

# 《自然》曾“八连发”呼吁：重视脂肪肝病防治

本报记者 张佳星

“全世界的疾病谱发生大逆转：感染性疾病明显下降，代谢性疾病却显著地增高，人类七成死亡归因于后者。”在4月26日—28日召开的第五届武汉肝脏代谢与心血管疾病国际学术会议上，专家们表示，中国可能有接近4亿人群患有非酒精性脂肪肝病，是代谢性疾病中基数最大的病种，却并未受到重视。

2017年国际顶级期刊已经开始对这一疾病的迅猛之势发出了警告。《自然》杂志连发8篇论文呼吁对脂肪肝以及脂肪肝在诊断、预防、干预等方面要高度重视。

### 肝细胞里的“小油滴”，不应被轻视

《自然》杂志上刊登的文章中写道：梅奥诊所的研究人员以及英国纽卡斯尔大学的少数肝脏专家很早就认为，非酒精性脂肪肝病应该被视为一种导致肝脏及心血管并发症的严重疾病。

肝细胞的脂质堆积是脂肪肝形成的物质基础。大会主席、武汉大学基础医学院院长、模式动物研究所所长李红良教授解释：“肝细胞中如果出现‘小油滴’意味着脂肪肝的发生，但当肝细胞自身的免疫机制由于这些不应该出现的油滴‘负荷过重’时，会招募免疫细胞来‘围住’身体里的肝细胞，那个时候非酒精性脂肪肝就会发生。”

以目前的医学干预手段来看，非酒精性脂肪肝的发生是不可逆转的，也就是说无法通过治疗实现“消炎”。

康奈尔大学医学教授大卫·科恩用数据告诉科技日报记者，肝细胞里的“小油滴”不应被轻视。他表示，如无效干预，30%的非酒精性脂肪肝会发展成为非酒精性脂肪肝病，不仅会继续诱发肝硬化、肝癌，其患心血管病的几率甚至要比正常人高5倍。

### 目前的医学手段，难以治愈

美国科学院院士蒂莫西·毕勒表示，非酒精

性脂肪肝目前没有药物干预的手段，只能通过改善饮食、运动等习惯进行调理。

“在美国，有专家做过尝试，通过减肥手术来控制，但因为费用等原因，这一方法无法普及。”大卫·科恩说，在临床实践中，单纯依赖生活方式干预患者往往因不能坚持导致治疗失败，人们正在寻求药物的干预手段。

有临床数据显示，非酒精性脂肪肝显著促进肝脏纤维化的发生，而纤维化即是肝硬化的前期。为此与会专家呼吁，应重视非酒精性脂肪肝对健康的威胁，政府部门也要重视相关公共卫生政策的完善，尤其科研和医疗人员要加强对非酒精性脂肪肝致病机制、药物靶点的研究。

“就像钟南山院士的大声疾呼才让整个社会认识到慢阻肺的危害一样，我们希望能够让人们重视脂肪肝的危害，通过早期干预，不仅提高公众整体的健康水平，也将大大降低国家层面的医疗费用。”李红良说，我国应加强致病机理和药物研发，将非酒精性脂肪肝的防治“关口”不断前移。

### 巨头药企在行动，中国实现领跑

资料显示，一些国际大企业已经在开展非酒精性脂肪肝药物研发工作。例如，默克公司与NGM生物制药公司就非酒精性脂肪肝治疗药物达成4.5亿美元的协议；艾尔干公司以16.9亿美元收购了一款非酒精性脂肪肝的候选药物……

“原研药的开发仍然是基础医学的比拼，没有原创的靶点，在新药研发上很难先人一步。”武汉大学团队在基础研究方面，找到了一些药物干预靶点分子，并被证明是非酒精性脂肪肝的炎症发生、肝脏纤维化、胰岛素抵抗和肝脏脂质堆积等一系列疾病的“枢纽”因子。

“武汉大学团队在机制和药物研发上的独创性得到了关注，其在不同动物模型上的临床研究也给了同行很好的启示。”大卫·科恩表示，希望通过此次大会从根本机制上寻找更好的治疗靶点，能够在肝病没有恶化为肝硬化、肝癌等恶性、晚期病症时就能够提早干预维持，甚至逆转。

### 封面故事

主持人：本报记者 陆成宽

### 自身免疫性疾病新疗法 一种非抗体支架蛋白

《科学·转化医学》 2019.4.24



CD40轴是B细胞和T细胞反应的主要协同机制。先前破坏该途径以治疗自身免疫性疾病的尝试，由于Fc受体的参与和CD40配体(CD40L)的血小板表达，导致过不良血栓形成事件。为了避免这个问题，美国科学家约迪·卡耐尔团队设计了一种非抗体支架蛋白VIB4920，它可以阻断人类CD40L的表达。VIB4920在体外抑制B细胞活化，但不诱导血小板聚集。针对VIB4920药物的两类动物实验，在免疫性疾病和类风湿关节炎中表现积极效果，且均未发现血栓性副作用。

### 树突状细胞发挥免疫功能 克服各种物理障碍

《发育细胞》 2019.4.22



免疫细胞的迁移可以由环境施加的物理信号引导，如几何形状、硬度或水力阻力(HR)。中性粒细胞在体外倾向于遵循最小水力阻力的路径，这一现象被称为趋向性，但趋向性的机制和生理相关性尚不清楚。法国巴黎居里研究所的海伦·莫罗等研究人员发现，趋向性是由肌球蛋白细胞骨架放大了一种不平衡引起的，从而导致方向选择有偏差。在未成熟的树突状细胞(DCs)中，肌球蛋白被招募到细胞前端来构建伪足，从而对水力阻力不敏感。相反，成熟的树突状细胞降低了巨胞饮作用，因此具有正压性。研究显示，水力阻力可帮助引导这些细胞到达淋巴结，在那里启动免疫反应。因此，树突状细胞可以克服或利用它们遇到的物理障碍，帮助它们发挥免疫监测功能。

### 埃及伊蚊嗅出叮咬对象 通过离子型受体通路

《当代生物学》 2019.4.22



蚊子用嗅觉作为探测其宿主的主要手段。以前，埃及伊蚊嗅觉受体(即气味受体)的功能性消融，还不足以减少二氧化碳存在下的宿主寻找。这表明残留的离子型受体(Irs)等嗅觉受体，可能在宿主检测中发挥重要作用。为了验证这一点，美国佛罗里达国际大学的约书亚·拉吉等研究人员，使用基因编辑工具CRISPR-Cas9破坏埃及伊蚊中的Irs8共同受体。研究发现，Irs8基因突变的雌蚊不会被乳酸所吸引，并且它们对酸性挥发物缺乏气味诱发的反应，而乳酸是人类汗液中的一种行为活性成分。Irs8的丧失降低了人类及其气味对蚊子的吸引力。研究表明，Irs8通路对嗜人媒介蚊子有效寻找宿主至关重要。

# 想不到！肝脏里的小油滴 竟会启动免疫『毁灭』程序

本报记者 张佳星



武汉大学模式动物研究所工作人员在进行实验。受访者供图

多面体的肝细胞、神秘的肝巨噬细胞、善变的星形细胞……作为人体最大代谢器官的肝脏内部千姿百态、细胞类型众多，探秘的故事正是从这里开始。不久前，国际权威综述类期刊《疾病病理机制年鉴》(Annual Review Pathology)刊登了一篇题为《天然免疫分子调控代谢病和心血管疾

病》的文章。“天然免疫很长时间以来被认为是机体抵御外来入侵的‘警察系统’，然而我们要讲述的是另一个故事，他们还进行代谢调控等工作。”在近日召开的第五届武汉肝脏代谢与心血管疾病国际学术会议上，作者之一的武汉大学人民医院研究助理教授张晓晶博士向科技日报讲解这篇高水平综述的标题中所暗藏的“玄机”。通

俗地说，机体里的“大内卫队”竟然还有重要的兼职，它们之前未被觉察的另一个任务是什么呢？

应武汉大学基础医学院院长、模式动物研究所所长李红良教授的邀请，在本次学术会议期间，中国科学院院士麦克·凯林、蒂莫西·毕勒等近六十位国际顶尖专家就学界在这一领域发现的新进展进行了深入交流，勾勒出全新的细胞机制网络。

### 外侵者和潜入者，都会激发免疫

基于相应的基础研究，人们对于病毒性肝炎及病毒如何入侵并危害肝脏已经有了相对成熟、系统的认知和应对策略。然而，人们往往会视外侵者为“眼中钉”，反而对过量脂质等潜入者的危害视而不见。武汉大学中南医院研究助理教授姬燕晓博士表示，对非酒精性脂肪肝的新近病理生理研究显示，有“潜入者”的肝细胞，也能启动免疫体系，如果程度严重甚至启动“毁灭”程序。

当非酒精性脂肪肝病发展到严重的炎症阶段，肝内巨噬细胞就会异常活跃起来，它们会从血液中募集更多兄弟炎症细胞，例如白细胞就会进入肝脏里面，出现炎症细胞浸润。“这个时候如果做病理分析，就会看到肝脏里面有很多炎症细胞，围着变大的肝细胞。”姬燕晓说，这就说明肝细胞里边“出事”了，不要以为炎症细胞是去解救肝细胞的，很可能炎症细

胞已经认为它是不正常细胞，想把它干掉。而这个机制与肝炎病毒入侵后，免疫系统对带毒肝细胞的“绞杀”很相似。

对于肝脏来说，肝炎病毒显然是外侵者，而由于过度摄入高脂肪食物导致肝内过度蓄积脂质，则是潜入者，它们都会激发免疫。

“当被诊断出脂肪肝时，人们或许只会认为肝细胞里多了一些‘小油滴’。”李红良表示，但对于分子水平的基础研究发现，这些过度蓄积的脂质同样会损害肝脏并启动体内免疫系统的反应。细胞的“大内卫队”会视“小油滴”为异物，开启免疫机制的相关路径。这一观点也得到中国科学院院士加州大学圣地亚哥分校的麦克·凯林的认同，他认为肝内脂质代谢紊乱会导致肝细胞处于应急状态，使得局部炎症加剧，并最终加快肝硬化甚至肝癌的发病进程。同时，目前已经有包括加州大学圣地亚哥分校教授大卫·博

瑞纳团队在内的多个国际知名教授团队的研究都支持这个观点。“人们发现不仅脂肪肝、肥胖、动脉粥样硬化等状态的存在，都会诱发慢性、长期、低水平的炎症。”姬燕晓说，这些炎症从外观上人们感觉不到，不会发热也不会疼痛，没有异常，但是如果持续时间久了就会诱发各种疾病。

基于武汉大学模式动物研究对来自全国100多家医院的2000多万份真实人群的健康数据进行分析，李红良在大会上报告了非酒精性脂肪肝患者与冠心病、心血管疾病、中风等存在着高度的相关性。“这极大可能意味着非酒精性脂肪肝的存在会增加心血管、中风的几率。”李红良说。来自美国德州大学西南医学中心的资深心脏病学教授约瑟夫·希尔在大会报告上也明确指出非酒精性脂肪肝等代谢紊乱相关性疾病是心血管疾病死亡率居高不下的重要因素。

### 细胞通路拐出一片“新大陆”

那么，为什么会这样的关联？人们不能从分子机理上找到相关的机理解释这些现象的发生？

“人们发现虽然免疫系统启动了，却并没有产生诱发经典的免疫分子通路。”姬燕晓说，这意味着很早前人们发现的免疫依赖的通路并没有工作。也就是说，“大内卫队”虽然行动了，可是并没有按照之前发现的细胞通路去执行任务，而是在细胞通路上拐了个弯，去执行了原本任务之外的任务。

那么，它们干什么去了呢？李红良团队在基础研究的过程中发现了在肝细胞中免疫相关分子机制的“新大陆”，即天然免疫的非免疫依赖调控网络。

“我们用油脂刺激了肝细胞，模拟饮食，例如给细胞或者实验鼠高脂供给之后，对肝脏

细胞进行分析。”姬燕晓解释，我们选取不同干预时间的肝细胞进行多种组学的联合分析。通过对比会看到一些蛋白发生了显著的变化，并能够掌握蛋白变化的“时间线”。

相对应地，研究人员也会从中发现发生作用的关键基因的线索。“我们会锁定一些关键基因进行进一步的深入研究分析。”姬燕晓说，利用基因工程的方法，将该基因敲除，可以证实免疫系统的非免疫依赖信号“走过”的通路。

基于这一研究策略，李红良领导的武汉大学模式动物研究所获得了多个调控非酒精性脂肪肝的关键分子靶点。2018年前后，《自然·医学》《肝脏病学》等杂志先后发表了一系列研究成果，他们经过近八年研究发现了通过阻断“ASK1”或者“TAK1”酶的激活的系列关键分

子，可明显抑制非酒精性脂肪肝的炎症发生、肝脏纤维化、胰岛素抵抗和肝脏脂质堆积等一系列疾病过程，并在动物身上进行了实验证实。基于以上研究成果，团队已经开发了2个全新的小分子先导化合物，目前已经在非人灵长类非酒精性脂肪肝模型上获得了良好的疗效，并计划在近期开展临床前的研究开发工作。

记者在本次学术会议上获悉，在过去10年时间里，李红良带领团队成功解析了一系列非酒精性脂肪肝疾病进程有关调控功能的靶点及分子通路，为相关药物的开发提供了重要靶点及思路。这些研究成果受到该领域内的权威专家广泛认可，李红良团队也受邀于2018年在国际权威期刊《生理学综述》发表题为《天然免疫信号通路及其在代谢和心血管疾病中的作用》的论著。

### 因果之间仍有“黑箱”待解

“细胞中的分子事件是一个复杂的网。我们寻找到的通路是最明显、起最关键作用的‘主路’。”姬燕晓说，组学的分析提示研究人员，分子机制是“牵一发而动全身”的，仍旧有更复杂的机制有待探索。

过量摄入油脂，引发免疫系统的介入，进而引发代谢紊乱，甚至在非酒精性脂肪肝的恶化过程中也引来免疫细胞对肝细胞的攻击。一因一果之间，仍是一个待解的“黑箱”，刚刚有了些眉目。

“细胞通路的勾勒是全世界科学家共同工作的集合。”姬燕晓说，每个研究都可能为这幅拼图的完整性贡献一份力量。“我们的系列研究，可以为这个巨大的网络提供重要的节点甚至主线。”

目前解开的细胞通路，已经形成了全球共享的数据库，例如reactome、KEGG等网站将通路整合起来。后续的发现将让这个网络更加丰富。

在此次大会上，很多顶尖专家都带来了全新的研究成果。例如康奈尔大学医学教授大卫·科恩表示，他们发现棕色脂肪中线粒体介导的能

量消耗，能够起到调控非酒精性脂肪肝的作用，并能作用于肥胖、糖尿病的发生发展进程。而美国科学院院士蒂莫西·毕勒则表示，其团队重点关注高迁移率蛋白1(HMGB1)在肝脏损伤中发挥的关键调控作用，最新成果发现HMGB1可直接结合线粒体DNA并将其运送到胞浆DNA感受器，相关研究首次系统、深入阐明了肝细胞中HMGB1在不同诱因导致的肝损伤中的具体调控机制，为深入解析肝脏损伤发病机制和针对性开发靶向药物提供了重要支持。

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫 欢迎关注 生物圈1号 微信公众号

