

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.14.008  
文章编号: 1005-8982 (2023) 14-0045-06

综述

## 遗传易感、内质网应激及肠道微生物在非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用\*

雷娜, 宋虹霏, 曾玲, 孟祥博, 朱秀影, 穆杰  
(成都中医药大学, 四川 成都 611137)

**摘要:** 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是最常见的慢性肝脏疾病,随着2型糖尿病、肥胖症和代谢综合征等疾病的增加,NASH的发病率不断升高,其发病机制复杂且尚未完全阐明。目前,遗传易感、内质网应激和肠道微生物与NASH发病机制的相关性是研究热点,故该文从以上三方面回顾了NASH的最新发病机制研究,希望能为NASH发病机制和新靶点药物的研究提供参考。

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝炎;发病机制;研究进展;遗传易感;内质网应激;肠道微生物  
**中图分类号:** R575.1 **文献标识码:** A

## The roles of genetic susceptibility, endoplasmic reticulum stress, and gut microbiota in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis\*

Lei Na, Song Hong-fei, Zeng Ling, Meng Xiang-bo, Zhu Xiu-ying, Mu Jie  
(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China)

**Abstract:** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is the most common chronic hepatopathy. With the increase in the prevalence of type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome among other diseases, the incidence of NASH continues to rise. The pathogenesis of NASH is complex and has not been fully elucidated. Currently, the relevance of genetic susceptibility, endoplasmic reticulum stress and gut microbiota with the pathogenesis of NASH represents a hot topic in the research field. Thus, this review summarizes the latest studies on the pathogenesis of NASH from these three aspects, aiming to provide a reference for studies on the pathogenesis and novel drug targets of NASH.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis; pathogenesis; research progress; genetic susceptibility; endoplasmic reticulum stress; gut microbiota

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种代谢紊乱性疾病,发病率在全球范围内不断上升,影响全球超过三分之一的人口<sup>[1-2]</sup>。非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是NAFLD的一种炎症亚型,与肥胖、血脂异常、2型糖尿病和代谢综合征密切相关<sup>[3]</sup>。NASH在普通人群中的患病率已达1.9%~2.2%<sup>[4]</sup>,在肥胖人群中的发病率则高达70%<sup>[5]</sup>,随着

肥胖人口的增加,NASH的发病率不断升高<sup>[6]</sup>。NASH呈进行性发展,容易发展为肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[7]</sup>,可能成为未来肝移植的最常见病因<sup>[8]</sup>。NASH正严重威胁着人类健康,及时防治、延缓病程进展十分关键。NASH发病机制复杂,涉及多方面因素,较为经典的途径是“二次打击”学说,还有炎症反应、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激等。目前,遗传易

收稿日期: 2022-11-14

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82104655); 四川省科技厅苗子工程(No: 2021046)

[通信作者] 穆杰, E-mail: 1041415560@qq.com; Tel: 13051169030

感、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、肠道微生物失调与NASH发病机制的相关性是研究热点,故本文从以上3个方面对NASH的最新发病机制作一综述,以期对NASH发病机制和新靶点药物的研究提供参考。

## 1 MicroRNA提示遗传因素在NASH中的作用

遗传易感是NASH发生、发展的重要原因。MicroRNA(miRNA)是重要的转录后基因表达调控因子<sup>[9]</sup>。其在生理稳态和病理机制中的潜在作用日益成为研究热点。miRNA参与肝脏的多种生物学过程,包括脂质稳态、炎症、细胞凋亡和增殖<sup>[10]</sup>,在NAFLD或NASH的发病过程中起到重要调控作用。

### 1.1 miRNA通过调节脂质代谢促进NASH形成

miR-122是肝脏特异性miRNA,占据肝脏miRNA表达的一半以上,具有多种生物学功能,包括增强肝炎病毒复制、调节脂质代谢和抑制肝癌细胞等,其在NASH患者的肝脏中表达下调<sup>[11]</sup>。WANG等<sup>[12]</sup>研究发现,miR-155上调通过抑制LXR $\alpha$ 依赖的脂质生成信号通路,减少肝脏脂质积累。miR-375是葡萄糖稳态的关键调控因子,LEI等<sup>[13]</sup>研究发现,miR-375在NASH小鼠的表达明显上调,其作用于脂联素受体2,促进脂肪生成。

### 1.2 miRNA通过调控IR促进NASH发展

IR是导致NASH发病的基础环节,并随着NASH疾病不断进展。miR-188在肝脏糖脂代谢中起到负调控作用,抑制NAFLD小鼠肝脏中的miR-188可改善肝脏脂肪变性和IR<sup>[14]</sup>。在IR联合膳食诱导形成的肝损伤发生时,miR-101-3p下调,可能通过调节肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化与增殖促使NAFLD和肝纤维化的进展<sup>[15]</sup>。

### 1.3 miRNA通过参与炎症反应促进NASH形成

炎症细胞浸润是NASH的重要病理改变,而炎症反应后导致的肝细胞结构破坏是影响NASH预后的重要因素。HE等<sup>[16]</sup>研究发现miR-223在NASH患者和高脂饮食饲养的小鼠肝细胞中升高,miR-223可能通过抑制肝脏趋化因子10和转录共活化因子的表达,在控制脂肪变性发展至NASH进程中发挥关键作用。WOLFSON等<sup>[17]</sup>研究发现miR-140缺失会导致Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达增加,并通过TLR4/核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路增加炎症活动,促进NAFLD的发展。

miR-375是NAFLD进展的潜在生物学标志物,在NAFLD患者血清中显著上调。研究发现,miR-375在高脂饮食喂养的小鼠血清中升高,在棕榈酸诱导的HepG2细胞中,抑制miR-375可抑制脂质蓄积,下调瘦素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)水平<sup>[13]</sup>。

### 1.4 miRNA通过调控线粒体稳态促使NASH形成

线粒体是能量生成、脂质代谢、氨基酸代谢和铁代谢的重要细胞器,并且可以调节这些生物过程中的信号转导通路,线粒体稳态对维持细胞正常功能尤为重要,在NASH的发病中也起到重要作用。蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的小鼠NASH模型miR-29a过表达时,小鼠血浆谷草转氨酶、肝脏CD36水平和脂肪变性、纤维化程度均降低,推测miR-29a可能通过抑制GSK3 $\beta$ 来抑制SIRT1调节的线粒体生物合成过程,缓解线粒体蛋白稳态应激和线粒体未折叠蛋白反应<sup>[18]</sup>。NAFLD/NASH患者肝脏中miR-873-5p表达上调,而抑制miR-873-5p的表达能够增强线粒体中脂肪酸 $\beta$ 氧化减少脂质积累、炎症和纤维化,起到治疗NASH的作用<sup>[19]</sup>。

### 1.5 miRNA通过调节内质网应激促使NASH进展

ERS是处理应激态,降低蛋白质折叠负荷的一种保护机制,在NAFLD等肝脏疾病的发病机制中起着重要作用。XU等<sup>[20]</sup>在体内和体外实验中都证实了miR-26a过表达能改善ERS和脂质积累,而miR-26a缺乏会加重ERS和NAFLD进展,此外,miR-26a在NAFLD患者肝脏中表达下调,并伴有ERS标志物表达增加。另有研究发现,高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝组织中miR-149表达降低,而活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)表达升高,miR-149通过负靶向ATF6信号通路减轻ERS诱导的炎症和细胞凋亡,从而抑制NAFLD的进展<sup>[21]</sup>。

### 1.6 miRNA通过参与纤维化形成过程促进NASH发展

纤维化形成是影响NAFLD预后的关键决定因素,也是导致NASH进展的主要因素。HSC的活化是肝纤维化形成的主要因素,NAFLD患者肝脏活化的HSC中,miR-130a-3p表达显著降低,miR-130a-3p过表达可以通过诱导特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteine aspartate-specific protease, Caspase)依赖性凋亡基因的表达,促进HSC凋亡,还可能通过

转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) /Smad 信号通路对 HSC 的活化和增殖进行负调控<sup>[22]</sup>。miR-29a 在改善肝损伤后的炎症和纤维化中发挥重要作用。研究表明,上调 miR-29a 表达可以抑制 CD36 改善高脂饮食诱导的小鼠脂肪性肝炎和肝纤维化<sup>[23]</sup>。在肝纤维化过程中,库普弗细胞 (kupffer cells, KCs) 显著增生。KCs 产生内源性 miR-690, 并将其转运至其他肝细胞, miR-690 可以直接抑制 HSC 的活化、巨噬细胞的炎症和脂肪生成。研究发现,在 NASH 患者和小鼠肝脏中 miR-690 显著低于对照组,特异性敲除 KCs 的 miR-690 则会促进 NASH 发病<sup>[24]</sup>。

以上研究表明 miRNA 可以通过多种途径调控 NASH 的疾病进程,但其具体机制尚未完全阐明,随着 miRNA 与 NASH 发病机制的深入研究,将使靶向调控 miRNA 治疗 NASH 成为可能。

## 2 ERS 串联多个生物学过程

遗传易感可能是 NASH 发生、发展的重要因素。内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是脂类及固醇类物质合成、加工与代谢的重要场所,是维持肝脏脂稳态最重要的细胞器。脂肪变性作为刺激信号易干扰 ER 功能,当细胞浆内脂类物质积累超出 ER 代谢负荷时,ER 将启动应激机制引起 ERS。ERS 是一种具有双向调节作用的生物学过程,可以纠正 ER 功能异常以保持稳态,维持正常的细胞功能。但在 ERS 不足以重建 ER 稳态时又会启动、介导多种影响应激细胞转归的生物学过程。

ERS 的关键过程是未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 其主要由跨膜蛋白激酶 1 $\alpha$  (inositol requiring enzyme 1  $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )、蛋白激酶 R 样 ER 激酶 [protein kinase R (PKR)-like ER kinase, PERK] 和 ATF6 介导。UPR 实际上是一种维持肝脏蛋白质和脂质稳态的途径。在生理状态下,这 3 种跨膜蛋白与 B 细胞免疫球蛋白结合蛋白/葡萄糖调节蛋白 78 (B-cell immunoglobulin binding protein/glucose regulated protein 78, Bip/GRP78) 结合<sup>[25]</sup>。但当 ERS 发生时,则与 Bip/GRP78 解离,导致 UPR 的 IRE1 $\alpha$ 、PERK 和 ATF6 信号通路被激活。

### 2.1 内质网应激通过影响脂质代谢促进 NASH 形成

研究发现,肝细胞内脂质积累将会引起 ERS 发生,且脂质蓄积导致了 IRE1 $\alpha$ 、PERK 和 ATF6 表

达与时间和脂质水平有相关性<sup>[26]</sup>。在人诱导多能干细胞源性肝细胞 (human induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes, hiPSC-Hep) 诱导的肝脂肪变性进展的模型中,应用 ERS 诱导剂与不饱和、饱和脂肪酸按比例处理,会导致细胞内甘油三酯积累和脂质代谢失调,结果表明,ERS 使 hiPSC-Hep 内脂质积累增加了 5 倍,转录组通路分析发现,ERS 通路的失调最为显著<sup>[27]</sup>。

### 2.2 ERS 通过参与炎症反应促使 NASH 发展

炎症反应是介导 NASH 进展的重要过程。在高脂饮食喂养的 NASH 小鼠中,肝脏 IRE1 $\alpha$ 、X-盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP-1) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的过表达与 NLRP3 炎症小体激活相关,并且 IL-1 $\beta$ 、IL-6、谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平也相应升高,提示 HFD 造成了肝细胞的炎症与损伤<sup>[28]</sup>。另有研究也证实,IRE1 $\alpha$  通路被激活时,其通过激活 IRE1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路,导致 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子释放,引发炎症级联反应<sup>[29]</sup>。在高脂高胆固醇饮食喂养的 NASH 小鼠中,UPR 相关蛋白、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子表达水平均升高,而抑制 UPR 则能降低以上炎症因子水平<sup>[30]</sup>。

### 2.3 ERS 通过调节 miRNA 表达参与 NASH 的进展

有研究报道,ERS 诱导的 miR-26a 上调是肝脏 ERS 化解的调节因子,在肝细胞中 ERS 诱导 miR-26a 的表达,而 miR-26a 通过靶向真核起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ) 减轻 ERS,推测 ERS/miR-26a/eIF2 $\alpha$  反馈回路是治疗 NAFLD 的一种有效策略<sup>[20]</sup>。

### 2.4 ERS 通过促进细胞凋亡导致 NASH 进展

细胞凋亡是机体维持内环境稳态的一种细胞死亡形式。在高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠发生 ERS 时,IRE1 通过促进凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1) 的活化,激活下游氨基末端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1),进一步抑制 B 细胞淋巴瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和活化 Bcl-2 关联 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax),最终促进肝细胞凋亡,而当 ERS 激活 eIF2 $\alpha$ /CHOP 信号通路时,增加 Bcl-2 表达,降低 Bax 和人转录激活子 4 表达,减少肝细胞凋亡<sup>[31]</sup>。CHOP 是 ERS 过程中介导细胞凋

亡的主要转录调节因子,是脂毒性ERS和细胞凋亡的主要促进因子。Caspase参与细胞的生长、分化与凋亡调节,与真核细胞凋亡密切相关。在NASH小鼠模型中,肝脏内CHOP过度表达,并且与Caspase-1/Caspase-11相关<sup>[28]</sup>。应用细胞凋亡抑制剂治疗NASH,可以预防肝硬化和HCC。而ASK-1抑制剂Selonsertib因治疗NASH效果良好,机制明确,现已进入Ⅲ期临床试验阶段。

### 2.5 ERS通过促进纤维化形成参与NASH的进展

纤维化形成是NASH病程进展和加重的重要表现。ERS被证实与HSC活化有关,而HSC活化是肝发生纤维化的重要因素。研究发现,重度肝纤维化患者的肝细胞ERS程度明显高于轻度纤维化患者,重度肝纤维化患者HSC中PERK磷酸化水平高于轻度肝纤维化患者,并且PERK磷酸化通过介导Smad2过表达、miR-18a失调,促进肝纤维化形成<sup>[32]</sup>。在HFD联合四氯化碳诱导的NASH合并肝纤维化小鼠模型中,PERK及其下游的eIF2 $\alpha$ 和JNK蛋白的磷酸化表达升高,而通过抑制PERK和eIF2 $\alpha$ 的表达则可以调节ER功能<sup>[33]</sup>。

综上所述,在特定条件下,ERS可以对机体有益,但如果ER稳态不能及时恢复,就会引发脂代谢紊乱、炎症反应、细胞凋亡和纤维化形成等病理改变,最终促使NASH的发生、发展。目前尚没有针对ERS的NASH靶点治疗药物,进一步研究ERS与NASH形成机制的关系,将使ERS靶向治疗NASH成为可能。

## 3 肠道微生物失调是NASH进展的重要因素

肠道菌群组成、微生物代谢和肠道屏障功能的改变是NAFLD进展的协同因素<sup>[34]</sup>。来自肠道的大部分静脉血通过门静脉流经肝脏,而肝脏通过分泌胆汁调节肠道活动,肝脏和肠道之间的这种相互联系、相互影响的关系形成“肝-肠轴”。越来越多的证据表明,“肝-肠轴”的破坏和微生物衍生的代谢物驱动了NASH的发生、发展<sup>[7]</sup>。

### 3.1 肠道菌群失调参与NASH的发展

临床前模型表明肠道菌群在各种肝脏疾病发病过程中起到重要作用,肝病患者常出现肠道菌群改变和肠道屏障功能障碍<sup>[35]</sup>。有研究报道了

NAFLD患者粪便中细菌微生物的组成变化,NAFLD患者与健康者相比,或轻度NAFLD患者与重度NAFLD患者相比,变形菌、肠杆菌、埃希菌和多里亚菌的相对丰度增加,而瘤胃球菌、粪球菌、真杆菌、粪杆菌和普雷沃菌的丰度减少<sup>[36]</sup>。在NAFLD发生过程中革兰阴性菌增加,尤其是脂多糖的主要来源<sup>[34]</sup>,通过激活MAPKs导致促炎细胞因子的合成,并通过其相互作用的接头分子MyD88进一步激活促炎转录因子,如NF- $\kappa$ B和接头蛋白-1,由此释放的细胞因子(尤其是TGF- $\beta$ 和IL-8)具有趋化作用,并促进中性粒细胞等免疫效应细胞的募集,随后通过氧化应激介导的机制对肝细胞造成损伤<sup>[37]</sup>。而TGF- $\beta$ 也是肝纤维化形成过程中的重要因子,进一步介导肝纤维的形成,以上各种信号通路的激活均促使NAFLD向NASH的进展。

### 3.2 肠道微生物代谢产物代谢异常促进NASH发展

胆汁酸(bile acids, BAs)、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)均是肠道微生物的代谢产物,在NASH发病过程中其代谢也发生异常。NAFLD患者血清BAs浓度升高,血清成纤维生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)降低,肝组织中与BAs合成相关的基因表达增加,并且在HFD饮食喂养的大鼠中,肝脏基因表达和肠道微生物也发生了类似的变化<sup>[38]</sup>。与对照组相比,NASH患者粪便中SCFAs的含量更高,产生SCFAs的细菌丰度也更高<sup>[34]</sup>。NASH患儿肝脏FXR水平和血清FGF19水平均降低<sup>[39]</sup>。以上研究表明,BAs、SCFAs和FXR在NASH发生、发展过程中代谢异常,但其具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

由于“肝-肠轴”的特殊生理关系,肠道微生物失调也成为促使NASH进展的重要因素。FXR激动剂可减少肝脏内脂质积聚,改善肝细胞炎症、肝损伤和纤维化,而目前正在进行临床试验的有奥贝胆酸、Cilofexor、Tropifexor和Nidufexor等药物,结合临床,进一步提高治疗效果,减少副作用,靶向肠道微生物疗法将成为NASH患者的重要潜在治疗方法。

## 4 总结

以上研究发现,NASH的发生和进展非单方面

因素造成,其过程涉及“平行、多重”损伤的存在,遗传易感、ERS,以及肠道微生物失调等生物过程触发了一系列级联信号反应,下游生物过程和信号通路相互交织、相互影响,导致缺血坏死、炎症发生、IR、细胞凋亡和纤维化形成等。

目前,NASH的临床预防和治疗仍面临着巨大需求。通过以上NASH发病机制的分析发现,虽然NASH发病机制复杂,临床治疗NASH可以从各个潜在靶点逐一突破甚至多个潜在靶点同时突破,如miRNA靶点抑制剂或激活剂、内质网和线粒体代谢调节剂、肠道菌群调节剂等,都可以针对NASH的病因和机制,结合患者临床实际症状与情况,研发新的潜在靶点药物。

除了西药治疗,中药因具有“多成分、多靶点、多途径”的特点,在治疗NASH方面具有相当优势,发挥了不可忽视的作用。越来越多的研究报告,中医在治疗NAFLD/NASH方面具有西医不可替代的作用与优势。除了药物治疗,改变生活方式亦是治疗NAFLD/NASH的重要方法,包括改变生活、饮食习惯和增强体质锻炼,以达到减重降脂的目标。

综上所述,本文通过以上对NASH发病机制研究进展的阐述与分析,以期为NASH发病机制的进一步研究提供参考,同时也希望对有关NASH潜在靶点治疗药物的研发提供思路与方向。

#### 参 考 文 献 :

- [1] HUBY T, GAUTIER E L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(7): 429-443.
- [2] MAHMOUDI A, BUTLER A E, JAMIALAHMADI T, et al. The role of exosomal miRNA in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(4): 2078-2094.
- [3] SHEKA A C, ADEYI O, THOMPSON J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(12): 1175-1183.
- [4] YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2672-2682.
- [5] ROTMAN Y, SANYAL A J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 180-190.
- [6] SARIN S K, KUMAR M, ESLAM M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(2): 167-228.
- [7] XU X H, POULSEN K L, WU L J, et al. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH)[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 287.
- [8] ESTES C, RAZAVI H, LOOMBA R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 123-133.
- [9] QI X Y, LAI J P. Exosomal microRNAs and progression of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13501.
- [10] HE Z, HU C, JIA W P. miRNAs in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Med*, 2016, 10(4): 389-396.
- [11] CHEUNG O, PURI P, EICKEN C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression[J]. *Hepatology*, 2008, 48(6): 1810-1820.
- [12] WANG L, ZHANG N, WANG Z, et al. Decreased MiR-155 level in the peripheral blood of non-alcoholic fatty liver disease patients may serve as a biomarker and may influence LXR activity[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(6): 2239-2248.
- [13] LEI L, ZHOU C, YANG X, et al. Down-regulation of microRNA-375 regulates adipokines and inhibits inflammatory cytokines by targeting AdipoR2 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(8): 819-831.
- [14] LIU Y, ZHOU X Q, XIAO Y, et al. miR-188 promotes liver steatosis and insulin resistance via the autophagy pathway[J]. *J Endocrinol*, 2020, 245(3): 411-423.
- [15] MERONI M, LONGO M, ERCONI V, et al. mir-101-3p downregulation promotes fibrogenesis by facilitating hepatic stellate cell transdifferentiation during insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2597.
- [16] HE Y, HWANG S, CAI Y, et al. MicroRNA-223 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and cancer by targeting multiple inflammatory and oncogenic genes in hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1150-1167.
- [17] WOLFSON B, LO P K, YAO Y, et al. Impact of miR-140 deficiency on non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(13): e1800189.
- [18] YANG Y L, WANG P W, WANG F S, et al. miR-29a modulates GSK3 $\beta$ /SIRT1-Linked mitochondrial proteostatic stress to ameliorate mouse non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6884.
- [19] FERNÁNDEZ-TUSSY P, FERNÁNDEZ-RAMOS D, LOPITZ-OTSOA F, et al. miR-873-5p targets mitochondrial GNMT-complex II interface contributing to non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Metab*, 2019, 29: 40-54.
- [20] XU H X, TIAN Y, TANG D M, et al. An endoplasmic reticulum stress-MicroRNA-26a feedback circuit in NAFLD[J]. *Hepatology*, 2021, 73(4): 1327-1345.
- [21] CHEN Z Y, LIU Y L, YANG L, et al. MiR-149 attenuates endoplasmic reticulum stress-induced inflammation and

- apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease by negatively targeting ATF6 pathway[J]. *Immunol Lett*, 2020, 222: 40-48.
- [22] WANG Y, DU J H, NIU X M, et al. MiR-130a-3p attenuates activation and induces apoptosis of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis by directly targeting TGFBR1 and TGFBR2[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2792.
- [23] LIN H Y, WANG F S, YANG Y L, et al. MicroRNA-29a suppresses CD36 to ameliorate high fat diet-induced steatohepatitis and liver fibrosis in mice[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1298.
- [24] GAO H, JIN Z M, BANDYOPADHYAY G, et al. MiR-690 treatment causes decreased fibrosis and steatosis and restores specific Kupffer cell functions in NASH[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(7): 978-990.e4.
- [25] di CONZA G, HO P C. ER stress responses: an emerging modulator for innate immunity[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 695.
- [26] RENNERT C, HEIL T, SCHICHT G, et al. Prolonged lipid accumulation in cultured primary human hepatocytes rather leads to ER stress than oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7097.
- [27] PARAFATI M, KIRBY R J, KHORASANIZADEH S, et al. A nonalcoholic fatty liver disease model in human induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes, created by endoplasmic reticulum stress-induced steatosis[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(9): dmm033530.
- [28] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, ROUSSEAU D, et al. Bax inhibitor-1 protects from nonalcoholic steatohepatitis by limiting inositol-requiring enzyme 1 alpha signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 515-532.
- [29] SUN S T, JI Z G, FU J R, et al. Endosulfan induces endothelial inflammation and dysfunction via IRE1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(21): 26163-26171.
- [30] LI T X, CHEN Y F, TAN P, et al. Dihydroartemisinin alleviates steatosis and inflammation in nonalcoholic steatohepatitis by decreasing endoplasmic reticulum stress and oxidative stress[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 122: 105737.
- [31] RUAN L, LI F H, LI S B, et al. Effect of different exercise intensities on hepatocyte apoptosis in HFD-induced NAFLD in rats: the possible role of endoplasmic reticulum stress through the regulation of the IRE1/JNK and eIF2  $\alpha$ /CHOP signal pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6378568.
- [32] KOO J H, LEE H J, KIM W, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells promotes liver fibrosis via PERK-mediated degradation of HNRNPA1 and up-regulation of SMAD2[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 181-193.e8.
- [33] XU H J, ZHAO Q, SONG N Z, et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5807.
- [34] LANG S, SCHNABL B. Microbiota and fatty liver disease—the known, the unknown, and the future[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 233-244.
- [35] BAJAJ J S, NG S C, SCHNABL B. Promises of microbiome-based therapies[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1379-1391.
- [36] ARON-WISNEWSKY J, VIGLIOTTI C, WITJES J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 279-297.
- [37] BESSONE F, RAZORI M V, ROMA M G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(1): 99-128.
- [38] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1881-1891.
- [39] NOBILI V, ALISI A, MOSCA A, et al. Hepatic farnesoid X receptor protein level and circulating fibroblast growth factor 19 concentration in children with NAFLD[J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 342-349.

(李科 编辑)

本文引用格式: 雷娜, 宋虹霏, 曾玲, 等. 遗传易感、内质网应激及肠道微生物在非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 45-50.

Cite this article as: LEI N, SONG H F, ZENG L, et al. The roles of genetic susceptibility, endoplasmic reticulum stress, and gut microbiota in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(14): 45-50.