧化物体增殖子激活受体 α/δ 双激动剂 GFT505 已被批准用于治疗成年 NASH 患者,初步结果提示 GFT505 可以改善 NASH 患者的肝脏胰岛素抵抗和糖脂代谢。而 GOLDEN-505 (ELAFIBRANOR) 全球范围多中心 2B 期临床随机对照研究发现, GFT505 有可能通过改善血脂、肝脏纤维化,并进一步减少肝脏肿瘤的发生从而使进展期 NASH 患者获益。本次会议同时也报道了另一项在美国和欧洲进行的 3 期临床随机对照研究,病理学检查证实的 NASH 患者接受了为期一年每天一次 80 mg 或 120 mg 的 GFT505 及安慰剂治疗。结果,两种剂量 GFT505 治疗患者在肝脏炎症积分和纤维化积分改善方面均优于安慰剂组;而意向治疗数据集(ITT)中,接受 120 mg GFT505 治疗的患者治疗后血清 ALT、ALP、 γ -谷氨酰转肽酶及纤维化积分(NFS Angulo 积分、FibroTest)及系统性炎症标志物——高敏 C 反应蛋白、Hp、纤维蛋白原、 α_2 巨球蛋白均下降,心脑血管疾病危险因素——甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平也较对照组有明显改善。DeWitt 等研究发现,稳定化的吡格列酮 R-对应异构体 DRX-065 通过非 PPAR γ 依赖途径能改善肥胖小鼠的 NASH 表型。

埃及学者 Hussein 等通过减肥手术在有效控制患者体质量的同时减缓其 NASH 的进展,并有可能减少 NASH 相关的肝移植。这些结果更加印证了 NAFLD 并不是简单的代谢综合征的肝脏表现,针对其治疗有可能需要多层面药物甚至联合其他治疗手段进行干预^[13-14]。

4 NAFLD 发病机制新视点

随着对 NAFLD 研究的逐步深入,学者们认为 NAFLD 体现了机体的一种慢性低度炎症状态,具体表现为细胞层面上的多种细胞因子信号转导异

常、器官水平上的脂肪和肝脏脂质代谢稳态失衡、整体水平上的机体免疫—肠道微生态相互作用异常^[15-16]、时空水平上的细胞因子以及配体信号转导失衡等。

在慢性炎症和免疫损伤方面,通过对 32 例肝活检证实的 NAFLD 患者外周血淋巴细胞亚群分析,Vonghia 等发现糖脂代谢异常有可能通过影响机体的免疫系统进而促进 NASH 发生和发展,伴有糖尿病的 NASH 患者外周血 CD8⁺T 淋巴细胞、CD4⁺Th22 细胞以及调节性 T 细胞比例显著增加,提示上述 T 细胞亚群有可能参与了代谢因素所致的肝脏损伤。德国的 Drescher 等发现蛋氨酸胆碱缺乏饲料(methionine and choline-deficient diet)或高脂饮食诱导的 NASH 小鼠肝脏淋巴细胞归巢相关受体 MAdCAM-1/ β 7 表达与疾病进展关系密切,MAdCAM-1 敲除小鼠肝脂肪变明显加重,而 β 7-Integrin 敲除小鼠肝纤维化更明显,提示肝脏淋巴细胞归巢相关受体 MAdCAM-1/ β 7 有可能参与了 NASH 的发生和发展,从而成为潜在的治疗靶点。

在代谢和炎症相关的研究方面,Natarajan 等发现,脂质代谢紊乱时,棕榈酸可以促进转录因子 FoxO3 上调 miR-34a,引起 Sirt1、cMET、KLF4 的表达降低,进而造成胆管细胞脂质沉积和损伤;同时高脂高糖饮食还可上调 miR-34a 表达引起胆管细胞凋亡,这一研究初步解释了 NASH 患者胆管损伤的可能机制。动物实验和临床试验都证实了胆汁酸螯合药物可以通过调节肝脏和小肠的 FXR 信号以改善肝脏脂质沉积,并减轻炎症和纤维化,Luo 等认为这些获益有可能是 TGR5 等分子参与的结果;Schumacher 等认为胆汁酸还有可能通过非 FXR 依赖途径改善高脂饮食诱导的 NAFLD 和 NASH。这些研究一定程度上解释了奥贝胆酸治疗脂肪性肝炎临床试验(the farnesoid X receptor ligand Obeticholic Acid in NASH treatment)研究结果。

凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 受氧化应激、TGF- β 、高糖等因素调节,并通过促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号诱导凋亡、纤维化及代谢异常的发生^[17]。Karnik 等研究发现目前进行的 II 期临床试验的口服小分子 ASK1 抑制剂 GS-4997 能有效改善高糖高脂饮食诱导的 NASH 小鼠肝纤维化、脂肪变以及胰岛素抵抗,肝内与脂质和胆固醇代谢相关的基因也有明显的变化,血清

炎症标志物 IL-6 及纤维化标志物骨桥蛋白、透明质酸和 TIMP-1 水平也有明显的改善。

5 展 望

本次 AASLD 中各位学者从临床特点、检测和评估手段以及可能的发生发展机制方面的描摹和总结使我们对 NAFLD 的认识有了更深入的理解。可以肯定的是,这组疾病不仅是代谢综合征的肝脏表现,而且是具有独立疾病特点和独特病理生理学机制的疾病;NAFLD-HCC 独特的临床表现更提示我们代谢与肿瘤发生、发展之间有着密切的联系。本次 AASLD 也指出了 NAFLD 进一步研究的潜在方向,即代谢性炎症可通过影响肝实质细胞的糖脂代谢和胰岛素敏感性等直接影响血脂、血糖。另外,汇管区和胆管上皮等非实质细胞的代谢和炎症状态有可能直接参与了 NASH 和纤维化的发生。针对这些非实质细胞的干预,有可能是改善 NASH 患者肝脏纤维化的可能途径。对全球多个中心药物临床实验等随机对照研究结果的回顾和深度分析将帮助我们揭示 NAFLD 疾病全貌,并针对性开发更有效改善代谢异常同时减缓或阻止肝纤维化和肝癌的发生。

参考文献

- [1] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. **JAMA**, 2015, 313 (22): 2263-2273.
- [2] KARIM M F, AL-MAHTAB M, RAHMAN S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)—a review [J]. **Mymensingh Med J**, 2015, 24(4): 873-880.
- [3] MCPHERSON S, HARDY T, HENDERSON E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management [J]. **J Hepatol**, 2015, 62(5): 1148-1155.
- [4] ADAMS L A, SANDERSON S, LINDOR K D, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies[J]. **J Hepatol**, 2005, 42(1): 132-138.
- [5] DATZ C, FELDER T K, NIEDERSEER D, et al. Iron homeostasis in the metabolic syndrome[J]. **Eur J Clin Invest**, 2013, 43(2): 215-224.
- [6] BESTE L A, LEIPERTZ S L, GREEN P K, et al. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013 [J]. **Gastroenterology**, 2015, 149 (6): 1471-1482.
- [7] YOPP A C, CHOTI M A. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: a growing epidemic? [J]. **Dig Dis**, 2015, 33(5): 642-647.
- [8] TORRES D M, HARRISON S A. Nonalcoholic fatty liver disease: fibrosis portends a worse prognosis [J]. **Hepatology**, 2015, 61 (5): 1462-1464.
- [9] ANGULO P, HUI J M, MARCHESINI G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD [J]. **Hepatology**, 2007, 45(4): 846-854.
- [10] FEDCHUK L, NASCIBENI F, PAIS R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. **Aliment Pharmacol Ther**, 2014, 40 (10): 1209-1222.
- [11] GORDEN D L, MYERS D S, IVANOVA P T, et al. Biomarkers of NAFLD progression: a lipidomics approach to an epidemic [J]. **J Lipid Res**, 2015, 56 (3): 722-736.
- [12] BELL L N, WANG J, MURALIDHARAN S, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study [J]. **Hepatology**, 2012, 56(4): 1311-1318.
- [13] VERBEEK J, LANNON M, PIRINEN E, et al. Roux-en-y gastric bypass attenuates hepatic mitochondrial dysfunction in mice with nonalcoholic steatohepatitis [J]. **Gut**, 2015, 64(4): 673-683.
- [14] LASSAILLY G, CAIAZZO R, BUOB D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients [J]. **Gastroenterology**, 2015, 149(2): 379-388.
- [15] GANZ M, SZABO G. Immune and inflammatory pathways in NASH [J]. **Hepatol Int**, 2013, 7 (Suppl 2): S771-S781.
- [16] MIELE L, MARRONE G, LAURITANO C, et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target [J]. **Curr Pharm Des**, 2013, 19(29): 5314-5324.
- [17] TESCH G H, MA F Y, HAN Y, et al. ASK1 inhibitor halts progression of diabetic nephropathy in Nos3-deficient mice [J]. **Diabetes**, 2015, 64(11): 3903-3913.

[本文编辑 沈 敏]