

DOI: 10.13376/j.cbbls/2018141

文章编号: 1004-0374(2018)11-1165-08



汤其群, 教授, 博士生导师。1990 年上海医科大学法医学系本科毕业; 1995 年获得上海医科大学生物化学与分子遗传学博士学位。1995—2002 年美国 Johns Hopkins 大学医学院生物化学系博士后; 2002—2005 年 Johns Hopkins 大学医学院儿科内分泌系助理教授兼生化系助理教授。2005 年 6 月起全职受聘于复旦大学, 现任复旦大学学术委员会医学部主任, 复旦大学“代谢与分子医学”教育部重点实验室主任。教育部“长江学者奖励计划”特聘教授, 国家自然科学基金委“杰出青年基金”获得者, 国家重大科学研究计划“干细胞定向分化的基础与临床应用研究”首席科学家。主要从事脂肪细胞发育分化、脂肪细胞米色化和棕色化以及肥胖相关代谢性疾病分子机制的研究。已发表 SCI 论文 70 余篇, 研究成果发表在包括 *PNAS*、*Genes Dev*、*Cell Res*、*Diabetes*、*JBC* 等国际权威期刊上。

## 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展

郭 亮, 汤其群\*

(复旦大学“代谢与分子医学”教育部重点实验室, 基础医学院生物化学与分子生物学系, 上海 200032)

**摘 要:** 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为全球最常见肝病之一, 其发病率仍然有继续增加的趋势。NAFLD 是一类包含单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 等疾病的临床病理综合征, 并可能进一步进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞性肝癌, 威胁人类健康。目前 NAFLD 的发病机制尚不完全清楚, 并且尚没有理想的有效治疗药物。该文主要就 NAFLD 的发病机制和治疗的研究进展进行综述, 为 NAFLD 的基础研究和临床治疗提供相关的参考。

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制; 治疗

中图分类号: R575.2

文献标志码: A

## Research progress of the mechanism and therapy of non-alcoholic fatty liver disease

GUO Liang, TANG Qi-Qun\*

(Key Laboratory of Metabolism and Molecular Medicine of the Ministry of Education, Department of Biochemistry and Molecular Biology of School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common liver diseases throughout the world and its morbidity rate is still growing. The spectrum of NAFLD includes simple fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and may progress to cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC), posing a threat to human health. Currently, the mechanism of NAFLD pathogenesis is not fully understood and no effective drugs are available to treat NAFLD. Here, the research progress of the mechanism and therapy of NAFLD is mainly reviewed, which could provide a reference for the basic research and clinical treatments of NAFLD.

**Key words:** NAFLD; mechanism; therapy

收稿日期: 2018-10-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81730021, 31571471, 31370027)

\*通信作者: E-mail: qqtang@shmu.edu.cn

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指除外长期大量饮酒和其他明确的损肝因素所引起的, 以甘油三酯为主的脂质在肝细胞中蓄积为病理改变的肝脏代谢性疾病。NAFLD 患者肝脏脂肪代谢功能出现障碍, 使得大量脂肪类物质蓄积于肝细胞 (单纯性脂肪肝), 进而导致肝细胞发生脂肪变性、肝细胞损伤、炎症反应、肝脏纤维化 (非酒精性脂肪性肝炎, NASH)。单纯性脂肪肝是 NAFLD 的较为良性的阶段, 容易被逆转。10%~20% 的单纯性脂肪肝可以进展为 NASH<sup>[1]</sup>。目前认为 NASH 是 NAFLD 进展为肝硬化、肝细胞肝癌、肝衰竭等终末期肝病的重要环节, 在未来可能成为肝移植的首要原因<sup>[2]</sup>。NAFLD 不仅会影响患者的肝胆系统, 还与胰岛素抵抗、血脂紊乱、动脉粥样硬化、脂肪栓塞、血液系统疾病等密切相关, NAFLD 被认为是代谢综合征的肝脏表现<sup>[3]</sup>。NAFLD 已成为目前临床常见的肝病之一: 流行病学调查表明, 我国 NAFLD 发病率约为 15%, 而欧美地区 NAFLD 的发病率则在 20% 以上<sup>[4-5]</sup>。因此, 探寻 NAFLD 的有效疗法具有非常重要的意义, 而深入研究 NAFLD 的发病机制对于制定有效的 NAFLD 治疗策略至关重要。本文将侧重介绍 NAFLD 的发病机制和治疗的进展, 为 NAFLD 的基础研究和临床实践提供参考。

## 1 NAFLD的分类

肝脏是脂质代谢的重要器官, 如果肝脏内脂肪的分解与合成代谢失去平衡, 或运出发生障碍, 脂肪就会在肝细胞内过量积聚, 形成脂肪肝。导致 NAFLD 发生发展的因素有很多。从宏观层面的病因进行分析, NAFLD 主要可以分为以下几种类型。

### 1.1 糖尿病性脂肪肝

糖尿病患者体内胰岛素缺乏或者胰岛素抵抗, 导致体内葡萄糖的利用减少。为了保证机体的能量供应, 脂肪分解代谢就会相对增加, 造成血中游离脂肪酸增多, 大量的脂肪酸被肝脏摄取, 并以脂肪的形式在肝内堆积而形成脂肪肝<sup>[2-3]</sup>。许多研究已经证明, 胰岛素抵抗与 NAFLD 的发生密切相关, NAFLD 是胰岛素抵抗在肝脏中的表现。

### 1.2 高脂血症性脂肪肝

高脂血症患者甘油三酯、胆固醇等脂质的合成超过肝脏的转运能力, 从而在肝脏堆积, 导致肝细胞脂肪变性。许多研究显示, 高脂血症是脂肪肝发生的易感因素<sup>[6]</sup>。

### 1.3 肥胖性脂肪肝

肥胖人群体脂含量高, 并且常伴有胰岛素抵抗或者糖尿病, 体内胰岛素相对不足, 易患脂肪肝。流行病学调查发现, 肥胖 (尤其是向心性肥胖) 是 NAFLD 发生的重要危险因素。研究发现, 当体重指数 BMI < 25 时, NAFLD 的患病率为 16.4%; 当 BMI > 30 时, NAFLD 的患病率为 75.8%; 而病态肥胖 (BMI > 40) 的 NAFLD 患病率高达 96%<sup>[7]</sup>。因此, 肥胖显著增加 NAFLD 的发病率。

### 1.4 营养失调性脂肪肝

高脂肪膳食、长期的高糖膳食是导致脂肪肝的重要原因。此外, 蛋白质营养缺乏导致脂蛋白合成不足, 脂质无法有效地从肝脏运输出去, 脂质沉积在肝脏导致脂肪肝。膳食中胆碱的缺乏可致卵磷脂合成不足, 也可使脂蛋白形成障碍, 脂质无法运输出去, 沉积在肝脏导致脂肪肝<sup>[8]</sup>。

### 1.5 药物性脂肪肝

许多药物通过肝脏的代谢而发挥作用, 同时, 也影响着肝脏的正常功能。用药不当可引起各种类型的肝损伤, NAFLD 就是常见的药物性肝脏疾病。一些药物, 如胺碘酮、冠心宁、丙戊酸镁、三苯氧胺、四环素、肾上腺皮质激素及一些降脂药物等, 可以通过影响脂质代谢、干扰线粒体功能、抑制极低密度脂蛋白的合成与分泌等, 导致 NAFLD<sup>[9-10]</sup>。

### 1.6 妊娠期急性脂肪肝

妊娠期急性脂肪肝是指无其他原因存在的情况下, 于妊娠晚期发生的肝小叶中央区重度小泡性肝细胞脂肪变。这可能与妊娠期体内激素紊乱、缩血管物质增多以及脂肪酸氧化障碍有关<sup>[11]</sup>。

## 2 NAFLD的发病机制

### 2.1 NAFLD发生发展的细胞学基础

组成肝脏的细胞除了肝细胞以外, 还包括肝枯否细胞、肝星形细胞、肝血窦内皮细胞等。NAFLD 的发生发展是肝脏中多种类型的细胞相互作用、相互影响的结果。肝脏脂质代谢的障碍 (脂肪的合成和分解失去平衡, 或者脂质的运输发生障碍) 导致脂肪在肝细胞中过度堆积形成脂肪肝。与此同时, 毒性脂质、炎症、氧化应激、内质网应激等促使过度荷载脂肪的肝细胞发生损伤和死亡。在 NAFLD 中, 肝细胞的死亡形式, 包括凋亡 (apoptosis)、坏死 (necrosis)、程序性坏死 (necroptosis)、焦亡 (pyroptosis) 等。肝细胞的死亡可以促进肝脏枯否细胞等免疫细胞和肝星形细胞的激活, 导致肝脏的炎症和肝脏的

纤维化。肝脏的炎症又可以进一步促进肝细胞的损伤和死亡以及肝星形细胞的激活。上述细胞之间的相互影响和相互作用所形成的恶性循环促进了NAFLD病情的进展<sup>[3,12]</sup>。

## 2.2 “二次打击”学说

“二次打击”是1998年提出的NAFLD发病的经典假说<sup>[13]</sup>。“首次打击”指胰岛素抵抗造成的肝脏内甘油三酯堆积,肝脏对内外源性损害因子、缺血、缺氧等的耐受能力下降。“二次打击”是指甘油三酯堆积于肝细胞后,在炎症细胞因子、氧化应激和内质网应激等作用下肝细胞最终发生损伤,肝组织出现炎症、纤维化等病理改变,引起NASH。NAFLD的致病因素较为复杂,“二次打击”学说逐渐倾向“多重打击”学说转变,但是,胰岛素抵抗依然被认为是关键的“打击”因素。可见,胰岛素抵抗在NAFLD发病机制中发挥的重要作用。

## 2.3 脂毒性学说

脂毒性学说认为,肝内甘油三酯堆积并不会引起胰岛素抵抗及肝细胞损伤,引起NASH的核心机制是游离胆固醇、游离脂肪酸(FFA)及其代谢产物所引起的内质网应激、氧化应激及炎症反应。传统观点认为,堆积在肝细胞中的甘油三酯促进了脂质过氧化、氧化应激、炎症和纤维化,是NAFLD发生发展的驱动因素;但是,这一观点正日益受到挑战,因为甘油三酯可能可以拮抗脂毒性。Yamaguchi等<sup>[14]</sup>研究发现,抑制小鼠肝脏的甘油三酯的合成可以减轻肝脏的脂肪变性,但是加重了肝脏的损伤和纤维化。甘油三酯在小鼠肝脏的沉积并不足以诱发胰岛素抵抗和肝脏炎症<sup>[15]</sup>。这些结果都提示甘油三酯可能不是促进NAFLD病情进展的主要脂质类型。研究显示,动物脂肪和乳制品中含量丰富的棕榈酸(C16:0)和硬脂酸(C18:0)可以促进内质网应激、炎症小体的激活以及肝细胞的死亡。过多的棕榈酸、硬脂酸等游离脂肪酸堆积在肝脏可形成甘油二酯(DAG)、神经酰胺(ceramides)、溶血磷脂酸胆碱(LPCs)等代谢中间产物,发挥脂毒性的作用<sup>[3]</sup>。比如,神经酰胺可以通过激活JNK的活性,增加线粒体膜的通透性,促进细胞的死亡<sup>[16]</sup>。溶血磷脂酸胆碱在肝脏细胞堆积,可以通过激活死亡受体DR5引起细胞凋亡,同时通过促炎性外泌体(inflammatory extracellular vesicle, EV)的分泌促进巨噬细胞的激活<sup>[17]</sup>。过多的游离胆固醇在细胞内的堆积,可以破坏线粒体膜的流动性,导致线粒体功能失常和氧化应激。胆固醇结晶在肝脏枯否细胞中堆积可以激活

炎症小体,促进IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 等炎症因子的产生<sup>[18]</sup>。因此,在一些NASH的动物造模饲料中,常加入高比例的胆固醇和游离脂肪酸,促进NASH表型的产生<sup>[19]</sup>。

## 2.4 果糖在NAFLD发生发展中的作用

果糖的甜度高、口感好,含有高果糖的饮料和食品正风靡许多国家。不幸的是,饮料和食品中果糖目前被认为是导致NAFLD、糖尿病和肥胖的危险因素<sup>[20-21]</sup>。果糖不像葡萄糖,它不会刺激胰岛素的分泌,也不会直接升高血糖。因此,进食果糖不会使大脑接收到饱腹感的信号,加上果糖甜度高、口感好,人体摄取过多的果糖很难意识到。果糖主要在肝脏代谢,可以促进脂质大量合成,抑制线粒体 $\beta$ 氧化,引起肝细胞脂肪变性。果糖由于自身不稳定(含有五元呋喃环),会促进活性氧(ROS)的生成,引起肝细胞的损伤。果糖经果糖激酶催化并快速磷酸化成1-磷酸果糖以及促进脂肪酸从头合成时,均需消耗肝脏中的ATP。ATP的大量消耗导致其代谢产物二磷酸腺苷和次黄嘌呤核苷酸产生增加,并转化为尿酸,促进尿酸产生增加,而尿酸可以加重代谢综合征<sup>[22]</sup>。此外,长期大量果糖摄入,可以导致肠道菌群紊乱和肠壁通透性增加,细菌内毒素等毒性产物通过门静脉进入肝脏,促进肝脏炎症<sup>[23]</sup>。在一项研究中,给予猴子6周的高果糖饮食可以导致猴子肠道菌群紊乱、肝脏损伤以及2型糖尿病<sup>[24]</sup>。在一些NASH的动物造模饲料中,常加入高比例的果糖或者蔗糖(蔗糖可分解为葡萄糖和果糖),加速NASH表型的产生<sup>[25]</sup>。

## 3 脂肪组织功能紊乱与NAFLD

脂肪组织不仅是能量代谢的重要场所,还是机体庞大的内分泌器官。脂肪组织可以分泌激素、细胞因子、补体、生长因子、细胞外基质蛋白、血管活性物质等许多因子。越来越多的研究表明,脂肪组织内分泌因子可以参与调节肝脏等其他代谢器官的功能,进而调节全身代谢稳态。脂肪组织内分泌的异常可能参与一些代谢相关性的疾病,包括NAFLD。在肥胖、胰岛素抵抗以及代谢综合征时,机体的脂肪组织可发生慢性炎症,分泌的IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6等炎症因子水平增加并通过体循环作用于肝脏,促进肝脏的炎症和糖脂代谢紊乱<sup>[2-3]</sup>。许多研究发现,NAFLD个体的脂肪组织分泌的脂联素(adiponectin)的水平下降,而瘦素(leptin)的水平上升。脂联素可以抑制胰岛素抵抗,减轻肝脏脂



肪变性,具有抗炎、抗细胞凋亡、增强胰岛素敏感性等作用。因此,脂联素水平的下降可能参与NAFLD的发生发展<sup>[26]</sup>。瘦素在NAFLD致病过程中可能发挥双向的作用<sup>[27-28]</sup>。动物模型的研究发现,在NAFLD病程的早期阶段,瘦素可以通过抑制肝脏的脂质从头合成(*de novo* lipogenesis, DNL)来缓解肝脏的脂肪变性;而在NAFLD疾病的进展阶段,瘦素则具有促进炎症和肝脏纤维化的作用;但以上瘦素的相关研究尚未在人体中得以证实。Neuregulin 4 (Nrg4)是近年新发现的脂肪分泌因子,Nrg4在棕色脂肪组织中有高水平的表达。Nrg4可以作用于肝脏,抑制肝脏细胞的脂肪酸合成,进而抑制高脂肪饮食诱导的小鼠脂肪肝和胰岛素抵抗<sup>[29]</sup>。进一步的研究发现,Nrg4可以通过提高细胞死亡负性调节蛋白cFLAR的稳定性来抑制肝细胞的死亡,从而抑制单纯性脂肪肝向NASH的发展<sup>[19]</sup>。血清中Nrg4的水平和NAFLD患者脂肪肝的严重程度呈现负相关。Nrg4是否可以作为防治NAFLD的药物有待于深入的研究<sup>[30]</sup>。脂肪组织分泌因子还有很多,如resistin、visfatin、obestatin、chemerin等,它们在NAFLD中的作用有待于进一步明确。

### 3.1 肠道菌群紊乱、肠道通透性增加与NAFLD

人体肠道内寄居着2 000多种细菌,通过与宿主的长期协同进化,已经成为人体重要的“后天器官”。饮食结构的改变(高脂肪、高果糖膳食)、抗生素的滥用等,均可以导致肠道菌群微生态的改变。肠道菌群的失调与肥胖、自身免疫性疾病、NAFLD等多种疾病有密切关系。Turnbaugh等<sup>[31]</sup>研究发现,在相同的饮食条件下*ob/ob*肥胖小鼠与对照正常小鼠相比,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)数量下降而硬壁菌门(*Firmicutes*)比例上升。人群研究发现,NASH患者肠道菌群的复杂性低于正常人的肠道菌群<sup>[32]</sup>。紊乱的肠道菌群可增加单糖的吸收,再通过增加乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合酶的活性来促进肝脏脂肪酸和甘油三酯的合成<sup>[33]</sup>;促进难以消化多糖的分解吸收,使机体从食物中获取更多能量<sup>[34]</sup>;通过调节肠道G蛋白偶联受体(GPCR)的活性、肠道胆汁酸受体(FXR)的活性、肠道激素成纤维生长因子19(FGF19)的释放等途径影响胆酸的合成、组成以及分泌,导致糖脂代谢紊乱<sup>[35]</sup>;干扰体内胆碱的代谢,导致胆碱的缺乏,促进脂肪肝的形成<sup>[36]</sup>。此外,紊乱的肠道菌群可致肠道内皮细胞间紧密连接被破坏,肠道内皮通透性增加,肠内毒素及菌体分解产物通过门静脉进入肝脏,激活炎症反应、肝脏损伤

和纤维化,促进NAFLD的进展<sup>[23]</sup>。肠道菌群与NAFLD的关系和机制研究还处于较为初级的阶段,有待于深入的挖掘。

### 3.2 胆汁酸与NAFLD

胆汁酸可以通过多种方式参与NAFLD的致病过程。胆汁酸通过作用于FXR以及G蛋白偶联受体TGR5调节糖脂代谢,如果这一调节过程异常就会导致糖脂代谢的紊乱,进而促进肝脏的炎症和纤维化<sup>[37]</sup>。胆汁酸与肠道菌群之间可以相互影响:胆汁酸通过直接的抗菌作用或者FXR诱导产生的抗菌多肽调节肠道菌群微生态,而肠道菌群则可以通过调节胆汁酸的结合反应、氧化、脱羟化等过程,影响胆汁酸的组成成分<sup>[38]</sup>。一方面,胆汁酸代谢的改变可以影响肠道菌群的组成;另一方面,肠道菌群的紊乱可以改变胆汁酸的成分。这一不良循环过程可以参与NAFLD的发生发展。此外,胆汁在肝脏中的堆积可以促进肝脏的损伤和炎症,这在一些动物模型中已经得以证实<sup>[39]</sup>。肥胖的Zucker大鼠胆汁酸的分泌功能出现障碍<sup>[40]</sup>,而NAFLD患者也常伴有一定程度的胆汁淤积<sup>[41]</sup>。因此,胆汁酸代谢的异常以及肝脏胆汁酸的淤积可以促进肝脏的损伤、炎症以及NAFLD病情的进展。

### 3.3 金属元素与NAFLD

在大约三分之一的成年NAFLD患者的肝脏中,铁元素的含量显著增加<sup>[2]</sup>。研究发现,铁元素在肝脏中的过度累积和NAFLD的严重程度呈正相关<sup>[42]</sup>。肝脏细胞中(肝细胞以及网状内皮细胞)过量的铁元素可以促进氧化应激与内质网应激、抑制极低密度脂蛋白的输出、激活枯否细胞和肝脏星形细胞,从而促进NAFLD病情的进展。近年的研究则发现,脂肪组织中铁元素可以调节脂肪组织的功能。脂肪组织中过量的铁元素可以减少脂联素的生成,促进脂肪组织脂解,导致胰岛素抵抗和2型糖尿病。因此,脂肪组织过量的铁元素堆积可以间接地促进NAFLD。一些小样本的患者实验显示,降低体内铁元素含量(静脉切放血术)可以提高胰岛素敏感性,缓解NAFLD病情(降低NAFLD activity score, NAS)<sup>[43]</sup>。然而,另外一个较大患者样本的实验显示,静脉切放血术并不能改善NAFLD和胰岛素抵抗<sup>[44]</sup>。因此,降低体内铁元素含量是否可以用于治疗NAFLD有待于进一步明确。

一些研究提示,机体铜元素的缺乏可能促进NAFLD的发生发展。细胞内铜元素水平的低下可能通过增加甘油三酯和胆固醇的水平、改变脂蛋

白的组分、干扰机体抗氧化防御等方式,促进NAFLD病情的进展<sup>[45-46]</sup>。NAFLD患者的肝脏铜元素的水平显著降低,并且肝脏铜元素水平和肝脏脂肪变性、NASH的严重程度呈现负相关<sup>[47]</sup>。大鼠实验发现,缺乏铜元素的饮食可以诱发NAFLD、增加肝脏铁元素水平和脂肪变性、促进胰岛素抵抗等<sup>[48]</sup>。因此,饮食中铜元素的缺乏可能是导致NAFLD发生发展的一个危险因素,这一点值得人们注意。

### 3.4 基因多态性与NAFLD

通过对候选基因的多态性的研究以及全基因组关联分析(GWAS),人们鉴定出许多基因,这些基因的多态性可能参与NAFLD的发生发展。目前发现的与NAFLD疾病进展和严重程度呈现最为显著相关性的多态性基因,包括*PNPLA3*、*TM6SF2*和*GCKR*。*PNPLA3*基因型(rs738409, I148M)与肝脏脂质含量和NAFLD严重程度正相关<sup>[49]</sup>。分子机制的研究发现,*PNPLA3*-I148M因无法有效被泛素化和被蛋白酶体降解而堆积在脂滴上,从而抑制甘油三酯的脂解,导致甘油三酯的堆积<sup>[50]</sup>。此外,*PNPLA3*-I148M可以显著促进肝脏星形细胞的激活,进而促进肝纤维化和炎症<sup>[51]</sup>。*TM6SF2*是一个多次跨膜蛋白,其分子结构和功能目前尚不清楚。携带*TM6SF2* rs58542926 (167K)基因型的个体,更易发生NAFLD和肝纤维化。有趣的是,携带*TM6SF2* 167E的基因型个体却和高脂血症、心脑血管疾病正相关,与NAFLD无关联性。一般来说,NAFLD患者常伴随高脂血症和心脑血管疾病,然而在*TM6SF2*基因多态性的情况中,NAFLD和心脑血管疾病却出现关联性的分离<sup>[49]</sup>。*GCKR*是葡萄糖激酶调节蛋白,携带*GCKR* rs780094基因型的个体与肝脏纤维化的严重程度和血清甘油三酯的水平正相关<sup>[52]</sup>。基因多态性的研究为探寻NAFLD的发病机制提供新的思路。

## 4 NAFLD的治疗

NAFLD的发生发展通常是多因素长期共同作用的结果,单一的治疗方法往往难以取得较好的治疗效果。随着人们对NAFLD重视程度的日益提高以及对其研究的不断深入,NAFLD的治疗手段日趋多样。

### 4.1 去除病因

如前所述,NAFLD可以根据病因分为若干不同的种类。因此,NAFLD可以由不同的病因所致,去除病因有助于干预和控制NAFLD。比如,糖尿

病性脂肪肝患者需要有效控制血糖(降糖药物、注意饮食);肥胖性脂肪肝患者需要减轻体重(改变生活方式和饮食);高脂血症性脂肪肝患者需要防止血脂过高(降脂药物、饮食调节);营养失调性脂肪肝患者则需要注意合理膳食(增加蛋白质、氨基酸、卵磷脂、胆碱等摄入);药物性脂肪肝要停用对肝脏有损伤的药物。

### 4.2 改变饮食及生活方式

NAFLD的发病率逐年上升与人们高热量、高糖、高脂的饮食结构和久坐不动的生活方式有着密切的关系。对于伴有肥胖的NAFLD患者,减重是有效的治疗方式。研究发现,NAFLD患者减重3%~5%,伴随脂肪肝严重程度的减轻;减重5%~7%则伴随肝脏炎症的指标的下降;减重超过10%可以逆转肝脏纤维化的水平<sup>[53]</sup>。在对293位NASH患者进行减重治疗的研究显示,体重减轻的越多,NASH指标(NAS评分)的减轻程度越多。减重超过10%的患者,NASH指标和肝纤维化水平的改善最为明显<sup>[54]</sup>。坚持有氧运动可以有效减少肝脏脂肪。研究显示,坚持四周的有氧运动可以使肝脏甘油三酯的含量降低21%( $p<0.05$ )<sup>[55]</sup>。有氧运动形式多样,快走、慢跑、骑自行车、游泳等,需要根据自身情况制定适合自身的有氧运动方案。改变饮食不仅应该限制摄入的总热量,还应该改善饮食结构,包括减少胆固醇、饱和脂肪酸、果糖的摄入,增加多不饱和脂肪酸、植物纤维、维生素C和维生素E的摄入。

### 4.3 药物治疗

药物主要在肝脏中进行解毒和代谢,过多的或者不恰当的药物摄入会增加肝脏的负担和肝毒性,因此,应谨慎选择药物来治疗NAFLD。一般对于单纯性脂肪肝患者,无需使用药物进行治疗。目前还没有特异性治疗NAFLD的药物。临床上主要应用二甲双胍、维生素E、熊去氧胆酸等进行抗胰岛素抵抗、抗氧化应激和细胞保护治疗<sup>[3]</sup>。降脂类药物治疗NAFLD仍然存在争议。一般对于经应用减肥降糖药或基础治疗3~6个月以上仍存在混合性高脂血症的患者,应考虑加用他汀类、苯氧芳酸类降脂药物,但是需要监测肝功能<sup>[56]</sup>。匹格列酮是PPAR $\gamma$ 的激动剂,它可以减轻患者脂肪肝、肝损伤、炎症和肝纤维化,但是匹格列酮因可导致水钠潴留、骨质疏松、体重增加等副作用,其临床应用受到限制<sup>[57]</sup>。合并肥胖的非酒精性脂肪肝患者,如果改变生活方式6~12个月体重未能降低5%以上,可以谨慎使用西布曲明、奥利司他等减肥药物,促进脂



肪代谢,改善 NAFLD 症状<sup>[58-59]</sup>。

目前,有不少针对 NASH 的药物处于 2 期、3 期临床试验阶段,主要有如下几种类型的药物。

#### 4.3.1 改善代谢类药物

PPARs 是一类核激素受体,分布于肝脏、脂肪、骨骼肌等器官,调节脂质的代谢、转运以及糖异生等。PPAR $\alpha$  可以促进脂肪酸的氧化分解,PPAR $\delta$  还具有抗炎的作用。Elafibranor 是一种 PPAR $\alpha/\delta$  的激动剂,2 期临床试验证实该药可以维持血糖平衡、改善脂质代谢及减轻肝脏炎症,是潜在的治疗 NAFLD 的药物<sup>[60]</sup>。

GLP-1 是一种小肠 L 细胞分泌的胰高血糖素样的多肽,可以促进胰岛素的分泌、增加胰岛  $\beta$  细胞的数量、抑制胰高血糖素的分泌、抑制食欲、延缓胃内容物排空、提高胰岛素敏感性等<sup>[61]</sup>。Semaglutide 是 GLP-1 的类似物,只需要一周给药一次,其治疗 NASH 的临床试验正在进行中<sup>[3]</sup>。

FXR 是一种多功能的核受体,在胆汁酸代谢、糖脂代谢、肝脏保护、调节肠道细菌生长等方面发挥重要作用。奥贝胆酸是一种 FXR 的激动剂,不仅可以降低 NAFLD 患者肝脏脂肪的变性程度,还可以改善患者胰岛素抵抗、抑制肝脏炎症和纤维化<sup>[62]</sup>。目前奥贝胆酸正处于 3 期临床试验,一些受试者出现瘙痒症和低密度脂蛋白水平升高的情况,因此,该药物的安全性有待于进一步明确。

乙酰辅酶 A 羧化酶 ACC 是脂肪酸从头合成的关键酶。ACC 的抑制剂 PF-05221304 可以抑制 NAFLD 患者肝脏脂肪的含量,但是该药物有导致高甘油三酯血症的潜在副作用<sup>[63]</sup>。SCD-1 是硬脂酰辅酶 A 去饱和酶,是不饱和脂肪酸合成的限速酶。Aramchol 是 SCD-1 的抑制剂,临床试验发现,该药物可以降低 NAFLD 患者肝脏脂肪的含量(临床试验编号: NCT02279524)。

#### 4.3.2 拮抗细胞死亡类药物

肝细胞的死亡是促进肝脏炎症、纤维化的重要驱动因素。因此,抑制肝细胞的死亡有助于防治 NASH。Emricasan 是泛天冬氨酸蛋白水解酶抑制剂(pancaspase inhibitor),可以抑制细胞凋亡,从而缓解肝脏的炎症和纤维化。目前该药物处于 NASH 治疗的 2 期临床试验阶段<sup>[64]</sup>。

#### 4.3.3 拮抗炎症类药物

炎症细胞和促炎症的细胞因子在 NASH 发生发展过程中发挥重要的作用。凋亡信号激酶 ASK-1 可以促进 JNK 的活性,而 JNK 是促进炎症、细胞

死亡的重要激酶。一项短期的临床试验发现,ASK-1 的抑制剂 (Selonsertib) 可以减轻 NASH 患者的纤维化。目前 Selonsertib 正处于 3 期临床试验,其疗效有待于进一步的评估<sup>[65]</sup>。

#### 4.4 外科手术治疗

重度肥胖患者合并睡眠呼吸障碍、心脏病等疾病时,可以考虑减重手术治疗,有助于缓解肝脏脂肪变性、脂肪肝性肝炎和肝纤维化<sup>[66]</sup>。当 NAFLD 患者病程发展到肝硬化或肝癌等终末期肝病阶段时,肝移植是唯一有效的治疗手段。预计 10 年后,NAFLD 将成为肝脏移植手术最主要的病因。

### 5 结论与展望

NAFLD 因其逐年增高的发病率及其诸多的危害,正日益受到人们的重视。现代医学对 NAFLD 的发病机制进行了大量研究,发现了许多重要的调控因子和潜在的分子机理,为 NAFLD 的治疗提供了新的靶点和理论依据;但是,NAFLD 的发病机制极其复杂,并且涉及到多器官、多系统之间的相互关联和影响,因此,有待于更加深入地挖掘和探究。由于 NAFLD 复杂的发病机制,单一的治疗方式往往难以取得良好的效果。去除病因、积极治疗原发病、改变不良的生活方式、坚持合理饮食与运动治疗以及选择必要的、合适的药物作为辅助治疗手段,有助于干预和控制 NAFLD 的发生发展。迄今尚缺乏确切的治疗 NAFLD 的有效药物,在切实有效的治疗药物得到确认以前,不要盲目进行药物干预,否则只会增加肝脏的负担。随着 NAFLD 发病机制研究的不断深入以及临床药物试验的积极进行,相信 NAFLD 在未来能够得到有效地防治。

#### [参 考 文 献]

- [1] Ekstedt M, Nasr P, Kechagias S. Natural history of NAFLD/NASH. *Curr Hepatol Rep*, 2017, 16: 391-7
- [2] Schuster S, Cabrera D, Arrese M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 349-64
- [3] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*, 2018, 24: 908-22
- [4] Zhu JZ, Zhou QY, Wang YM, et al. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 5695-706
- [5] Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and economy. *Dig Dis Sci*, 2015, 60: 3194-202
- [6] Kushner PA, Cobble ME. Hypertriglyceridemia: the importance of identifying patients at risk. *Postgrad Med*,