

非酒精性脂肪性肝病相关肝纤维化研究进展

宋清莲*, 戴光荣#

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: #303326374@qq.com

收稿日期: 2020年9月2日; 录用日期: 2020年9月17日; 发布日期: 2020年9月24日

摘要

随着人们生活水平的提高, 在全球范围内, 非酒精性脂肪性肝病的发病率呈逐年上升趋势, 而非酒精性脂肪性肝炎是疾病进展的主要驱动力, 是肝脏相关病变结果的重要预后因素。为此早期诊断非酒精性脂肪性肝炎和准确评估肝纤维化的严重程度对于治疗策略、治疗反应、判断预后是至关重要的。然而, 目前对于非酒精性脂肪性肝炎的无创诊断方法仍是临床医师面临的一大困境。本文将根据最新研究进展, 对现有的无创诊断方法进行阐述。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 非酒精性脂肪性肝炎, 肝纤维化

Advances in the Study of Fibrosis Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Qinglian Song*, Guangrong Dai#

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: #303326374@qq.com

Received: Sep. 2nd, 2020; accepted: Sep. 17th, 2020; published: Sep. 24th, 2020

Abstract

With the improvement of people's living standard, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease is on the rise year by year globally. Non-alcoholic steatohepatitis is the main driving force of the disease progression and an important prognostic factor for the outcome of liver-related lesions. For this reason, early diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis and accurate assessment of the severity of liver fibrosis are crucial for treatment strategy, treatment response, and prognosis.

*第一作者。

#通讯作者。

However, noninvasive diagnostic methods for nonalcoholic steatohepatitis remain a major dilemma for clinicians. In this paper, based on the latest research progress, the existing non-invasive diagnostic methods are described.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, Liver Fibrosis

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)逐渐成为全球常见慢性肝病的主要疾病之一。它不仅导致肝脏本身病变,而且对肝外脏器(如心脏、肾脏、胰腺等)也有影响[1]。因此,了解其发病机制、疾病特征、演变过程以及诊断方法是提高 NAFLD 诊治的关键。目前诊断非酒精性脂肪性肝炎的金标准仍然是肝组织穿刺活检术,因其是有创检查且肝脏纤维化的不均匀分布常导致组织学评判错误,故在临床上受限的。近年来,学者们通过潜在的发病机制不断寻求一些无创方法评估肝纤维化来代替肝组织活检。这些无创检查包括血清生化指标,影像学检查。本文将对这些无创检查方法进行简要阐述以寻求较理想的诊断方法。

预测 NASH 的发生与纤维化程度目前有好多种血清学标志物,如血清酶学(ALT、AST)炎症细胞因子(IL-6、超敏 C 反应蛋白),细胞凋亡相关因子(CK18-M30、CK18M-65),脂肪组织代谢产物;但近年来也逐渐发展起一些新型的检测方法,包括基因组学,分子组学以及蛋白组学等。

2. 紫藤凝集素阳性的 Mac-2 结合蛋白

Mac-2 结合蛋白(Mac-2 binding protein, Mac-2BP)是一种 N 型糖基化蛋白,在正常肝脏中几乎检测不到,随着纤维化的进展,在损伤肝细胞中比较容易检测到。它主要参与宿主免疫防御,首次在人乳腺癌细胞中提取得到[2]。现已被用作多种癌症如肝癌、前列腺癌、肺癌等血清生物标志物。相关研究表明 Mac-2BP 与其配体 90k 结合通过宿主免疫激活自然杀伤细胞,从而在细胞防御中起报警信号。植物凝集素是一种具有识别糖链结构的糖结合活性蛋白,紫藤凝集素(Wisteria floribunda agglutinin, WFA)是在紫藤中提取的主要凝集素之一[3]。WFA 能与 Mac-2bp 结合形成紫藤凝集素阳性的巨噬细胞-2 结合蛋白(WFA-positive Mac-2-binding protein, WFA + -M2BP)。Kiyooki Ito 等[4]通过对 21 项研究共涉及 4772 名患者的荟萃分析表明 WFA + -M2BP 预测肝显著纤维化($\geq F2$)、晚期纤维化($\geq F3$)肝硬化(=F4)的敏感性和特异性分别为 0.69、0.778、0.764 和 0.758、0.818、0.839,其中在 NASH ($\geq F2$) VS ($\geq F3$) VS (=F4)中平均敏感度分别为 0.472 (95%CI, 0.379~0.567) VS 0.737 (95%CI, 0.576~0.858) VS 0.692 (95%CI, 0.409~0.879), 平均特异度分别为 0.786 (95%CI, 0.598~0.901) VS 0.802 (95%CI, 0.710~0.870) VS 0.884 (95%CI, 0.814~0.930)。

此外,Pavel Strnad 等[5]对 198 名经肝组织穿刺活检确诊的 NASH 患者进行血清 WFA + -M2BP 检测发现与健康对照组相比,纤维化非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝肝硬化血清 WFA + -M2BP 水平明显增加($P < 0.001$),尤为重要的是,血清 WFA + -M2BP 水平与炎症中度相关,与纤维化分期密切相关[相关系数为 0.61, (95%CI, 0.52~0.69), 且 $P < 0.001$]。Hiroki 等[5]研究再次证实了血清 WFA + -M2BP 水平与 NASH 纤维化有关。由此可见 WFA + -M2BP 是一种新型的有前景的糖蛋白组学标志物,可用于晚期肝纤维化的预测。它将有用于临床试验对患者的危险分层,并将有可能在未来取代肝活检。

3. 肝脏芯片模型

肝脏脂肪病变动物模型实验在一定程度上受到了限制, 因此为了解决这一问题人们不断探索发现了新的体外实验模型, 而这些体外模型必须满足以下条件: 其一, 可复制肝脏的复杂结构及相关细胞的代谢功能; 其二, 合理的模型生理设计参数; 其三, 通过相似的机制模拟应对体内的炎症反应; 故研究者们根据这些条件开发了 3D 模型即肝脏芯片模型。

肝脏芯片是一个 3D 体外肝脏微生理系统[6], 旨在模拟原始肝脏结构、特定的微环境以及微流体系以模拟肝脏正常生理功能的 3D 细胞培养表示的微型组织和器官。肝球体是一种常见的研究肝脏的体外模型[7] [8], 其可模拟肝脏天然的结构和功能, 可诱发肝脏脂肪堆积和胶原沉积。NAFLD 模型是基于脂肪酸代谢来模拟实现的[9] [10]。其方法可能为在装置内使用脂肪酸来诱导原代人肝细胞, 使细胞内出现甘油三酯积累、细胞色素 P4502E1 等关键基因上调, 产生肝纤维化、炎症等相关蛋白表达。我们可以通过测定相关蛋白的含量来推测肝脏纤维化程度。最新研究表明[11], Kim 等发现肝脏芯片可用于研究乳腺癌继发性肝脏转移。虽然肝脏芯片模型尚处于早期发展阶段, 但它为未来其他肝病模型奠定了一定的基础, 相信在不久的将来是一种有着非常广阔的应用前景模型。

4. 研究展望

肝脏慢性炎症是肝病进展的关键, 其可进一步发展至纤维化、肝硬化甚至肝癌, 由于早期纤维化尚可逆转, 故提高检测早期肝脏纤维化是临床医师所面临的一大困境。本文阐述的肝脏芯片是一种新型体外天然肝脏模型, 是未来研究肝病的较理想模型, 目前相关研究甚少, 仍需投入大量试验来进一步验证。

参考文献

- [1] 宋清莲, 谭玉娥, 刘京京, 袁贝贝, 李敏, 贺礼琴, 戴光荣. 非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型的建立及其胰腺、肾脏的组织学病理变化[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1): 140-144.
- [2] Toshima, T., Shirabe, K., Ikegami, T., *et al.* (2014) A Novel Serum Marker, Glycosylated Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein (WFA+ -M2BP), for Assessing Liver Fibrosis. *Gastroenterology*, **50**, 76-84. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0946-y>
- [3] 陈凡, 陈海芳, 傅俊. 紫藤凝集素的分离纯化及理化性质研究[J]. 植物科学学报, 1994, 12(3): 270-276.
- [4] Ito, K., Murotani, K., Nakade, Y., *et al.* (2017) Serum WFA⁺-M2BP Levels Predict Liver Fibrosis, Development of Hepatocellular Carcinoma, and Overall Survival: A Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 1922-1930. <https://doi.org/10.1111/jgh.13802>
- [5] Naim, A., Casey, J., Leon, A., *et al.* (2018) Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Levels Predict the Presence of Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and NASH Cirrhosis. *PLoS ONE*, **13**, e0202226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202226>
- [6] Elena, B.A., Mihai, B.P., Stanca, M.C., *et al.* (2020) Microfluidic Endothelium-on-a-Chip Development, from *in Vivo* to *in Vitro* Experimental Models. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **61**, 15-23. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.1.02>
- [7] Zhu, Y., Shi, Q., Peng, Q., *et al.* (2019) A Simplified 3D Liver Microsphere Tissue Culture Model for Hepatic Cell Signaling and Drug-Induced Hepatotoxicity Studies. *International Journal of Molecular Medicine*, **44**, 121-125. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4321>
- [8] A E M , B J F , A S H . (2020) Microfluidic Organ-on-a-Chip Models of Human Liver Tissue. *Acta Biomaterialia*, **52**, 160-167.
- [9] Manuele, G., Maria, G.S., Andrea, Z., *et al.* (2020) Quercetin and Hydroxytyrosol as Modulators of Hepatic Steatosis: A NAFLD-on-a-Chip Study. *Biotechnology and Bioengineering*. <https://doi.org/10.1002/bit.27557>
- [10] Soufian, L., Kim, H.-J., Lee, K.J., *et al.* (2019) A Human Liver-on-a-Chip Platform for Modeling Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Advanced Biosystems*, **3**, e1900104. <https://doi.org/10.1002/adbi.201900104>
- [11] Kim, J., Lee, C., Kim, I., *et al.* (2020) Three-Dimensional Human Liver-Chip Emulating Premetastatic Niche Formation by Breast Cancer-Derived Extracellular Vesicles. *ACS Nano*. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04778>