

- globule membrane supplementation in formula modulates the neonatal gut microbiome and normalizes intestinal development[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45274.
- [22] CHILTON C H, CROWTHER G S, SPIEWAK K, et al. Potential of lactoferrin to prevent antibiotic-induced *clostridium difficile* infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(4):975-985.
- [23] HUTTON M L, CUNNINGHAM B A, MACKIN K E, et al. Bovine antibodies targeting primary and recurrent *clostridium difficile* disease are a potent antibiotic alternative[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3665.
- [24] SPONSELLER J K, STEELE J A, SCHMIDT D J, et al. Hyperimmune bovine colostrum as a novel therapy to combat *clostridium difficile* infection[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(8):1334-1341.
- [25] HEIDEBRECHT H J, WEISS W J, PULSE M, et al. Treatment and prevention of recurrent *clostridium difficile* infection with functionalized bovine antibody-enriched whey in a hamster primary infection model[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(2):98.

(收稿日期:2021-01-22 修回日期:2021-06-22)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.037

非酒精性脂肪性肝病与 FGF21 的研究进展

徐 静 综述, 章述军, 黄文祥[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 成纤维细胞生长因子 21; 单纯性脂肪肝; 脂肪性肝炎

中图法分类号: R575.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)22-3341-04

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是由糖脂代谢紊乱诱发的以肝细胞脂质沉积为表现的肝脏疾病, 包括单纯性脂肪肝 (NAFL)、脂肪性肝炎 (NASH)、NASH 相关肝硬化及肝癌^[1]。NAFLD 影响全球近 1/4 的人, 它是慢性肝病的主要病因^[2]。NAFLD 定义为在无继发性因素影响下, 肝脏脂肪含量 (脂肪变性) $\geq 5\%$ ^[3]。NAFLD 包括简单的肝脏脂肪积累 (脂肪变性)、小叶炎症和肝细胞膨胀状态。NASH 患者经历肝纤维化加速, 约有 20% 将发展为广泛的、不可逆转的肝纤维化 (肝硬化), 最终需要肝移植^[4-5]。

随着人们对 NAFLD 及其后遗症的研究加深, 对人群筛查方法的需求也逐渐增加。目前, 首选肝纤维酶谱和超声联合应用于 NAFLD 的诊断, 但由于诊断精准程度、普及性和相对成本而受到限制^[6]。采用磁共振扫描进行衰减参数控制的评分评估^[7], 为传统超声提供了一种更敏感、具体的替代方法, 然而, 这种新技术的成本却限制了它的应用。其他成像方式, 如磁共振波谱和计算机断层扫描结果是非常精准的, 但这些方法不容易获得的, 也不具有成本效益。由于缺乏可靠的 NAFLD 生物标志物, 患者常常未被诊断。

近年来, 有研究发现成纤维细胞生长因子 (FGF) 21 水平差异与肝脏疾病的多个发展阶段有关。肝脏不仅产生 FGF21, 也是其主要代谢的场所。因此, 本文通过对 NAFLD 发病机制的阐述, 重点介绍近年来 NAFLD 与 FGF21 的关系。

1 流行病学研究

NAFLD 在全球的患病率和发病率逐年增加, 有

流行病学调查显示, NAFLD 患病率为 26%~45%, 已成为慢性肝病的重要病因^[8-9]。脂肪肝早期无任何症状, 但肝细胞在脂质长期浸润下早已发生病理生理改变。NAFL 患者在 10~20 年进展为肝硬化的概率为 0.6%~3.0%, 而 NASH 患者在同期的肝硬化发生率为 15%~25%。近几年有研究表明, NAFLD 患者的死亡风险与对照组并无差异, 增加 NAFLD 死亡风险的是 NASH, 并指出肝纤维化程度是预测 NAFLD 不良预后的重要危险因素, 以肝硬化的发生和纤维化的进展程度作为观察指标, 同样发现 NAFL 与 NASH 转归截然不同^[9-11]。因此, 及早辨别 NAFL 与 NASH 显得极为重要。

2 NAFLD 的相关机制

流行病学数据表明, 约 1/3 的 NAFL 患者会进展为 NASH^[12]。脂毒性已被确定为一种共同的潜在致病机制。当肝脏酯化游离脂肪酸 (FFAs) 的能力被掩盖, 导致肝脏的 FFAs 积累时, 就会发生电位毒性^[13]。由于 FFAs 可诱发炎症、内质网应激、线粒体功能障碍和活性氧 (ROS) 的形成, 对细胞具有毒性。肝实质损伤促进巨噬细胞、淋巴细胞的浸润, 再次加重肝小叶炎症和肝细胞变性。同时, 宿主抗原的氧化修饰触发 CD4⁺ T 细胞的激活, 导致 M1 巨噬细胞的进一步激活和肝纤维化的发展^[14]。最终, 肝脏发生弥漫性纤维化、失代偿和肝癌的风险急剧增加。NAFLD 患者在不积极治疗的前提下, 有较高的风险发展为 NASH 相关肝癌。有研究表明, 肝癌患者体内及小鼠肝癌模型中 FGF21 的表达水平明显增加, 在表型正常的肝

[△] 通信作者, E-mail: wenxiang_huang@163.com。

本文引用格式: 徐静, 章述军, 黄文祥. 非酒精性脂肪性肝病与 FGF21 的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3341-3344.

细胞中,癌旁组织 FGF21 的表达水平较高^[15]。

3 FGF21 的发现与作用机制

在人体中,已鉴定出 22 个 FGF,FGF21 没有促细胞分裂的作用,而是在循环系统中发挥类似激素的功能,在调节糖脂代谢及维持能量稳态方面发挥重要作用。FGF21 是一种常见于肝脏、脂肪组织和胰腺的激素类 FGF。FGF21 的表达主要受营养应激,特别是饥饿的调节。肝脏 FGF21 的表达受过氧化物酶体激活受体(PPAR)- α 途径和环磷酸腺苷(EPAC)/蛋白激酶 A(PKA)通路的影响。PPAR- α 途径被 FFAs 和(或)蛋白质激活,可增加 FGF21 基因的表达^[16]。通过刺激肝脏胰高血糖素受体激活 EPAC/PKA 通路,触发信号级联反应,导致 EPAC 通路的 PKA 和 EPAC 分支的激活。因此,EPAC/PKA 信号通过转录前和转录后机制促进 FGF21 基因的表达。

FGF21 通过成纤维细胞生长因子受体(FGFR)以内分泌、旁分泌和自分泌方式发挥作用,已知 FGF21 与 FGFR1、FGFR2、FGFR3 相互作用^[17]。因 FGF21 与 FGFR 的亲合性很低,FGF21 与 FGFR 结合需要共受体 β -Klotho(一种跨膜糖蛋白)。有研究表明 β -Klotho 的表达是具有组织表达特异性的, β -Klotho 作为与 FGFR 结合的辅助受体,在细胞膜上形成异源二聚体,从而形成稳定的 FGF21/ β -Klotho/FGFR 复合体,激活下游信号分子发挥其生物学效应^[18]。因此, β -Klotho 的组织表达特异性也决定了 FGF21 的作用靶点。

POTTHOFF 等^[19]的研究表明,脂肪酸氧化需要 FGF21,FGF21 转基因小鼠的肝脏 β 氧化明显增强。此外,FGF21 的缺乏已被证明会影响酮的生成^[20]。FGF21 还以自分泌和旁分泌的方式抑制肝脏脂肪生成,将脂肪酸重新定向到 β 氧化^[21]。此外,FGF21 通过激活 PPAR- γ 影响葡萄糖的产生,从而调节肝脏的葡萄糖和脂质代谢^[19]。与生酮饮食类似,氨基酸剥夺会导致 FGF21 表达的增加。这些研究表明,FGF21 对于脂质和葡萄糖代谢是必不可少的。在 FGF21 的有益代谢谱中,FGF21 提高胰岛素敏感性,增强胰岛 β 细胞功能。

FGF21 与脂肪因子、瘦素和脂联素也具有复杂的相互作用,在缺乏脂肪因子、瘦素这两种脂肪因子的小鼠中,FGF21 的有益代谢作用减弱^[22]。一方面,利用瘦素对肝细胞进行治疗增加了 FGF21 的表达,这是维持瘦素敏感性所必需的^[22];另一方面,FGF21 对脂肪细胞的刺激增加了脂联素的产生^[23]。FGF21 可减轻小鼠体质量,增加能量消耗。这种影响部分是由于 FGF21 对脂肪组织的作用。在褐色脂肪组织(BAT)中,FGF21 上调致热基因,在白色脂肪组织(WAT)中,FGF21 促进“褐变”,BAT 特异性基因被上调,组织特异性能量消耗增加。褐变的 WAT 是已

知的改善代谢的参数,并已被提出作为治疗代谢紊乱的靶点^[24-25]。

FGF21 还通过简单扩散穿过血脑屏障,作用于中枢神经系统(CNS)。连续小剂量脑室内输注重组人 FGF21 可增加肥胖大鼠的能量消耗,提高胰岛素敏感性^[25]。但在这些大鼠的外周血中没有检测到 FGF21,这表明 FGF21 的代谢效应是通过 CNS 调节的。集中作用的 FGF21 可以增加能量消耗,促进 WAT 的“褐变”,激活小鼠的 BAT。 β -Klotho 和几个 FGFR 在 CNS 中表达^[26]。FGF21 在小鼠肝脏中的过度表达会增加其皮质酮水平,降低基础血浆胰岛素水平,改变昼夜节律。这些效应被 CNS 特异性缺失的 β -Klotho 所消除。在人类中,FGF21 可在脑脊液中被检测到,其水平与血浆 FGF21 水平呈正相关。

4 NAFLD 与 FGF21 的关系

由于 FGF21 是一种肝脏衍生的代谢活性激素,可以推测 FGF21 与 NAFLD 的病理生理学机制有关。有研究表明,异常的 FGF21 信号也影响部分 NAFLD 的发生和发展^[27]。有观察性研究表明,NAFLD 受试者的循环血 FGF21 水平升高^[28]。与 FGF21 在动物研究中的有益代谢效应相反,研究表明,NAFLD 患者血清 FGF21 水平和肝 FGF21 表达水平均增加,提示 FGF21 的功能受损。RITCHIE 等^[22]创造了“FGF21 抗性”一词,证明肥胖小鼠 FGF21 受体复合物在肝脏和 WAT 中的表达降低,这与外源性 FGF21 表达迟钝有关,这些结果证实了“FGF21 抗性”的存在。在 RUSLI 等^[28]的研究中,小鼠在维持中脂肪饮食下被监测肝脂肪变性和纤维化长达 26 个月,与人类相似,这些小鼠的血浆 FGF21 水平与肝脏脂肪含量伴随增长,但与肝脏 β -Klotho、FGFR2 和 FGFR4 的表达水平呈负相关,提示 FGF21 有一定程度的耐药性。抑制肝 β -Klotho 的表达被认为是由炎症细胞因子,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 驱动的。NAFLD 患者 FGF21 水平的升高似乎是 PPAR- α 信号功能失调的产物。与非 NAFLD 小鼠相比,NAFLD 小鼠对 PPAR- α 激动剂的反应增强,导致 FGF21 表达增强^[29]。PPAR- α 被肝内脂肪酸激活,这种功能失调的信号通路的持续激活导致 FGF21 水平升高,这是 NAFLD 的特征^[29]。

FFAs 水平在 NAFLD 患者中升高,肝脏 FFAs 沉积是肝脏三酰甘油(TG)积累的 60 倍。在小鼠中,FGF21 通过抑制 WAT 中激素敏感的脂肪酶的表达而降低 FFAs 水平^[22]。此外,FGF21 增加了富含 TG 的脂蛋白在 WAT 和 BAT 中的沉积和分解代谢,从而降低了血浆硫酸三甘氨酸(TGS)水平^[30]。肝脏极低密度脂蛋白(VLDL)受体(VLDLR)负责肝脏脂质摄取,其在 NAFLD 患者中的表达显著增加。FGF21

通过增加关键自噬基因的表达、自噬体内脂质的储存和自噬通量来诱导自噬降解,从而纠正肝脏脂质代谢^[31]。以上研究表明,“FGF21 抗性”可能损害肝细胞内的自噬机制,从而增加对 NAFLD 的易感性。

WU 等^[31]发现,NAFLD 患者 FGF21 在血浆和肝脏中的表达水平均升高。我国 565 例参与者的 3 年纵向分析结果显示,血清 FGF21 水平升高能预测 NAFL 的发生,但不能预测 NASH 的发生或脂肪变性的结局^[32]。

NASH 是一种炎症性疾病,在这种状态下,促炎通路的激活会导致肝硬化的第一阶段纤维化。FGF21 缺乏的小鼠炎性反应增强,肝巨噬细胞浸润增加,促炎和促纤维化细胞因子表达增加。腺相关病毒载体介导的基因治疗能增加小鼠 FGF21 的产生,抑制肝巨噬细胞浸润。此外,药理剂量的 FGF21 会抑制肝脏、血浆和 WAT 中促炎细胞因子的水平。

NAFL 和 NASH 在病理生理机制上有很大差异,NAFL 是相对良性的肝脏脂质积累,而 NASH 是一种由脂肪毒性驱动的炎症性疾病,这些差异可以影响循环血 FGF21 水平与 NAFLD 的关系。一项纳入 179 例 NAFLD(包括 NASH、NAFL)患者和 91 例健康者的研究显示,其中 NASH 患者的 FGF21 水平最高。此外,FGF21 水平与 NASH 患者坏死炎症(肝细胞膨胀和小叶炎症)和纤维化程度呈正相关。FGF21 水平与细胞角蛋白-18 水平呈正相关,是肝细胞凋亡和纤维化的标志^[33]。

5 总 结

NAFLD 的患病率呈逐年上升的趋势,关于 NAFLD 的治疗,仍然以适度减轻体质量,改变饮食结构为主。动物实验和流行病学研究表明,循环血 FGF21 水平与小鼠和人类肝脏脂肪含量之间存在确切关系。此外,动物研究表明,异常的 FGF21 信号是 NAFLD 发生、发展的关键病理机制。最近的临床试验表明,使用 FGF21 类似物可以显著降低 NASH 患者的肝脏脂肪含量^[33]。在此基础上,有针对性地防治 NAFLD 及其相关并发症,阻止疾病进展,采取积极的药物治疗是有必要的。对于人类,FGF21 是危险因素,FGF21 水平升高,提示肝脏受损。因此,FGF21 为 NAFLD 未来的生物标志物和治疗研究提供了一个新的靶点。靶点联合治疗或许是未来 NAFLD 的治疗新方向,但仍需进一步研究,以便将 FGF21 更好地应用于临床。

参考文献

[1] YOUNOSSI Z M,KOENIG A B,ABDELATIF D,et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology* (Baltimore, Md), 2016, 64(1):

73-84.
[2] BRUNT E M,WONG V W S,NOBILI V,et al. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15080.
[3] CHALASANI N,YOUNOSSI Z,LAVINE J E,et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease:practice guidance from the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
[4] FAZEL Y,KOENIG A B,SAYINER M,et al. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1017-1025.
[5] DYSON J K,ANSTEE Q M,MCPHERSON S. Non-alcoholic fatty liver disease:a practical approach to diagnosis and staging[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2014, 5(3): 211-218.
[6] EDDOWES P J,SASSO M,ALLISON M,et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1717-17130.
[7] LIAO X H,CAO X,LIU J,et al. Prevalence and features of fatty liver detected by physical examination in Guangzhou[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6):5334-5339.
[8] LI Z,XUE J,CHEN P,et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China:a meta-analysis of published studies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(8):42-51.
[9] BRUNT E M,KLEINER D E. Challenges in the hepatic histopathology in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2017, 66(9):1539-1540.
[10] YOUNOSSI Z,HENRY L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver related morbidity and mortality [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7):1778-1785.
[11] TORRES D M,HARRISON S A. Nonalcoholic fatty liver disease:fibrosis portends a worse prognosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5):1462-1464.
[12] PEVERILL W,POWELL L,SKOEN R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH:beyond steatosis and inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5):8591-8638.
[13] SUTTI S,JINDAL A,LOCATELLI I,et al. Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH [J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):886-897.
[14] WU Z,XU J,TAN J,et al. Mesenteric adipose tissue B lymphocytes promote local and hepatic inflammation in non-alcoholic fatty liver disease mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5):3375-3385.
[15] SINGHAL G,KUMAR G,CHAN S,et al. Deficiency of fibroblast growth factor 21 (FGF21) promotes hepatocellular carcinoma (HCC) in mice on a long term obesogenic diet[J]. *Mol Metab*, 2018, 13:56-66.

- [16] MARKAN K R, NABER M C, AMEKA M K, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12):4057-4063.
- [17] CYPHERT H A, ALONGE K M, IPPAGUNTA S M, et al. Glucagon stimulates hepatic FGF21 secretion through a PKA-and EPAC-dependent posttranscriptional mechanism[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94996.
- [18] SONODA J, CHEN M Z, BARUCH A. FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases[J]. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2017, 30(2):18.
- [19] POTTHOFF M J, INAGAKI T, SATAPATI S, et al. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(26):10853-10858.
- [20] ZHANG Y, LEI T, HUANG J F, et al. The link between fibroblast growth factor 21 and sterol regulatory element binding protein 1c during lipogenesis in hepatocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 342(1/2):41-47.
- [21] TUCKER B, LI H, LONG X, et al. Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2019, 101:153994.
- [22] RITCHIE M, HANOUNEH I A, NOUREDDIN M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: a magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2):197-204.
- [23] BARTELT A, HEEREN J. Adipose tissue browning and metabolic health[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1):24-36.
- [24] SU X, KONG Y, PENG D. Fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 11(6):30-37.
- [25] BOOKOUT A L, DE GROOT M H M, OWEN B M, et al. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system[J]. *Nat Med* 2013, 19(9):1147-52.
- [26] LIU J, XU Y, HU Y, et al. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy [J]. *Metabolism*, 2015, 64(3):380-390.
- [27] HE L, DENG L, ZHANG Q, et al. Diagnostic value of CK-18, FGF-21, and related biomarker panel in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:9729107.
- [28] RUSLI F, DEELEN J, ANDRIYANI E, et al. Fibroblast growth factor 21 reflects liver fat accumulation and dysregulation of signalling pathways in the liver of C57BL/6J mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(5):30484.
- [29] SCHLEIN C, TALUKDAR S, HEINE M, et al. FGF21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3):441-453.
- [30] CZAJA M J. Function of autophagy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5):1304-1313.
- [31] WU G, LI H, FANG Q, et al. Complementary role of fibroblast growth factor 21 and cytokeratin 18 in monitoring the different stages of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5095.
- [32] YU Y, BAI F, LIU Y, et al. Fibroblast growth factor (FGF21) protects mouse liver against d-galactose-induced oxidative stress and apoptosis via activating Nrf2 and PI3K/Akt pathways[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1):287-299.
- [33] BARB D, BRIL F, KALAVALAPALLI S, et al. Plasma fibroblast growth factor 21 is associated with severity of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8):3327-3336.

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-06-20)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.038

纹带棒状杆菌致机会性感染的研究进展

葛燕梅 综述,童华诚[△]审校

东南大学医学院附属南京同仁医院医学检验科,江苏南京 211102

关键词:纹带棒状杆菌; 机会性感染; 血流感染

中图法分类号:R515.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)22-3344-05

棒状杆菌属是一类菌体一端或两端膨大呈棒状的革兰阳性杆菌,菌体染色不均匀,呈不规则栅栏状排列。纹带棒状杆菌属于棒状杆菌属,通常认为其是人皮肤和鼻咽部等黏膜的正常寄生菌。2000 年之前,

由于病原菌鉴定技术手段和条件的限制以及对此类细菌致病性认识的不足,大部分临床实验室通常难以将纹带棒状杆菌准确鉴定至种水平,往往一律视作污染菌处理,所以罕有纹带棒状杆菌引起的感染病例的

[△] 通信作者, E-mail: tonghc@njtrh.org。

本文引用格式:葛燕梅,童华诚.纹带棒状杆菌致机会性感染的研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(22):3344-3348.