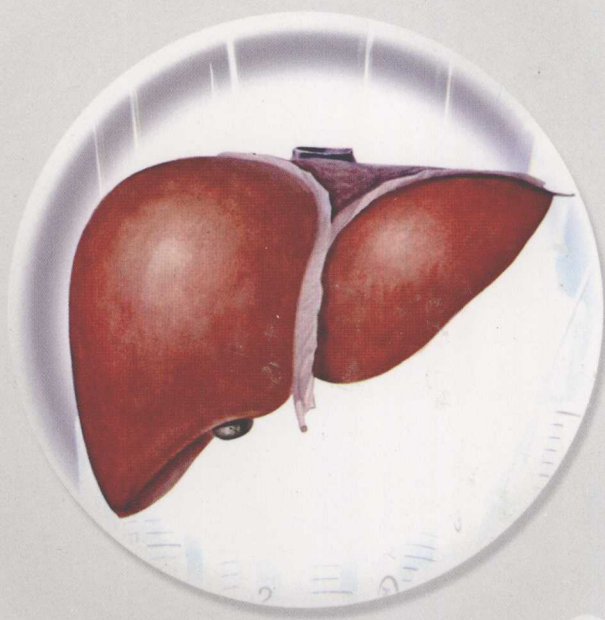


非酒精性 脂肪性肝病

FEIJIUJINGXING ZHIFANGXING GANBING

主编 池肇春 周长宏 史光军 姜相君



军事医学科学出版社

本報刊登廣告，無論短期或長期，均須預先交款，不取賒欠。本報廣告，除本埠外，均須加寄郵費。本報廣告，除本埠外，均須加寄郵費。本報廣告，除本埠外，均須加寄郵費。

FEI JIU JING XING ZHI FANG XING GAN BING

主 审	池肇春	范建高			
主 编	池肇春	周长宏	史光军	姜相君	
副主编	陈乃玲	李方儒	元玉琴	常宝成	
	董全江	郑仕君			

 军事医学科学出版社

• 北京 •

内 容 提 要

本书是非酒精性脂肪性肝病的最新代表作,由全国有关非酒精性脂肪性肝病工作者共同执笔。全书 50 余万字,共分十三章,全面阐述了非酒精性脂肪性肝病的诊治现状、脂肪代谢与脂肪肝、病理学、危险因素、诊断、治疗及相关疾病的诊断与治疗等。全书内容新颖实用,文字流畅,可供消化科、肝病科及内分泌代谢科工作者及相关人员学习参考。

图书在版编目(CIP)数据

非酒精性脂肪性肝病/池肇春等主编. —北京:军事医学科学出版社,2009.9
ISBN 978 - 7 - 80245 - 348 - 7

I. 非… II. 池… III. 脂肪肝-防治 IV. R575.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 152466 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,81858195

编辑部:(010)66931038,66931127,66931039

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmssp.cn>

印 装:三河佳星印装有限公司

发 行:新华书店

开 本:787mm × 1092mm 1/16

印 张:21

字 数:517 千字

版 次:2009 年 9 月第 1 版

印 次:2009 年 9 月第 1 次

定 价:60.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

前言

脂肪肝分酒精性与非酒精性两大类。后者占脂肪肝总数的 90% 以上,且已成为慢性肝病的主要病因。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指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性为主要特征的临床病理综合征。包括单纯性脂肪肝(SFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)两种,NASH 严重的病例可发生肝纤维化与肝硬化,甚至引起肝癌。因此 NASH 已引起广泛重视,对单纯性脂肪肝以往认为是一种预后良好的良性疾病,但现在越来越多的证据表明,它在代谢综合征以及 2 型糖尿病的发展过程中起关键作用,而且它也是许多其他肝脏疾病的辅助致病因素。非酒精性脂肪性肝病时,大部分患者有代谢危险因子,如肥胖和糖尿病,胰岛素抵抗(IR)是一个关键性的致病因子。现有研究显示,肥胖相关的肝脏疾病有可能发展成肝细胞癌,并且 2 型糖尿病也是肝细胞癌的独立危险因子。尽管引起肝硬化和肝癌的发生率较低,但脂肪肝本身也可使患者的生活质量或工作质量下降。非酒精性脂肪性肝病患病率高,牵涉人群广,而且流行率还在迅速增长,并已取代乙型肝炎病毒慢性感染,成为我国慢性肝病的主要病因,因此积极做好非酒精性脂肪性肝病的防治工作势在必行。

非酒精性脂肪性肝病呈全球化流行的趋势,已成为发达国家和中国富裕地区慢性肝病的首要病因。一系列影像学 and 肝活检资料显示,非酒精性脂肪性肝病已成为西欧、美国、澳大利亚、日本第一大慢性肝病以及肝功能异常的首要病因。成年人非酒精性脂肪性肝病患病率为 17% ~ 33%,其中 1/3 ~ 1/2 可能为 NASH,后者 10 年内肝硬化发生率为 15%,其中 30% ~ 40% 将会死于肝癌、肝功能衰竭和移植后复发。非酒精性脂肪性肝病的发病与肥胖有密切关系,肥胖人群非酒精性脂肪性肝病的发生率比一般人群高出 4.6 倍,且体质指数(BMI)的分布与非酒精性脂肪性肝病检出之间呈直线正相关。2 型糖尿病和高脂血症患者非酒精性脂肪性肝病的检出率分别为 28% ~ 55% 和 27% ~ 92%,多种代谢紊乱并存者,非酒精性脂肪性肝病发病率更高,而且 NASH 和肝硬化的可

能性更大。在美国和澳大利亚,目前有近 60% 的男性和 45% 的女性超重,其中 1/3 为肥胖。在过去 10 年里,2 型糖尿病的发病率增加了 1 ~ 2 倍。在日本,年轻人群糖尿病的患病率甚至增加了 10 ~ 20 倍。随着肥胖和糖尿病患者的增多,非酒精性脂肪性肝病的患病率在未来 10 年内可能会显著增高。我国尚无大系列成人和儿童非酒精性脂肪性肝病的流行病学调查资料,范建高等报告上海成人非酒精性脂肪性肝病患病率为 15.35%,台湾的一份报告非酒精性脂肪性肝病的流行率为 11.5%。

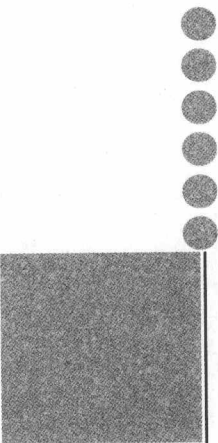
目前非酒精性脂肪性肝病进展迅猛,自然人群发病率在逐年增加,对人类健康的威胁日益明显,鉴于国内这方面的专著不多,为了做好非酒精性脂肪性肝病的防治工作,有必要对非酒精性脂肪性肝病作一全面介绍与论述,为此决定编著本书。

为了保证本书质量,特邀请全国各地从事非酒精性脂肪性肝病的各个领域的知名专家教授共同执笔。因此本书有较高的权威性,代表国内一流水平。

本书从基础到临床全面阐述,以非酒精性脂肪性肝病发病机制、诊断与鉴别诊断及防治为中心,进行深入、全面的介绍与探讨。全书分十三章,分别介绍非酒精性脂肪性肝病的诊治现状、脂肪代谢与脂肪肝、病理学、流行病学、致病危险因素、发病机制、诊断标准与诊断、鉴别诊断及非酒精性脂肪性肝病相关疾病的鉴别诊断与治疗,同时突出介绍了并发肝硬化和肝癌的治疗。由于参加本书编著的作者各自专业不同,结合自己的研究和认识水平不一,在有些内容上可能存在某些重复,在一些问题上还可能在不同甚至对立的观点,那么本书愿作为一个争鸣的园地,以开展学术探讨,也欢迎广大读者参与。

非酒精性脂肪性肝病目前存在的问题较多,其发病机制至今尚未完全明了。对其与代谢综合征的相关性、发病因素,尤其是非酒精性脂肪性肝炎的发病机制、与肝硬化和肝癌的相关性、非酒精性脂肪性肝病的治疗策略等均需作进一步深入的研究,以便将来为本病提供有力的防治措施。现在我们把拙著奉献给广大同道和读者,希望它能起到抛砖引玉的作用。

参加本书编著的作者有德高望重的老前辈和具有国内一流水平的学者,也有奋战在临床与研究前沿的中坚骨干。他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余,热情参与,一丝不苟,写出了较高水平的文章,范建



高教授更是在百忙中担任主审,这一切为本书的质量提供了有力的保证。在这里向为本书付出辛勤劳动的各位同道表示衷心的感谢。本书的出版得到了军事医学科学出版社(北京)的大力支持与帮助,使本书从通过选题、组稿到定稿,仅用一年的时间就与读者见面了,在这里向出版社的领导、各位编审人员及与本书出版有关的工作人员道一声谢谢。

非酒精性脂肪性肝病是我主编的第二十六部专著。我始终贯彻严格的科学作风和治学精神,对每篇稿件都进行审校、修改、整理,必要时一次或多次回修,力求内容新颖、准确,风格一致。

适逢国庆 60 周年之际,谨以本书的出版作为节日的礼物献给大家!

池肇春

2009 年春于青岛

目录

CONTENTS

第一章 非酒精性脂肪性肝病的研究及诊治现状	(1)
第二章 脂类代谢与非酒精性脂肪性肝病	(19)
第一节 脂类的正常代谢	(19)
第二节 脂类的代谢紊乱与非酒精性脂肪性肝病	(37)
第三章 非酒精性脂肪性肝病病理学	(40)
第四章 非酒精性脂肪性肝病的流行病学	(45)
第五章 非酒精性脂肪性肝病的危险因素	(53)
第一节 肥胖与脂肪肝	(53)
第二节 血脂紊乱与脂肪肝	(56)
第三节 高血压与脂肪肝	(57)
第四节 血糖与脂肪肝	(59)
第六章 非酒精性脂肪性肝病的发病机制	(64)
第一节 胰岛素抵抗	(64)
第二节 脂肪储存失调	(69)
第三节 脂肪分泌抑制	(73)
第四节 氧化应激	(79)
第五节 细胞因子或基因与非酒精性脂肪性肝病	(85)
第七章 代谢综合征与非酒精性脂肪性肝病诊断标准	(93)
第八章 非酒精性脂肪性肝病的诊断	(98)
第一节 临床症状与体征诊断	(98)
第二节 肝组织活检病理诊断	(99)
第三节 影像诊断	(100)
第四节 实验室诊断	(112)
第五节 瞬时弹性成像诊断	(115)

第九章 非酒精性脂肪性肝病的鉴别诊断	(118)
第一节 非酒精性脂肪性肝病与药物性脂肪性肝病的鉴别诊断	(118)
第二节 非酒精性脂肪性肝病与病毒性肝炎致脂肪肝的相互作用与鉴别	(122)
第三节 非酒精性脂肪性肝病与酒精性脂肪性肝病的鉴别诊断	(125)
第四节 非酒精性脂肪性肝病与急性妊娠脂肪性肝病的鉴别诊断	(126)
第五节 非酒精性脂肪性肝病与自身免疫性疾病致脂肪肝的鉴别诊断	(129)
第十章 非酒精性脂肪性肝病及其相关疾病	(137)
第一节 非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病	(137)
第二节 非酒精性脂肪性肝病与高血压病	(141)
第三节 非酒精性脂肪性肝病与肝硬化	(146)
第四节 非酒精性脂肪性肝病与肝细胞癌	(151)
第十一章 非酒精性脂肪性肝病的治疗	(162)
第一节 饮食治疗	(162)
第二节 运动与锻炼	(165)
第三节 药物治疗	(166)
第四节 减重的外科治疗	(177)
第五节 行为治疗	(181)
第六节 中医中药治疗	(184)
第七节 抗肝纤维化治疗	(186)
第十二章 非酒精性脂肪性肝病并发肝硬化的治疗	(225)
第一节 肝硬化的一般治疗	(225)
第二节 肝硬化腹水的治疗	(229)
第三节 肝硬化的氨基酸治疗	(233)
第四节 肝硬化并发上消化道出血的治疗	(238)
第五节 肝硬化的外科治疗	(254)
第六节 肝硬化并发症的治疗	(257)
第十三章 非酒精性脂肪性肝病并发肝细胞癌的治疗	(278)
第一节 肝细胞癌的手术治疗	(278)
第二节 肝细胞癌的介入治疗	(281)
第三节 肝细胞癌的消融治疗	(289)
第四节 肝细胞癌的放射治疗	(293)
第五节 肝细胞癌的免疫治疗	(302)
第六节 肝细胞癌的中医治疗	(314)

第一章

非酒精性脂肪性肝病的研究及诊治现状

脂肪异常大量地在肝内蓄积称脂肪肝,临床上极常见。正常人肝组织含有湿重脂质3%~5%,其中2/3为磷脂,此外尚有胆固醇约占0.5%,中性脂肪占1%,主要是构成细胞膜及其他细胞器的膜。当脂肪湿重超过5%~10%称为脂肪肝。大多数脂肪肝属于三酰甘油含量异常增高,甚至可达40%~50%,呈脂肪滴存在于细胞浆中,脂肪滴融合成大的脂肪球,以至可将细胞核挤向细胞的一边。

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指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性为主要特征的临床病理综合征。非酒精性脂肪性肝病根据病变是否伴有炎症和纤维化分为单纯性脂肪肝(SFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和NASH相关性肝硬化。NASH严重的病例可发生肝纤维化与肝硬化,甚至引起肝癌。因此对NASH应引起广泛重视,对单纯性脂肪肝以往认为是一种预后良好的良性疾病,但现在越来越多的证据表明,它在代谢综合征以及2型糖尿病的发展过程中起关键作用,而且它也是许多其他肝脏疾病的辅助致病因素。NAFLD时,大部分患者有代谢危险因素,如肥胖和糖尿病,胰岛素抵抗(IR)是一个关键性的致病因子。现有研究显示,肥胖相关的肝脏疾病有可能发展成肝细胞癌,并且2型糖尿病也是肝细胞癌的独立危险因素。尽管引起肝硬化和肝癌的发生率低,但脂肪肝本身也可使患者的生活质量或工作质量下降。NAFLD患病率之高,牵涉人群之广,而且流行率还在迅速增长,并已取代乙型肝炎病毒慢性感染,成为我国慢性肝病的主要病因,因此积极做好NAFLD的防治工作势在必行。

一、非酒精性脂肪性肝病是严重的社会健康问题

脂肪肝发病呈全球化流行趋势,且发病率也在逐渐增高,成为当今慢性肝病的首要病因。现在共识认为,NAFLD已成为严重的社会健康问题。单纯性脂肪肝本身普遍认为是一种良性疾病,非酒精性脂肪性肝炎占成人NAFLD患者的1/3~1/2,NASH时除肝细胞脂肪性变外,尚有炎症、坏死、纤维化等病理组织学改变,10年内肝硬化发生率为15%,其中30%~40%将会死于肝癌、肝功能衰竭和肝移植后肝病复发。临床的重要性在于单纯性脂肪肝在一定的条件下,如氧化应激可使患者进展到脂肪性肝炎,因此阻止单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎演变,是今后研究的中心环节之一,如能阻止NASH发生将使NAFLD的预后大为改观。

早在1962年Thaler对非酒精性脂肪肝进行描述,1980和1986年Ludwig和Schaffner等相继提出NASH及NAFLD的概念,直至1988年Day等报道15%~50%NASH患者伴有肝纤维化,才逐渐引起极大的重视。

NAFLD 的发病与肥胖有密切关系,肥胖人群 NAFLD 的发生率比一般人群高出 4.6 倍,且体质指数(BMI)的分布与 NAFLD 检出之间呈直线正相关,检出率随 BMI 增加而增高。2 型糖尿病和高脂血症患者 NAFLD 的检出率分别为 28%~55% 和 27%~92%,多种代谢紊乱并存者,NAFLD 发病率更高,而且 NASH 和肝硬化的可能性更大。在美国和澳大利亚,目前有近 60% 的男性和 45% 的女性超重,其中 1/3 为肥胖。在过去 10 年里,2 型糖尿病的发病率增加了 1~2 倍,在日本,年轻人群糖尿病的患病率甚至增加了 10~20 倍。随着肥胖和糖尿病患者的增多,NAFLD 的患病率在未来 10 年内可能会显著增高。我国尚无大系列成人和儿童 NAFLD 的流行病学调查资料,范建高等报告上海成人 NAFLD 患病率为 15.35%,台湾的一份报告 NAFLD 的流行率为 11.5%。

肥胖是小儿人群全球重要的健康问题。儿童 NAFLD 亦与肥胖和糖尿病密切相关,常累及青少年,但亦可在 5~10 岁发病。1988~1994 年全美第三次健康营养调查显示,儿童超重占 16%、肥胖占 10%;在肥胖儿童中 10.8% 的男孩和 7.8% 的女孩血清 ALT 异常率为 14%~16%。西方发达国家推测儿童 NAFLD 患病率为 1%,肥胖儿童 NAFLD 患病率为 22.5%~52.8%。儿童 NAFLD 患者有 5%~10% 会出现肝纤维化,多发于 12 岁以后。患儿大多没有炎症,ALT 增高是常见的临床指标。病理表现大多数是脂肪变、门脉炎症和(或)纤维化,气球样变性和窦周纤维化比成人少见。青少年 NASH 肝纤维化发生率为 70%,并已有肝硬化的报告。

二、非酒精性脂肪性肝病是一种遗传性疾病

非酒精性脂肪性肝病发病率及 NASH 的发生与种族、民族和家庭密切相关,因此目前认为 NAFLD 是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病。NAFLD 的种族差异提示了在脂肪肝发病过程中存在遗传因素。美国加州大学 Schwimmer 等研究显示,接受检查的家庭成员共 93 名,平均年龄为 32 岁(8~69 岁),平均 BMI 为 29 kg/m²。在这些家庭成员中,45% 的儿童 ALT 增高,25% 的成人 ALT 增高。患者的同胞亲属中脂肪肝患病率为 45%,64% 的成年家庭成员合并脂肪肝。这项研究结果显示,每个首发 NAFLD 患者,至少有一位亲属患 NAFLD,共 84% 的家庭成员患脂肪肝。统计结果显示 NAFLD 的遗传危险为 56% ($P=0.01$),校正年龄、性别和 BMI 后,NAFLD 的遗传危险为 68% ($P=0.01$)。青少年 NAFLD 患者的家庭成员是脂肪肝的高危人群。

(一) 载脂蛋白(Apo)基因多态性与非酒精性脂肪肝

1. Apo-B 基因位于人类第 2 号染色体短臂的 23~24 区 全长 34 kb,含有 28 个内含子和外显子,其基因结构具有丰富的多态性。NAFLD 时 BMI、WHR(腰臀比值)、TG、TC、LDL-C 和 Apo-B 均显著升高,提示存在严重的脂质代谢紊乱。研究发现 Apo-B 11039G/A 位点 A 等位基因在 NAFLD 的分布高于对照组,其患 NAFLD 的危险性是等位基因的 1.777 倍,说明 Apo-B 11039G/A 位点与 NAFLD 发病有关。Apo-B 11039G 位点多态性是由于发生了 G→A 的碱基置换,使原先编码的精氨酸(Arg)为谷氨酸所替代。Apo-B 11039 多态性位点 A 等位基因的分布有种族差异。Apo-B 7673C/T 多态性位点基因可能是 NAFLD 易感基因在 NAFLD 发生中起一定的遗传作用。目前认为 Apo-B 12669A/G 多态性位点少见 A 等位基因在 NAFLD 时分布异常,可能其并非 NAFLD 的易感基因。

2. Apo-CⅢ基因多态性与非酒精性脂肪性肝病 Apo-CⅢ是一种水溶性蛋白质,由79个氨基酸构成的糖蛋白,由肝及小肠合成,主要分布于血浆 HDL、VLDL 和乳糜微粒(CM)中。Apo-CⅢ在富含三酰甘油脂蛋白如 VLDL、CM 的代谢中起着重要作用,由于脂肪肝是以血 TG 和脂肪酸的增高为主,因此考虑 Apo-CⅢ与脂肪肝有一定的关系。人 Apo-CⅢ位于染色体 11q23.3,长 340q bp,含 4 个外显子和 3 个内含子。Apo-CⅢ基因 3175G/C 多态性位点和 3206G/C 多态性位点与 NAFLD 的关系及其作用途径尚待进一步研究。

3. CYPZ1 基因多态性与非酒精性脂肪肝 CYPZ1 基因存在 6 种限制性内切酶长度多态性,其中 5'一端的 Pst I 和 Rsa I 酶切位点的变异在转录水平影响 CYPZ1 的表达,根据限制性内切酶 Pst I 和 Rsa I 酶切位点的有无可将 CYPZ1 基因分为 C1C1、C1C2、C2C2 三种基因型,但它们与脂肪肝的关系报告不一。

(二) 与肥胖和胰岛素抵抗有关的基因

肥胖尤其是腹内型肥胖与 NASH 有密切关系。人类肥胖相关基因有 300 多个,除 Y 染色体外的所有染色体均分布有肥胖相关基因,但与人类肥胖密切相关的基因多分布在 2,5,10,11 和 20 号染色体上。这类基因所编码的产物决定着脂肪沉积的形式、程度以及胰岛素抵抗的发展,在 SFL、NASHT 和肝纤维化的发生发展中起重要作用。过度表达 11 β 羟基类固醇脱氢酶-1(11 β HSD-1)的转基因,引起 11 β HSD-1 活性增强,将无活性的肾上腺皮质激素可的松转化成有活性的氢化可的松,糖皮质激素可增加脂肪细胞内脂肪生成和脂肪合成代谢,可引起腹型肥胖和一系列代谢综合征的表现。

与胰岛素抵抗相关的基因有过氧化酶体增殖物激活受体 γ 2(PPAR γ 2)基因 *Pro12Ala* 多态性,它能提高胰岛素敏感性,降低 2 型糖尿病的敏感性。脂联素能减轻胰岛素抵抗,脂联素缺陷将会产生胰岛素抵抗和糖尿病。

胰岛素抵抗使血清中游离脂肪酸(FFA)增多,当过量的 FFA 超出肝脏通过线粒体氧化反应及 LDL 形式排入血的代谢能力时,将导致肝脂肪变性发生。

(三) 影响脂肪代谢的基因

非酒精性脂肪性肝病常有脂肪酸氧化不足,此时脂肪即可在肝脏沉积引起脂肪肝。肝脏三酰甘油的合成、贮存、转运、氧化的基因将会影响脂肪变性的强度,并影响 NASH 和肝硬化的进程。

肝内脂肪酸主要来源于:①肝窦中乳糜微粒的“残骸”CMR;②循环中游离脂肪酸;③肝内由乙酰辅酶 A(NADPH)和 H⁺ 合成,硬脂酰基辅酶 A 脱氢酶(SCD-1)将饱和游离脂肪酸(FFA)转化成单不饱和 FAA,这在肝脏合成 TG 以及脂肪肝的形成均起关键作用。编码胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP-1c)的基因,是肝脏脂肪酸和 TG 合成几乎所有的基因转录活化因子,因此是值得研究的候选基因。

(四) 影响脂肪酸氧化的基因

脂肪酸的氧化代谢在脂肪肝的发生和发展中具有“双刃剑”的作用,一方面,过度的脂肪酸氧化可以减少脂肪酸在肝脏的沉积,延缓脂肪肝的形成,而另一方面过度的脂肪酸氧化将会导致大量活性氧的产生,启动第二次打击,加重脂肪性肝炎、肝纤维化的进程。酰基辅酶 A 氧化酶(AOX)是 β 氧化系统的始动酶,是脂肪氧化反应的关键酶,当酰基辅酶 A 氧化酶基因缺陷可引起严重的 NASH。

过氧化酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)在脂质代谢的动态平衡中起着重要作用。PPAR α



是一种由配体激活的核转录因子,能启动一系列与脂质代谢有关的酸和蛋白的基因转录,主要包括酰基辅酶 A 氧化物、酰基辅酶 A 合成酶、中链酰基辅酶 A 脱氢酶、细胞色素 P450、微粒体 CYP4A、脂肪酸 ω 羟化酶和脂肪酸结合蛋白等。从而促进线粒体和过氧化物酶体脂肪酸 β -氧化和微粒体 ω -氧化。

(五) 影响氧化应激的基因

氧化应激是指机体来自分子氧的游离基或细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度产生和(或)抗氧化防御功能减弱,引起两者之间平衡严重破坏,造成组织细胞损伤的一种状态。病理情况下,ROS 产生速率大增,超过清除的速率时,可造成 ROS 的蓄积,导致氧化应激,引起脂质过氧化反应、细胞内蛋白及酶变性、DNA 氧化损伤、活化多条信号转导通路,间接引起组织、细胞损伤。肝脏对 FFA 摄取的增加使肝细胞线粒体 β 氧化速度代偿性增加,进而使反应性氧产物增加,反应性氧产物与膜磷脂的不饱和脂肪酸反应形成脂质过氧化,过氧化产物反过来又可改变线粒体 DNA,抑制呼吸链的电子传递,进一步增加反应性氧产物和脂质过氧化产物的生成;另一个反应性氧化产物产生的场所是微粒体。脂肪酸在线粒体内氧化形成二羟基脂肪酸,进一步被过氧化物酶降解,产生短链酰基辅酶 A 和酰基辅酶 A,后者可作为肝内脂肪酸氧化系统某些酶的配体,具有控制基因诱导和促进合成短链蛋白的作用。短链蛋白可抑制肝细胞凋亡,增加肝细胞对内毒素或 TNF- α 等的易感性。

当肝细胞氧化应激反应所产生的损害超过肝脏自身防御能力时,肝脏就会从单纯性脂肪肝发展为脂肪性肝炎和肝纤维化。

在人体抗氧化防御系统中,有两种蛋白发挥重要作用,一个是线粒体超氧化物歧化酶,它是体内最重要的抗氧化酶,是对抗 ROS 第一道防线,其基因多态性与 NAFLD 患者肝纤维化程度有关;另一个是线粒体解耦联蛋白 2(UCP2),也有抗氧化作用,脂肪肝时 UCP2 表达上调,对 ROS 生成有抑制作用。

三、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病

体内脂肪沉积包括肝脂肪沉积是一种慢性炎症和胰岛素抵抗(IR)状态,且炎症-胰岛素抵抗互为因果,炎症系由脂肪组织释放的各种细胞因子和炎性因子引起。胰岛素抵抗与 NASH 发病显著相关。在 NASH 患者中,胰岛素抵抗与肝活检标本中的纤维化程度独立相关,这提示胰岛素抵抗可能构成了导致脂肪性肝炎和纤维化的“二次打击”。体外实验显示,胰岛素可以增加 HSC 细胞的增殖和胶原的产生。此外,血糖增高可以刺激促纤维化细胞因子和结缔组织生长因子的分泌。

2 型糖尿病时常有胰岛素分泌增多(高胰岛素血症)及胰岛素敏感性降低,后者即所谓胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。Guiderizzi de Siqueira 等报告 NAFLD 患者 33% 发生 IR, IR 患者中 76% 伴有代谢综合征(MS)。IR 是指机体对生理水平的胰岛素失去敏感性,需要高水平胰岛素才能控制血糖的现象,包括生理性和病理性 IR 两种。引起生理性 IR 的因素(FFA、糖皮质激素及炎症介质)长期处于高水平,一过性 IR 变成持久性 IR,造成病理变化,称之为病理性 IR。脂肪细胞功能障碍是肥胖条件下 IR 发生的根源。脂肪细胞有两种主要功能,一是储存 TG,二是分泌激素或细胞因子,如瘦素、脂联素及炎症介质。脂肪组织在肥胖条件下过度增生,导致其内部不断重建,如细胞间质重组、细胞体积增大、毛细血管延伸等。当达到极限

时,脂肪组织会因微循环不足而产生缺氧。在缺氧反应中脂肪细胞失去储存脂肪的能力,产生脂联素的能力降低,同时引起巨噬细胞浸润及慢性炎症反应,还可导致内质网应激和氧化应激,这些变化都可促进 IR 的发生。IR 主要通过脂肪分解,释放 FFA 增加,一方面激活线粒体反应性氧体系(ROS)致不饱和脂肪酸氧化,引起脂质过氧化后活化核转录因子- κ B 激酶亚基 β 途径导致脂肪肝发生;另一方面 FFA 增加可加重 IR,引起高胰岛素血症,此时降解增加,载脂蛋白 B-100(Apo-B-100)合成减少,可影响 TG、胆固醇代谢,致 TG 在肝细胞内积聚,导致 NAFLD 发生。

1998 年 Day 和 Tames 提出 NAFLD 发病的“二次打击”学说。研究表明 IR 是 NAFLD 的始动及中心环节。IR 通过增强脂肪降解作用和高胰岛素血症导致脂肪在肝细胞内堆积。IR 致使外周脂肪降解作用加强而导致血清中 FFA 增多而肝细胞对脂肪酸的高摄入导致肝细胞线粒体内氧化超载,可加重脂肪酸在肝细胞内的蓄积,胰岛素抵抗导致脂质代谢紊乱、脂肪在肝内沉积即所谓 NAFLD 的“第一次打击”。“第二次打击”涉及到氧化应激。氧化应激参与糖脂代谢、胰岛素敏感性、炎症反应多个生理过程。

氧化应激相关分子的产生,被认为是 NASH 发展至肝纤维化过程中的一个关键性因素。氧化应激过程中产生的氧化剂和非氧化剂产物,具有促纤维化作用,如活性醛化物可增加 HSC 中前胶原蛋白和促炎症细胞因子的表达,Ⅰ型胶原蛋白的表达与细胞外过氧化氢的产生相关。细胞内产生的氧活性中间产物参与了细胞因子的信号传导过程,这些细胞因子对细胞外基质成分具有上调作用。

四、代谢综合征(MS)与非酒精性脂肪性肝病

MS 与 NAFLD 密切相关。NAFLD 认为是 MS 的肝表现。NAFLD 与 MS 互为因果,且共同促进 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的发生。NAFLD 患者 MS 各种组分的检出率明显高于对照人群。MS 综合征是中心性肥胖、高血压、血糖异常和血脂紊乱等多种代谢危险因素在人体集结的一种状态。IR 是 MS 的重要原因,中心性肥胖为诊断 MS 的重要条件。由内脏脂肪堆积形成的内脏性肥胖是 IR 的标志,是形成 MS 的基石。Lazar 等认为脂肪细胞不仅是在外界刺激下被动地储存和释放能量,而且是重要的内分泌器官,可分泌多种生物活性物质如瘦素、脂联素、血管紧张素原、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)和金属硫蛋白等。这些脂肪因子通过自分泌、旁分泌和内分泌途径参与维持机体的众多生理功能,包括组织间信息传递、感知自身能量储备和控制自身体积、调节组织胰岛素敏感性、影响糖脂代谢和能量平衡、调节血管活性、血压、免疫、炎症反应及凝血机制等。内脏脂肪的堆积导致了脂肪功能的异常,此时脂肪细胞释放出大量脂肪源性因子,表现为 FFA 和 PAI-1 增多、高瘦素血症及脂联素分泌减少,许多炎性细胞因子增加,从而启动、维持多器官 IR,糖脂代谢紊乱,导致 NAFLD 发生,然而 IR 并不是 MS 的唯一病理机制。Lizarid-Cervera 等研究 2 503 例健康人 NAFLD 流行率,代谢标准根据 GTPⅢ标准,结果 NAFLD 发生率 14.3%,MS 发生率 22.8%,结果显示超重、肥胖和脂质异常是发生 NAFLD 的主要联合因子。

五、瘦素与非酒精性脂肪性肝病

瘦素(leptin)是由 167 个氨基酸组成的脂肪源性多肽激素,其分子量为 16 kd,1994 年由



Friedman 克隆成功。现已知瘦素是 *ob* 基因产物,位于人类染色体 7q31.3 位点上,长约 20 kb,由 3 个外显子和 2 个内含子组成,编码产物为 166/167aa。人类瘦素主要由白色脂肪组织分泌,棕色脂肪、骨骼肌、胃黏膜、胎盘、肝星状细胞等组织也可分泌。机体的体脂肪量是影响瘦素分泌的主要因素,尤其是腹部脂肪。促进瘦素分泌的因子尚有胰岛素、肾上腺素、TNF- α 、IL-2 β 和大肠杆菌胞壁脂多糖(LPS),而禁食、 β -受体阻滞剂、环化单磷酸腺苷(cAMP)、睾酮和生长激素则抑制其分泌。Wellhoener 等的研究表明,机体的葡萄糖代谢状况是决定瘦素表达和分泌的主要决定因素。瘦素通过与下丘脑的长型瘦素受体结合,通过 Janus 激酶(JAK)/信号转导反转录激酶(STAT)通路(JAK/STAT)途径进行信号转导,影响多种神经内分泌激素的分泌,引起食欲降低和增加能量消耗,从而减轻体重。

瘦素的信号转导机制是通过瘦素受体近膜区的两个短的保守序列,具有结合和激活 JAK 酪氨酸蛋白激酶的作用。瘦素与瘦素受体结合形成配体-受体复合物,通过交叉磷酸化而激活 JAK2(Janus 激酶 2),活化的 JAK 迅速使受体胞质中的酪氨酸残基磷酸化。磷酸化的酪氨酸 11380 STAT3 提供锚着位点,STAT 与受体胞内段结合后在 JAK 催化下发生酪氨酸磷酸化而被活化。活化的 STAT 与受体分离并发生同或异二聚化,通过磷酸化的形成同或异二聚体,此二聚体可穿过核膜转位到细胞核内,与靶上游的反向重复序列 TTCCNGGAA 结合,启动特定基因的表达,转录及翻译特定蛋白,从而发挥瘦素的生物学效应。

细胞因子信号转导抑制因子(suppressors of cytochrome signaling, SOCS)是瘦素信号转导的负反馈抑制因子,SOCS-3 可以由瘦素诱导产生,该过程需要 JAK/STAT 通路的参与,而诱导产生的 SOCS-3 转而对 JAK/STAT 通路发挥抑制作用,说明 SOCS-3 是瘦素受体后 JAK/STAT 信号转导通路的负反馈抑制调节因子。

瘦素在非酒精性脂肪性肝病的作用是多方面的,主要有以下几方面。

1. 影响肝脏代谢 瘦素通过肝脏磷酸烯醇丙酮酸激酶(PEPCK)的基因表达和糖异生的效率,促进肝脏对乳酸的摄取,刺激肝脏糖原异生;同时通过蛋白激酶 A 激活肉毒碱脂酰转移酶,影响肝脏的脂肪代谢。瘦素可减少摄食约 50% 及提高机体能量消耗即加强。瘦素还干预胰岛素在肝中的作用,一方面拮抗胰岛素诱导的 PEPCK 下调,抑制胰岛素底物-1(IRS-1)的磷酸化,影响胰岛素受体后信号转导;另一方面,瘦素通过对 PEPCK 对糖异生的影响,限制三酰甘油的合成,有利于提高肝脏及肝外组织对胰岛素的敏感性。

2. 瘦素与胰岛素及胰岛素抵抗的关系 目前认为瘦素与胰岛素之间存在双向调节作用。瘦素通过对胰腺 β 细胞的作用而控制胰岛素的分泌,而胰岛素又刺激瘦素的产生。瘦素抑制胰岛素分泌,主要通过以下几方面:①胰岛 β 细胞膜上的 ATP 敏感的钾离子通道的作用而实现;②通过 JAK-STAT 信号转导机制来抑制胰岛素 mRNA 表达;③通过抵抗胰升糖素肽-1(GIP-1)等促进胰岛素分泌的激素来抑制胰岛素分泌;④瘦素直接调节组织对胰岛素的敏感性;⑤瘦素能使 IRS-1 与 GRB-2(生长因子受体结合蛋白-2)结合减弱,具有拮抗胰岛素功能,从而形成 RI,最后引起糖、脂肪代谢紊乱,造成脂质异位沉积,出现肝脏脂肪变性,进而演变为脂肪肝。

3. 瘦素与糖、脂肪代谢 瘦素的生物学效应主要通过瘦素与下丘脑的瘦素受体结合而实现。摄食中枢给予瘦素后可增加葡萄糖的摄取和转化而降低肝脏糖原的储存。瘦素有增强脂肪分解作用,同时又可阻止脂肪转变成三酰甘油,减少脂肪生成。动物实验证明给大鼠迅速注射瘦素后可降低高三酰甘油血症,并且降低脂肪组织对三酰甘油的摄取。Unger 认为由营养

过剩导致的高瘦素血症可以通过以下两条途径防止脂质异位沉积:①作用于下丘脑摄食中枢,限制能量的补充以适应脂肪细胞的储脂能力;②通过上调外周脂肪酸氧化能力及下调外周脂质生成。高瘦素水平可以增加脂肪代谢关键酶 AMP 激活蛋白酶(AMPK)的磷酸化水平,这将有助于通过乙酰辅酶 A 酸化酶的失活而减少三酰甘油的含量,藉此减少脂肪酸合成关键酶及脂肪酸氧化的抑制因子-丙二酸单酰辅酶 A 的含量,使脂肪合成减少。

4. 瘦素与肝脏炎症反应 Chitturi 等的研究表明,NASH 患者存在瘦素或其受体基因变异,导致瘦素及其受体信号传导系统失效,不能正常发挥调节肝脏内糖和脂肪代谢的功能,使肝细胞内抗氧化分子缺乏或活性降低,线粒体内活性氧(ROS)过度生成,引起脂质过氧化,形成 NASH。同时瘦素还参与 NASH 肝脏间质炎症反应,瘦素可能增强肝实质细胞对 TNF- α 敏感性,加速肝细胞破坏。肝脏发生缺血坏死等损害时,IL-6 调控肝脏非实质细胞增生、转化,修复损伤细胞,而瘦素可与 IL-6 受体竞争性结合,从而削弱或阻断 IL-6 在肝脏修复方面的作用,加重炎症反应。另一方面是炎症介质之一可选择性地促进巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6、IL-12,可促进炎症反应发生。瘦素主要介导 T 细胞免疫致肝脏炎症反应发生。肝细胞瘦素可以影响 IL-18 和 TNF- α 等细胞因子肝毒性的发挥。内毒素脂多糖(LPS)、TNF- α 可诱生瘦素,具有正常功能的瘦素反过来抑制前两者诱生炎症细胞因子和由此引起炎症因子的扩大。

5. 瘦素与肝纤维化 瘦素是调节肝纤维化的一个关键因子,瘦素的肝纤维化作用主要是由 ob-2Rb(ob-2R,瘦素受体,ob-2Rb 为瘦素受体的异形体,共分 a、b、c、d、e 5 种)所含的 JAK/STAT 通路增强受损肝脏信号传导,激发纤维化发生。原代培养的肝星状细胞(HSC)加入瘦素后,I 型前胶原 mRNA 表达明显升高,同时, α -肌动蛋白(α -SMA)表达增强,提示瘦素对 HSC 有活化作用,通过激活 HSC 促进肝纤维化。此外瘦素还可通过 ob-2Rb 作用于肝窦内皮细胞和星状细胞,上调 TGF- β 1 的表达,通过激活 HSC 促进肝纤维化。有实验证实,瘦素直接作用于肝星状细胞,这一作用可能与诱导 PI3 激酶并上调胶原基因的表达有关。

总之,瘦素对 NAFLD 有双向作用,一方面瘦素可逆转胰岛素抵抗和改善严重肝脏脂肪变性,降低血清三酰甘油水平,降低肝脏和肌肉组织内三酰甘油的比例,提高机体对胰岛素的敏感性;另一方面瘦素或其受体自身变异引起瘦素抵抗和高胰岛素血症,形成高瘦素水平,又可诱发胰岛素抵抗。高瘦素水平通过胰岛素对抗和高胰岛素血症,产生与胰岛素相关的肝内脂肪蓄积,又可通过改变胰岛素信号传递,提高肝细胞内脂肪酸的浓度,促使三酰甘油合成增加,形成脂肪肝。直至目前为止,瘦素在 NAFLD 上的作用机制尚不明了,有待今后进一步研究。

六、脂联素(adiponectin)与非酒精性脂肪性肝病

脂联素是一种脂肪组织来源的蛋白质,近来研究表明脂肪细胞因子中的脂联素除了具有抗炎、抗动脉粥样硬化等生理功能外,还通过多种途径与肝纤维化、NAFLD 的发生、发展密切相关。脂联素的蛋白质结构由 244 个氨基酸组成,与胶原蛋白 VIII/X,补体因子 C1q 具有结构同源性。脂肪细胞中的脂联素是一个紧密连结的三聚体,在循环中的脂联体是由 4~6 个三聚体以非二硫化形成的复合体。

脂联素的主要生理功能有:①参与机体脂质代谢和血糖稳态的调节;②抑制巨噬/单核细胞功能,调节炎症反应;③可使肥胖者减轻体重;④通过抑制血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子在动脉内皮细胞的表达起到抗动脉粥样硬化作用;⑤通过诱导 caspase(胱冬肽酶)介导



的内皮细胞凋亡而有抗肿瘤作用。

脂联素通过下列几个途径与 NAFLD 的发生发展密切相关:

(一) 脂联素与肝星状细胞(HSC)

HSC 激活是产生肝纤维化的基础。正常肝 HSC 处于静止状态,位于肝窦周间隙和肝细胞隐窝内,在损伤因素作用下,HSC 发生增殖和表型转换,活化的 HSC 能分泌大量的含 I、Ⅲ型胶原反应的 ECM,同时通过对胶原酶等的抑制,使胶原降解减慢,最终导致 ECM 在肝内沉积。脂联素通过胱冬肽酶途径诱导活化的 HSC 凋亡,逆转 HSC 活化,改变活化 HSC 的生理功能,抑制活化 HSC 成纤维基因表达,减少 HSC 增殖,同时通过阻止 Smad2 核易位,抑制转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子的合成,也可抑制 HSC 的激活,脂联素还降低 α -平滑肌肌动蛋白和增殖细胞核抗原表达。

(二) 脂联素与胰岛素抵抗

脂联素对胰岛素具有调节作用,生理浓度的脂联素能通过膜受体结合明显增加肝脏、骨骼肌对胰岛素的敏感性,增加脂肪酸的 β 氧化,降低循环中的游离脂肪酸,阻止脂质在巨噬细胞中积聚,抑制肝脏糖原异生及肝糖输出。应用 SYBR Green1 实时定量 RT-PCR 法检测 NAFLD 患者脂肪组织中脂联素 mRNA 的表达水平,用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数,探讨 NAFLD 患者 IR 与脂肪组织脂联素基因表达的关系。结果发现 IR 与脂联素基因表达、血浆脂联素浓度呈负相关,与血清三酰甘油呈正相关。噻唑烷二酮药物可增强脂联素的表达,给予 NASH 患者胰岛素增效剂后,可见肝纤维化减轻。提示脂联素与胰岛素敏感性和纤维化的消长密切相关。

(三) 脂联素与巨噬细胞和炎症介质

巨噬细胞通过分泌炎症细胞因子、抗原表达及其吞噬能力在机体反应过程中发挥作用,脂联素可使巨噬细胞活性降低 2/3,从而抑制早期炎症反应,脂肪细胞不仅能表达 CRP-mRNA(C 反应蛋白-mRNA),且其水平与组织中的脂联素 mRNA 呈负相关,脂联素可能通过调节炎症瀑布反应直接或间接影响 CRP 浓度,包括 κ B、核转录因子- κ B(NF- κ B)活化和巨噬细胞功能。外源性脂联素能抑制肝脏炎症反应,降低肝 TNF- α 表达和血 TNF- α ,抑制活化的 HSC 凋亡。

(四) 脂联素与脂肪细胞因子家族其他成员关系

脂肪细胞因子家族包括脂联素、瘦素、抵抗素(resistin)、IL-6、转录调节因子(galectin-7)、己酮可可碱、干扰素、NF- κ B 及 TNF- α 等,它们与 NAFLD 的相关性,请参阅本章相关内容。目前认为脂肪因子表达失衡是 NASH、纤维化发生发展的关键因素。

七、肿瘤坏死因子- α 与非酒精性脂肪性肝病

(一) 肿瘤坏死因子- α 的功能

由单核巨噬细胞等产生的单核因子,为促炎症细胞因子。低浓度时通过自分泌或旁分泌效应可以诱导炎症反应,高浓度时通过内分泌效应,引起发热,协同 IL-2 和 IL-6 诱导肝细胞合成急性期蛋白,引起代谢紊乱,导致恶病质、抑制骨髓造血干细胞的分裂及介导内毒素致感染性休克等。在正常情况下 TNF- α 主要由脂肪组织产生,其血清水平与机体的脂肪含量和胰岛素敏感性相关。TNF- α 表达水平增加可以抑制脂肪组织的脂酶活性,降低血清中三酰甘油的浓度,从而可改善 NAFLD。

(二) TNF- α 与非酒精性脂肪性肝炎

当肝脏损伤时 TNF- α 可诱导炎症反应,参与组织损伤,引起肝细胞变性坏死和纤维组织增生。TNF- α 可能通过诱导氧化反应和降低胰岛素敏感等方式,导致肝细胞炎症坏死发生,在 NASH 发病过程中发挥重要作用。NASH 患者中 TNF- α 水平增高,血清可溶性 TNF 受体(sTNFR)明显升高,尤其是伴肝纤维化的患者更为明显。因此认为 TNF 与 NASH 的发生和进展可能有关。TNF- α 作用于肝细胞受体,触发线粒体膜的通透性,引起线粒体渗透小孔开放,耗竭线粒体细胞色素 C,损伤线粒体,同时 TNF- α 还可诱导线粒体 DNA(mtDNA)氧化损伤,引起 mtDNA 耗竭,形成肝细胞炎症坏死。

(三) TNF- α 基因多态性与 NASH

多项研究发现, TNF- α 及 TNF 基因多态性和 NASH 的发生发展有关,个体间 TNF- α 的启动子区域有广泛的多态性,如-1031, -863, -857, -308 和-238 位点的基因多态性与个体自身免疫性疾病和感染性疾病的易感性和防御有关。有学者认为 NASH 遗传易感基因的研究有助于识别个体发生 NASH 的风险,并对其症状发生前的预测评估和进行疾病的预防有重要意义。Valenti 等研究发现意大利 NAFLD 患者与对照组相比 TNF- α 的启动子区域-238 位点的基因多态性有显著偏离,伴有胰岛素抵抗性 NASH 患者有更多的 TNF- α 的启动子区域多态性。国内周永健等研究也发现, NAFLD 组 TNF- α 基因-238 位点变异型发生率明显高于对照组($P < 0.05$),肥胖组的 NAFLD 患者与对照组相比,均表现为 TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$)。日本学者对经肝活检证实的 102 名 NAFLD 患者研究发现, NAFLD 患者中有-1030C 等位基因者的血清 sTNFR-2(血清中可溶性 TNF 受体)水平明显高于不带此等位基因的患者; NASH 组患者血清 sTNFR-2 水平也明显高于单纯性脂肪肝组,因此仰卧 TNF 基因多态性可能与 NAFLD 疾病进展有关。新近 Skovg 等研究发现 TNF- α 的启动子-863C/A 基因型的不同个体中, A 等位基因位点突变时, TNF- α 的启动子脱氧核糖核酸酶(DNA 酶)的敏感性显著增高,并且 TNF- α 的启动子固定的 NF- κ B 与染色体特定等位基因改变有关。

八、单纯性脂肪肝与非酒精性脂肪性肝炎的鉴别

由于 SFL 与 NASH 两者预后不同,因此两者的鉴别诊断显得格外重要。SFL 主要表现为肝细胞的脂肪浸润,一般无肝细胞的炎症坏死,也不发生纤维化,而 NASH 常有组织学的炎症坏死、纤维化,以致发生肝硬化,极少数病例进展为肝细胞癌(HCC)。因此炎症、气球样变(退行性变)和纤维化的存在是典型的 NASH 特征,脂肪性变的程度与炎症的级别和纤维化期无关。BMI、ALT、AST 水平、血小板计数、B 超检查与脂肪肝的期相关。Schwimmer 等根据活检病理所见将 NASH 又分 2 个亚型:1 型脂肪肝表现气球样变性和窦周围纤维化;2 型特征为脂肪变性、门脉炎症和纤维化,男性以 2 型,女性以 1 型多见, NASH 类型还与人种和种族也有关, 1 型 NASH 白种人多见,而 2 型较多见于亚洲人和美国本土出生的人。进行性纤维化病例一般是 2 型 NASH。

我国制定了单纯性脂肪肝和非酒精脂肪性肝炎的诊断标准, SFL 与 NASH 的病理组织学改变也各有特征(参见非酒精性脂肪性肝病诊疗指南)。最近研究指出, 血浆胱冬肽酶 3(caspase 3)产物——细胞角蛋白 18 片段水平与 NASH 相关,该指标诊断 NASH 的特异性与阳性预测值接近 100%,敏感性也很高,有可能成为临床上诊断 NASH 的一个重要方法。肝细