

综述

NAFLD的发病机制与新型治疗药物研发

于文雪 孙禹欣 金莉莉 王秋雨*

(辽宁大学生命科学院, 沈阳 110036)

摘要 NAFLD(nonalcoholic fatty liver disease)是一种常见的慢性肝脏疾病。随着病情的发展, NAFLD还会引发2型糖尿病、心血管疾病等。目前较为常见的治疗药物包括调脂类药物、过氧化物酶体增长因子活化受体激动剂、保肝抗炎类药物等, 尚缺乏针对NAFLD的特效药物。近年来发现, NAFLD的发病机制与胰岛素抵抗密切相关, 促胰岛素分泌型抗菌肽具有缓解胰岛素抵抗和治疗NAFLD的功效。该文综述了NAFLD发病机制和治疗药物的研究进展, 并结合作者实验室相关的研究工作, 分析了促胰岛素分泌型抗菌肽治疗NAFLD的优势。

关键词 NAFLD; 胰岛素抵抗; AMPK信号通路; 抗菌肽

Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Development of New Therapeutic Drugs

YU Wenxue, SUN Yuxin, JIN Lili, WANG Qiuyu*

(Life Science School, Liaoning University, Shenyang 110036, China)

Abstract NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) is a common chronic fatty liver disease. With the development of the disease, it can also cause type 2 diabetes, cardiovascular disease and so on. At present, the common treatments include lipid-lowering drugs, peroxisome growth factor activating receptor agonists, liver-protecting anti-inflammatory drugs, etc. But there is a lack of specific drugs for NAFLD. It is found that the pathogenesis of NAFLD is closely related to insulin resistance by researches. Antibacterial peptides promoting insulin can alleviate insulin resistance and treat NAFLD. This article reviews the pathogenesis of NAFLD and researches of therapeutic drugs. Combined with the researches of the author's laboratory, the advantages of insulin-promoting antibacterial peptides in the treatment of NAFLD are analyzed.

Keywords nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; AMPK signaling pathway; antibacterial peptide

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)指的是一种非酒精导致的、以肝脏中脂肪沉积过度为主要特征的病理综合征。患者的临

床表现为肝内甘油三酯积聚造成肝细胞坏死性炎症, 炎症得不到改善长时间则发展为肝纤维化/肝硬化甚至肝癌。目前NAFLD在全球范围内的患病率

收稿日期: 2019-07-03 接受日期: 2019-09-16

辽宁省科学事业公益基金研究项目(批准号: GY-2017-0022)和国家自然科学基金(批准号: 31071916)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18640217105, E-mail: qiuyuwang@lnu.edu.cn

Received: July 3, 2019 Accepted: September 16, 2019

This work was supported by Liaoning Science Enterprise Public Welfare Fund Research Project (Grant No.GY-2017-0022) and the National Natural Science Foundation (Grant No.31071916)

*Corresponding author. Tel: +86-18640217105, E-mail: qiuyuwang@lnu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5207>

高达25%；随着人们生活水平的提高，我国NAFLD的发生率也在迅速增长^[1-2]。由于NAFLD的致病机制复杂，目前尚未有针对NAFLD的特效药物，临床上主要通过减肥、调脂、降糖等方式治疗NAFLD。本文综述了NAFLD发病机制和治疗药物的研究现状，并结合项目组的促胰岛素分泌型抗菌肽的研究工作进行了分析讨论，为NAFLD的新药研发奠定基础。

1 NAFLD

机体内的肝细胞脂肪变性超过5%即被定义为NAFLD^[3]。NAFLD的发生是一个漫长的病理过程。由于单纯性的脂肪肝没有被重视，长时间脂质积累得不到控制将会诱发机体产生氧化应激和炎症反应，使脂肪肝转变为NAFLD，进一步还有可能转化为肝硬化甚至肝癌威胁人们的健康。不仅如此，NAFLD还与心血管疾病、心脏病、2型糖尿病、代谢综合征等疾病的发生密切相关^[4]。

LI等^[5]对多个数据库4 995条记录(包括237项研究)总结分析发现，亚洲人群NAFLD的患病率高达29.62%。随着社会发展人们生活水平的不断提高，1999—2019年NAFLD的患病率逐年升高，其并发症的研究也得到越来越多的关注^[5]。TARGHER等^[6]对2 839名实验对象进行诊断，发现相比于非NAFLD患者，NAFLD患者脑血管、冠状动脉和外周血管疾病的患病率显著升高，心血管疾病的患病率甚至超过了40%。2019年，林明珠等^[7]利用横断面研究探索NAFLD和慢性肾病之间的关系，发现NAFLD可通过胎球蛋白-B促进慢性肾脏病的发生。LEE等^[8]通过对606名2型糖尿病患者进行脉冲多普勒超声心动图检查和肝脏超声检查发现，肝纤维化和2型糖尿病患者的左心室舒张功能障碍具有独立相关性。HERATH等^[9]在斯里兰卡的一项研究中发现，NAFLD的孕妇妊娠高血压和先兆子痫的风险比正常孕妇高出2倍。肌肉减少症与NAFLD密切相关，是一种肝硬化并发症，该并发症又进一步促进NAFLD患者脂肪肝向肝纤维化发展^[10]。KARLAS等^[11]发现，NAFLD已经成为工业化国家慢性和晚期肝病最常见的原因，当肝脏内脂质积累达到一定程度会转化为非酒精性脂肪肝(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。OSEINI等^[12]预计，在未来5~15年内NASH患者数量将超过丙型肝炎病毒感染数量，

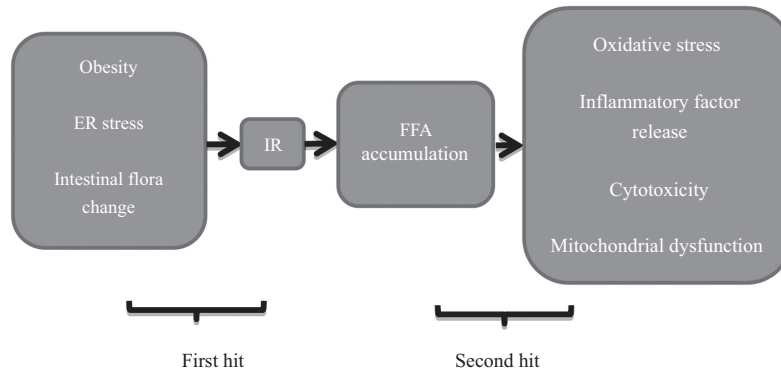
成为终末期肝病进行肝移植的最主要原因。非酒精性脂肪性肝炎也是导致肝癌的主要病因。上述研究结果显示，不论是NAFLD自身还是与它相关的疾病，都对人类健康造成巨大威胁。

2 NAFLD的发病机制

对于NAFLD的发病机制有很多说法，DAY和JAMES等^[13]提出的“二次打击”学说作为NAFLD的发病机制被广泛接受。“二次打击”学说认为，外周胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)导致游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)在肝脏中积聚，造成肝脏脂肪变性，形成第一次打击；脂质积累使肝脏对氧化应激的敏感性增强，触发后引起一系列肝脏毒素事件引发炎症，形成第二次打击。胰岛素是由胰岛β细胞受内源性或外源性物质如葡萄糖、核糖和胰高血糖素等刺激产生的一种蛋白类激素，它是机体中唯一的降血糖激素，调节糖代谢降低血糖。除调节糖代谢外，胰岛素对脂质代谢也具有极其重要的影响。某些遗传或环境因素会导致胰岛素受体对胰岛素的敏感性降低，使机体代偿性地分泌过多的胰岛素形成高胰岛素血症，长期即发展为IR。IR会引发肝脏炎症和纤维化，是促进NAFLD发生和发展的重要原因^[14]。

随着对NAFLD的关注度逐渐升高，研究证明，还有许多其他因素与NAFLD发病密切相关，比如内质网应激、线粒体功能障碍、脂肪组织功能障碍、炎症因子和肠道菌群变化等都会加剧NAFLD的发生^[15]。近年来，内质网应激与肝脏代谢的关系已有研究报道，未折叠的蛋白质在内质网中积累可导致IR，进而诱发细胞毒性反应和肝脏脂肪变性，最终导致NAFLD的形成^[16]。线粒体功能障碍则主要作为第二次打击的靶点在NAFLD发生中起作用，能够加剧氧化应激反应的发生和细胞毒性，进一步促进肝细胞凋亡，而引发线粒体功能障碍的主要因素之一即为IR^[17]。脂质代谢调节与NAFLD的关系直接相关，脂肪组织是储存脂质最主要的一类组织，当其出现代谢功能障碍时脂质不仅在脂肪组织中大量积累，还会在非脂肪组织中积累。这种脂质的长期异位积累将会导致局部炎症和细胞毒性事件。有研究显示，脂肪组织代谢功能异常引发NAFLD的作用机制也与IR直接相关^[18]。

近年来研究指出，肠道菌群的改变可能引发NAFLD发生。肠道中促炎性因子脂多糖(lipopoly-



ER: 内质网; IR: 胰岛素抵抗; FFA: 游离脂肪酸。

ER: endoplasmic reticulum; IR: insulin resistance; FFA: free fatty acid.

图1 NAFLD的发病机制

Fig.1 Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

saccharide, LPS)的增加导致细胞因子如IL-1 β 等的表达,增加肠上皮通透性,通透性增加后使机体更容易从肠道中摄取能量^[19]。机体中的胆碱也在NAFLD形成过程中起到一定作用。胆碱能够促进脂肪代谢并降低血清中胆固醇含量。肠道中胆碱对甘油三酯具有极强的亲和性,并能将堆积的脂肪转化为脂肪磷脂,被机体吸收利用。当肠道菌群发生变化后,肠道细菌将胆碱转化为二甲胺、三甲胺等有毒物质,造成胆碱缺乏。胆碱缺乏则进一步引起肝脏毒性事件和脂质变性^[19]。引起NAFLD发生的肠道菌群变化主要是链球菌属和肠杆菌科在肠道中富集^[20]和乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌的显著减少^[21]。这种菌群变化也被证实会增加IR发生的风险^[22]。更有意思的是,以上研究结果大多是基于肥胖、2型糖尿病患者肠道菌群检测的实验所得到的,机体肥胖和血糖升高现象与肠道菌群的改变密切相关。因而我们有理由相信,尽管肠道菌群变化会导致NAFLD,但其致病机制也与IR密切相关。

综上所述,虽然内质网应激、线粒体功能障碍、肠道菌群变化等都是导致NAFLD的因素,但其作用机理均与IR密切相关(图1)。因此,减缓IR应是NAFLD药物研发的重要方向。

3 NAFLD治疗药物及研发方向

改变生活方式能有效改善NAFLD,特别是对于初患NAFLD的患者;但如果发病时间太长且病情不断加重,仅仅靠改变生活方式,NAFLD是很难被逆转的,所以人们常用药物帮助改善NAFLD。随着对

NAFLD发病机制不断深入研究,NAFLD的治疗药物也不断得以开发。虽然目前还未有针对NAFLD的特效药物,但越来越多的药物被用于NAFLD的临床治疗,其治疗药物可大致分为以下几类。

3.1 调脂类药物

这类药物主要是通过调节脂质代谢改善NAFLD的。常见的调脂类药物是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGR)抑制药,即他汀类药物,如辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀等,主要是通过竞争性抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,抑制甲羟戊酸途径减少胆固醇的合成^[23]。临床研究表明,他汀类药物能有效减低机体内胆固醇和低密度脂蛋白的含量,调节血脂异常,缓解NAFLD^[24]。除此之外,他汀类药物还有抗炎、抗纤维化的作用^[25]。但近年来,有关他汀类药物安全性的报道越来越多,常见的不良反应有肌肉毒性、肝毒性、糖尿病发生率上升等。虽然他汀类药物对NAFLD的治疗效果远远大于其产生的不良反应,但仍存在安全风险^[25]。

除他汀类药物外,调脂类药物如依折麦布、烟酸等也渐渐被用于NAFLD的研究。依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂,通过抑制肠道中胆固醇转运蛋白NPC1L1(Niemann-Pick C1-like 1)的活性减少肠道中胆固醇的吸收。但目前有关依折麦布单独给药改善NAFLD的研究鲜有报道,一般都是和他汀类药物联合治疗改善他汀类药物对肝脏的伤害^[26]。烟酸又被称为维生素PP,它能够通过抑制特定烟酸受

表1 PPAR亚型及其机体内分布情况
Table 1 PPAR subtypes and their distribution *in vivo*

PPAR亚型 PPAR subtype	主要分布位置 Main location
PPAR α	Hepatocytes, cardiomyocytes, intestinal epithelial cells
PPAR β	Intestine, kidney, heart
PPAR γ	Adipose tissue

PPAR: 过氧化物酶体增长因子活化受体。

PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor.

体羧基羧酸受体2(hydroxycarboxylic acid receptor 2, HCA2)的活性,减少外周脂肪组织中脂肪分解^[27];它还可以直接或间接抑制二酯酰甘油酰基转移酶2(diacylglycerol acyltransferase 2, DGAT2)合成甘油三酯^[28]。LINDER等^[29]对58名NAFLD患者进行高膳食烟酸摄入,利用¹H-MR波谱法检测肝脏脂肪含量,磁共振断层扫描测量皮下和内脏脂肪组织质量,发现烟酸能有效减少肝脏脂肪含量。但有关烟酸的作用机制研究仍不够完整,许多研究也仅处于实验室研究阶段。

3.2 过氧化物酶体增长因子活化受体激动剂

过氧化物酶体增长因子活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一种核激素受体,能够帮助调节葡萄糖、胆固醇及脂质代谢。PPAR主要分为3种亚型,分别为PPAR α 、PPAR β 和PPAR γ ^[30]。其在机体内的分布情况如表1所示。PPAR激动剂通过刺激PPAR磷酸化使其激活,从而调节其下游的糖脂代谢改善NAFLD。常见的PPAR激动剂有格列酮类药物、贝特类药物、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)等^[31]。格列酮类药物和ARB主要通过作用于PPAR γ ,调节脂肪组织的脂质代谢,提高胰岛素敏感性防止脂质积累进一步引起肝纤维化^[32]。贝特类药物则是PPAR α/γ 双重激动剂,作用范围更加广泛,既可以直接作用于肝细胞缓解脂质积累,又可以通过肠上皮细胞调节脂质吸收^[30]。

与调脂类药物相同,PPAR激动剂的安全性近年来也备受质疑。长期使用罗格列酮会引发膀胱癌^[33]。贝特类药物可能会引发恶心呕吐、食欲不振、下肢水肿等不良反应。ARB会导致刺激性干咳、皮疹、肾功能不全等。

3.3 保肝抗炎类药物

保肝抗炎类药物能改善肝脏功能,抗炎解毒并促进肝细胞再生。常见的保肝抗炎药物包括维生素

E、熊去氧胆酸、水飞蓟素等。KHALAF等^[34]将维生素E用于大鼠果糖诱导的脂肪肝,能有效降低尿酸和甘油三酯水平并改善氧化应激。熊去氧胆酸则通过AKT/mTOR/SREBP-1信号通路在NAFLD发病机制中起作用,有效改善脂毒性和脂质积累^[35]。水飞蓟素是从植物中提取的一种抗氧化剂,能够抗炎抗氧化,通过炎症级联软化和免疫系统调节改善肝脏脂毒性^[36]。

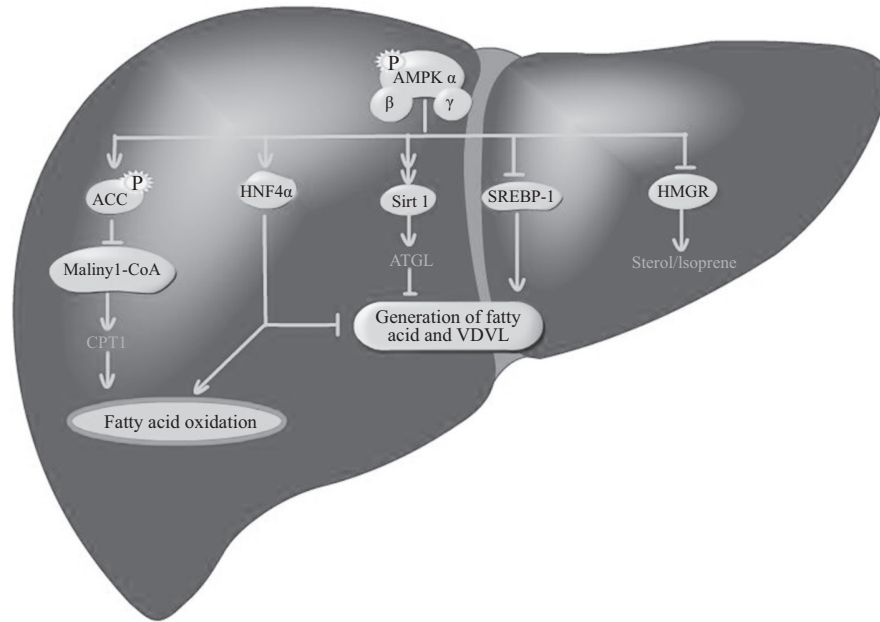
相比于其他药物,这类药物不仅能改善NAFLD,而且大多是天然产物安全性高、副作用小,是临床应用最多的一类药物。

3.4 AMPK与NAFLD治疗

发现NAFLD的发生与IR密切相关后,有关胰岛素增敏剂应用于NAFLD的治疗研究越来越多,其中主要包括二甲双胍、相关抗菌肽及相应的改造肽。胰岛素增敏剂主要通过激活AMPK及其下游信号通路调节脂质代谢,可改善NAFLD患者的血清生化指标并减缓炎症因子的释放。

AMPK信号通路是经典的脂代谢相关信号通路,AMPK是脂质代谢调节相关的一种关键酶,通过磷酸化被激活。磷酸化的AMPK其主要作用如图2所示。

AMPK的主要药理作用有3方面。(1)AMPK降低高血压、冠心病的发病风险。AMPK的活化有效抑制HMG-CoA还原酶的活性,从而降低HMG-CoA还原酶介导的甾醇/类异戊二烯合成。由于甾醇/类异戊二烯在机体内长期积累易引发高血压、冠心病,所以AMPK激活后可有效降低高血压、冠心病的患病风险^[37]。(2)AMPK能够促进脂肪酸的氧化分解。AMPK活性增强能够使乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)磷酸化而失活,使机体内的丙二酰辅酶A合成减少,激活肉毒碱棕榈酰转移酶-1(carnitine palmitoyl transterase-1, CPT1)活性而



AMPK: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶; HMGR: 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; HNF4 α : 肝细胞核因子4 α ; SREBP-1: 甾醇调节元件结合蛋白-1; Sirt1: 沉默调节蛋白1; VLDL: 极低密度脂蛋白; CPT1: 肉毒碱棕榈酰转移酶-1。

AMPK: AMP-activated protein kinase; HMGR: 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase; ACC: acetyl CoA carboxylase; HNF4 α : hepatic nuclear factor 4 α ; SREBP-1: sterol regulatory element-binding protein 1; Sirt1: silent information regulator protein 1; VLDL: very low density lipoproteins; CPT1: carnitine palmitoyl transferase-1.

图2 AMPK调控脂肪代谢的信号通路

Fig.2 AMPK signaling pathway regulating fat metabolism

加强脂肪酸的氧化作用并减少外周组织中脂质的积累^[38]。(3)AMPK抑制肝脏中脂肪酸和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的合成。磷酸化的AMPK能够激活Sirt1(silent information regulator protein 1)蛋白和肝细胞核因子4 α (hepatic nuclear factor 4 α , HNF4 α), 抑制甾醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)的活性。Sirt1直接提高三酰甘油脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)基因的转录, 或者通过介导叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FOXO1)的脱乙酰化催化促进ATGL基因的表达^[39], 再由表达的三酰甘油脂肪酶促进脂肪组织的脂解作用。HNF4 α 在肝脏中高度富集, 以脂肪酸为理想配体或通过下调胆固醇酰基转移酶2等机制调节脂代谢^[40]。HNF4 α 不仅与肝脏形态、功能密切相关, 还能促进肠上皮细胞的增殖分化^[40]。SREBP-1受到抑制后, 其下游脂肪酸合成酶促进脂肪合成的信号通路受到抑制。总之, AMPK能够减少肝脏细胞中甘油三酯转化为VLDL和脂肪酸的合成。由于二甲双胍和相关抗菌肽能够促进胰岛素分泌、活化AMPK, 所以用于治疗IR、2型糖尿病的药物也逐渐被用于改善NAFLD

的研究。

3.5 促胰岛素分泌型抗菌肽与NAFLD治疗药物的研发

抗菌肽是由动植物、微生物体内天然合成的具有抗菌活性的一类短肽。对抗菌肽生物特性、理化性质及功能的不断探索后发现, 除抗菌作用外, 抗菌肽还具有免疫调节、抗病毒、抗癌和促进伤口愈合等功效。桑明等^[41]发现, 抗菌肽ABP-dHC-天蚕素A(ABP-dHC-cecropin A)及其类似物对白血病细胞有杀伤作用。Epinecidin-1是由点带石斑鱼分泌的一种抗菌肽, NESHANI及其研究团队^[42]发现, 其具有免疫调节和抗癌作用。从印度罗素毒蛇(*Daboia russelii*)纯化的抗菌肽PVVAP能够促进伤口愈合^[43], 抗菌肽LL-37源自人体的血液细胞和上皮细胞, 解决了抗生素耐药性的问题, 可用于治疗由耐药细菌引起的尿路感染^[44]。抗菌肽的应用潜能已得到充分认识, 人们还可以通过氨基酸残基替换、杂合肽设计等方法优化抗菌肽的结构和功能, 进一步提高功效降低成本^[45]。

目前, 促胰岛素分泌型抗菌肽如艾塞那肽、利拉鲁肽、杜拉鲁肽等已应用于2型糖尿病的治疗, 它

们在调节脂代谢、改善NAFLD方面也具有明显功效。艾塞那肽是从希拉毒蜥(*Heloderma suspectum*)唾液中分泌的Exendin-4优化后得到的人工合成肽,相当于胰升糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物,能促进胰岛素的分泌。研究显示,艾塞那肽通过抑制NLRP3炎症小体、调节AMPK/Sirt1/PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α)通路和AMPK/ACC/CPT1通路等缓解肝脏毒性和炎症,改善NAFLD^[46-48]。利西拉肽也是Exendin-4的一种改造肽,已在墨西哥、欧盟等地上市治疗糖尿病。利西拉肽能改善FFA诱导的氧化应激和炎症反应^[49],还能够降低高脂肥胖患者血清中谷草转氨酶和谷丙转氨酶含量^[50]。HE等^[51]研究发现,利拉鲁肽通过调节AMPK/mTOR通路改善FFA诱导肝脏细胞的脂质积累,SEKO等^[52]用杜拉鲁肽对NAFLD患者进行为期12周的治疗后,发现患者全身脂肪量及肝硬度下降,与肝毒性相关的转氨酶活性降低。

抗菌肽AWRK6(SWVGKHGKKFGLKHKHKH)是本实验室从东北林蛙皮中鉴定并改造得到的新型抗菌肽。我们的前期工作显示,AWRK6能显著改善2型糖尿病小鼠的血糖指标,使用AWRK6处理小鼠胰腺细胞系Min6的相关研究显示,AWRK6是一种GLP-1受体激动剂,通过调节GLP-1受体/cAMP/PKA相关信号通路诱发胰岛素分泌,缓解2型糖尿病^[53]。我们利用AWRK6干扰人肝癌细胞HepG2的IR模型,发现其具有改善IR的功能,相关功效也在小鼠模型中得到验证(数据未发表)。

综上所述,促胰岛素分泌型的抗菌肽可以调节脂质积累,通过改善IR避免或缓解脂质变性,减轻由IR引发的氧化应激和炎症。相比于其他药物,抗菌肽类药物分子量小、安全低毒。抗菌肽改造技术日趋成熟,可以通过氨基酸定点突变、末端修饰等方法定向改造抗菌肽,可进一步降低抗菌肽毒性,提高稳定性并增强其改善NAFLD的作用。分子靶向、药物递送系统、脂质体制剂等技术可以帮助抗菌肽更好地作用于靶细胞,提高药物利用率。另外,构建以多种抗菌肽结合为基础的融合肽,以便该肽在机体中发挥多项作用也是一种研究方向,适用于NAFLD这类致病机制复杂的疾病。虽然天然抗菌肽的提取过程复杂、成本高,但通过化学合成和构建微生物表达系统对抗菌肽进行批量生产,大大降

低药物的生产成本。

4 总结与展望

目前,NAFLD的全球发病率已高达24%,随着生活水平的不断提高,亚洲人群NAFLD的患病率也已经达到了27%^[54]。虽然NAFLD患病初期只是血脂上升,身体出现炎症等轻微反应,但如果长时间得不到改善会引发肝硬化和肝癌,并且存在着发展成为2型糖尿病、肾病、心血管疾病和心脏病等并发症的可能。市场上治疗NAFLD较为常见使用的药物有调脂类药物、PPAR激动剂和保肝抗炎类药物等,但大多数药物存在副作用的风险,尚缺乏美国食品与药物管理局认证专用于治疗NAFLD的特效药。目前的研究表明,NAFLD的发病机制与IR密切相关,为治疗NAFLD的药物研发提供了新的思路。已上市的利拉鲁肽和艾塞那肽等通过促进胰岛素分泌改善IR,治疗2型糖尿病,这类抗菌肽药物也可以用于治疗NAFLD。相比于其他药物,促胰岛素分泌型抗菌肽分子量小,是直接从生物体内提取的天然产物稍加修饰改造得到的,更加安全。促胰岛素分泌型抗菌肽库容量巨大,通过计算机设计优化,可批量得到针对NAFLD的高效、低毒、多功能的合成肽,在治疗NAFLD方面极具优势,将成为治疗NAFLD药物研发的新方向。

参考文献 (References)

- [1] HSIAO P J, KUO K K, SHIN S J, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2007, 22(12): 2118-23.
- [2] ZHANG X, JI X, WANG Q, et al. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(2): 164-77.
- [3] RATZIU V, BELLENTANI S, CORTEZ-PINTO H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2): 372-84.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师学会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志(Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group, Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Disease Expert Committee of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (updated version 2018) [J]. Journal of Clinical Hepatobiliary Disease [J])* 2018, 34(5): 947-57.
- [5] LI J, ZOU B, YEO Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 389-98.

- [6] TARGHER G, BERTOLINI L, PADOVANI R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5): 1212-8.
- [7] LIN M, LIU C, LIU Y, et al. Fetuin-b links nonalcoholic fatty liver disease to chronic kidney disease in obese Chinese adults: a cross-sectional study [J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74(4): 287-95.
- [8] LEE H, KIM G, CHOI Y J, et al. Association between non-alcoholic steatohepatitis and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43: e11.
- [9] HERATH R P, SIRIWARDANA S R, EKANAYAKE C D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy complications among Sri Lankan women: a cross sectional analytical study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215326.
- [10] NASSER M, TURSE E P, SYED A, et al. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: a systematic review [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(2): 156-70.
- [11] KARLAS T, WIEGAND J, BERG T. Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae [J]. *Best Pract Res Clin En*, 2013, 27(2): 195-208.
- [12] OSEINI A M, SANYAL A J. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Liver Int*, 2017, 37: 97-103
- [13] DAY C P, JAMES O F. Steatohepatitis: a tale of two "hits" [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-5.
- [14] TILG H, MOSCHEN A R, RODEN M. NAFLD and diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2017, 14(1): 32-42.
- [15] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-48.
- [16] SASAKO T, OHSUGI M, KUBOTA N, et al. Hepatic Sdf211 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 947.
- [17] WANG C H, WEI Y H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 70.
- [18] LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2358.
- [19] CUI Y, WANG Q, CHANG R, et al. Intestinal barrier function-NAFLD interactions and possible role of gut microbiota [J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67(10): 2754-62.
- [20] CAUSSY C, TRIPATHI A, HUMPHREY G, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1406.
- [21] FITRIAKUSUMAH Y, LESMANA C R A, BASTIAN W P, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients evaluated using controlled attenuation parameter (CAP) transient elastography (TE): a tertiary referral center experience [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 43.
- [22] CRAWFORD M, WHISNER C, AL-NAKKASH L, et al. Six-week high-fat diet alters the gut microbiome and promotes cecal inflammation, endotoxin production, and simple steatosis without obesity in male rats [J]. *Lipids*, 2019, 54(2/3): 119-31.
- [23] VAN DEN BERG E H, WOLTERS A A B, DULLAART R P F, et al. Prescription of statins in suspected non-alcoholic fatty liver disease and high cardiovascular risk, a population-based study [J]. *Liver Int*, 2019; 39(7): 1343-54.
- [24] ATHYROS V G, ALEXANDRIDES T K, BILIANOU H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk [J]. *Metabolism*, 2017, 71: 17-32.
- [25] NASCIBENI F, PELLEGRINI E, LUGARI S, et al. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 66-74.
- [26] AVERNA M. The effect of ezetimibe on NAFLD [J]. *Atherosclerosis Supp*, 2015, 17: 27-34.
- [27] GANJI S H, TAVINTHARAN S, ZHU D, et al. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(10): 1835-45.
- [28] HU M, CHU WC, YAMASHITA S, et al. Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polymorphisms in hypertriglyceridemic patients [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(4): 802-9.
- [29] LINDER K, WILLMANN C, KANTARTZIS K, et al. Dietary niacin intake predicts the decrease of liver fat content during a lifestyle intervention [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1303.
- [30] HAN L, SHEN W J, BITTNER S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β and PPAR- γ [J]. *Future Cardiol*, 2017, 13(3): 279-96.
- [31] GOH G B, PAGADALA M R, DASARATHY J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2015, 35(3): 979-85.
- [32] ESHRAGHIAN A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(42): 7495-504.
- [33] LEE H S, CHANG M, LEE JE, et al. Carcinogenicity study of CKD-501, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptors α and γ agonist, following oral administration to Sprague Dawley rats for 94-101 weeks. *Regul Toxicol Pharm* 2014, 69(2): 207-16.
- [34] KHALAF H M, IBRAHIM M A, AMIN E F, et al. Allopurinol potentiates the hepatoprotective effect of metformin and vitamin E in fructose-induced fatty liver in rats [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 5(1): 65-74.
- [35] HU J, HONG W, YAO K N, et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(12): 1492-501.
- [36] FEDERICO A, DALLIO M, LOGUERCIO C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years [J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 191.
- [37] GAO D, ZUO Z, TIAN J, et al. Activation of SIRT1 attenuates klotho deficiency-induced arterial stiffness and hypertension by enhancing AMP-activated protein kinase activity [J]. *Hypertension*, 2016, 68(5): 1191-9.
- [38] KIM M J, SIM D Y, LEE H M, et al. Hypolipogenic effect of shikimic acid via inhibition of MID1IP1 and phosphorylation of AMPK/ACC [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3): 582.
- [39] XU Y, ZALZALA M, XU J, et al. A metabolic stress-inducible miR-34a-HNF4 α pathway regulates lipid and lipoprotein

- metabolism [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7466.
- [40] SHI W, WANG H, ZHENG X, et al. HNF-4alpha negatively regulates hepcidin expression through BMPRI A in HepG2 cells [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 176(2): 294-304.
- [41] SANG M, ZHANG J, ZHUGE Q. Selective cytotoxicity of the antibacterial peptide ABP-dHC-Cecropin A and its analog towards leukemia cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 803: 138-47.
- [42] NESHANI A, ZARE H, AKBARI EIDGAHI M R, et al. Epinecidin-1, a highly potent marine antimicrobial peptide with anticancer and immunomodulatory activities [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 33.
- [43] THAKUR R, CHATTOPADHYAY P, MUKHERJEE A K. The wound healing potential of a pro-angiogenic peptide purified from Indian Russell's viper (*Daboia russelii*) venom [J]. *Toxicol*, 2019, 165: 78-82.
- [44] WNOROWSKA U1, PIKTEL E, DURNAŚ B, et al. Use of ceragenins as a potential treatment for urinary tract infections [J]. *BMC infect dis*, 2019, 19(1): 369.
- [45] 周欣宇, 周春才. 抗菌肽及类抗菌肽的设计、合成及应用[J]. 化学进展(WANG X Y, ZHOU C C. Design, synthesis and application of antibacterial peptides and antibacterial peptides [J]. *Chemical Progress*), 2018, 30(7): 913-20.
- [46] SHAO N, YU X Y, MA X F, et al. Exenatide delays the progression of nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 Mice, which may involve inhibition of the NLRP3 inflammasome through the mitophagy pathway [J]. *Gastroent Res Pract*, 2018, 2018: 1864307.
- [47] XU F, LI Z, ZHENG X, et al. SIRT1 Mediates the effect of GLP-1 receptor agonist exenatide on ameliorating hepatic steatosis [J]. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3637-46.
- [48] SAMSON S L, SATHYANARAYANA P, JOGI M, et al. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3093-100.
- [49] ZHAO Q, XU H, ZHANG L, et al. GLP-1 receptor agonist lixisenatide protects against high free fatty acids-induced oxidative stress and inflammatory response [J]. *Artif Cell Blood Sub*, 2019, 47(1): 2325-32.
- [50] GLUUD LL, KNOP F K, VILSBØLL T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(12): e005325.
- [51] HE Q, SHA S, SUN L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2016, 476(4): 196-203.
- [52] SEKO Y, SUMIDA Y, TANAKA S, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(11): 1206-11.
- [53] WANG Q, ZHAO C, JIN L, et al. AWRK6, a novel GLP-1 receptor agonist, attenuates diabetes by stimulating insulin secretion [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3053.
- [54] YOUNOSSI Z, ANSTEE QM, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2018, 15(1): 11-20.