

非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌发病机制研究进展

谭 萃, 欧阳福, 杨 怡, 杨丽莎*

(桂林医学院附属医院中医科, 广西 桂林 541000)

中图分类号: R575.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)02-0269-06

摘要:非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是以肝脏脂肪堆积异常、炎症和肝细胞功能障碍为特征的肝脏疾病的总称,是全世界最常见的慢性肝脏疾病之一。近年来,NAFLD 相关肝细胞癌(NAFLD-HCC)数量日益增多,对 NAFLD-HCC 发病机制的研究也日益深入。NAFLD-HCC 发病机制的复杂性成为其有效治疗的主要障碍,主要与代谢综合征、肠道微生物、基因、促炎细胞因子、脂肪细胞因子、自噬等相关,深入研究其发病机制可为 NAFLD-HCC 的诊断和治疗提供更大的帮助。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;肝细胞癌;代谢综合征

Research Progress in Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma TAN Cui, OUYANG Fu, YANG Yi, YANG Lisha. (Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541000, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes a series of liver diseases characterized by abnormal liver fat accumulation, inflammation and hepatocyte dysfunction. It is one of the most common chronic liver diseases in the world. In recent years, the number of NAFLD-related hepatocellular carcinoma (NAFLD-HCC) has been increasing, and the study of NAFLD-HCC pathogenesis has been continuously deepening. The complex factors of the pathogenesis of NAFLD-HCC have been the main obstacle to the effective treatment, including metabolic syndrome, intestinal microbes, genes, proinflammatory cytokines, adipocytokines, autophagy, etc. Further study of the pathogenesis of NAFLD-HCC may provide greater help to the diagnosis and treatment.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatocellular carcinoma; Metabolic syndrome

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外饮酒和其他肝脏损害因素所导致的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。NAFLD 在组织学上可分为非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)两种类型。非酒精性脂肪肝存在肝脏脂肪变性,但无肝细胞气球样变等肝脏损伤。NASH 指肝脏脂肪变性,存在肝细胞损伤,伴或不伴纤维化。NAFLD 涵盖单纯性脂肪肝、NASH、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等

范围广泛的肝脏改变^[1]。

随着亚洲人口老龄化进展,NAFLD 患病率普遍上升,已从 2005 年的 15% 上升到 2010 年的 25%^[2]。在接受肝活检的 NAFLD 患者的荟萃分析中,估计 NAFLD 患者 NASH 的全球流行率为 59%,而一项对全世界人口的荟萃分析中,NAFLD 患者的 HCC 年患病率估计为 0.44/1 000,相比之下,NASH 患者的 HCC 年发病率为 5.29/1 000^[3]。由此可见,对 NAFLD 相关肝细胞癌(non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma, NAFLD-HCC)发病机制的研究尤为重要,现对近年来 NAFLD-HCC 发病机制的研究进展予以综述。

1 代谢综合征与 NAFLD-HCC

NAFLD 作为代谢综合征的肝脏表现与肥胖、

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 与 2 型糖尿病密切相关, 它们之间的紧密联系可诱发肝/全身 IR, 并导致多种促炎细胞因子、血管活性因子和促氧化剂分子的增多, 所有这些因素都可能通过促进肝细胞生长和抑制细胞凋亡等途径来促进 HCC 的发展^[4]。目前, 慢性肝炎感染的发病率降低, 但 HCC 发病率却不断增加, 可能与代谢危险因素有关的 NAFLD 和 NASH 发展为 HCC 数量增加有关^[5-7]。

1.1 肥胖症 低度慢性炎症和氧化应激增加是肥胖症的特征, 可损害细胞成分, 并在由代谢改变引起的发病机制中发挥关键作用。NAFLD 的发展与活性氧类介导的肝细胞损伤有关^[8]。肥胖症的营养过剩导致线粒体功能障碍, 从而抑制细胞凋亡, 产生活性氧类和线粒体氧化磷酸化受损, 癌细胞代谢失调, 最终促进癌症进展^[9]。

Fujiwara 等^[10]发现, 肉毒碱棕榈酰转移酶 2 下调诱导脂肪酸 β 氧化的抑制, 可解释 HCC 的脂肪变化。肥胖导致的 HCC 中, 肉毒碱棕榈酰转移酶 2 下调使 HCC 细胞逃脱脂毒性, 并促进 HCC 发生。肌腱蛋白 C 是一种在纤维发生和肿瘤发生中起作用的细胞外基质蛋白, 饮食诱导的肥胖 HCC 动物模型中观察到, 肝星状细胞衍生的肌腱蛋白 C 和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 表达增多, 促进免疫细胞和肝细胞的炎症反应, 肝细胞转化和迁移, 从而促进 HCC 的发生^[11]。因此, 减轻体重而抑制肌腱蛋白 C 和 TLR4 表达可能会抑制 HCC 的发生发展。

越来越多的证据表明, 促炎细胞因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 有助于肥胖相关 HCC 的发生。补充二十碳五烯酸的高脂肪饮食组小鼠致癌物诱导 HCC 的发展显著低于仅高脂饮食组小鼠, 二十碳五烯酸几乎不影响与肥胖相关的炎症, 但可抑制致瘤性 IL-6 效应子信号转导及转录激活因子 3 的激活, 有助于抑制肿瘤生长^[12]。二十碳五烯酸具有比二十二碳六烯酸更强的三酰甘油还原作用, 而二十二碳六烯酸比二十碳五烯酸对致动脉粥样硬化高脂肪饮食诱导的肝脏炎症和活性氧类产生具有更大的抑制作用, 但致纤维化作用无明显差异^[13]。

1.2 2 型糖尿病和 IR 有研究表明, 2 型糖尿病是 HCC 的独立危险因素, 2 型糖尿病患者存在肝纤维化的风险^[14-15]。IR 是一种慢性炎症, 可导致脂毒性、

内质网应激和自噬受损, 最终导致肝脏炎症、肝星状细胞活化和进行性纤维化的肝细胞损伤和死亡, 从而推动疾病进展。肥胖和胰岛素作用的损害导致脂肪细胞脂解抑制, 脂肪细胞应激, 随后释放肿瘤坏死因子 α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1、抵抗素和纤溶酶原激活物抑制剂 1 等促炎脂肪细胞因子, 这些促炎脂肪细胞因子通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 c-Jun 氨基端激酶途径破坏胰岛素信号转导, 并在其他胰岛素敏感组织中促进 IR^[16-17]。

NAFLD 患者一般也存在 IR, IR 与脂肪肝和低度慢性炎症共同为肿瘤生长提供条件。IR 和高胰岛素血症促进激素失衡, 导致炎症、氧化应激、脂毒性和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 1 轴的过度刺激^[18]。IR 损害胰岛素抑制葡萄糖的产生, 并可能通过促进细胞增殖、抑制凋亡和刺激肝脏新血管形成而直接加速 HCC 发生^[19]。一项研究显示, NAFLD 的 IR 与增加的氧化应激相关^[20]。

IGF-1 受体在体外和 HCC 动物模型中过表达证实, IGF 配体通过 IGF-1 受体对 HCC 细胞发挥作用, 通过提高有丝分裂活性参与癌前病变的恶化^[5]。高胰岛素血症导致 IGF-1 的产生增加、胰岛素样生长因子结合蛋白 1 的肝脏合成减少, 同时可增加 IGF-1 的生物利用度, 进而促进诱导细胞增殖和抑制细胞凋亡过程, 并在 HCC 发展中起重要作用^[21]。二肽基肽酶 4 在肝脏中的表达升高促进了 NAFLD 和 IR, 这与活性胰高血糖素样肽 1 水平降低有关, 也与二肽基肽酶 4 对肝脏胰岛素信号的自分泌和旁分泌效应有关^[22]。

HCC 中 miR-190b 通过调节 IR 发挥作用, NAFLD 患者肝组织中 miR-190b 的表达较正常组织显著增加。此外, miR-190b 在高脂饮食 NAFLD 小鼠模型和非酯化脂肪酸诱导的 NAFLD 细胞模型中均上调^[23]。

2 肠道微生物与 NAFLD-HCC

肠道微生物群及其代谢物在 NAFLD-HCC 中起关键作用。NAFLD-HCC 进展过程中, 肠道微生物发生相应改变, 厚壁菌门和放线菌显著增加, 而类杆菌和变形杆菌显著减少。肝脏脂肪变性阶段可观察到肠道微生物群的显著改变, 并持续整个肝脏疾病进展过程^[24]。NAFLD 患者和小鼠模型中可见细菌过度生长和肠道通透性增加, 这与肠道细菌产物

脂多糖水平密切相关,脂多糖通过 TLR4 依赖性上调的细胞内机制引起肠渗透性增加,脂多糖通过门静脉到肝脏,从而激活 TLR4^[25-28]。小鼠模型中,TLR4 激活肝星状细胞导致 CXC 趋化因子配体 1 (IL-8 的同源物)的分泌,引起中性粒细胞募集至肝脏^[29]。TLR4 缺陷型小鼠肝脏中 CXC 趋化因子配体 1 的水平下降,中性粒细胞计数也随之下落,而肠道微生物群的消耗模拟 TLR4 缺陷表型,即减少肝脏中的中性粒细胞计数^[30],使肝脏的炎症反应减轻。Achiwa 等^[31]研究发现,胆碱缺乏型高脂饮食小鼠在使用葡聚糖硫酸钠治疗时显示出脂多糖的全身性易位,高水平内毒素血症的存在导致门静脉高压和肝细胞损伤,促进 NAFLD 向 HCC 的进展^[32]。

肠道微生物群产生包括短链脂肪酸在内的多种代谢物,丁酸盐是肠道微生物群产生的短链脂肪酸之一,可以通过肝细胞中 miR-22 的表达调节细胞凋亡和增殖^[33]。有文献报道,法尼醇 X 受体、miRNA 和短链脂肪酸是肠道微生物群参与肝脏疾病的相关介质^[34]。法尼醇 X 受体在调节肝细胞脂质代谢以及调节 NF- κ B 活性中起作用。小鼠中法尼醇 X 受体的丢失可引起血浆三酰甘油和胆固醇升高,导致 NASH 和 HCC 发生^[35]。Yoshimoto 等^[36]发现,高脂饮食小鼠肠道菌群的组成发生改变可导致脱氧胆酸的产生增加。作为革兰阳性细菌细胞壁成分的脂磷壁酸通过与肥胖诱导的肠道微生物代谢物脱氧胆酸共同作用可增强肝星状细胞的衰老相关分泌表型,从而促进前列腺素 E₂ 的产生,进而抑制 CD₈⁺T 细胞的抗肿瘤作用,促进 HCC 发生^[36-38]。

3 基因因素与 NAFLD-HCC

PNPLA3、TM6SF2、GCKR、NCAN、LYPLAL1 和 MBOAT7 被证实与 NAFLD 相关,而 PPP1R3B 和 MBOAT7 可能影响 NAFLD 的严重程度^[39-40]。PNPLA3 是 NAFLD 发展中最重要基因之一。肝脂肪变性的进展与携带 PNPLA3 多态性 rs738409 的等位基因 G 有关。基因型 GG rs738409 PNPLA3 的 NAFLD 患者比杂合子和无 G 等位基因患者的肝脂肪变性更严重^[41]。PNPLA3 多态性参与 HCC 发病机制可能与 PNPLA3 在肝星状细胞中视黄醇代谢中的作用有关,但需要进一步研究证明其相关性^[42]。研究发现,E434K 可降低 PNPLA3 的表达,减少 I148M 变体对脂肪变性和肝损伤的影响,并通过阻碍其在

脂滴上的积聚来减少 I148M 变体的负性作用^[43]。

TM6SF2 的过表达通过减少载脂蛋白 B 的分泌,导致其在内质网的积聚,从而调节肝脏脂肪积累,而 MBOAT7 多态性与纤维化有关,PNPLA3 多态性则赋予脂肪变性和纤维化增加的风险^[44-45]。PNPLA3 和 TM6SF2 在校正 IR 后也能增加 NASH 和显著纤维化的风险,并产生累加效应^[46]。TM6SF2 E167K 变体可部分通过改变 TM6SF2 和微粒体三酰甘油转运蛋白的表达,从而促进脂肪变性和脂质异常,而对纤维化的影响较小。尽管肝脏脂肪含量明显增加,但 TM6SF2 E167K 变体对脂肪分解、肝葡萄糖产生和缺乏高三酰甘油血症仍保持胰岛素敏感性^[47-48]。

4 促炎细胞因子与 NAFLD-HCC

NASH 以广泛的肝细胞单核细胞浸润为特征,单核细胞源性巨噬细胞在调节疾病演变中具有重要作用,NASH 进展期肝巨噬细胞内脂肪积累促进了影响肝炎反应的抗炎介质的产生^[49]。脂肪酸结合蛋白 4 在肝星状细胞中的过度表达可刺激 NF- κ B 信号转导途径,其中炎性趋化因子的表达水平通过 NF- κ B 的核易位上调,导致巨噬细胞募集。可见,脂肪酸结合蛋白 4 在肝星状细胞中的过度表达可能通过调节炎症途径促成具有代谢危险因素患者的 HCC 发生^[50-51]。

高脂肪饮食诱导的 NAFLD 模型中可检测到促炎细胞因子高迁移率族蛋白 1 的早期和持续升高,它的上调是双通道修饰上调,转录后被 miR-200 家族调控,特别是 miR-429^[52]。

通过给予小鼠甲硫氨酸和胆碱缺乏饮食模拟 NASH 发现,NASH 不仅增加总肝脂肪酸和胆固醇,还可明显升高 C18/C16 比例,从 C16 到 C18 的脂肪酸延长可促进肝脏脂质积聚和炎症,并发现介导 C16 脂肪酸延长的超长链脂肪酸延伸酶 6 在人 NASH 和 NASH 相关 HCC 中升高^[53]。

5 脂肪细胞因子与 NAFLD-HCC

脂肪细胞因子(脂联素和瘦素等)在 NAFLD 及 NAFLD-HCC 中发挥重要作用。脂联素具有抗炎、抗糖尿病和抗肿瘤作用,几乎全部由脂肪细胞产生^[54]。研究发现,脂肪组织中介导脂联素分泌的常规驱动蛋白重链的选择性缺失可对高脂饮食诱导的肥胖症及其相关代谢紊乱产生加剧作用,而脂联素的

过度表达可阻碍肝微粒脂肪变性的进展^[55]。除改善胰岛素敏感性和调节肝脏脂肪代谢外,脂联素可通过抑制 NF- κ B 的活化及肿瘤坏死因子 α 的表达来减轻炎症反应。此外,降低的脂联素水平可能有助于 NAFLD 坏死性炎症的发展^[56]。瘦素由脂肪细胞以外的多种细胞产生,可抗脂肪变性,具有调节 T 细胞和免疫、促炎症、促纤维化的作用。瘦素在 NAFLD 相关 HCC 中的表达下降,与脂联素具有相反的作用^[54,57]。血清瘦素水平的增加也与肝脏疾病的严重程度相关,瘦素水平升高而脂联素水平下降可促进 NAFLD 疾病的进展^[54-55]。脂联素和瘦素在 NAFLD-HCC 中的作用还不完全清楚,需要进一步研究证实。

6 自噬与 NAFLD-HCC

自噬是脂质分解代谢的主要途径,可调节胰岛素敏感性、肝细胞损伤、先天性免疫反应、炎症、纤维化和癌变。有证据表明,自噬有助于 NAFLD 的进展^[35,58]。NAFLD 发展与免疫相关的 GTPase 家族 M 基因(自噬相关基因)变体有关,GTPase 家族 M 可能通过改变肝脏脂质代谢通过自噬途径促进人类 NAFLD 的发展^[59]。

自噬可保护肝细胞免受外源性凋亡途径,自噬的肿瘤抑制功能通过降解致癌自噬底物和维持健康线粒体减少氧化应激和 DNA 损伤^[60]。具有肝细胞特异性剔除转化生长因子 β 活化激酶 1 (transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1) 的小鼠易发生自发性 HCC,若肝细胞缺乏 TAK1,可抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α 靶基因和调节肝脂质降解的 β 氧化,表明 TAK1 诱导的自噬可能抑制脂肪肝相关的 HCC 生长^[61]。

7 小结

随着医疗水平的提高和抗病毒药物的使用,病毒性肝炎导致的 HCC 逐渐减少,但是 NAFLD-HCC 患病率逐渐上升。肥胖症、2 型糖尿病和 IR 的代谢综合征和促炎细胞因子以及脂肪细胞因子等细胞因子疾病在 NAFLD-HCC 发病中起重要作用。目前,针对肠道微生物、基因因素和自噬的研究尚未深入,仍缺乏大量的实验数据支持,已成为研究热点。NAFLD-HCC 发病机制多样,深入研究其发病机制可为 NAFLD-HCC 的诊断和治疗提供新思路,改善患者预后。

参考文献

- [1] Kitade H, Chen G, Ni Y, *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): pii: E387.
- [2] 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.
- [3] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [4] Wainwright P, Byrne CD. Bidirectional Relationships and Disconnects between NAFLD and Features of the Metabolic Syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 367.
- [5] Scalera A, Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9217-9228.
- [6] Agosti P, Sabbà C, Mazzocca A. Emerging metabolic risk factors in hepatocellular carcinoma and their influence on the liver micro-environment [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2): 607-617.
- [7] Mantovani A, Targher G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: Spotlight on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(13): 270.
- [8] Marseglia L, Manti S, D' Angelo G, *et al.* Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 16(1): 378-400.
- [9] Zhang X. NAFLD Related-HCC: The Relationship with Metabolic Disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1061: 55-62.
- [10] Fujiwara N, Nakagawa H, Enooku K, *et al.* CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1493-1504.
- [11] Benbow JH, Thompson KJ, Cope HL, *et al.* Diet-Induced Obesity Enhances Progression of Hepatocellular Carcinoma through Tnfrsf4/Toll-Like Receptor 4 Signaling [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 145-158.
- [12] Inoue-Yamauchi A, Itagaki H, Oda H. Eicosapentaenoic acid attenuates obesity-related hepatocellular carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(1): 28-35.
- [13] Suzuki-Kemuriyama N, Matsuzaka T, Kuba M, *et al.* Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157580.
- [14] Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A, *et al.* Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(10): 3142-3148.
- [15] Miyauchi S, Miyake T, Miyazaki M, *et al.* Free testosterone con-

- centration is inversely associated with markers of liver fibrosis in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2017, 64(12): 1137-1142.
- [16] Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:321-350.
- [17] Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma [J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1):201-211.
- [18] Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 103-117.
- [19] Tang R, Liu H, Yuan Y, *et al.* Genetic factors associated with risk of metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):35403-35411.
- [20] Köroğlu E, Canbakan B, Atay K, *et al.* Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(4):361-366.
- [21] Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1384-1391.
- [22] Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S, *et al.* Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(10):1254-1263.
- [23] Xu M, Zheng XM, Jiang F, *et al.* MicroRNA-190b regulates lipid metabolism and insulin sensitivity by targeting IGF-1 and ADAMTS9 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7):5864-5874.
- [24] Xie G, Wang X, Liu P, *et al.* Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19355-19366.
- [25] Mao JW, Tang HY, Zhao T, *et al.* Intestinal mucosal barrier dysfunction participates in the progress of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4):3648-3658.
- [26] Li DY, Yang M, Edwards S, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: For better or worse, blame the gut microbiota? [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37(6):787-793.
- [27] Douhara A, Moriya K, Yoshiji H, *et al.* Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1693-1700.
- [28] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, *et al.* Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4):504-516.
- [29] Bigorgne AE, John B, Ebrahimkhani MR, *et al.* TLR4-Dependent Secretion by Hepatic Stellate Cells of the Neutrophil-Chemoattractant CXCL1 Mediates Liver Response to Gut Microbiota[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151063.
- [30] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, *et al.* Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease[J/OL]. *Hepatology*, 2018. [2018-07-26]. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30036>. [published online ahead of print Apr 17, 2018]
- [31] Achiwa K, Ishigami M, Ishizu Y, *et al.* DSS colitis promotes tumorigenesis and fibrogenesis in a choline-deficient high-fat diet-induced NASH mouse model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1):15-21.
- [32] Tao X, Wang N, Qin W. Gut Microbiota and Hepatocellular Carcinoma[J]. *Gastrointestinal Tumors*, 2015 2(1):33-40.
- [33] Pant K, Yadav AK, Gupta P, *et al.* Butyrate induces ROS-mediated apoptosis by modulating miR-22/SIRT-1 pathway in hepatic cancer cells[J]. *Redox Biol*, 2017, 12:340-349.
- [34] Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:151.
- [35] Lade A, Noon LA, Friedman SL. Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26(1): 100-107.
- [36] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, *et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97-101.
- [37] Ray K. Gut microbiota: Obesity-induced microbial metabolite promotes HCC[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8):442.
- [38] Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, *et al.* Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE₂-Mediated Suppression of Antitumor Immunity[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 522-538.
- [39] Di Costanzo A, Belardinilli F, Bailetti D, *et al.* Evaluation of Polygenic Determinants of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) By a Candidate Genes Resequencing Strategy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3702.
- [40] Wang X, Liu Z, Wang K, *et al.* Additive Effects of the Risk Alleles of PNPLA3 and TM6SF2 on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Chinese Population [J]. *Front Genet*, 2016, 7:140.
- [41] 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.
- [42] Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, *et al.* PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(15):4077-4085.
- [43] 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.
- [44] Ehrhardt N, Doche ME, Chen S, *et al.* Hepatic Tm6sf2 overexpression affects cellular ApoB-trafficking, plasma lipid levels,

- hepatic steatosis and atherosclerosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(14):2719-2731.
- [45] Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, *et al.* Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: A multicenter biopsy-based study[J]. *Lipid Res*, 2017, 58(1):247-255.
- [46] Koo BK, Joo SK, Kim D, *et al.* Additive effects of PNPLA3 and TM6SF2 on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(6):1277-1285.
- [47] Eslam M, Mangia A, Berg T, *et al.* Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in TM6SF2 on viral and metabolic liver disease phenotypes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):34-46.
- [48] Zhou Y, Llauradó G, Orešič M, *et al.* Circulating triacylglycerol signatures and insulin sensitivity in NAFLD associated with the E167K variant in TM6SF2[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3):657-663.
- [49] Jindal A, Bruzzi S, Sutti S, *et al.* Fat-laden macrophages modulate lobular inflammation in nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(1):155-162.
- [50] Chiyonobu N, Shimada S, Akiyama Y, *et al.* Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) Overexpression in Intratumoral Hepatic Stellate Cells within Hepatocellular Carcinoma with Metabolic Risk Factors[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(5):1213-1224.
- [51] Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10):592-605.
- [52] Chen X, Ling Y, Wei Y, *et al.* Dual regulation of HMGB1 by combined JNK1/2-ATF2 axis with miR-200 family in nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *FASEB J*, 2018, 32(5):2722-2734.
- [53] Kessler SM, Simon Y, Gemperlein K, *et al.* Fatty acid elongation in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):5762-5773.
- [54] Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Adipocytokines and hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis*, 2012, 30(5):508-513.
- [55] Adolph TE, Grander C, Grabherr F, *et al.* Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): pii: E1649.
- [56] Gatselis NK, Ntaios G, Makaritsis K, *et al.* Adiponectin: A key playmaker adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Med*, 2013, 14(2):121-131.
- [57] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review [J]. *Metabolism*, 2015, 64(1):60-78.
- [58] Czaja MJ. Function of Autophagy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5):1304-1313.
- [59] Lin YC, Chang PF, Lin HF, *et al.* Variants in the autophagy-related gene IRGM confer susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease by modulating lipophagy[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6):1209-1216.
- [60] Wu WKK, Zhang L, Chan MTV. Autophagy, NAFLD and NAFLD-Related HCC[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1061:127-138.
- [61] Inokuchi-Shimizu S, Park EJ, Roh YS, *et al.* TAK1-mediated autophagy and fatty acid oxidation prevent hepatosteatosis and tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3566-3578.

收稿日期:2018-07-29 修回日期:2018-11-19 编辑:李瑾