综 述 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001309

骨代谢相关因子与非酒精性脂肪肝病研究进展

陈新卫[1]，于晓蕾[2]，任路平[3]
（1. 河北医科大学研究生学院，石家庄 050017；2. 河北北方学院研究生学院，张家口 075000；
3. 河北医科大学内科学教研室，石家庄 050017）

【摘 要】肝脏是脂质代谢的重要器官，肝中过量的脂质堆积诱导细胞内大量活性氧的生成，引起肝细胞内质网应激、线粒体功能紊乱及脂毒性，这与非酒精性脂肪肝病发生密切相关。非酒精性脂肪肝病除引起肝脏病变及死亡外，还与 2 型糖尿病、动脉硬化性心脑肾血管疾病及肝外恶性肿瘤密切相关。近年来研究发现骨质疏松、骨密度减低与非酒精性脂肪肝病之间有一定的相关性，一些骨代谢相关因子在非酒精性脂肪肝病不同阶段存在异常，本文主要就骨桥蛋白、骨保护素、骨形成蛋白、骨硬化蛋白及骨膜蛋白与非酒精性脂肪肝病之间关系研究进展进行综述。

【关键词】骨代谢相关因子；非酒精性脂肪肝病；骨桥蛋白；骨形成蛋白；骨保护素；骨硬化蛋白；骨膜蛋白
【中图分类号】R58 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-02-27

Research progress of bone metabolism related factors and nonalcoholic fatty liver disease

Chen Xinwei[1], Yu Xiaolei[2], Ren Luping[3]
(1. Graduate School of Hebei Medical University; 2. Graduate School of Hebei North University;
3. Department of Internal Medicine, Hebei Medical University)

【Abstract】The liver is an important organ in the lipid metabolism, excessive lipid accumulation in the liver induces the production of reactive oxygen species, leading to endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and lipid toxicity, which is closely related to non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). NAFLD is not only associated with liver disease and death, but also closely related to type 2 diabetes, atherosclerotic cardiocerebral vascular disease and extrahepatic malignant tumor. Recent studies have found that osteoporosis, bone density has certain correlation with NAFLD; some factors of bone metabolism are abnormal in different stages of NAFLD. In this paper, we will review the relationship between these factors(osteopontin, osteoprotegerin and bone morphogenetic protein, bone sclerosis and periosteal protein protein) and NAFLD.

【Key words】factors related to bone metabolism; nonalcoholic fatty liver disease; osteopontin; bone morphogenetic protein; osteoprotegerin; bone sclerosis; periostin protein

肝脏是体内生物转化作用的主要器官，在脂质的消化、吸收、分解、合成及运输等代谢过程中发挥重要作用。肝中过量的脂质堆积诱导细胞内大量活性氧生成，引起肝细胞内质网应激、线粒体功能紊乱及脂毒性，其与胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和非酒精性脂肪肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）的发生密切相关。NAFLD 是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征，其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝（nonalcoholic simple fatty liver，NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）、肝硬化及肝细胞肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）。目前 NAFLD 的发病机制尚未明确，主要假说包括脂肪组织分泌细胞因子异常引起的氧化应激、铁过载或脂质过氧化，以及肠道菌群与其他遗传和表观遗传因素的相互作用。近年来，人们将 NAFLD 与骨密度减低及骨质疏松联系一起，骨代谢相关因子与 NAFLD 之间的关系越来越受到人们的关注，本文主要就骨桥蛋白、骨保护素、骨形成蛋白、骨硬化蛋白及骨膜蛋白与 NAFLD 之间的关系进行综述。

1 NAFLD 与骨桥蛋白

1.1 骨桥蛋白概述

骨桥蛋白（osteopontin，OPN）在 1979 年作为变性细胞系分泌的磷蛋白第一次被描述，在 1983 年被 Herring 从骨基质中分离出而得名。OPN 在多种细胞中表达，包括免疫细胞（活化的 Th1 细胞和巨噬细胞）、破骨细胞、内皮细胞、上皮细胞

作者介绍：陈新卫，Email：Chenxinwei07@163.com，
研究方向：内分泌与代谢病。
通信作者：任路平，Email：renluping1122@163.com。
基金项目：国家自然科学基金青年基金资助项目（编号：81200639）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170622.1114.002.html（2017-06-22）

等[1]，作为促炎因子及整合素结合蛋白参与多种炎症反应并在组织损伤修复中发挥重要作用。在正常肝脏组织中，OPN 表达很少；在病理过程中，OPN 主要表达在活化的库普弗细胞、肝巨噬细胞及星形细胞。关于 OPN 与 NAFLD 之间关联的研究动物实验及人类实验均有涉及，动物实验更为普遍。

1.2 骨桥蛋白与 NAFLD 的相关研究

Bertola 等[2]通过对病态肥胖患者及小鼠模型研究发现，循环骨桥蛋白升高与肝脏脂肪变性无关，皮下脂肪组织分泌骨桥蛋白与巨噬细胞累积直接相关，而肝源性骨桥蛋白及其受体 CD44 表达与胰岛素抵抗及脂肪变性相关，这进一步证实了 OPN 及其受体在肝脏损伤中的作用。Kiefer 等[3]应用小鼠模型发现 OPN 基因敲除可以通过下调肝源性甘油三酯表达阻止（至少是部分阻止）肥胖诱导的肝脏脂肪变性，而且 OPN缺乏可以抑制肥胖诱导的肝脏炎症反应及巨噬细胞聚集。与之前的研究结果相同，Lancha 等[4]也同样证明了 OPN 在肝脏炎症反应、氧化应激及脂肪变性方面所发挥的作用。

NAFLD 发病机制涉及肝脏炎症反应、脂毒性、胰岛素抵抗及氧化应激等方面，近些年的研究表明 NASH 相关的肝硬化与 Hedgehog 通路激活相关。Syn 等[5]发现 Hedgehog 通路激活诱导 OPN 表达进而促进肝脏促纤维化反应，OPN 抑制剂可能对 NASH 治疗有益。Kwon 等[6]进一步证明了 OPN 介导 Hedgehog 通路引起肝脏炎症反应促进 NAFLD 的进展。

与动物实验相比，人类 OPN 与 NAFLD 研究相对比较缺乏。Bertola 等[2]的研究初步发现了肥胖患者肝源性 OPN 及 CD44 与肝脏脂肪变性阶段、谷氨酰氨基转移酶及肝源性胰岛素抵抗之间的关系。Yilmaz 等[7]对 179 名 NAFLD 患者及 123 名对照者进行研究发现血清 OPN 水平在 NAFLD 表达明显升高，并且可以作为肝脏炎症反应一个明显的独立标志物发挥作用。

2 NAFLD 与骨保护素

2.1 骨保护素概述

骨保护素（osteoprotegerin，OPG）作为肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor，TNFR）超家族的一员，1997 年由 Simonet 等在胎儿小鼠肠源性 DNA 测序中发现。骨保护素由 401 种氨基酸编码形成，是一种可溶性糖蛋白，主要由成骨细胞及脂肪细胞分泌，具有抑制破骨细胞激活及骨质重吸收的作用[8]。

2.2 骨保护素与 NAFLD 的相关研究

研究人员发现，在 NFALD 患者中，血清 OPG 表达水平降低与 NASH 进展具有一定的相关性[9]，OPN 的抗炎作用、抗凋亡作用可能是其对肝脏保护作用的潜在基础[10]。Yilmaz 等[11]分别测定了 136 份血清样本（60 份来自活检证实为 NAFLD 患者，76 份来自丙氨酸氨基转移酶及超声学证实均正常的对照组）中的 17 种 NAFLD 生物学标志物，发现 OPG、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）-21、M30 组合对 NAFLD诊断的敏感性为 92.5%，特异性为 84.1%。与之相似，Yang 等[12]对 2006 到 2013 年在北京 302 医院活检证实为 NAFLD 的 179 患者测定血清细胞角蛋白-18 M30 片段（cytokeratin-18 M30 fragment，CK-18-M30）、FGF-21、白介素-1 受体拮抗剂（interleukin 1 receptor antagonist，IL-1Ra）、色素上皮细胞衍生因子（pigment epithelium-derived factor，PEDF）及 OPG 表达水平，发现 5 种生物标志物组合对 NAFLD 诊断的阳性预测值为 85%、阴性预测值为 76%。

3 NAFLD 与骨形成蛋白

3.1 骨形成蛋白概述

骨形成蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）属于转化生长因子-β 蛋白超家族成员，最早作为成骨因子被发现，具有促进骨形成及成骨分化的作用。在人类，根据 BMP 基因同源性、蛋白质结构及功能将 BMP 进一步分为至少 4 个亚族：BMP2/4、BMP5/6/7/8a/8b、BMP9/10 以及 BMP12/13/14[13]。

3.2 骨形成蛋白与 NAFLD 的相关研究

如前所述，NAFLD 发病涉及铁过载，其机制是调节铁的铁调素表达紊乱，进而抑制肠上皮细胞、巨噬细胞转铁蛋白对铁的吸收。而关于 NAFLD 患者铁过载的机制却相互矛盾：有研究表明 NASH 患者铁调素表达增加伴随炎症和肝内铁沉积；同时也有研究发现 NAFLD 患者铁调素表达降低而铁吸收增加。Hasebe 等[14]通过对高脂饮食诱导的 NAFL 小鼠进行 RNA 测序发现 BMP-SMAD 通路参与调节铁调素表达，而骨形成蛋白结合血管内皮调节因子是 NAFL 铁过载的关键因子，它通过旁分泌途径抑制铁调素表达。

BMP 家族成员众多，但是关于 BMP 与 NAFLD 相关研究尚未成熟。Arndt 等[15]发现 BMP6 仅在 NAFLD 表达上调，而在肝脏损伤小鼠模型及其他人类病变肝脏无相关表现。在 NAFLD 中，BMP6 表达上调仅仅与肝脏脂肪变性相关，与肝脏炎症反应及肝细胞损伤无关。试管试验中，原始人类肝细胞脂质累积可以引起 BMP6 表达上调。重组 BMP6 不仅可以抑制肝星形细胞（hepatic stellate cell，HSC）激活，而且可以抑制活化 HSC 炎症反应及促纤维化基因表达[15]。然而 BMP6 仅仅在 NAFLD 表达上调在其他慢性肝脏疾病不具有相应改变的机制仍需要大量研究来证实，以及其他 BMP 家族成员在 NAFLD 中具有何种意义也是未来研究需要关注的方向。

4 NAFLD 与骨硬化蛋白

4.1 骨硬化蛋白概述

骨硬化蛋白（sclerostin，SCL）是由 SOST 基因编码、由破骨细胞分泌的一种“半胱氨酸结”结构的分泌型糖蛋白，在研究硬化性狭窄症（sclerosteosis）和 Van Buchem 病时被发现[16]。研究发现，SCL 是 Wnt 途径的分泌型拮抗剂，通过竞争性结合 LRP-5 对骨质发挥调节作用。

4.2 骨硬化蛋白与 NAFLD 的相关研究

Polyzos 等[17]对 27 名肝脏活检证实的 NAFLD 患者（13名为 NAFL，14 名为 NASH）及 20 名性别、年龄、体质量指数及腰围相匹配的对照组进行研究，发现从对照组到 NAFL 再到 NASH 血清 SCL 水平呈明显下降趋势（$P<0.009$）。两两比较之后，对照组 SCL 水平明显高于 NASH 组（$P=0.012$），而对照组与 NAFL 组（$P=0.091$）之间及 NAFL 组与 NASH 组（$P=1.000$）之间则无统计学差异。出现这种差异的原因可能与胰岛素有关：专一性表达 SCL 的破骨细胞同样也表达胰岛素样

生长因子(insulin-like growth factor,IGF)-1 受体，而且破骨细胞源性 IGF-1 被认为可以抑制 SCL 产物[18]。因此可以推测，NAFLD 表达增加的胰岛素模仿 IGF-1 的作用结合破骨细胞 IGF-1 受体从而抑制 SCL 表达。

5 NAFLD 与骨膜蛋白

5.1 骨膜蛋白概述

骨膜蛋白又称骨特异性因子(osteoblast specific factor,OSF)-2，由 POSTN 基因编码，最早作为一种分泌型细胞黏附蛋白而发现，现在被认为是一种新型的基质细胞蛋白。它是成骨细胞及其前体细胞的黏附分子，在成骨细胞的募集、附着和播散过程中发挥作用。

5.2 骨膜蛋白与 NAFLD 的相关研究

动物实验表明，在缺乏蛋氨酸胆碱饮食喂养所致的小鼠 NASH 模型中，OSF 表达水平较对照组明显上调，而 OSF 缺失小鼠肝脏脂肪变性水平、炎症反应及纤维化程度均低于对照组[19]。另一动物实验还发现 OSF 可以通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体、激活 JNK 通路促进肝脏甘油三酯累积、肝脏脂肪变性[20]。Huang 等[21]发现小鼠肝源性 OSF 表达在急慢性肝脏纤维化情况下均明显升高，然而在四氯化碳治疗后 OSF 缺失小鼠显示出比野生型小鼠更低的肝脏炎症反应、纤维化水平；与健康对照组相比，肝炎患者血清 OSF 水平更高。Zhu 等[22]的病例对照研究发现 NAFLD 组血清 OSF 水平[1 914.16(1 323.59~2 654.88) ng/mL，P=0.000]明显高于对照组[1 244.94(837.87~2 028.55) ng/mL]，而且在将 172 名参与者根据 OSF 水平分为 3 组后，在 3 组中 NAFLD 发生率随着 OSF 含量增长而增加；此外还表明 OSF 与 NAFLD 发生呈正相关。

NAFLD作为我国最常见的慢性肝脏疾病，除引起肝脏病变及死亡外，还与 2 型糖尿病、动脉硬化性心脑肾血管疾病及肝外恶性肿瘤密切相关。骨代谢与 NAFLD 之间联系复杂，作用机制相互影响。随着研究深入，骨代谢相关因子与 NAFLD 之间的关系越来越趋于明确，然而其确切机制仍需要进一步研究。我们期待骨代谢相关因子可以为诊断及治疗 NAFLD 提供切实有效的途径。

参 考 文 献

[1] Cao DX,Li ZJ,Jiang XO,et al. Osteopontin as potential biomarker and therapeutic target in gastric and liver cancers[J]. World J Gastroenterol,2012,18(30):3923-3930.

[2] Bertola A,Deveaux V,Bonnafous S,et al. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity[J]. Diabetes,2009,58(1):125-133.

[3] Kiefer FW,Neschen S,Pfau B,et al. Osteopontin deficiency protects against obesity-induced hepatic steatosis and attenuates glucose production in mice[J]. Diabetologia,2011,54(8):2132-2142.

[4] Lancha A,Rodriguez A,Catalan V,et al. Osteopontin deletion prevents the development of obesity and hepatic steatosis via impaired adipose tissue matrix remodeling and reduced inflammation and fibrosis in adipose tissue and liver in mice[J]. PLoS One,2014,9(5):e98398.

[5] Syn WK,Choi SS,Liaskou E,et al. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology,2011,53(1):106-115.

[6] Kwon H,Song K,Han C,et al. Inhibition of hedgehog signaling ameliorates hepatic inflammation in mice with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology,2016,63(4):1155-1169.

[7] Yilmaz Y,Ozturk O,Alahdab YO,et al. Serum osteopontin levels as a predictor of portal inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis,2013,45(1):58-62.

[8] Musso G,Paschetta E,Gambino R,et al. Interactions among bone,liver,and adipose tissue predisposing to diabesity and fatty liver[J]. Trends Mol Med,2013,19(9):522-535.

[9] Yilmaz Y,Yonal O,Kurt R,et al. Serum levels of osteoprotegerin in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Scand J Clin Lab Invest,2010,70(8):541-546.

[10] Reid P,Holen I. Pathophysiological roles of osteoprotegerin (OPG)[J]. Eur J Cell Biol,2009,88(1):1-17.

[11] Yilmaz Y,Eren F. Identification of a support vector machine-based biomarker panel with high sensitivity and specificity for nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Chim Acta,2012,414:154-157.

[12] Yang M,Xu D,Liu Y,et al. Combined serum biomarkers in non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. PLoS One,2015,10(6):e131664.

[13] Bragdon B,Moseychuk O,Saldanha S,et al. Bone morphogenetic proteins:a critical review[J]. Cell Signal,2011,23(4):609-620.

[14] Hasebe T,Tanaka H,Sawada K,et al. Bone morphogenetic protein-binding endothelial regulator of liver sinusoidal endothelial cells induces iron overload in a fatty liver mouse model[J]. J Gastroenterol,2017,52(3):341-351.

[15] Arndt S,Wacker E,Dorn C,et al. Enhanced expression of BMP6 inhibits hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut,2015,64(6):973-981.

[16] Weivoda MM,Oursler MJ. Developments in sclerostin biology:regulation of gene expression,mechanisms of action,and physiological functions[J]. Curr Osteoporos Rep,2014,12(1):107-114.

[17] Polyzos SA,Anastasilakis AD,Kountouras J,et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Bone Miner Metab,2016,34(4):447-456.

[18] Lau KH,Baylink DJ,Zhou XD,et al. Osteocyte-derived insulin-like growth factor I is essential for determining bone mechanosensitivity [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2013,305(2):E271-281.

[19] Li Y,Wu S,Xiong S,et al. Deficiency of periostin protects mice against methionine-choline-deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol,2015,62(2):495-497.

[20] Lu Y,Liu X,Jiao Y,et al. Periostin promotes liver steatosis and hypertriglyceridemia through downregulation of PPARalpha[J]. J Clin Invest,2014,124(8):3501-3513.

[21] Huang Y,Liu W,Xiao H,et al. Matricellular protein periostin contributes to hepatic inflammation and fibrosis[J]. Am J Pathol,2015,185(3):786-797.

[22] Zhu JZ,Zhu HT,Dai YN,et al. Serum periostin is a potential biomarker for non-alcoholic fatty liver disease:a case-control study[J]. Endocrine,2016,51(1):91-100.

（责任编辑：张辉洁）