

非酒精性脂肪肝病的易感基因及与 2 型糖尿病相关性的研究进展

杜 特^{1,2}, 陈 静^{1,2*}, 沈 旭³

(¹中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; ²中国科学院大学, 北京 100049; ³南京中医药大学, 南京 210023)

摘要 非酒精性脂肪肝病作为高发性肝脏疾病, 不仅受到外界环境因素的调控, 遗传因素也影响着该类疾病的发生发展。2型糖尿病作为同样受到外界环境和遗传因素影响的疾病, 在信号通路变化和易感基因方面与非酒精性脂肪肝病密切相关。本文从非酒精性脂肪肝病的易感基因以及它与2型糖尿病易感基因的相关性研究和相应的临床应用进行总结, 为两种疾病的机制探索提供更深层次的依据, 为疾病的诊断和治疗指出新的方向。

关键词 非酒精性脂肪肝病; 2型糖尿病; 易感基因; 相关性

中图分类号 R575.5; R587.1 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2018)05-0537-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180504

引用本文 杜特, 陈静, 沈旭. 非酒精性脂肪肝病的易感基因及与 2 型糖尿病相关性的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(5): 537-544.

Cite this article as: DU Te, CHEN Jing, SHEN Xu. Research advances in susceptibility genes of non-alcoholic fatty liver disease and its association with type 2 diabetes [J]. *J China Pharm Univ*, 2018, 49(5): 537-544.

Research advances in susceptibility genes of non-alcoholic fatty liver disease and its association with type 2 diabetes

DU Te^{1,2}, CHEN Jing^{1,2*}, SHEN Xu³

¹Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203; ²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049; ³Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as the most common hepatic disease worldwide is affected not only by extrinsic factors, but also by genetic ones. Type 2 diabetes mellitus (T2DM), another chronic disease regulated by both environmental and genetic factors, is closely related to NAFLD in signal pathways and susceptibility genes. This review summarizes the susceptibility genes of NAFLD, especially points out their relevance to T2DM and suggests their related clinical applications, which provide further evidence for the exploration of the mechanisms of the two diseases with a new direction for their diagnosis and treatment.

Key words nonalcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; susceptibility genes; correlation

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一类由于肝脏组织脂肪过度累积造成的疾病, 患病肝脏的脂肪组织比重可以达到肝脏总质量的 10% 以上, 并且该疾病的患者通常很少或不摄入酒精^[1]。根据最新流行病学统计, 在世界范围内 NAFLD 的患病率高达约 25%^[2]。NAFLD 按照不同病程分为单纯性脂肪肝、非酒精

性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 和肝硬化, 最终有可能会发展为肝细胞性肝癌^[3]。NAFLD 发病受到多种因素的调控, 主要包括氧化应激、脂代谢失调、炎症反应、胰岛素通路异常和基因多态性等^[4]。

在 NAFLD 的致病因素中, 胰岛素抵抗占据主导地位^[5], 而这也恰恰是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes)

tes mellitus, T2DM) 发病的重要特点^[6], 可以看出两种疾病具有紧密联系。此外, T2DM 患者患上 NAFLD 的概率要远远高于普通人群^[7], 反之亦然, NAFLD 患者由于肝脏功能异常无法正常代谢葡萄糖从而增大了患 T2DM 的风险^[8]。

目前 NAFLD 发病的分子机制仍然不清晰, 很难在发病早期进行诊断, 加之其病程复杂, 部分患者最终会发展为不可逆转的肝纤维化甚至是肝细胞性肝癌, 因此, 准确鉴别发病早期的特征并进行有效干预是 NAFLD 治疗的关键和发展趋势。

近几年的研究表明, 许多基因在 NAFLD 病人样本中呈现倾向性表达, 特别是一些在糖脂代谢中的关键蛋白的编码基因, 并且其中部分基因在 NAFLD 和 T2DM 两种疾病中具有相关性。这些研究为 NAFLD 的基础研究和药物靶标的开发提供了更加清晰的信息, 并且从基因层面印证了两种疾病的相关性, T2DM 将可能成为 NAFLD 发病进程的评判指标, 在临幊上有望应用于疾病的诊断和治疗。现将 NAFLD 的易感基因及这些易感基因与 T2DM 的相关性的研究进展进行总结, 供相关学者参考。

1 NAFLD 与遗传倾向性

1.1 NAFLD 的病理学特征

NAFLD 囊括了多种非酒精性因素导致的肝脏疾病, 从肝脏脂肪化, 肝脏小叶炎症到肝炎再到最后阶段的肝硬化和肝癌。当肝脏细胞脂代谢过程出现异常, 肝脏会发生三酰甘油和胆固醇的异常蓄积, 导致胰岛素抵抗和炎症的发生^[9-10]。在目前针对 NAFLD 的机制研究中, “多重打击”学说替代“二次打击”学说成为一种更加科学的解释。“多重打击”学说认为, 多种因素共同作用于易感个体最终导致 NAFLD 的发生, 这些因素包括胰岛素抵抗, 脂肪组织分泌的激素, 营养因子, 肠道微生物群以及遗传和表观遗传因子, 这些因素共同作用会改变肝细胞脂肪含量并影响肝脏炎症环境, 从而通过异质性肝细胞损伤途径导致慢性肝脏炎症的发生, 并可能发展为肝细胞死亡, 肝星状细胞的活化和纤维基质的沉积^[11]。

1.2 NAFLD 与基因的相关性

在目前针对 NAFLD 的研究中, 细胞外环境的变化被视为 NAFLD 发病的主要因素。然而,

NAFLD 患者中基因的变异也会对表型产生明显影响, 并且存在明显的可遗传性, 甚至这些基因在不同种族和民族之间存在差异性表达, 从而影响疾病的发生。

在一项 twins 研究中, 利用核磁共振成像-质子密度脂肪含量测定 (MRI-PDFF) 和磁共振弹性成像 (MRE), 对 71 对居住在加利福尼亚南部的双胞胎进行肝脏脂肪变性和纤维化情况进行评价^[12]。该研究表明, 在同卵双胞胎中, 肝脏发生脂肪变性呈现显著正相关关系 ($r^2 = 0.70, P < 0.0001$), 和肝脏纤维化也呈现正相关关系 ($r^2 = 0.48, P < 0.002$), 而这两种表型在异卵双胞胎中则不呈现相关性。另外通过对受试者进行代谢指标进行分析发现, 肝脏脂肪化的遗传率可达到 0.87 (95% confidence interval: 0.8 ~ 0.93, $P < 2.2 \times 10^{-11}$), 并且肝脏纤维化的遗传率也可以达到 0.67 (95% confidence interval: 0.52 ~ 0.83, $P < 2.2 \times 10^{-16}$)^[12]。从以上研究可以看出, NAFLD 具有明显的可遗传性, 为 NAFLD 的易感基因研究和靶标开发提供了可靠的科学基础。

此外, 不同种族对肝脏脂肪的堆积也会产生不同的影响。例如, 健康的亚洲男性和具有相似 BMI 和年龄的白人相比更容易发生脂肪堆积和胰岛素抵抗^[13]。近 10 年间, 中国 NAFLD 的患病人数迅速增长^[14]。另外西班牙裔美国人 (45%) 肝脏脂肪变性的发生率显著高于黑人 (24%) 或美国白人 (33%)^[15]。

综上可以看出, 是否患有 NAFLD 和基因的差异表达存在密切的联系。因此, 针对 NAFLD 易感基因的研究具有深远的意义。

2 NAFLD 和易感基因

基因的多态性能够影响很多生理过程, 例如脂质代谢、氧化应激和炎症反应等^[16], 因此, 可能成为 NAFLD 发病和病情发展的关键因素。纵观目前已有的 NAFLD 相关基因研究成果, 发现某些基因在 NAFLD 病人中发生可遗传变异和倾向性表达。

2.1 Patatin 样磷脂酶域 3 基因与 NAFLD

Patatin 样磷脂酶域 3 (Patatin-like phospholipase domain-containing 3, PNPLA3), 又被称为脂肪营养蛋白, 是由 481 个氨基酸构成的跨膜蛋白^[17]。PNPLA3 通常表达在肝细胞和脂肪细胞的

内质网和脂滴表面^[18],在细胞营养环境改变时该基因的表达会受到显著影响^[17],以及在游离脂肪酸诱导的胰岛素抵抗的情况下该基因会被显著上调^[19]。

很多科研团队就 *PNPLA3* 基因和 NAFLD 的联系以及其临床意义进行过研究, *PNPLA3* 作为在 2008 年第 1 个被发现的 NAFLD 的易感基因已经被研究的非常成熟。利用全基因组关联分析 (GWAS) 研究发现, *PNPLA3* 在其高度保守区发生 I148M (rs738409 C > G, 异亮氨酸-蛋氨酸) 非同义突变会导致脂肪异常沉积^[20]。其次, 在人肝脏细胞中过表达 *PNPLA3* 的 I148M 变异基因会显著引起脂质的蓄积, 而过表达该基因野生型则不会引起变化, 该研究表明 *PNPLA3* 的突变型可能在脂质代谢过程中发挥新的功能^[21]。有实验证实, *PNPLA3* 的 I148M 突变形式会使得该蛋白丧失三酰甘油水解酶的活性^[22], 而获得溶血磷脂酸乙酰转移酶的活性^[17], 从而促进了脂质的生成和肝脏脂肪化。

除此之外, *PNPLA3* 基因的 I148M 变异形式还能够驱动肝脏纤维化和肝损伤进程。肝脏发生纤维化甚至最终导致肝硬化是由于胞外基质有害成分过度积累从而引起肝星状细胞被激活形成维他命 A 缺乏的成肌纤维样细胞。通过在人肝星状细胞系和人原代星状细胞中过表达 *PNPLA3* 基因的 I148M 变异形式能够促进炎症的发生, 诱导促纤维化相关基因(例如 *CCL5* 基因和 *proCollagen1α1* 基因)的表达上调。同时该变异基因形式会降低维甲类 X 受体/维甲酸核受体 (RXR/RAR) 的转录活性而增加了肝星状细胞的纤维化特征^[23]。因此该研究充分证明, *PNPLA3* 基因的 I148M 变异形式能够促进肝细胞炎症和纤维化的发生。

除了以上提到的一种突变类型, 最新研究发现, *PNPLA3* 的 E434K 突变形式 (rs2294918 A > G, 谷氨酸-赖氨酸) 对 NAFLD 发病也具有一定作用。通过对该突变体进行功能研究后发现, 这一突变体可以对 *PNPLA3* 基因表达产生影响。E434K 变异体对 *PNPLA3* 基因编码的酶的活力不产生影响, 但会影响该基因信使 RNA 和蛋白水平, 不但减少了 *PNPLA3* 基因野生型的表达, 同时也减少了 *PNPLA3* 基因的 I148M 变异形式的表达^[24]。因此, E434K 变异体对 NAFLD 会产生双重影响。

鉴于 *PNPLA3* 和 NAFLD 的密切联系, 该基因

很有希望成为一种用于疾病诊断和分型的分子标记, 可以帮助临床病人进行更准确的病程分类, 从而尽早对疾病进行干预, 甚至可以找到更好的治疗方式。

2.2 *MBOAT7* 基因与 NAFLD

MBOAT7 基因是近几年发现的 NAFLD 相关基因, 该基因编码溶血磷脂乙酰转移酶 7, 该酶参与磷脂酰基链的重构, 并将花生四烯酸转移至溶血磷脂酰基醇和其他溶血磷脂并发生反应以减少花生四烯酸的含量, 减轻炎症和凋亡的发生^[10]。

MBOAT7 的 rs641738 和 rs626283 是两种主要的突变形式, 与肝脏损伤和肝纤维化有密切联系^[25], 携带这种等位基因的儿童相比于非携带者具有较高的丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平^[26]。

在一项研究中发现, *MBOAT7* 的 rs641738 突变形式能够显著增加 NAFLD 的患病风险并且密切影响 NAFLD 发病进程。该研究包括 1 149 个受试样本, 结果显示 *MBOAT7* 的 rs641738 突变形式的单核苷酸多态性位点(次要等位基因 T)和肝脏脂肪化 ($P = 0.045$) 以及肝纤维化 ($P = 0.027$) 具有明显的关联性, 此外和肝脏发生坏死性炎症具有更加显著的相关性 ($P = 0.008$)^[27]。该突变形式使得 *MBOAT7* 在肝脏中的表达量减少, 干扰磷脂酰基醇的重构从而引起花生四烯酸的释放和炎症的发生^[28], 而花生四烯酸作为一种促进炎症发生的代谢产物在非酒精性肝炎病人中呈现明显上调^[29], 增加了肝脏发生纤维化的风险, 影响 NAFLD 的发病过程。

此外, 有研究报道, *MBOAT7* 的 rs626283 突变形式在白种人肥胖儿童和青少年中与 NAFLD 和胰岛素敏感性降低密切相关。然而, 在非洲裔美国人和西班牙裔美国人中, 该基因变体与脂肪肝或胰岛素抵抗之间均没有联系^[30]。

MBOAT7 基因在 NAFLD 各个病程阶段都有特征性表达, 能够表征 NAFLD 病人早期肝脏脂肪化和炎症的发生, 并且在病程末期该基因也发挥重要作用, 可以成为 NAFLD 的诊断标志物和潜在治疗靶点。

2.3 其他 NAFLD 相关的易感基因

除上述提到的 *PNPLA3* 和 *MBOAT7* 基因, 还有其他相关的易感基因也与 NAFLD 密切相关, 这些基因的改变与 NAFLD 的关系总结于表 1。这些基

因的存在提示:NAFLD 的发病具有明显的基因倾向性,针对这些基因进行研究,能够发现更多有潜力的治疗靶点和治疗策略。

3 NAFLD 与 T2DM

NAFLD 与 T2DM 有着密切而复杂的联系,能够引起 NAFLD 发病的因素在 T2DM 的致病过程中也非常重要。通过对 T2DM 患者进行超声检查和活检,发现其中有 78% 的人患有 NASH^[7],因此对两种疾病的联系进行深入研究具有重要的科学价值和临床意义。

共同的细胞外环境是两种疾病相互关联的其中一个重要因素,NAFLD 和 T2DM 都会引发内脏肥胖,进而产生体内环境的炎症因子和游离脂肪酸的代谢失调^[31]。此外,高血糖环境也会直接导致肝脏脂肪合成增多从而产生脂毒性,随之而来引发游离脂肪酸(FFA)和二酰基甘油(DAG)的累积造成肝脏糖异生水平降低,造成恶性循环^[32]。

除此之外,NAFLD 和 T2DM 在信号通路转导上也密切相关。在小鼠中过表达固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP1c)会诱导非酒精性肝炎的发生^[33],而在 T2DM 中该蛋白也会发生明显上调^[34]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPRA- α)主要在肝脏和胰腺表达,控制能量代谢,对 PPRA- α 进行选择性调节能有效调节缓解 T2DM^[35],而 PPRA- α 又通过调节 FFA 的转运和 β 氧化相关的关键酶(例如,酰基辅酶 A 合成酶,肉碱棕榈酰转移酶 I 和长链酰基辅酶 A 脱氢酶)影响脂质代谢^[36]。

4 NAFLD 与 T2DM 共同的易感基因

4.1 GC 基因和 NAFLD 以及 T2DM

GC 基因编码维生素 D 结合蛋白(vitamine D binding protein, VDBP),VDBP 主要表达在肝脏细胞中,是维生素 D 的主要载体蛋白,调控维生素 D 的转运,储存和细胞内的代谢,并且维生素 D 在代谢性疾病中具有重要的意义^[37]。维生素 D 处于较低水平时会促进脂肪细胞中钙离子浓度升高从而增加脂肪合成,当补充维生素 D 时会明显改善胰岛素抵抗和下调炎症因子的水平^[38]。

在 NAFLD 病人的血清学指标中,维生素 D 水平通常呈现明显的下调趋势。此外,NAFLD 的发

病受到多条代谢相关通路的调控,而这些信号通路大多可以受到维生素 D 的影响。其次,维生素 D 的水平能受到 GC 基因多态性的影响^[39],GC 基因的单核苷酸多态性位点 rs222054 的突变会导致 NAFLD 的患病风险增加 2.54 倍。在携带野生型基因的人群中,NAFLD 的患病比例达 9.7%,在携带该突变位点的杂合子和纯合子人群中患病比例分别达到 16.8% 和 21.4%^[39]。

在 T2DM 病人中,维生素 D 水平也呈现明显缺乏的状态^[40]。有研究表明,维生素 D 通过调节细胞内钙和磷的稳态和胰岛素受体基因的表达,修复胰岛 β 细胞的损伤并改善其功能和缓解胰岛素抵抗^[41]。在一项以孟加拉国人作为研究对象的调研中发现,VDBP 密码子 416 和 420 位点的发生突变降低 VDBP 的蛋白活性,降低转运维生素 D 的能力,会显著增加 T2DM 的发病风险^[42]。

不同形式的 GC 基因突变,会诱发 NAFLD 和 T2DM 的发生,因此,不同的突变位点可能对编码蛋白造成结构改变,并表现出不同的功能,最终对两种疾病的发生产生不同影响。

4.2 ApoCIII 基因和 NAFLD 以及胰岛素抵抗

ApoCIII 基因编码载脂蛋白 C3,该蛋白通过抑制脂蛋白酯酶的活性调节脂质分布到不同的组织和器官^[43]。ApoCIII 基因的突变形式主要包括两种,突变位点均位于 ApoCIII 基因启动子区域的胰岛素响应元件区域,分别是 C-482T 和 T-455C。突变会引起肝脏中 ApoCIII 基因表达上调,引起血浆中载脂蛋白 C3 和三酰甘油水平上调,血浆中载脂蛋白 C3 蛋白过量堆积会损坏机体处理饮食中脂肪的能力并且促使肝脏过度摄取血液中的三酰甘油^[44],这些过程将最终导致胰岛素抵抗和 NAFLD。携带这类基因变异体的亚洲印度男性会具有较高的患有 NAFLD 和胰岛素抵抗的风险^[45]。

有实验证明,在高脂喂养的 ApoCIII 转基因小鼠中,相比于野生型小鼠,转基因小鼠会加速饮食诱导的肥胖,发展成为严重的肝脏脂肪化和肝脏胰岛素抵抗^[46]。另外,在携带 ApoCIII 基因突变的人群中,发生 NAFLD 的概率与体重无关,换言之,即便一个人不具有肥胖特质,只要携带该突变基因就会有较大风险患上 NAFLD^[44]。因此,ApoCIII 基因的突变大大增加了胰岛素抵抗和 NAFLD 的发生概率,可应用于疾病的预测和诊断。

4.3 FAM3 家族基因与 NAFLD 和 T2DM

FAM3 家族是于 2002 年被发现的一个基因家族,主要调控糖脂代谢,其家族包括 4 个基因,分别是 *FAM3A*,*FAM3B*,*FAM3C* 和 *FAM3D*^[47]。*FAM3A* 基因在脂肪化肝脏组织中的表达量明显低于正常肝组织,过表达该基因能缓解肝糖异生和脂质合成,改善能量代谢和胰岛素抵抗^[48]。血浆中 *FAM3B* 的蛋白水平在代谢综合征患者体内明显升高,并且该表达量能够在一定程度上预测中国人患 T2DM 的概率^[49]。除了亚洲人,*FAM3B* 基因和患有 T2DM 的美国人也具有相关性,在 T2DM 样本中该基因与糖化血红蛋白水平和空腹血糖呈正相关,但和胰岛素抵抗无关^[50]。*FAM3C* 蛋白也能够调节糖脂代谢过程,在肝脏中过表达 *FAM3C* 蛋白能通过激活 *FAM3C-HSF1-CaM* 通路改善葡萄糖耐

受,胰岛素抵抗和肥胖,对糖尿病(1型和2型)以及脂肪肝具有潜在治疗作用^[51-52]。由此可见,通过对该家族基因进行调节,能够起到潜在治疗 NAFLD 和 T2DM 的作用,有望成为治疗 NAFLD 和 T2DM 的双重靶点,并且该家族基因很可能是两种疾病的易感基因,成为临床诊断的重要依据。

4.4 其他与 NAFLD 和 T2DM 相关的易感基因

上述提到的 *GC* 和 *ApoCIII* 基因对 NAFLD 和 T2DM 两种疾病的发展都有明显的影响,*FAM3* 基因还未被定义为易感基因,但对于两种疾病也有着重要作用,有很大的研究潜力。除此之外,还有一些基因是两种疾病的共有易感基因(表 1),这些基因将两种疾病密切联系在一起,相互指征病程的发展。针对这部分基因进行研究,将有可能开发出更加有效的诊断方法和治疗手段。

表 1 NAFLD 和 T2DM 相关的易感基因

基因	突变位点	基因改变与疾病发生的相关性
<i>PNPLA3</i>	rs738409	增加 NAFLD 患病和胰岛素抵抗发生的风险性
	rs2294918	对 NAFLD 具有双重影响
<i>MBOAT7</i>	rs641738	促进 NAFLD 的发生,尤其对肝脏纤维化有促进作用
	rs626283	增加 NAFLD 患病和胰岛素抵抗发生的风险性
<i>TM6SF2</i>	rs58542926	促进 NASH 和肝纤维化的发生 ^[56]
<i>EFCAB4B</i>	rs887304	促进 NASH,炎症和肝脏纤维化的发生 ^[57]
<i>GCKR</i>	rs1260326, rs780094	增加 NAFLD 的患病风险 ^[58-59]
<i>TRIB1</i>	rs2954029	影响脂肪合成,诱导 NAFLD 发生 ^[60]
<i>KLF6</i>	rs3750861	延缓 NAFLD 的发生,主要影响肝细胞损伤和纤维化进程 ^[61]
<i>PEMT</i>	rs7946	增加 NAFLD 的患病风险 ^[62]
<i>NCAN</i>	rs2228603	增加 NAFLD 的患病风险,促进肝脏细胞脂肪化 ^[63]
<i>MTTP</i>	rs1800591	增加 NAFLD 的患病风险 ^[64]
<i>GC</i>	rs222054, rs7041, rs4588	诱导 NAFLD 和 T2DM 的发生,增加患病率
<i>ApoCIII</i>	C-482T, T-455C	促进肝脏脂肪化和胰岛素抵抗的发生
<i>FAM3</i>	暂不明确	引起糖脂代谢紊乱
<i>LEPR</i>	rs3790433	影响 NAFLD 早期发病和胰岛素敏感性 ^[65]
<i>SOD2</i>	rs4880	促进 NAFLD 和 T2DM 的发生 ^[66-67]
<i>PLIN1</i>	Leu-404fs, Val-398fs	导致脂肪代谢障碍,肝脏脂肪化以及 T2DM ^[68]

TM6SF2: Transmembrane 6 superfamily member 2; EFCAB4B: EF-hand calcium binding domain 4B; GCKR: Glucokinase regulatory protein; TRIB1: Tribbles pseudokinase 1; KLF6: Krüppel-like factor 6; PEMT: Phosphatidylethanolamine methyltransferase; NCAN: Neurocan; MTTP: Microsomal triglyceride transfer protein; ApoCIII: Apolipoprotein C-III; LEPR: Leptin receptor gene; SOD2: Superoxide dismutase 2; PLIN1: Perilipin-1

5 研究 NAFLD 和 T2DM 易感基因的应用价值及展望

开展针对 NAFLD 易感基因及与 T2DM 关联性的研究,不仅为两种疾病的机制研究提供依据,更重要的是能够在临幊上解决更加实际的问题。NAFLD 的病程复杂,且在疾病晚期具有不可逆特性,而患者通常不能被及时诊断,耽误了最佳的治

疗时期。此外,针对 NAFLD 的药物幊发领域仍然存在空白,缺少安全有效的药物是非常棘手的问题。

目前,针对 NAFLD 的诊断主要包括两种手段,一个是超声造影,另一种方式是活体组织检查。前者是应用范围最广的一种检测手段,检测成本低,不会对患者造成痛苦,但是由于检测灵敏度低,降低了诊断的准确性。后者是诊断方法中最可靠的

一种方式,但由于会对患者造成一定程度的伤害和检测成本较高而影响了临床应用^[53]。因此需要开发更加准确灵敏且人性化的检测手段,开发无创式生物标志物检测是未来的发展趋势。

有文献报道,利用反相蛋白质芯片,通过分析具有差异的生物标志物(例如 Caspase 9 蛋白),能够对早期非酒精性脂肪肝患者和非酒精性肝炎患者进行区分^[54]。因此,将 NAFLD 易感基因制作成基因芯片,很可能成为一种新型有效的诊断方法。

NAFLD 早期主要是药物并辅助控制体重和改善生活方式进行治疗,到了疾病晚期治疗手段通常只有肝脏移植。针对 NAFLD 药物治疗主要包括降脂药物(例如罗苏伐他汀、非诺贝特),抗氧化剂(例如维他命 E)和减肥药物(例如奥利司他)等,治疗效果参差不齐。然而部分治疗 T2DM 的药物,例如利拉鲁肽,维格列汀和匹格列酮等,在治疗 NAFLD 上具有较好的治疗效果^[55]。可以看出,对 T2DM 的机制和药物研究也能够为 NAFLD 的诊断和治疗提供更多有效的信息。

6 结论与展望

纵观 NAFLD 领域近 10 年的研究成果,利用全基因组关联研究剖析 NAFLD 的基因相关性成为可靠并且有效的研究手段。通过对 NAFLD 最近发现的易感基因以及与 T2DM 的相关性的研究可以看出:首先,可以利用易感基因对 NAFLD 进行重新的分型和定义,将 NAFLD 的不同病程阶段进行基因标记,这样更有利于对 NAFLD 进行更加明确的诊断和治疗;其次, NAFLD 和 T2DM 相互关联,NAFLD 发生的肝损伤会引起胰岛素抵抗而诱发 T2DM 的发生,同样的 T2DM 引发的高血糖环境也会加重 NAFLD,这种密切联系为两种疾病相互提供诊断依据;此外针对两种疾病易感基因的研究能够为代谢性疾病基因治疗提供理论基础,通过向患者体内递送核酸类药物对致病异常基因进行纠正和修饰,从而达到治疗的效果,利用糖脂代谢之间的密切关联还可能开发出同时靶向治疗两种疾病的手段。因此,在不久的将来,遗传学将会帮助代谢性疾病进一步分类,有助于个性化医疗的发展,为临床治疗和药物开发奠定坚实的基础。

参考文献

[1] Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an

expanded review[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(16):715-732.

- [2] Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: what we need in the future[J]. *Liver Int*, 2018, 38(S1):47-51.
- [3] Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(47):8263-8276.
- [4] Ioannou GN. The role of cholesterol in the pathogenesis of NASH [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(2):84-95.
- [5] Tilg H. How to approach a patient with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2):345-349.
- [6] Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(4):778-779.
- [7] Portillo-Sánchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6):2231-2238.
- [8] Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Insulin resistance increases the risk of incident type 2 diabetes mellitus in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(3):E42-E51.
- [9] Van Rooyen DM, Larter CZ, Haigh WG, et al. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4):1393-1403.
- [10] Caliguri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9):1575.
- [11] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1038-1048.
- [12] Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7):1784-1793.
- [13] Petersen KF, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(48):18273-18277.
- [14] Zhang Q, Wong C KH, Kung K, et al. Development and validation study of a non-alcoholic fatty liver disease risk scoring model among adults in China[J]. *Fam Pract*, 2017, 34(6):667-672.
- [15] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6):1387-1395.
- [16] Curti MLR, Jacob P, Borges MC, et al. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: implications for a nutrigenetic approach[J]. *J Obes*, 2011, 2011:497401. doi: 10.1155/2011/497401.
- [17] Kumari M, Schoiswohl G, Chitraju C, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase

- [J]. *Cell Metab*, 2012, **15**(5):691–702.
- [18] Ruhanen H, Perttilä J, Höttä-Vuori M, et al. PNPLA3 mediates hepatocyte triacylglycerol remodelling [J]. *J Lipid Res*, 2014, **55**(4):739–746.
- [19] Chen W, Chang B, Li L, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, **52**(3):1134–1142.
- [20] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Genet*, 2008, **40**(12):1461–1465.
- [21] He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(9):6706–6715.
- [22] Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1841**(4):574–580.
- [23] Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2017, **65**(6):1875–1890.
- [24] Donati B, Motta BM, Pingitore P, et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage [J]. *Hepatology*, 2016, **63**(3):787–798.
- [25] Buch S, Stickel F, Tréo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis [J]. *Nat Genet*, 2015, **47**(12):1443–1448.
- [26] Viitasalo A, Eloranta AM, Atalay M, et al. Association of MBOAT7 gene variant with plasma ALT levels in children: the PANIC study [J]. *Pediatr Res*, 2016, **80**(5):651–655.
- [27] Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent [J]. *Gastroenterology*, 2016, **150**(5):1219–1230.
- [28] Luukkonen PK, Zhou Y, Hyöyläinen T, et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositol and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans [J]. *J Hepatol*, 2016, **65**(6):1263–1265.
- [29] Loomba R, Quehenberger O, Armando A, et al. Polyunsaturated fatty acid metabolites as novel lipidomic biomarkers for noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Lipid Res*, 2015, **56**(1):185–192.
- [30] Umano GR, Caprio S, Di Sessa A, et al. The rs626283 variant in the MBOAT7 gene is associated with insulin resistance and fatty liver in caucasian obese youth [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, **113**(3):376–383.
- [31] Kanuri G, Bergheim I. *In vitro* and *in vivo* models of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(6):11963–11980.
- [32] Mota M, Banini BA, Cazanave SC, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, **65**(8):1049–1061.
- [33] Nakayama H, Otabe S, Ueno T, et al. Transgenic mice expressing nuclear sterol regulatory element-binding protein 1c in adipose tissue exhibit liver histology similar to nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Metabolism*, 2007, **56**(4):470–475.
- [34] Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, et al. Regulation of multidrug resistance protein 2 (MRP2, ABCC2) expression by statins: involvement of SREBP-mediated gene regulation [J]. *Int J Pharmaceut*, 2013, **452**(1/2):36–41.
- [35] Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of pempafibrate, a novel selective PPAR α modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, **41**(3):538–546.
- [36] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, **62**(3):720–733.
- [37] Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease [J]? *World J Gastroenterol*, 2015, **21**(6):1718–1727.
- [38] Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, **43**(1):205–232.
- [39] Adams LA, White SW, Marsh JA, et al. Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, **57**(2):590–600.
- [40] Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes [J]. *Biochem J*, 2017, **474**(8):1321–1332.
- [41] Talaee A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, **5**(1):8.
- [42] Rahman MM, Hosen MB, Faruk MO, et al. Association of vitamin D and vitamin D binding protein (DBP) gene polymorphism with susceptibility of type 2 diabetes mellitus in Bangladesh [J]. *Gene*, 2017, **636**:42–47.
- [43] Larsson M, Vorrsjö E, Talmud P, et al. Apolipoproteins C1 and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets [J]. *J Biol Chem*, 2013, **288**(47):33997–34008.
- [44] Miller M, Rhyne J, Chen H, et al. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome [J]. *Arch Med Res*, 2007, **38**(4):444–451.
- [45] Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, **362**(12):1082–1089.

- [46] Raposo HF, Paiva AA, Kato LS, et al. Apolipoprotein CIII overexpression exacerbates diet-induced obesity due to adipose tissue higher exogenous lipid uptake and retention and lower lipolysis rates [J]. *Nutr Metab*, 2015, **12**(1):61.
- [47] Zhu Y, Xu G, Patel A, et al. Cloning, expression, and initial characterization of a novel cytokine-like gene family [J]. *Genomics*, 2002, **80**(2):144-150.
- [48] Wang C, Chi Y, Li J, et al. FAM3A activates PI3K p110 α /Akt signaling to ameliorate hepatic gluconeogenesis and lipogenesis [J]. *Hepatology*, 2014, **59**(5):1779-1790.
- [49] Cao X, Yang C, Lai F, et al. Elevated circulating level of a cytokine, pancreatic-derived factor, is associated with metabolic syndrome components in a Chinese population [J]. *J Diabetes Invest*, 2016, **7**(4):581-586.
- [50] MarElia CB, Kuehl MN, Shemwell TA, et al. Circulating PAN-ADER concentration is associated with increased HbA1c and fasting blood glucose in type 2 diabetic subjects [J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2018, **11**:26-30.
- [51] Chen Z, Ding L, Yang W, et al. Hepatic activation of the FAM3C-HSF1-CaM pathway attenuates hyperglycemia of obese diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2017, **66**(5):1185-1197.
- [52] Chen Z, Wang J, Yang W, et al. FAM3C activates HSF1 to suppress hepatic gluconeogenesis and attenuate hyperglycemia of type 1 diabetic mice [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(62):106038-106049.
- [53] Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy [J]. *Gastroenterol Rep*, 2017, **5**(2):79-89.
- [54] Kalhan SC, Guo L, Edmison J, et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2011, **60**(3):404-413.
- [55] Cernea S, Cahn A, Raz I. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes [J]. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2017, **10**(5):535-547.
- [56] Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nat Commun*, 2014, **5**(4):4309.
- [57] Chalasani N, Guo X, Loomba R, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, **139**(5):1567-1576.
- [58] Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents [J]. *Hepatology*, 2012, **55**(3):781-789.
- [59] Zain SM, Mohamed Z, Mohamed R. A common variant in the glucokinase regulatory gene rs780094 and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2015, **30**(1):21-27.
- [60] Bauer RC, Yenilmez BO, Rader DJ. Tribbles-1: a novel regulator of hepatic lipid metabolism in humans [J]. *Biochem Soc T*, 2015, **43**(5):1079-1084.
- [61] Miele L, Beale G, Patman G, et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2008, **135**(1):282-291.
- [62] Tan HL, Mohamed R, Mohamed Z, et al. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene rs7946 polymorphism plays a role in risk of nonalcoholic fatty liver disease: evidence from meta-analysis [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, **26**(2):88-95.
- [63] Gorden A, Yang R, Yerges-Armstrong LM, et al. Genetic variation at NCAN locus is associated with inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in morbid obesity [J]. *Hum Hered*, 2013, **75**(1):34-43.
- [64] Gouda W, Ashour E, Shaker Y, et al. MTP genetic variants associated with non-alcoholic fatty liver in metabolic syndrome patients [J]. *Genes Diseases*, 2017, **4**(4):222-228.
- [65] Zain SM, Mohamed Z, Mahadeva S, et al. Impact of leptin receptor gene variants on risk of non-alcoholic fatty liver disease and its interaction with adiponutrin gene [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2013, **28**(5):873-879.
- [66] Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies [J]. *J Hepatol*, 2012, **56**(2):448-454.
- [67] Tian C, Fang S, Du X, et al. Association of the C47T polymorphism in SOD2 with diabetes mellitus and diabetic microvascular complications: a meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2011, **54**(4):803-811.
- [68] Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W, et al. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy [J]. *N Engl J Med*, 2011, **364**(8):740-748.