

非酒精性脂肪性肝病的发病机制及治疗进展

尹娟 韩继武[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 近年来,随着人们生活水平的提高,脂肪性肝病的发病率明显上升,且患病年龄趋于低龄化,已经成为严重危害我国人民健康的常见疾病。我国非酒精性脂肪性肝病的发病率明显高于酒精性脂肪性肝病。本文主要对 NAFLD 的发病机制及相关治疗进展做简要的综述。NAFLD 的发病机制与胰岛素抵抗、氧化应激、代谢综合征、脂肪细胞因子的作用、内质网应激、及铁超载等多种因素有关。NAFLD 的治疗可以从防治原发病或相关危险因素、基础治疗(行为或生活方式干预、调整饮食、运动疗法)、药物治疗以及手术治疗等方面进行。了解国际上 NAFLD 的发病机制以及相关治疗进展,对遏制非酒精性脂肪性肝病的发生、发展趋势有着十分重要的意义。

关键词 脂肪性肝病;非酒精性;发病机制;治疗

中图分类号:R575.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)23-4555-05

The Pathogenesis and Therapy in Current Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

YIN Juan, HAN Ji-wu[△]

(Department of Gastroenterology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: With the improvement of living standards in recent years, the incidence of fatty liver increased significantly, and tend to suffer from a younger age. It has become a common disease with serious threat to the health of our people. China's non-alcoholic fatty liver disease was significantly higher than the alcoholic fatty liver. This article is a summary focuses on the pathogenesis of NAFLD and related treatment. The pathogenesis of NAFLD is related to Insulin Resistance, Oxidative Stress, Metabolic Syndrome, the effect of fatty cytokine, Endoplasmic Reticulum Stress and Iron Overloading. Treatment of NAFLD include control the primary disease or related risk factors, basic treatment (behavioral or lifestyle interventions; to adjust your diet; exercise therapy), drug therapy and surgical treatment and other aspects. It is very important to curb the development trend of fatty liver through the understanding of international NAFLD pathogenesis and treatment progress.

Key words: Fatty liver disease; Nonalcoholic; Pathogenesis; Therapy

Chinese Library Classification(CLC): R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)23-4555-05

前言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种无过量饮酒史,而以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的遗传-环境-代谢应激相关性临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化4个病理过程。NASH为NAFLD中的一种组织学亚型,除了脂肪浸润外,可见到不同程度的肝细胞损伤、炎症和纤维化。随着社会经济的发展,人民生活水平的日益提高,NAFLD的发病率逐年增加,已成为一种危害人类健康的常见的慢性肝脏疾病^[1]。NAFLD是目前西方国家最常见的肝脏疾病,据美国流行病学调查结果表明NAFLD发病率约为17%-33%,肥胖或2型糖尿病患者中NAFLD发病率达到75%^[2-3]。近年来,我国的NAFLD发病率明显上升,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。其发病具体机制尚未清楚,目前普遍认为与胰岛素抵抗(insulin resistance,

IR)密切相关^[4]。

1 NAFLD的发病机制

关于NAFLD的发病机制目前尚不能以单一的机制解释,一般认为它是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病,目前广泛接受的是“二次打击”学说。初次“打击”是指胰岛素抵抗,导致脂肪酸和甘油三酯在肝脏沉积引起的单纯脂肪变性,肝细胞对各种损伤的易感性增高,在此基础上引起脂质过氧化、慢性氧化应激,造成氧化代谢产物增多,肝细胞线粒体功能异常,促炎因子释放导致脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死甚至纤维化即为第二次“打击”。第二次打击增加了肝细胞对凋亡和坏死的易感性,进一步促进了肝纤维化和肝硬化的发生和发展。

1.1 IR

IR贯穿于“二次打击”始终。IR是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。IR是非酒精性脂肪肝发病的中心环节,它与腹型肥胖、糖耐量异常和糖尿病、高脂血症、高血压、高胰岛素血症、高尿酸血症等密切相关^[5]。IR通过增加激素敏感性脂解酶的活性导致脂肪组织中的脂肪分解增多使大量的游离

作者简介:尹娟(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝病。电话:15004519551, E-mail: yin_juan01@yahoo.com.cn
[△]通讯作者:韩继武 E-mail: hanjiwu@126.com
(收稿日期:2011-11-13 接受日期:2011-12-09)

脂肪酸(FFA)释放入血,肝脏的脂蛋白脂酶活性及脂肪合成能力减弱使血清 FFA 增多,以及肝脏 PPAR α mRNA 表达减少使肝脏 FFA 氧化减弱,共同作用使肝脏处于高 FFA 状态。增多的 FFA 酯化为甘油三酯(TG)在肝细胞堆积,与载脂蛋白 B(ApoB)结合后,无法以极低密度脂蛋白(VLDL)的形式从肝细胞输出,便蓄积在肝细胞内,形成脂肪肝。同时肝细胞对脂肪酸的高摄入导致线粒体和微粒体氧化超载,加重肝细胞内脂肪酸的堆积。增多的 FFA 具有下列脂毒性:增加细胞膜的通透性,破坏线粒体的结构和功能,降低肝细胞对胰岛素的敏感性和反应性;通过血糖血脂(Glu-FFA)循环干扰肌肉组织对胰岛素的敏感性;通过其在肝脏的 β 氧化途径刺激糖异生,诱导肝糖输出,并降低肝脏对胰岛素的灭活能力;直接刺激 β 细胞分泌胰岛素,从而形成高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[6]。

1.2 氧化应激

胰岛素抵抗可以导致游离脂肪酸增多,使得肝脏对 FFA 的摄取增加,使线粒体 β 氧化速度代偿性增加,进而增加反应性氧化物(reactive oxygen species,ROS)的产生。ROS 通过调节线粒体膜通透性转变诱导细胞凋亡,并产生一系列细胞因子以及炎性黏附因子来引起肝组织的纤维化改变外,还可以自身攻击不饱和脂肪酸,产生大量过氧化产物,并在可能存在的遗传性血色素沉着症基因突变、肝铁沉积、结合珠蛋白异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和瘦素的作用下,激活肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC),诱发自身免疫,降低机体的抗氧化能力,并同时继续产生大量 ROS,形成严重的恶性循环,从而促进肝纤维化的发展。因此,有研究者认为当肝细胞在氧化应激反应中所产生的损害超过肝脏的自身防御能力时,肝脏就会从单纯脂肪变发展成为 NAFLD。

1.3 代谢综合征(MS)

代谢综合征是以高血压、血脂紊乱、糖代谢异常、肥胖、胰岛素抵抗为特征的综合征。对于热量过剩的个体,脂肪异位的肝脏作为内脏脂肪组织的延伸,通过肝脏脂性改变、胰岛素抵抗、氧化应激/脂质过氧化和炎症损伤,诱发和加重外周胰岛素抵抗和全身低度炎症反应,促进 2 型糖尿病和动脉硬化的发病。肥胖并发的 NAFLD 不仅可向肝硬化发展,促进糖尿病的发生,还可促进心脑血管疾病和恶性肿瘤的发生和发展,并很可能是心血管疾病的独立危险因素。NAFLD 导致 MS 发病率增高的原因是它们共同的病理生理基础-胰岛素抵抗,IR 通过增强氧化应激和炎症机制导致肝细胞损伤、肝细胞内脂肪沉积形成 NAFLD。NAFLD 是代谢综合征临床表现的组成部分之一,是代谢综合征在肝脏的表现形式^[7]。

1.4 脂肪细胞因子

脂质代谢紊乱是 NAFLD 的重要特征之一,近年来研究发现,脂肪组织不仅主动参与能量平衡,而且脂肪细胞具有内分泌功能,可分泌多种细胞因子,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、瘦素(leptin)、脂联素、白细胞介素 6(IL-6)、抵抗素(resistin)等统称为脂肪细胞因子(adipocytokine)。这些脂肪因子能通过多种途径影响糖脂代谢,在 NAFLD 的发生发展中起重要作用^[8-9]。

1.4.1 瘦素 1994 年, Zhang 等发现了肥胖基因(ob 基因)及其

编码的代谢性激素瘦素。瘦素主要在白色脂肪组织中表达,具有减少摄食和增加能量消耗,降低流入肝脏的葡萄糖,从而使肝脏极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)生成和脂肪沉积减少。正常情况下,瘦素可抑制胰岛素分泌,同时具有抗脂肪变性作用。NAFLD 患者会出现高瘦素血症^[10],减弱对胰岛素的抑制作用,而高胰岛素血症又可以刺激脂肪组织表达瘦素,形成恶性循环。因此,瘦素替代疗法可以减轻 NAFLD 患者的脂肪沉积^[11]。

1.4.2 TNF- α 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是介导肝损伤的主要细胞因子^[12],通过以下方式参与 IR 的发生:①激活 NF- κ B 或 JNK 信号转导通路,抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性,抑制肝细胞胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)和胰岛素受体底物 2(insulin receptor substrate-2, IRS-2)的磷酸化,减弱胰岛素受体信号而诱导肝细胞 IR;②减少胰岛素依赖的葡萄糖转运体 4 表达,降低葡萄糖摄取而引起周围组织尤其是脂肪组织的 IR;③可溶性 TNF 受体 2 与 IR 的程度密切相关。另外, TNF- κ 可以直接破坏线粒体呼吸链^[13],导致线粒体膜通透性转换孔的开放和线粒体细胞色素 c 的耗竭,进而激活细胞凋亡酶 3 而促进肝细胞的凋亡;在抑制脂肪细胞对外源性脂质摄入的同时,促进脂肪细胞内脂肪的分解,升高血浆 FFA,继而提高肝脏 FFA;触发其它细胞因子的产生并一起引起炎性细胞聚集、杀死肝细胞以及介导包括纤维化在内的肝组织修复反应。近年来的研究发现 TNF- α 参与肥胖相关的 IR,肥胖者机体过度地表达 TNF- α ,并且与 IR 的程度呈正相关^[14]。

1.4.3 脂联素 脂联素(adiponectin)是 Scherer 等近年发现的一种脂肪细胞特异性细胞因子,具有胰岛素增敏、抗炎、促进脂肪酸的氧化等多种生物学效应。脂联素与受体结合后,通过激活 AMP 激酶和 PPAR- α 配体的活性而增加肌肉和肝脏的脂肪酸氧化和胰岛素的敏感性。脂联素能促进 IL-10 和金属蛋白酶组织抑制因子-1 的表达,具有抗炎作用。脂联素是目前已知的唯一一个与肥胖呈负性相关的脂肪分泌蛋白。肥胖者脂肪组织中的脂联素含量明显降低^[15],使患者更易向 NAFLD 发展。

1.4.4 IL-6 IL-6 既是脂肪因子也是一种免疫调节因子,正常人脂肪组织可分泌 IL-6,而肥胖者脂肪组织分泌的 IL-6 可达血液中的 25%~30%。IL-6 在 NAFLD 的机理效应尚存在较大争议,有报道称 IL-6 通过诱导细胞因子信号转导抑制因子-3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)的表达,促进局部(如肝脏)和系统的胰岛素抵抗^[16],这可能与 JAK-STAT 通路的负性调控分子家族细胞因子信号转导抑制因子(suppressors of cytokine signaling, SOCS)有关。其中 SOCS-1 和 SOCS-3 可以阻断胰岛素受体信号导致 IR^[17]。SOCS 还可干扰瘦素受体信号,可能与瘦素抵抗有关。另有研究表明 IL-6 可通过 JAK/STAT 信号转导通路促进肝细胞再生而减轻小鼠脂肪肝^[18]。IL-6 的升高是肥胖的结果还是与 NAFLD 形成有关有待进一步研究。

1.5 内质网应激

近年来发现内质网应激与乙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、糖尿病等密切相关。Ota T^[19]等认为内质网应激可引起肝胰岛素抵抗和肝脏的脂肪变性。肝脏胰岛素抵抗主要是指胰岛素抑制肝脏葡萄糖输出的能力下降,肝脏葡萄糖输出主要是由糖

异生和糖原分解两部分组成。肝脏发生胰岛素抵抗时,一方面导致糖异生和肝糖输出增加,引起空腹高血糖和高胰岛素血症;另一方面,胰岛素抑制内脏和皮下脂肪动员以及促进脂肪酸氧化的作用减弱,使得进入肝脏的游离脂肪酸(FFA)增加,导致肝脏内 FFA 的蓄积,增多的 FFA 又可作用于肝细胞内的胰岛素信号传导途径加重肝脏胰岛素抵抗。

1.6 铁超载

肝脏铁负荷过载在 NAFLD 发病机制中的作用尚存在争议^[20-21]。Bancon 在首次报道中提出许多 NAFLD 病人中血清铁水平升高和铁超载现象,而印度的一项研究^[22]则表明肝脏铁负荷、HFE 突变与 NASH 之间无明确关系。因此,关于肝铁超载和 HFE 基因突变与不同种族 NAFLD 发病的关系有待进一步探讨。

2 NAFLD 的治疗

2.1 一般治疗

2.1.1 防治原发病或相关的危险因素 首先要去除病因和诱因,针对各种病因和发病的相关危险因素分别予以治疗,是治疗各种慢性肝病的关键措施,合理膳食、适量的锻炼、节制饮酒等可达到兼顾防治脂肪肝及其伴随疾病。

2.1.2 基础治疗 基础治疗主要包括三方面:行为或生活方式干预、调整饮食、运动疗法。行为或生活方式干预就是纠正不良生活方式和行为,通过饮食控制和运动治疗,减轻伴有肥胖的 NAFLD 患者的治疗方案。合理的饮食包括①限制热量摄入,以中等程度的限制为宜;②改变饮食组分,以低糖低脂饮食为主,减少含蔗糖饮料以及脂肪酸的摄入,增加膳食纤维含量。合理的运动使能量消耗增加,迫使身体分解脂肪,从而增强体质,降低血压、血脂、体质量,控制血糖^[23]。同时运动可加强肌肉组织对胰岛素的敏感性,改善 2 型糖尿病的胰岛素抵抗。

2.2 药物治疗

目前用于辅助治疗 NAFLD 的药物主要包括胰岛素增敏剂、减肥药、调脂药、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、抗氧化剂、肝细胞保护剂、抗细胞因子制剂、肠道微生态调整剂等。

2.2.1 胰岛素增敏剂 胰岛素抵抗在 NAFLD 的发病中起核心作用,因此胰岛素增敏剂可用于治疗本病。目前广泛使用的胰岛素增敏剂有二甲双胍和噻唑烷二酮类药物。

2.2.1.1 二甲双胍 该药的降血糖机制主要是改善胰岛素抵抗,能加强外周组织对胰岛素的敏感性,同时增加肌肉等组织对糖的摄取和利用,减轻体重和高胰岛素血症的作用,减少肝脏脂肪的蓄积。但对于 NAFLD 伴有肝功能损害的患者,易造成乳酸中毒^[24]。该药用于治疗 NAFLD 的安全性及有效性尚需进一步的大规模临床对照实验加以验证。

2.2.1.2 噻唑烷二酮类药(TZDs) 其作用机制是减少 TNF- α 和脂肪细胞游离脂肪酸(FFA)的释放,提高胰岛素的敏感性,增加葡萄糖的利用,调节血糖和 FFA 水平,从而抑制脂质过氧化和 TNF- α 的活性,将脂肪组织重新分布。代表药物为罗格列酮和吡格列酮。主要不良反应是体重增加,可与二甲双胍合用。但该药仍需要大规模、随机、对照试验验证此类药物的疗效及安全性。

2.2.2 调脂药 脂代谢紊乱是形成脂肪肝的重要因素之一,据

统计,20%-81%的 NASH 患者合并有高脂血症。因此,改善血脂异常是治疗脂肪肝的重要目标之一。但是由于调脂药物的使用,促进更多的血脂在肝脏中代谢,从而加重肝脏损伤,故对是否使用调脂药仍有争议。调脂药普遍存在停药后反跳,肝肾功能损害和横纹肌溶解症等不良反应,用药时需谨慎。

2.2.2.1 他汀类药物(statins) 即羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,通过抑制胆固醇合成的限速酶 HMG-CoA 还原酶的活性,降低 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)而发挥作用,包括普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、氟伐他汀等^[25]。

2.2.2.2 贝特类药物(fibrates) 即苯氧乙酸类药物,是过氧化物酶体增生物激活受体 α (PPAR- α)激动剂,主要用于高甘油三酯血症的治疗,包括氯贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特和吉非贝齐等。由于贝特类药物对肝脏有一定的毒性,因此,需长期服用此药的 NAFLD 患者应定期复查肝功。另外,贝特类药物可能升高胆结石发生率,故患有胆结石或胆囊炎等胆道疾病者应慎用此药^[26-27]。

2.2.3 血管紧张素受体阻断剂(ARB)和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) 慢性肝病患者常伴有肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活化。ARB 和 ACEI 可作为伴有高血压的 NAFLD 患者的高血压治疗的首选用药。通过活化 PPAR γ 缓解胰岛素抵抗,改善代谢紊乱,通过抑制肝脏星状细胞增生而发挥抗纤维化作用。

2.2.4 保肝药物及抗氧化剂

2.2.4.1 熊去氧胆酸(UDCA) UDCA 是一种溶解胆固醇性结石的药物,具有多种抗细胞凋亡和免疫调节作用,可以稳定细胞膜,保护线粒体,减轻胆盐的毒性,可广泛用于原发性胆汁性肝硬化和胆汁淤积性肝病的治疗。UDCA 治疗 NASH 虽安全,耐受性好,早期研究显示其可改善 NAFLD 患者的血清 ALT 水平和肝脏脂肪变性,但疗效并不优于安慰剂,故 UDCA 的确切疗效还需进一步评价^[28]。

2.2.4.2 维生素 E 多数研究认为氧化应激和脂质过氧化的损伤在 NAFLD 发生中起到了重要作用。维生素 E 是一种脂溶性维生素,具有清除氧自由基,抑制脂质过氧化,稳定生物膜,保护肝细胞的作用。相关临床研究发现维生素 E 能使 NASH 患者的肝纤维化得到改善,更有研究提示,长期服用维生素 E 会增加患者心力衰竭和死亡的危险,因此维生素 E 在临床中不推荐常规用于 NASH 患者的治疗。

2.2.4.3 水飞蓟素 水飞蓟素是一种蓟属植物提取物,具有抗氧化、抗纤维化及膜稳定作用,能刺激蛋白质合成以及促进损伤后肝细胞再生,是临床治疗中常用的护肝药物。实验表明其有减轻体重、改善胰岛素抵抗、减轻肝纤维化及脂肪变性的作用,具有很好的安全性、有效性和耐受性。

2.2.4.4 必需磷脂(EPL) EPL 是从大豆中高度浓缩提取的一种磷脂,人体自身不能合成,须外源供应,主要成分为多烯磷脂酰胆碱(PPC),其化学结构与内源性卵磷脂相似,但在功能上优于内源性卵磷脂。进入体内后主要集聚在肝脏,对肝脏有保护作用,PPC 可以减少 CYP2E1 的量而抑制氧化应激导致的细胞凋亡,PPC 可以通过共同的机制抑制枯否细胞激活,减少 TNF- α

的产生,有助于肝细胞损伤的恢复。大量动物试验表明无中毒的潜在危险,被认为是安全无毒的植物类药物之一^[29]。

2.2.4.5 还原型谷胱甘肽(GSH)及其前体物 GSH 由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,是细胞内重要的代谢调节物质之一,可以对抗氧自由基的攻击,保护脂质过氧化及肝细胞膜,从而恢复肝脏内各种酶的活性,促进肝脏合成功能激活胆酸活性,可用于治疗 NAFLD。N-乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine)是 GSH 的前体,它可以提高肝脏谷胱甘肽水平,保护肝细胞免受脂质过氧化损伤^[30]。

2.2.4.6 甜菜碱(Betaine)又名三甲基甘氨酸,在动植物体内普遍存在,可提供甲基,是体内唯一可替代叶酸或 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。是一类能有效改善炎症及纤维化程度的新型抗氧化剂^[31]。

2.2.4.7 牛磺酸(Taurin) Taurin 是一种含硫氨基酸,广泛存在于人及哺乳动物的组织细胞内,具有抗脂质过氧化、稳定生物膜系统和抗纤维化作用,维持组织渗透压,调节细胞内钙平衡等多种生物效应,可显著降低 NAFLD 患者的血清转氨酶、血糖及血脂水平。

2.2.5 中药 脂肪肝主要机制为肝郁脾虚、痰瘀互结肝络,治疗采用疏肝健脾、消痞散滞、化痰行血等方法。常用药物:柴胡、陈皮、白芍、枳壳、半夏、茯苓、炒白术、紫苏梗、神曲、山楂、荷叶、制何首乌、莪术、茵陈、生牡蛎、砂仁、女贞子、甘草。其中柴胡、紫苏梗、枳壳、陈皮疏肝理气;茵陈入肝经,为治肝经湿热之要药;白芍、制何首乌、女贞子养阴柔肝;白术、茯苓、泽泻、荷叶、神曲、砂仁、半夏健脾升清降浊,消食导滞;山楂甘酸入血分,善化瘀消肉积,能增加胆固醇的排泄;莪术善行气破血,消积止痛,与山楂同用,共奏活血化瘀之功;牡蛎软坚化痰。上述诸药合用,标本同治,使肝气得条达,脾胃得以充养,痰湿无滋生之地,肝络无瘀滞之患,临床用之确能迅速改善脂肪肝患者的临床症状,并具有确切的降脂作用,疗效满意。

2.3 手术治疗

2.3.1 手术减肥 适用于经生活方式调整及药物治疗无效或不理想者,伴有肥胖相关性疾病(如高血压、高血脂、胰岛素抵抗和睡眠呼吸暂停综合征等)的患者。手术减肥见效快且效果持久,在改善 IR、减少代谢综合征以及糖尿病相关风险的同时,可以减轻甚至逆转 NASH 和肝纤维化,明显提高患者的生活质量。手术方法主要有两种:一种是胃成形术,以减少胃容量为主;另一种是同时减少胃容量和小肠吸收的手术。常用的手术方法为腹腔镜下可调节的胃部绷扎术和 Roux Y 胃部旁路术等。

2.3.2 肝移植 主要用于终末期肝病或原发性肝癌的 NAFLD 患者,只是一种延长患者生命的治疗方法。多数患者的移植肝在术后 4 年内仍会复发 NAFLD,而且很快由单纯脂肪变性发展为 NASH。这种移植后复发的现象表明,肝移植术不能治愈潜在的代谢紊乱。减轻体重、充分治疗高血糖症和高脂血症应是移植前和移植后的主要治疗目标。

3 问题与展望

综上所述,NAFLD 是一种慢性进展性肝病,发病机制十分复杂,受多种因素的影响,因此单纯针对某一发病机制的药物

难以治愈 NAFLD 这种复杂的疾病,除非早期能够从根源上解决能量过剩以及脂肪毒性的根本问题。调整饮食、适度减肥,找到合理的方式及早防治血脂紊乱、改善胰岛素抵抗、氧化应激和内质网应激,并在此基础上辅以合适的药物治疗成为防治 NAFLD 的有效手段。迄今为止尚无有效的药物对所有的 NAFLD 患者都起作用,但相信随着对 NAFLD 发病机制研究的深入,新的疗效好的药物和治疗手段必将会出现。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14:161-163
The Chinese liver disease association of fatty liver and alcoholic liver disease study group. Nonalcoholic fatty liver disease of diagnosis and treatment guidelines[J]. Chinese Journal of Hepatology,2006,14:161-163
- [2] Atul Luthra, Priyanka Nigam, Anoop Misra. Metabolic correlation and management strategies of non-alcoholic fatty liver disease: An Asian Indian perspective [J]. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews,2007,1:279
- [3] FarrellGC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. Hepatology, 2006,43:99-112
- [4] Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Liver Dis,2004,8:575-594
- [5] Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Curr Pharm Des,2010,16(17):1941-1951
- [6] Sanyal AJ. Mechanisms of disease: pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol Hepatol,2005,2(1):46
- [7] Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome[J]. Curr Opin Gastroenterol,2007,23(2):193-198
- [8] Qureshi K, Abumayes GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol,2007,13(26):3540-3553
- [9] Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: Involvement in obesity-associated diseases[J]. Clin Sci (Lond),2008,114(4):275-288
- [10] Wong VW, Hui AY, Tsang SW, et al. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with non alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2006,4(9):1154-1161
- [11] Huang W, Dedousis N, Bandi A et al. Liver triglyceride secretion and lipid oxidative metabolism are rapidly altered by leptin in vivo [J]. Endocrinology,2006,147(3):1480-1487
- [12] Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers[J]. Hepatology,2008,47:455-460
- [13] Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation[J]. J Clin Invest,2008,118(9):2992-3002
- [14] 林克荣, 杨慧莹. 非酒精性脂肪肝患者血清肿瘤坏死因子 α 、脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(24):2613-2618
Lin Ke-rong, Yang Hui-ying. The TNF- α in the nonalcoholic fatty liver disease patients' serum, Adiponectin and the correlation of

- insulin resistance [J]. World Chinese Journal of Digestology,2007,15 (24):2613-2618
- [15] Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, et al. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance [J]. Obes Surg,2006,16:1118-1125
- [16] Farrell GC. Signalling links in the liver: knitting SOCS with fat and inflammation [J]. J Hepatol,2005,43:193-196
- [17] Howard JK, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins [J]. Trends Endocrinol Metab,2006,17:365-371
- [18] Hong F, Radaeva S, Pan HN, et al. Interleukin 6 alleviates hepatic steatosis and ischemia/reperfusion injury in mice with fatty liver disease [J]. Hepatology,2004,40:933-941
- [19] Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents [J]. J Clin Invest,2008,118(1):316-332
- [20] Lee D, Jeong SH, Lee M, et al. The prevalence of peripheral iron overload and the presence of HFE gene (H63D) mutation among the Korean patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Korean J Hepatol,2007,13:174-184
- [21] Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, et al. Serum Ferritin Is a Clinical Biomarker in Japanese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Independent of HFE Gene Mutation [J]. Dig Dis Sci, 2009 , 3:7
- [22] Ajay Duseja, Reena Das, Mohit Nanda, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in Asian Indians is neither association with iron overload nor with HFE gene mutations [J]. World J Gastroenterol,2005,11:393-395
- [23] Schultz A, Mendonca LS, Aguila MB, et al. Swimming training beneficial effects in a mice model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Exp Toxicol Pathol,2010,65:33-43
- [24] Comar KM, Sterling RK. Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther,2006,23(2):207
- [25] Armitage J. The safety of statins in clinical practice [J]. Lancet, 2007,370(9601):1781-1790
- [26] Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis [J]. Aliment Pharmacol Ther,2008,28(1):2-12
- [27] Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update [J]. Dig Dis Sci,2010,55(2):560-578
- [28] Lieber CS. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years [J]. Roc Akad Med Bialymst,2005,50:7
- [29] Matsui H, Ikeda K, Nakajima Y, et al. Sulfur-containing amino acids attenuate the development of liver fibrosis in rats through down-regulation of stellate cell activation [J]. J Hepatol,2004,40(6): 917-925
- [30] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial [J]. Hepatology,2004,39(3):770
- [31] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. Am J Gastroenterol,2003,98(11):2485

(上接第 4568 页)

- [12] Caceres M, Tobar N, Guerrero J, et al. c-jun-NH-2JNK mediates invasive potential and EGFR activation by regulating the expression of HB-EGF in a urokinase-stimulated pathway [J]. J Cell Biochem, 2008,103(3):986-993
- [13] Yagi H, Yotsumoto F, Miyamoto S. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor promotes transcoelomic metastasis in ovarian cancer through epithelial-mesenchymal transition [J]. Mol Cancer Ther,2008,7(10):3441-3451
- [14] Yin Y, Grabowska AM, Clarke PA, et al. Helicobacter pylori potentiates epithelial:mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7 [J]. Gut, 2010,59(8):1037-1045
- [15] Wang F, Liu R, Lee SW, Sloss CM, Couget J, Cusack JC. Heparin-binding EGF-like growth factor is an early response gene to chemotherapy and contributes to chemotherapy resistance [J]. Oncogene, 2007,26(14):2006-2016
- [16] Kageyama T, Ohishi M, Miyamoto S. Diphtheria toxin mutant CRM197 possesses weak EF2-ADP-ribosyl activity that potentiates its anti-tumorigenic activity [J]. J Biochem,2007,142(1):95-104
- [17] Miyamoto S, Hirata M, Yamazaki A, Kageyama T, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor is a promising target for ovarian cancer therapy [J]. Cancer Res,2004,64(16):5720-5727
- [18] Yagi H, Yotsumoto F, Sonoda K, et al. Synergistic anti-tumor effect of paclitaxel with CRM197, an inhibitor of HB-EGF, in ovarian cancer [J]. Int J Cancer,2009,124(6):1429-1439
- [19] Buzzi S, Rubboli D, Buzzi G, et al. CRM197 (nontoxic diphtheria toxin): effects on advanced cancer patients [J]. Cancer Immunol Immunother,2004,53(11):1041-1048
- [20] Fridman JS, Caulder E, Hansbury M, et al. Selective inhibition of ADA-M metalloproteases as a novel approach for modulating ErbB pathways in cancer [J]. Clin Cancer Res,2007,13(6):1892-1902
- [21] Shimura T, Kataoka H, Ogasawara N, et al. Suppression of proHB-EGF carboxy-terminal fragment nuclear translocation: a new molecular target therapy for gastric cancer [J]. Clin Cancer Res,2008,14(12):3956-3965