

# 非酒精性脂肪肝生物标志物研究进展

安松<sup>1</sup> 徐广超<sup>2</sup> 孙倩<sup>2</sup> 孙雪珊<sup>2</sup> 孙立娜<sup>2\*</sup>

1. 望都县中医医院 河北 保定 072450

2. 保定市第一医院 河北 保定 071000

**【摘要】**：非酒精性脂肪肝病（NAFLD）属于最为常见的一种慢性肝病。现如今，非酒精性脂肪肝的患病率及发病率呈不断上升的趋势，且发病年龄也在不断低龄化，慢性肝脏疾病已然成为重点关注对象。肝脏炎症的坏死程度以及纤维化程度和非酒精性脂肪肝患者的预后效果有着密切联系。因此，尽早诊断及早期监测疾病进展变化、尽早接受治疗，对于非酒精性脂肪肝患者的病情进展控制具有重要作用及意义。非酒精性脂肪肝病的临床诊断方法较多，随着临床医学技术的不断发展及进步，生物标志物在诊断中的应用价值显现出来。本文将探讨分析非酒精性脂肪肝生物标志物研究进展。

**【关键词】**：非酒精性脂肪肝；生物标志物；研究进展

## Research progress in biomarkers of nonalcoholic fatty liver

Song An<sup>1</sup> Guangchao Xu<sup>2</sup> Qian Sun<sup>2</sup> Xueshan Sun<sup>2</sup> Lina Sun<sup>2\*</sup>

1. Wangdu County Hospital of Traditional Chinese Medicine Hebei Baoding 072450

2. Baoding First Hospital Hebei Baoding 071000

**Abstract:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease. Nowadays, the prevalence and incidence rate of nonalcoholic fatty liver disease are on the rise, and the age of onset is also getting younger. Chronic liver disease has become the focus of attention. The degree of necrosis and fibrosis of liver inflammation is closely related to the prognosis of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Therefore, early diagnosis, early monitoring of disease progression and early treatment are of great significance for the control of disease progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. There are many clinical diagnostic methods for nonalcoholic fatty liver disease. With the continuous development and progress of clinical medical technology, the application value of biomarkers in diagnosis has emerged. This article will discuss and analyze the research progress of biomarkers of nonalcoholic fatty liver.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver; Biomarkers; Research progress

非酒精性脂肪肝指的是除酒精因素外其他明确的肝损伤因素导致的，主要以肝细胞内脂肪过度沉积为特征的临床病理综合征<sup>[1]</sup>。非酒精性脂肪肝是和胰岛素抵抗以及遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤，并且非酒精性脂肪肝包括单纯性脂肪肝（SFL）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）及其相关肝硬化。现如今，随着肥胖以及相关代谢综合征的影响，导致非酒精性脂肪肝发病率及患病率持续升高。由于非酒精性脂肪性肝可以直接导致引起失代偿期肝硬化、肝细胞癌，还可以对其他慢性肝病的进展造成影响，并且能够参与2型糖尿病以及动脉粥样硬化的发病<sup>[2]</sup>。因此，针对非酒精性脂肪肝需要早期诊断，尽早接受有效治疗，控制疾病持续进展。

### 1 非酒精性脂肪肝的诊断方法

#### 1.1 非酒精性脂肪肝血清学诊断

血清学检查主要是用于对肝脂肪变化进展、纤维化严重程度以及是否有炎症等进行判断，其具有操作简便、检验标本易得、临床易实行以及可动态化监测等优势。血清学指标检验可对肝脂肪病变进行评分以及分期，并且根据患者的分期实施针对性治疗。而血清学指标检验中包括促炎因子、血脂指标、脂肪肝指数等多方面的评估指标，可通过相应的指标反应出患者的肝脂肪情况，对患者的非酒精性脂肪肝病情进展进行诊断，并且能够指导患者的后期治疗。（1）炎症指标：现如今，非酒精性脂肪肝病的发病

机制暂未明确，但促炎因子与抗炎因子的平衡关系失衡，与非酒精性脂肪肝病的发病有着一定的联系。由于大量的炎症因子可促进超敏C反应蛋白、IL-6、IL-8等炎症因子大量的释放，以此导致炎症细胞浸润，从而造成肝细胞炎症反应及坏死，甚至可导致肝细胞凋亡。且炎症TNF- $\alpha$ 作为促进非酒精性脂肪肝炎症的主要因素，其属于肝细胞毒性因子，具有诱导及活化多种细胞因子的趋化因子的释放，并参与胰岛素抵抗，对脂联蛋白产生抑制作用，促进加重脂肪变性，诱导肝细胞凋亡。通过对促炎标志物进行检测分析，可以对患者的是否患有非酒精性脂肪肝进行评估。

#### 1.2 非酒精性脂肪肝人体成分评估

肥胖是已经被证实的导致非酒精性脂肪肝的重要危险因素<sup>[3]</sup>。由于人体中的脂肪累积越多，则引发脂肪肝的风险提升。因此可通过对患者的脂肪含量进行测定，以此辅助诊断非酒精性脂肪肝，为病情诊断提供有效依据。BMI通过将肥胖分为四个等级（体质量过低、正常、超重、肥胖），以此反应患者的肥胖程度，此方法具有操作便捷、经济且患者接受度较高的优势。通过对患者实施人体成分测量，对患者的肝脂肪变程度进行评估，可通过患者的检测数值提高重视度，进一步做有关检查，对患者的病情进行确诊。

#### 1.3 非酒精性脂肪肝影像学检查

影像学检查是非酒精性脂肪肝诊断中的非侵入性的无

创检查手段，其在临床非酒精性脂肪肝筛查以及诊断中被广泛应用。并且影像学检查具有无创伤性、操作简单以及可以广泛应用的优势，是临床中诊断非酒精性脂肪肝的常用方法。（1）常规普通超声：超声是临床中早期诊断非酒精性脂肪肝的主要影像学检查方法，其为非酒精性脂肪肝的诊断做出了重要贡献。主要是通过根据患者的超声显影结果对患者的肝纤维化程度以及肝脂肪变程度进行诊断。

（2）CT与核磁共振检查：CT可用于非酒精性脂肪肝的早期诊断及疗效评估中，通常会根据患者的肝脾CT值对患者的肝脂肪纤维化程度进行诊断及评估，为患者的疾病诊断及后续治疗提供有效依据。核磁共振主要是通过对活体组织细胞代谢以及生理生化变化改变进行检测，以此计算肝细胞脂肪含量。超声及核磁共振虽然能够对非酒精性脂肪肝的筛查、诊断及疾病分期提供有效依据，但是针对炎症及肝细胞坏死程度的检测有局限性，属于无创检测手段。

#### 1.4非酒精性脂肪肝的肝活检

肝穿刺活检是临床中用于区分非酒精性脂肪肝与非酒精性脂肪肝炎的有效方法<sup>[4]</sup>。由于非酒精性脂肪肝炎和非酒精性脂肪肝疾病相似，随着患者的病情不断进展而表现出不同，包括肝细胞的脂肪变性、坏死以及炎性细胞浸润等，甚至有纤维化以及假小叶形成。肝活检指的是根据负压吸引的原理，通过快速穿刺方法，从患者的肝脏内抽取少量的肝组织，通过显微镜下观察其组织形态的改变，结合有关临床资料，对给患者的和疾病做出相应的诊断。肝活检能够为非酒精性脂肪肝的诊断、疾病分期、预后以及治疗等提供有效依据，但是由于肝活检的费用较高，且具有一定的风险性，加上样本取样量较少，无法代表肝脏的全部病变情况，其诊断具有一定的局限性。但是肝活检是目前诊断非酒精性脂肪肝的金标准，其仍然具有较高的应用价值。

### 2 非酒精性脂肪肝生物标志物

随着临床中的生物标志物诊断技术的不断发展，生物标志物在非酒精性脂肪肝的诊断中显现出重要价值<sup>[5]</sup>。在无创诊断标志物中包括以下两个方面：其一是对非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎的鉴别诊断，由于非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎的预后差异较大，通过对患者的病情状况进行准确的鉴别，才能够更好的给予患者针对性的治疗干预。其二是对于非酒精性脂肪肝病的肝纤维化程度诊断，通过确定患者的肝纤维化程度，才能够更好的给予患者针对性治疗，促进提高患者预后。

#### 2.1非酒精性脂肪肝的基因标志物

由于非酒精性脂肪肝的发病机制暂不清楚，但是其发病过程属于一个相对较为复杂的过程，并且与多方面因素有关，包括肥胖、遗传等多种因素。而生物标志物检查则可以通过应用相应的基因组学技术对患者的致病基因进行探索，有利于揭示患者的疾病遗传背景情况，并且对患者提出针对性的治疗方案。

#### 2.2非酒精性脂肪肝的蛋白质标志物

在非酒精性脂肪肝的诊断中，层粘连蛋白（LN）、

III型前胶原（PCI）和IV型胶原蛋白（IV-C）和甲胎蛋白（AFP）等多种血清蛋白都能够为非酒精性脂肪肝的蛋白质生物学标志物诊断提供有效依据。蛋白质组学主要是通过将人体全部蛋白质作为研究对象，通过观察相应的蛋白质的组成以及变化管理，以此对人体的生理病理过程进行了解研究。并且还可以通过相应的蛋白质组学技术对其他潜在的生物标志物进行探索。层粘连蛋白也被称为板层素，其分子量为805kD，主要是由一个400kD的 $\alpha$ 链和两条200kD左右的 $\beta$ 链组成。层粘连蛋白是构成细胞间质的一种非胶原糖，在肝脏内主要是由内皮细胞以及贮脂细胞共同合成，并且与胶原一起构成基底膜的成分。层粘连蛋白的主要生物功能是细胞黏着于基质的介质，与多种基底膜成分进行相互结合，从而起到调节细胞生长及分化的作用。III型前胶原经肽酶剪切成前胶原肽，游离入血，通过测定非酒精性脂肪肝患者的血中III型前胶原肽，能够有效反映出患者的肝细胞胶原合成量。因此，通过检测肝脏损害患者血液中的III型前胶原浓度的，可有效反应患者的肝损伤情况。IV型胶原作为肝基底膜的主要成分，其主要是在肝脏受到损伤后，IV型胶原合成量会出现增多；IV型胶原可存在于肝门静脉血管区，中央静脉周围，沿着窦状隙分布，并且主要分布在肝血管、淋巴管、神经和胆管的基底膜中。IV型胶原与肝纤维化以及肝脏炎症坏有着密切关联，同时也是促进纤维形成的活动指标。IV型胶原是目前临床中用于检测肝硬化的有效指标资源，而血清IV型胶原浓度基本可对患者的肝纤维化严重程度进行反应。甲胎蛋白属于一种蛋白，主要是由胎儿肝细胞及卵黄囊合成。由于甲胎蛋白在胎儿血液循环中可有着较高的浓度，出生后的2-3个月的甲胎蛋白基本上会被白蛋白所取代，因此成年人血液中的甲胎蛋白含量极低。同时由于甲胎蛋白与肝癌发生、发展有着密切关联性。通过对有关蛋白质指标进行测定，可对非酒精性脂肪肝的鉴别诊断、肝纤维化程度以及分期等提供有效依据，促进为患者的治疗提供有效依据。

#### 2.3非酒精性脂肪肝的代谢标志物

非酒精性脂肪肝是一种与代谢综合征有关的脂肪性肝病，由于肝脏属于机体中代谢活跃度较高的脏器，而非酒精性脂肪肝患者的肝脏组织出现不同程度的损伤，导致其机体内的代谢情况也会出现异常表现。代谢标志物主要是通过对患者机体中的代谢物进行定量分析，以此为患者提供潜在的生物标志物。

#### 2.4非酒精性脂肪肝的糖化标志物

在对蛋白质结构以功能等进行改变的过程中，糖基化修饰是对蛋白质分泌的常见修饰形式。血清当中的大部分N-糖蛋白都是由肝脏以及B淋巴细胞合成的，因此N-糖蛋白可以对肝脏功能以及B淋巴细胞功能进行反应。糖蛋白的主要作用是决定糖代谢的方向、免疫功能以及在寡糖链中产生的重要作用。糖代谢的去向，不同细胞表面的细胞膜上的糖蛋白决定了细胞的去向。例如红细胞、唾液腺细胞。免疫作用，当外界物质（抗原）进入细胞时，细胞膜上的糖蛋白（抗体）会气道抗原识别的作用，及时有效的

发现外来物质,并且产生相应抗原抗体的免疫反应。并且细胞表面的糖蛋白形成细胞的糖衣,其能够在组织的生长发育以及组织分化中发挥重要作用。

### 3 非酒精性脂肪肝的生物标志物诊断

肝穿刺活检作为非酒精性脂肪肝的有效诊断方法,虽然其具有较高的诊断作用价值,但是由于其具有一定的创伤性;现如今,临床中对于无创诊断的关注度提高,需要根据非酒精性脂肪肝的疾病特征,在保证诊断准确性的同时,寻找一个无创伤性的生物标志物。

由于非酒精性脂肪肝的发病机制较为复杂,并且发病机制涉及到多种激素、细胞以及分子的影响。导致了许多的潜在性的非酒精性脂肪肝生物标志物的产生,这些生物标志物可有效反映出潜在的疾病途径,包括肝细胞的凋亡、炎症、氧化应激以及异常脂肪信号等。目前血清转氨酶水平是临床中用于评估慢性肝病较为常用的血液检测参数,但是需要配合其他指标检测,提高非酒精性脂肪肝的诊断准确率。透明质酸酶(HA)是一种能够让透明质酸产生水解作用酶的总称,可以有效降低体内透明质酸的活性,从而提高组织中液体渗透能力的酶。透明质酸酶主要

#### 参考文献:

- [1] 奚黎婷,张慧娴,朱锦舟,等.非酒精性脂肪肝患者血清脂多糖结合蛋白表达水平及临床意义[J].现代中西医结合杂志,2020,29(21):2289-2293.
  - [2] 刘洁,陈树嘉,李嘉.非酒精性脂肪肝差异基因的生物信息学分析[J].四川生理科学杂志,2022,44(8):1317-1321.
  - [3] 吴瑞红,张磊,丁艳华,等.非酒精性脂肪性肝病无创诊断研究进展[J].药学进展,2020,44(3):164-178.
  - [4] 刘雪冰,丁洁霞,金洁,范震,朱婧.代谢相关脂肪性肝病血清生物标志物研究进展[J].浙江临床医学,2022,24(3):460-463.
  - [5] 王林,刘学恩,庄辉.非酒精性脂肪性肝病组学生物标志物的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2021,29(6):604-608.
- 孙立娜 通讯作者

由肝脏内皮细胞摄取及分解,其能够正确且灵敏的反应出肝纤维化的情况,还能够反映出肝细胞的损伤状况。在非酒精性脂肪肝早期诊断中,应用血液检测指标辅助诊断早期肝纤维化情况,可有效避免诊断对患者造成损伤,还可以弥补肝活检对局部穿刺影响,有利于提高诊断效果。加上非酒精性脂肪肝患者容易发生肝纤维化,但是肝纤维化的演变过程较为缓慢,通过实现早期诊断,尽早接受相应的治疗干预,可有利于对该过程起到控制作用。并且肝活检患者需要住院,在费用方面有一定的劣势,通过血液检测等检测方法对患者的早期肝纤维化进行诊断,有利于降低患者的检查费用消耗,为社会亚健康人群提供便利,同时也能够获得相应的经济效益。

### 4 结语

在临床诊断检查中,非侵入性及非创伤性的诊断方法更为大众所接受,并且也有利于临床普及应用。对于非酒精性脂肪肝的诊断,生物标志物在诊断中具有重要作用,有利于患者的早期诊断,尽早接受有效治疗,改善患者预后。