

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 18 日 第 25 卷 第 35 期 (Volume 25 Number 35)



35 / 2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 3089 警惕深在性囊性胃炎可能是高分化腺癌

夏靖媛, 纪小龙

- 3094 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

- 3104 直肠癌MRI研究进展

蔡嵘, 任刚

- 3109 关于低位直肠手术的几点思考

丁永斌, 王鹏

- 3115 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义

龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进

基础研究

- 3123 金荞麦提取物主要活性成份在溃疡性结肠炎模型小鼠体内的组织分布

葛飞, 祁明明, 刘丽娜, 严磊, 康安, 朱时林, 季瑜, 田祖成, 代海峰, 葛乃建

临床研究

- 3133 *ENOSF1*基因多态性预测结直肠癌患者卡培他滨治疗安全性

王鑫, 谢甲贝, 吴刚, 李修岭, 韩双印

文献综述

- 3141 mTOR信号通路与肝星状细胞功能的关系

彭敏, 阳学风

3149 困难胆管插管的处理进展

吴东霞, 陈亚东, 刘鹏

临床实践

3155 自动曝光技术结合迭代法重建技术对肝脏CT辐射剂量的影响

沈仁福, 严忠浩, 王瑾

3161 四种常见肿瘤标记物联合检测在肝胆系统良恶性疾病中的临床价值

周常富, 纪金星

病例报告

3167 食管静脉曲张破裂出血患者合并类白血病反应1例

陈炳芳, 张银, 孙静, 沈婷, 王莉, 陈建平

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3103 《世界华人消化杂志》栏目设置
3114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3122 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3132 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3140 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3148 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3160 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3166 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. 主要从事中医药防治脾胃病的微生态学机理及制剂研究. 现任湖南省微生物学会常务理事, 湖南省重点学科“方剂学”学术带头人, 湖南省高层次卫生人才“225”工程学科带头人, 湖南省高校学科带头人. 主持科研项目20项, 获省部级科技成果奖4项、国家发明专利10项, 主编专著3部, 发表学术论文290多篇, 其中SCI 收录6篇, CSCD收录150余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 35 December 18, 2017

EDITORIAL

- 3089 Well-differentiated adenocarcinoma may be misdiagnosed as gastritis cystica profunda

Xia JY, Ji XL

- 3094 Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

Ye JZ, Zhong BH

- 3104 Magnetic resonance imaging of rectal cancer

Cai R, Ren G

- 3109 Ponderings on low rectal surgery

Ding YB, Wang P

- 3115 Immunoprotective effect of traditional Chinese medicine on intestinal mucosa

Long CX, Guo YF, Liu YW, Peng XX, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 3123 Tissue distribution of main active components of *Fagopyrum cymosum* extracts in mice with ulcerative colitis

Ge F, Qi MM, Liu LN, Yan J, Kang A, Zhu SL, Ji Y, Tian ZC, Dai HF, Ge NJ

CLINICAL RESEARCH

- 3133 Single nucleotide polymorphisms of *ENOSF1* are predictors of therapeutic safety of capecitabine in colorectal cancer

Wang X, Xie JB, Wu G, Li XL, Han SY

REVIEW

- 3141 Relationship between mTOR signaling pathway and hepatic stellate cells function

Peng M, Yang XF

- 3149 Advances in management of difficult biliary access

Wu DX, Chen YD, Liu P

CLINICAL PRACTICE

- 3155 Effect of automatic exposure technique combined with iterative reconstruction on radiation dose of liver
computed tomography

Shen RF, Yan ZH, Wang J

- 3161 Clinical value of combined detection of four common tumor markers in benign and malignant hepatobiliary
system diseases

Zhou CF, Ji JX

CASE REPORT

- 3167 Esophagogastric variceal bleeding with leukemoid reaction: A case report

Chen BF, Zhang Y, Sun J, Shen T, Wang L, Chen JP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 35 December 18, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 18, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,

Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

非酒精性脂肪肝的研究历程与展望

叶俊钊, 钟碧慧

叶俊钊, 钟碧慧, 中山大学附属第一医院消化科 广东省广州市 510080

钟碧慧, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81170392, 81670518; 广州市产学研协同创新重大专项, No. 201604020155; 广东省科技计划项目, Nos. 2013B021800290, 2014A020212118, 2017A020215015.

作者贡献分布: 本文由叶俊钊完成; 钟碧慧审校.

通讯作者: 钟碧慧, 教授, 博士生导师, 510080, 广东省广州市越秀区中山二路58号, 中山大学附属第一医院消化科. sophiazhong@hotmail.com
电话: 020-87755766

收稿日期: 2017-09-15

修回日期: 2017-11-05

接受日期: 2017-11-10

在线出版日期: 2017-12-18

Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease

Jun-Zhao Ye, Bi-Hui Zhong

Jun-Zhao Ye, Bi-Hui Zhong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170392 and No. 81670518; Guangzhou Science and Technology Program for Fundamental Research, No. 201604020155; Science and Technology Program of Guangdong Province, No. 2013B021800290, No. 2014A020212118 and No.2017A020215015.

Correspondence to: Bi-Hui Zhong, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, 58 Zhongshan Er Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. sophiazhong@hotmail.com

Received: 2017-09-15

Revised: 2017-11-05

Accepted: 2017-11-10

Published online: 2017-12-18

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the leading cause of chronic liver disease all over the world, which places a crushing burden on public health. During the past three decades, steady progress has been made in the evolving concepts of NAFLD, novel diagnostic methods to stage liver steatosis and fibrosis progression, and new pharmacological approaches for disease treatment, which have contributed to a revolutionary success. However, effective preventive and therapeutic strategies are still urgently needed. A better understanding of the research history of NAFLD will be helpful for its scientific prevention and treatment. In this review, we will discuss the progress in the understanding of the epidemiology, diagnosis, treatment, and pathogenesis of NAFLD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Liver disease; Research history

Ye JZ, Zhong BH. Landmarks in research of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(35): 3094-3103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3094.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3094>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为当今全球第一大肝脏疾病, 其疾病特点带了沉重的负担, 实现有效防治刻不容缓. 虽然对其诊治和机理的研究已进行了30多年, 在多个层面取得了革命性的进展, 但有效的药物和治愈方法仍然处在探索阶段. 科学防治NAFLD有赖于对疾病研究史有更深入的了解. 本文以NAFLD研究的发展

简史为线索, 全面回顾了NAFLD领域流行病学、诊断与评估、治疗及发病机制关键研究的相关背景、成果和意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肝病; 研究历程

核心提要: 回顾非酒精性脂肪性肝病的研究历史, 其广泛流行严重威胁全球健康, 相应的评估手段不断取得突破, 在脂肪变和纤维化的诊断媲美组织病理检查。治疗上仍以生活方式调整为基础的综合干预为主, 新药研究的结果充满前景。而基础研究的系列发现促进了对疾病发生发展的认识, 但尚待进一步深入研究。

叶俊钊, 钟碧慧. 非酒精性脂肪肝的研究历程与展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(35): 3094-3103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i35/3094.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i35.3094>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由糖脂代谢紊乱诱发的以肝细胞脂质沉积为特征的肝脏疾病, 疾病谱包括单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH相关肝硬化及肝细胞癌^[1]。NAFLD从正式提出到发展至当今肝病最活跃的研究领域不足四十年, 而对其研究已经历了从无到有、从发现病理改变到精准评估、从认识疾病表现深入到分子机制研究的飞速发展历程。本文就NAFLD领域里程碑式的科研成果进行系统回顾, 旨在全方位展示这一重大研究领域取得的进展与突破, 并展望未来有望应用于NAFLD的新技术及新策略。

1 历史溯源

肝脏脂肪变作为病理学改变最早源于1842年英国解剖学家William Bowman通过显微镜下观察人肝脏标本后在*Lancet*杂志^[2]发表的题为“The minute anatomy of fatty degeneration of the live”的报告。随后长达百年, 人们普遍认为长期大量饮酒是引起脂肪肝的主要原因, 但是学者们在总结酒精性脂肪肝患者发生肝硬化的临床特点时不仅发现营养不良、肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗和糖尿病是引起肝脏脂肪沉积及肝硬化的独立危险因素, 而且在肥胖和患有糖尿病的无饮酒史人群中也有相当比例发生肝脏脂肪沉积^[3-5], 这些研究为揭示同样肝脏脂肪变表现下隐藏了病因迥异的

独立疾病奠定了基础。最终, 1980年梅奥诊所的研究者Ludwig首次提出“非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)”^[6]和1986年Schaffner提出了“非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)”的概念^[7], 正式确立NAFLD作为一类疾病。然而, 在疾病概念提出的最初十余年里, 有关NASH/NAFLD的研究多为流行调查, 重点关注在NAFLD对肝移植供体移植后肝存活的影响^[8], 直到Day等在1998年美国国立卫生院会议上^[9]总结NAFLD流行病研究并首次指出NASH能增加纤维化和肝硬化的发生风险, 从此确立了NAFLD在肝脏疾病中的重要地位, 掀起了学术界研究NAFLD的热潮。紧接着美国胃肠病学会也于2002年发布第一个NAFLD诊治指南^[10], 随后全球多个地区包括中国(2006年, 2010年)、日本(2015年)、亚太地区(2007年, 2017)、欧洲(2010年, 2016)、美国(2012年, 2017年)、世界胃肠病学会(2014年)等也不断发布和更新专门的指南, 极大地推动了NAFLD诊治规范化。

2 流行病学研究历程—全球健康的严峻挑战

在过去20多年中, NAFLD在全球的患病率和发病率不断上升。目前各国有关NAFLD患病率的报道超过700个, 据荟萃分析^[11]估计, NAFLD在全世界的患病率为25.24%, 其中中东及南美地区患病率最高(30.45%-31.79%), 非洲最低(13.48%), 亚洲27.37%。我国近十年其患病率大幅增长, 我们^[12]及国内其他区^[13]开展的流行病学调查显示NAFLD患病率高达26%-45%, 已经取代慢性病毒性肝病跃居我国慢性肝病之首。但有关NAFLD发病率的流行病学资料为数不多, 仅有的报道^[14]显示, NAFLD在国外发病率为30/10万-1000/10万, 而我国年发病率约2000/10万。尽管发病率相关研究仅在少数地区开展, 样本量不一并且随访时间较短, 但是已有的数据均显示每年NAFLD患者以惊人的速度在增加, 加上已有的庞大患者群, 表明NAFLD的蔓延已经不容忽视。而危险因素的调查^[1,11-14]发现, 年龄、男性、体质量增加、高血压、血脂紊乱、高尿酸血症、血红蛋白水平、胰岛素抵抗、血小板计数能够增加NAFLD发病的风险, 其中以肥胖等代谢综合征组分与NAFLD发生互为因果的关系得到明确, 越来越多学者把NAFLD归为代谢综合征的肝脏表现和代谢综合征重要的预警信号, 对人群进行NAFLD筛查具有重要价值。

NAFLD的高度流行促使了对其危害和自然史的深入研究。由于早期研究纳入对象的局限(包括疾病诊断无病理确诊、纳入患者中NAFLD疾病谱成分比例不一、样本量小等)和随访时间偏短, 对NAFLD是否

为良性病变颇有争议^[15,16]。近几年,以PRELHIN研究等为代表的数项调查通过纳入肝活检病理的人群和超10年的随访数据^[17-20],强有力地证实了NAFLD的全因死亡风险较普通人群显著增加29%-100%,前三位死亡原因心脑血管疾病(15.5%-46%)、肝外恶性肿瘤(8.1%-36.4%)、肝相关疾病(2.8%-36.5%)的死亡风险也显著增加。而其中NAFL患者死亡风险与对照组并无差异,真正增加死亡风险的是NASH,并指出肝纤维化程度是预测NAFLD不良预后的最重要危险因素^[21,22]。以肝硬化的发生和纤维化的进展作为结局观察^[23],同样发现NAFL与NASH转归截然不同。NAFL进展缓慢,随访10-20年患者肝硬化发生率仅0.6%-3%,而NASH患者10-15年内肝硬化发生率高达15%-25%且为NAFL发生肝硬化的必经阶段,其中年龄>50岁、肥胖(特别是内脏性肥胖)、高血压、2型糖尿病、胰岛素抵抗等指标是NASH和进展性肝纤维化的危险因素。除了研究NAFLD直接导致的不良结局,更有大量研究^[24]开始关注NAFLD早期对全身各系统造成的影响。目前已报道,多种疾病与NAFLD存在发病关联,包括胆石病、幽门螺杆菌感染、慢性肾脏病、多囊卵巢综合征、肌肉减少症、中枢性睡眠呼吸暂停、甲状腺功能低下、结肠息肉、骨质疏松等都被认为是其潜在的肝外并发症,这些发现把NAFLD的危害从代谢综合征扩展到全身多系统多疾病。

NAFLD流行情况的调查和自然史研究经过数十年的发展,使得对危害的认识不断加深,其不仅成为了全球第一大慢性肝病且发病人数仍在持续增长,而且与肥胖、糖脂代谢紊乱等多种危险因素交织共同增加包括肝硬化、2型糖尿病、心脑血管疾病及恶性肿瘤等多种重大疾病的发生风险,并可导致涉及全身各系统的多个肝外并发症。NAFLD造成的疾病负担已成为世界性难题^[22]。

3 评估手段的研究历程—迈向精准评估的时代

3.1 组织病理学 肝组织活检病理一直是NAFLD诊断的金标准。迄今为止,欧美多个学者和病理协作组先后推出了4个NAFLD病理评分标准,对于推动疾病认识和诊治规范化意义深远。1999年Brunt等^[25]首次以肝脏脂肪变的比例、炎症细胞浸润、肝细胞变性、纤维化分布对成人NASH肝活检标本病理进行分级,开创了半定量评价NAFLD病理的先河,后人亦因此将其命名为Brunt评分系统致以崇高的敬意。Brunt评分系统明确了肝细胞脂肪变性、气球样变、炎症坏死和窦周纤维化是NAFLD病理光镜下需要重点评价的形态学特征,一直为以后的病理标准沿用。然而,Brunt标

准仅把NASH活动度分为轻中重三级,相对粗略的评价不能满足临床试验药效判断的需要。为此,2005年美国NASH临床研究网络病理协会^[26,27]提出NAFLD活动度评分(NAS),该评分从肝脂肪变、小叶炎症和肝细胞气球样变三个维度分别对每个维度下按程度赋分,将每个维度得分相加算出总得分,评估治疗后整体组织学的变化和疾病进展,而对于纤维化分期则在Brunt标准基础上将腺泡III区窦周纤维化的分级细分为3个程度。该标准一经提出就受到广泛认可,至今依然是大部分NAFLD临床试验的观察终点。但是NAS积分的变化并未直观反映不同病理特征间对预后影响的差异,不适合评价患者预后。2012年欧洲脂肪肝抑制进展病理协会^[28]提出脂肪变性、炎症、纤维化积分代替NAS积分,该算法根据各个组织特征与预后的关联性大小调整了相应的赋分上限,并改为分别对肝脏脂肪变、活动度和肝纤维化进行评分,特别体现出了病理特征与临床预后紧密结合的理念。此外,根据既往研究指出,儿童NAFLD相比于成人肝细胞气球样变和Mallory小体更少见,汇管区慢性炎症比较明显,美国克利夫兰医院研究团队也在2012年^[29]提出了适用于儿童的NAFLD病理评分,对于儿童NASH的诊断和鉴别诊断提供了更好的参考。NAFLD组织学评分不断向着清晰化和个体化应用方向发展,各有其适用范围和优缺点,形成了全面而详细的组织学诊断模式,为临床诊治提供了重要的支持。但是,有关NAFLD中可见的其他组织学特征,如胆管损伤、界面炎、铁颗粒沉积、Mallory小体等在NAFLD中的评价意义仍有待探讨。期待未来的研究在大数据基础上纳入更多有价值的变量,建立出准确预测疾病自然转归与疗效评估的积分模型。

3.2 实验室检查 组织活检的有创性和取样局限限制了其临床应用,为了能准确无创评估NAFLD组织学特征,有关实验室检查评估肝脏脂肪变、炎症、及纤维化这些重要的组织学特征的研究方兴未艾^[1,28,29]。在预测肝脏脂肪变上,已经开发了多个基于常规指标建立的量化诊断模型^[1,29-32],分别包括SteatoTest、脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)、NAFLD肝脏脂肪评分、脂质累计量、肝脂肪变指数、基于中国人群的ZJU指数等,这些指标用于诊断脂肪肝的敏感度约80%,特异性约70%,其中SteatoTest[由 $\alpha 2$ -巨球蛋白、触珠蛋白、载脂蛋白A1、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, γ -GT)、总胆红素、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、体质量指数(body mass index, BMI)、总胆固醇、甘油三酯(triglyceride, TG)、葡萄糖、年龄、性别建立]和FLI(由BMI、腰围、TG和 γ -GT)这两个模型得

到了大样本人群研究的验证, 是较为公认的NAFLD简易筛查工具, 但对于预测肝脏脂肪的确切含量价值十分有限。

在肝脏炎症评估方面, 临床上一直沿用传统的肝酶学指标如谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALT、 γ -GT判断肝细胞损伤和排除NASH^[33]。2006年有研究^[34]率先提出肝细胞凋亡标记物角蛋白18(cytokeratin18, CK-18)片段可能是诊断NASH的新标志物, 酶联免疫法检测不同的CK-18片段(包括M30抗原和M65抗原)诊断NASH的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积在0.71-0.93, 但是多个研究所验证的敏感性(59%-78%)和特异性(68%-87%)差异较大^[35], 而且确切界值的建立存在大量争议, 因此未得到指南建议在临床常规应用^[1]。还有的研究者试图围绕肝脏局部或全身有炎症的NAFLD患者向血清分泌促炎因子水平升高, 运用脂联素、成纤维细胞生长因子21、Ferritin、C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1、IL-8、IL-18、sIL-2R等促炎标志物尝试鉴别NASH, 然而均处于初期阶段, 尚不能有效对NAFLD炎症进行准确评估^[29]。

在纤维化的诊断中, 除了已有的肝纤维化评价的血清学系统在NAFLD人群的验证(如AST与PLT比值指数、FIB-4指数、King's评分、Forns分数和单一肝纤维化血清学指标等), 也建立了专门针对NAFLD的简单无创的评分系统, 如NAFLD肝纤维化评分(由BMI、AST/ALT比值、糖尿病、血小板、白蛋白建立)、BARD评分(由BMI、血清AST/ALT比值、糖尿病建立)^[29]等。虽然这些系统可为初步快速排除显著肝纤维化及筛查出肝硬化的高危患者提供参考, 也对识别不良预后的高危患者具有一定价值, 但是不能精确判断肝纤维化的具体分期, 因而在临床应用受到很大局限。

回顾NAFLD实验室检测研究, 尽管新的生物标记和诊断模型陆续进入NAFLD的研究领域, 但是仍缺乏理想指标, 尚需继续探索准确性高、可重复性强的生物标记。

3.3 影像学检查 伴随NAFLD研究兴起, 影像学技术的应用也取得了巨大的突破, 新技术有望实现对NAFLD肝脏脂肪定量和纤维化的精准评估。普通超声是最早作为NAFLD影像学诊断的手段, 20世纪70年代欧美国国家逐渐开展此检查, 在早期NAFLD的流行病学研究中发挥重要贡献, 现今依然是肝脏脂肪变筛查的一线方法^[1], 但是其对早期纤维化及轻度脂肪变的检出不敏感^[1,36]。近二十年, 基于超声的剪切波组织弹性模量成像技术得到飞速发展, 有力地弥补了传统超声检

查的不足, 成为临床评估NAFLD的有力工具。第一代的瞬时弹性成像Fibroscan(2003年首次报道)诊断肝纤维化 \geq F2、 \geq F3、F4的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.84、0.93、0.95界, 对F3期以上肝纤维化的检出率可达75%-97%, 而且操作方便易行, 患者易于接受, 已获各大指南推荐作为NAFLD纤维化的一线筛查方法^[1,37-39], 但是对于BMI超过30的患者, 常规Fibroscan使用M型探头检测的失败率达25.5%, 尽管换用XL型探头可以增加成功率, 然而所得的界值较M型探头要低, 因此Fibroscan使用价值受限^[40,41]。基于瞬时弹性成像技术的受控衰减参数通过采集超声反向射频信号衰减对肝脂肪变进行半定量评估, 能为中重度脂肪变性程度提供一定参考, 研究显示其诊断脂肪变超过10%、33%和66%的AUC分别为0.77-0.79、0.70-0.84、0.73-0.84, 有望替代超声成为NAFLD的新筛查手段^[42-45]。在此基础上研发的第二代声辐射力脉冲(2005年首次报道)能在超声引导下成像^[39,46], 检测成功率更高, 采样范围更大, 而且进行二维成像, Meta分析证实以组织学评分作为参考标准其诊断F2期以上的AUC可达0.898。最新一代的实时剪切波弹性成像(2005年首次报道)^[39,46]在增大取样面积的同时, 还能形成实时二维弹性成像, 通过不同颜色标识感兴趣区域内弹性模量的分布情况, 对组织软硬程度迈向直观化, 尤其适用检测肝脏纤维化不均匀, 甚至有望克服肝活检的不足, 大幅提升诊断准确性, Meta分析^[46]显示SWE诊断NAFLD患者F2期以上纤维化的AUC达0.855, F4期的AUC为0.97, 且诊断准确性显著高于Fibroscan, 相信有望为NAFLD超声诊断带来新突破。

磁共振技术的发展则是NAFLD无创诊断发展史中最为重要的一环, 在脂肪变和纤维化评估中具有独特优势和领导地位^[47]。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是检测活体组织细胞代谢及生理生化改变的唯一方法, 而质子磁共振波谱(¹H MRS)利用过记录特定频率下脂质分子磁共振吸收强度(即吸收峰面积), 即可反映肝细胞中相应脂肪的浓度。自2007年首次证实¹H MRS脂肪分数与离体人肝组织生化试剂检测的TG水平显著相关, 大量临床研究均一致表明¹H MRS准确性与活检组织病理评分相当, 该技术已经成为无创诊断NAFLD肝脂肪含量的“金标准”^[47]。但是MRS测量不易成功、检测时间偏长且单次取样肝实质区域有限, 治疗前后的取样无法一致, 不利于治疗效果监测, 极大限制了在临床广泛应用。为了克服上述缺点, 不断有新磁共振后处理序列技术相继问世, 这些新方法在具备与MRS相当的准确性同时, 还具有多种独特优势, 如磁共振(DIXON/IDEAL水-脂分离技术)只

需患者在一次屏气中即可快速获得肝脏容积成像, 可以直观显示脂肪的肝内的分布, 并引入自校准发精确计算出脂肪所占分数, 为患者准确诊断NAFLD提供了更客观可靠的手段^[47]。此外, 新的磁共振技术在肝纤维化量化诊断上也展示出巨大潜力。磁共振弹性成像技术利用磁共振中附加机械波激发器检测剪切波引起肝组织的形变参数改变, 具备全肝脏扫描分析的能力, 突破了以往影像学检测及肝活检不可避免的取样局限, 已有小样本研究^[46]显示MRE诊断轻度肝纤维化(F1期)的准确性可达受试者工作曲线下面积0.82, 显著优于瞬时弹性成像技术。

建立高质量的影像学诊断评估标准可为开展评估治疗NAFLD的效果相关研究提供高质量的循证医学证据, 更将为如何应用相关技术为NAFLD患者制定实用而准确的随访方案奠定重要基础。目前以超声和磁共振两大领域的新技术已经成为NAFLD检查中的最重要组成, 然而迄今为止尚无一种影像学检查可检测肝脏的炎症和坏死, 期待随着新的功能成像(如磁共振成像弥散加权成像)、多模态技术和分子影像技术(如基于MicroRNA的探针靶向成像)不断涌现, 最终建立真正无创便捷的精准检测方法。

4 治疗的研究历程—渐露曙光

基于流行病学对NAFLD危险因素的认识, 通过干预生活方式减体质量治疗在20世纪90年代初被最早报道^[48]可以改善肝脏脂肪沉积。低热量饮食结合加强运动的生活方式调整以其有效、简便和无不良反应等优点成为NAFLD治疗的基石, 尤其在NAFLD超重人群中的证据最为充分。大量的临床研究^[49]和RCT研究明确了体质量下降程度与肝脏组织学获益呈正相关, 体质量下降3%-5%及以上可有效减轻脂肪变性, 但改善炎症则需要体质量下降7%-10%, 要获得纤维化的缓解则需要体质量下降12%及以上^[1], 并且减重后远期心血管疾病的发生也相应减少。具体的饮食运动治疗方案也得到更为深入的研究^[49], 如降低饮食中果糖和反式脂肪酸的摄入, 增加不饱和脂肪酸、膳食纤维素、蛋白质和维生素D摄取等均认为可能有助改善病情, 运动干预则以2007年美国运动医学会发布的减重方案成为标准, 即每周150 min以上的中等强度有氧运动, 随后的研究^[50]进一步比较不同运动方式的疗效, 发现有氧运动与无氧运动效果相当, 抗阻运动效果并不能取代有氧运动, 但是可以作为补充。

然而, 在临床实践中, 单纯依赖生活方式干预患者往往不能坚持导致治疗失败, 因而开发特效药一直成为研究的热点。自2003年后, 针对胰岛素抵抗、脂

代谢紊乱及细胞氧化应激损伤等发病机制开展了大量随机对照研究分别探讨二甲双胍、吡格列酮(胰岛素增敏剂)、降脂药(他汀类、贝特类和依折麦布)、抗氧化药物(熊去氧胆酸、维生素E)、甜菜碱、己酮可可碱(TNF- α 拮抗剂)、减肥药(1型大麻素受体抑制剂利莫那班、脂肪酶抑制剂奥利司他、脂肪酸促转运剂左旋肉碱)在NAFLD中的疗效^[51], 但是大多研究由于样本量少、随访时间短和未以肝脏组织学作为研究终点, 所得结论证据质量不足。其中2010年美国NAFLD临床研究协作组首次进行了在NAFLD领域的大样本、随机、双盲、对照、以组织学评价为终点的3期临床试验(PIVENS研究)^[52], 以证实维生素E和吡格列酮在NASH人群中的疗效, 结果显示维生素E组NAS评分改善明显优于安慰剂组(43% vs 19%), 但吡格列酮组(34%)与安慰剂组对比差异不显著。而吡格列酮和维生素E均改善组织学肝脂肪变及肝小叶炎症程度, 但对肝纤维化程度无效。尽管多个指南根据该研究推荐吡格列酮和维生素E可用于活检证实NASH的患者, 但是至今全球仍无药物管理机构批准药物用于治疗NAFLD。

传统药物治疗在NAFLD中效果十分有限, 开发新的靶向药物备受NAFLD领域研究者的瞩目和期待。2015年*Lancet*杂志^[53]发表了首个进入NAFLD 3期临床试验新药-胆汁酸通路激动剂奥贝胆酸治疗RCT研究结果(FLINT试验), 奥贝胆酸治疗后所有组织学指标包括肝脂肪变性、肝细胞气球样变、小叶炎症和纤维化均获得改善, 令人十分鼓舞, 但是瘙痒和低密度脂蛋白水平升高的副反应也引起担忧。其他新药^[54]包括胰高血糖素样肽-1受体激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体- α/γ 双受体激动剂、靶向线粒体的胰岛素敏化剂、靶向胆汁酸信号通路的激动剂(成纤维生长因子21、19类似物和依赖于钠离子的胆汁酸运输抑制剂Volixibat)、乙酰辅酶A羧化酶抑制剂、甲状腺素类似物、阻断细胞凋亡药物(半胱天冬酶抑制剂Emricasan、细胞凋亡信号调节激酶1抑制剂)、抑制炎症反应新药(趋化因子受体2和5抑制剂、半乳凝集素3抑制剂)、赖氨酰氧化酶样蛋白-2阻断剂、Rho激酶-2抑制剂等已经有小样本的研究甚至2期临床试验数据显示该药物可能有效作用胰岛素抵抗、脂质代谢、细胞凋亡、炎症反应和纤维化过程的多个信号通路, 有望成为新的治疗选择, 但仍需未来研究进一步明确疗效和安全性。

5 发病机理研究历程—任重道远

NAFLD的复杂的临床表型涉及遗传、营养代谢、免

疫炎症和细胞应激修复多个方面异常, 众多理论^[55]如二次打击学说、多次打击学说、游离脂肪酸二次异常转运假说、脂质异位沉积学说、内分泌失调、慢性炎症、肠道菌群失调的提出都只能反映疾病的冰山一角, 仍未建立统一完整的病因病机学说, 但是这些探索为揭开NAFLD的神秘面纱作出了重要贡献。

20世纪90年代初, 脂质合成的关键转录因子家族-固醇调节元件结合蛋白(Sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)的发现为NAFLD的脂质沉积在转录层面调控的机制研究奠定了基础^[56,57]。随后系列研究集中在营养代谢过程中关键转录因子, 特别是核受体家族甲状腺激素受体、视黄酸X受体、法尼酸X受体、过氧化物酶体增殖剂激活受体和肝X受体与SREBPs及肝脂质合成之间的动态调控网络, 导致营养失调和代谢疾病的关键调控点(如核受体的多种翻译后修饰、核受体的辅助结合因子)及重要信号途径得以明确。近年来, 尤其在NAFLD形成过程中参与代谢紊乱、炎症反应及纤维化进展的多条主要分子信号通路和相关调控机制相继取得了重大进展: (1)业已证实NAFLD患者胰岛素抵抗在分子层面为胰岛素受体后信号转导障碍^[58], 即胰岛素与其受体结合启动受体自身磷酸化激活, 并进一步层级传递激活磷脂酰肌醇3激酶、丝/苏氨酸及下游效应分子过程中的障碍。其中脂肪酸代谢的活性产物成分(如鞘脂类、二酰基甘油)激活的蛋白激酶C^[59,60]、炎症激活的C-Jun氨基末端激酶1(c-Jun N-terminal kinases, JNK1)均是通过负调控胰岛素分子通路的多个节点磷酸化参与胰岛素抵抗发生和肝脏脂质蓄积的关键环节^[58,61]; (2)损伤肝细胞并驱动NAFL向NASH发生的炎症通路相继发现^[62], 包括线粒体游离脂肪酸过载诱导活性氧产生所启动的凋亡通路, 病原相关分子模式/损伤相关模式分子(如脂多糖、胆固醇结晶等)激活的炎症小体NLRP3活化Capase-1的促炎通路、炎症因子激活核因子核因子- κ B和JNK1启动的凋亡通路; (3)启动NAFLD纤维化发生的关键环节-导致肝星形细胞激活的相关通路得到明确, 包括肝损伤诱导Shh配体表达下激活的Hedgehog通路^[63]、肝脏局部过度激活的肾素-血管紧张素II-醛固酮通路^[64]和转化生长因子- β 信号通路^[65]。目前有关上述分子通路的上游调控及下游效应分子的研究方兴未艾, 相信随着研究的深入, 鉴定出能介导特异调控这些通路的分子将为NAFLD的治疗提供更有针对性的新策略。

近10年间, 在细胞生物学取得长足进步的同时, 针对NAFLD在细胞器层面的发病机制的研究亦同样取得了突破。围绕疾病状态下线粒体能量代谢障碍、自噬清除缺陷、氧化应激、内质网应激和铁沉积如何

参与能量代谢紊乱和细胞损伤所进行的研究极大深入了对疾病发展机制的理解^[66]。此外, 细胞或组织间分泌的细胞因子如脂联素、瘦素、成纤维因子21、视黄醇结合蛋白4和胰腺衍生因子PANDER等^[55]也被陆续发现可以通过脂肪-肝脏-胰腺器官间对话参与NAFLD全身代谢紊乱的发生和发展。最近5年, 有关肝脏免疫与NAFLD的关系成为新的研究热点, 研究发现, Kuffer细胞及炎症因子IL-6、CXCL10参与NASH炎症形成, 而肝脏脂肪变的同时也削弱了NKT细胞^[67]、CD4阳性T淋巴细胞免疫监视功能进而参与NASH相关肝癌的发生^[68]。这些研究表明内分泌-免疫-细胞稳态调节网络失衡在NAFLD发病中扮演着重要角色^[41]。

近年来, 得益于高通量组学研究技术的进步, 对NAFLD中易感基因^[69,70]、非编码RNA、表观遗传修饰、肠道微生态及代谢产物变化的鉴定为其发生机制提供了全新的认识^[71-75]。自2010年NAFLD临床研究协作组^[69]进行首个人群基因序列宏基因组分析以来, PNPLA、TM6SF2、APOC3、KRT8等基因突变和多态性位点被证实是NAFLD遗传风险因素。组织芯片也发现miR-134等多个微小RNA水平与NAFLD相关。尽管NAFLD分子机制研究是当前重点热点, 相关机理研究也不断取得新的成果, 但是由于分子间作用的网络性, 使得这些分子在NAFLD中扮演的角色存在多样性, 不同研究的结果往往存在差异甚至相反, 使得基础研究成果迅速转化为新药应用仍然道路漫长的。

6 结论

经过30余年的努力, 我们对NAFLD的临床和基础研究不断深入, 更加充分认识到NAFLD的危害。病理评分标准的不断发展, 影像学的检查尤其在MRS、超声弹性成像领域更多新技术的应用, 为肝脏脂肪的定量和NAFLD相关纤维化的精确评估提供了新的强有力支持。治疗上确立了以膳食结构调整和改变生活方式为主的基础治疗, 尽管尚缺乏特效药物, 但是新药临床试验前景广阔。而在发病机制研究上, 从器官间到细胞间再到细胞器以及分子通路的多层面研究取得了相当的进展, 但是依然面临转化不足的困境。回顾前人的研究历程, 这些积累必将推动早日解决NAFLD这一世界性难题。

文章亮点

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)从发现至今不足四十年, 但是已经一跃成为我国乃至全球第一大肝脏疾病。现代医学对这个疾病的

认识经历了许多演变, 检测方法和机理假说层出不穷。

研发前沿

随着对NAFLD认识的深入, 大量新观点、新手段和新治疗不断提出, 是目前肝脏研究的热点, 这些进展发生的来龙去脉以及未来应用趋势对NAFLD未来的研究具有重要影响。

创新盘点

本文系统阐述了NAFLD流行情况以及自然转归的重大发现、精准检测手段的兴起、治疗研究的进展以及不同阶段的分子机制研究的热点。

应用要点

回顾研究历程更加了解过去认识的局限, 明确NAFLD危害的严重、不同病理评分标准的特点、新检测手段的优势、治疗的局限和机制研究的概况。

同行评价

本文全面综述了国内外NAFLD的研究历程及其发病机制和诊断、治疗的最新进展, 对NAFLD的临床和基础研究及诊断和治疗具有一定的指导作用和价值。

同行评议者

沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 孙维会, 主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 夏金荣, 副教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院消化内科

7 参考文献

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017 Jul 17. [Epub ahead of print] [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367]
- Bowman W. Observations on the minute anatomy of fatty degeneration of the liver. *The Lancet* 1842; 37: 560-561 [DOI: 10.1016/S0140-6736(02)99258-5]
- ZIEVE L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med* 1958; 48: 471-496 [PMID: 13521581]
- Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 235-238 [PMID: 3341254]
- Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol* 1938; 14: 347-364.9 [PMID: 19970395]
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438 [PMID: 7382552]
- Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; 8: 283-298 [PMID: 3086934]
- Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 105-113 [PMID: 11296690 DOI: 10.1055/s-2001-12933]
- Zhao GN, Zhang P, Gong J, Zhang XJ, Wang PX, Yin M, Jiang Z, Shen LJ, Ji YX, Tong J, Wang Y, Wei QF, Wang Y, Zhu XY, Zhang X, Fang J, Xie Q, She ZG, Wang Z, Huang Z, Li H. Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal degradation of Tlr4. *Nat Med* 2017; 23: 742-752 [PMID: 28481357 DOI: 10.1038/nm.4334]
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702-1704 [PMID: 12404244]
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]
- Liao XH, Cao X, Liu J, Xie XH, Sun YH, Zhong BH. Prevalence and features of fatty liver detected by physical examination in Guangzhou. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5334-5339 [PMID: 23983438 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5334]
- Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 42-51 [PMID: 24219010 DOI: 10.1111/jgh.12428]
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121 [PMID: 16012941]
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 [PMID: 17006923 DOI: 10.1002/hep.21327]
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554 [PMID: 25125077 DOI: 10.1002/hep.27368]
- Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.e10 [PMID: 25935633 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043]
- Feldstein AE, Charatcharoenwittaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-1544 [PMID: 19625277 DOI: 10.1136/gut.2008.171280]
- Allen AM, Terry TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Incidence and Impact on Metabolic Burden and Death: a 20 Year-Community Study. *Hepatology* 2017 Sep 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28941364 DOI: 10.1002/hep.29546]

- 21 Brunt EM, Kleiner DE. Challenges in the hepatic histopathology in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 1539-1540 [PMID: 28159834 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313379]
- 22 Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology* 2016; 150: 1778-1785 [PMID: 26980624 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.005]
- 23 Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease: Fibrosis portends a worse prognosis. *Hepatology* 2015; 61: 1462-1464 [PMID: 25564771 DOI: 10.1002/hep.27680]
- 24 Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138-1153 [PMID: 28314735 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884]
- 25 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474 [PMID: 10484010 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x]
- 26 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701]
- 27 Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751-1759 [PMID: 22707395 DOI: 10.1002/hep.25889]
- 28 Alkhouli N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, Nobili V. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1312-1318 [PMID: 22871498 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.027]
- 29 Shen J, Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chan HY, Chim AM, Yeung DK, Chan FK, Woo J, Yu J, Chu WC, Wong VW. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol* 2012; 56: 1363-1370 [PMID: 22314419 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.025]
- 30 Ratziu V, Giral P, Munteanu M, Messous D, Mercadier A, Bernard M, Morra R, Imbert-Bismut F, Bruckert E, Poynard T. Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 207-218 [PMID: 17229244 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03182.x]
- 31 Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1811-1822.e4 [PMID: 27003601 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.008]
- 32 Ji BL, Li R, Zhang SH, Gong LL, Wang ZH, Ren W, Li QF. The lipid accumulation product is highly related to serum alanine aminotransferase level in male adults. *Nutr Res* 2012; 32: 581-587 [PMID: 22935341 DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.019]
- 33 Prati D, Colli A, Conte D, Colombo M. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005; 42: 1460-1; author reply 1461 [PMID: 16317678 DOI: 10.1002/hep.20964]
- 34 Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 27-33 [PMID: 16799979 DOI: 10.1002/hep.21223]
- 35 Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, Ortiz-Lopez C, Hecht J, Feldstein AE, Webb A, Loudon C, Goros M, Tio F. Limited value of plasma cytochrome-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167-174 [PMID: 23973932 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.042]
- 36 Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, Florescu LM, Gheonea DI, Sovaila S, Gheonea IA. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *J Med Life* 2017; 10: 19-26 [PMID: 28255371]
- 37 Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarthy S, Abdelmalek M, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Sanyal AJ, Chalasani N; NASH Clinical Research Network. Performance Characteristics of Vibration-Controlled Transient Elastography for Evaluation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2017 Aug 31. [Epub ahead of print] [PMID: 28859228 DOI: 10.1002/hep.29489]
- 38 Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]
- 39 Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, Hiriart JB, Michalak S, Bail BL, Cartier V, Mouriès A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Vergniol J, Aubé C. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817-1827 [PMID: 26659452 DOI: 10.1002/hep.28394]
- 40 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, Levstik M, Crotty P, Elakashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199-208 [PMID: 21898479 DOI: 10.1002/hep.24624]
- 41 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elakashab M. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol* 2012; 56: 564-570 [PMID: 22027584 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.007]
- 42 Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030 [PMID: 28039099 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022]
- 43 Runge JH, Smits LP, Verheij J, Depla A, Kuiken SD, Baak BC, Nederveen AJ, Beuers U, Stoker J. MR Spectroscopy-derived Proton Density Fat Fraction Is Superior to Controlled Attenuation Parameter for Detecting and Grading Hepatic Steatosis. *Radiology* 2017; 162931 [PMID: 28915103 DOI: 10.1148/radiol.2017162931]
- 44 Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, Hooker J, Sy E, Savides MT, Alquiraish MH, Valasek MA, Rizo E, Richards L, Brenner D, Sirlin CB, Loomba R. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive

- Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607.e2 [PMID: 27911262 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.026]
- 45 de Lédínghe V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, Merrouche W, Foucher J, Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014; 60: 1026-1031 [PMID: 24378529 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.018]
- 46 Herrmann E, de Lédínghe V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, Castera L, Vilgrain V, Ronot M, Dumortier J, Guibal A, Pol S, Trebicka J, Jansen C, Strassburg C, Zheng R, Zheng J, Francque S, Vanwolleghem T, Vonghia L, Manesis EK, Zoumpoulis P, Sporea I, Thiele M, Krag A, Cohen-Bacrie C, Criton A, Gay J, Deffieux T, Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2017 Mar 31. [Epub ahead of print] [PMID: 28370257 DOI: 10.1002/hep.29179]
- 47 Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 2016; 65: 1006-1016 [PMID: 27312947 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.005]
- 48 Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229 [PMID: 2051001 DOI: 10.1016/0168-8278(91)90942-5]
- 49 Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-107 [PMID: 9252081 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80287-5]
- 50 Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; 116: 572-584 [PMID: 17638929 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185214]
- 51 Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104 [PMID: 20578268 DOI: 10.1002/hep.23623]
- 52 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685 [PMID: 20427778 DOI: 10.1056/NEJMc1006581]
- 53 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 54 Musso G, Cassader M, Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 249-274 [PMID: 26794269 DOI: 10.1038/nrd.2015.3]
- 55 Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1769-1777 [PMID: 26928243 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.066]
- 56 Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Brown MS. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell* 1993; 75: 187-197 [PMID: 8402897 DOI: 10.1016/S0092-8674(05)80095-9]
- 57 Hua X, Yokoyama C, Wu J, Briggs MR, Brown MS, Goldstein JL, Wang X. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11603-11607 [PMID: 7903453]
- 58 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]
- 59 Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2014; 510: 84-91 [PMID: 24899308 DOI: 10.1038/nature13478]
- 60 Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 175-191 [PMID: 23206728 DOI: 10.1016/j.plipres.2012.11.002]
- 61 Wang PX, Ji YX, Zhang XJ, Zhao LP, Yan ZZ, Zhang P, Shen LJ, Yang X, Fang J, Tian S, Zhu XY, Gong J, Zhang X, Wei QF, Wang Y, Li J, Wan L, Xie Q, She ZG, Wang Z, Huang Z, Li H. Targeting CASP8 and FADD-like apoptosis regulator ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in mice and nonhuman primates. *Nat Med* 2017; 23: 439-449 [PMID: 28218919 DOI: 10.1038/nm.4290]
- 62 Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52: 774-788 [PMID: 20683968 DOI: 10.1002/hep.23719]
- 63 Guy CD, Suzuki A, Zdanowicz M, Abdelmalek MF, Burchette J, Unalp A, Diehl AM; NASH CRN. Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 1711-1721 [PMID: 22213086 DOI: 10.1002/hep.25559]
- 64 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, Sourianarayanan A, Khyami A, Yerian L, Pai R, McCullough AJ, Dasarathy S. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 979-985 [PMID: 24905085 DOI: 10.1111/liv.12611]
- 65 Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, Syn WK, Wedemeyer I, Mathé Z, Jochum C, Gerken G, Gieseler RK, Canbay A. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut* 2015; 64: 791-799 [PMID: 25134788 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307024]
- 66 Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 509-520 [PMID: 28621339 DOI: 10.1038/nrendo.2017.56]
- 67 Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, Goodfellow VS, Malhi H, Gores GJ. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. *Hepatology* 2016; 63: 731-744 [PMID: 26406121 DOI: 10.1002/hep.28252]

- 68 Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, Medina-Echeverez J, Kleiner DE, Jin P, Stroncek DF, Terabe M, Kapoor V, ElGindi M, Han M, Thornton AM, Zhang H, Egger M, Luo J, Felsner DW, McVicar DW, Weber A, Heikenwalder M, Greten TF. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016; 531: 253-257 [PMID: 26934227 DOI: 10.1038/nature16969]
- 69 Chalasani N, Guo X, Loomba R, Goodarzi MO, Haritunians T, Kwon S, Cui J, Taylor KD, Wilson L, Cummings OW, Chen YD, Rotter JJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 1567-1576, 1576.e1-1576.e6 [PMID: 20708005 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.057]
- 70 Hyötyläinen T, Jerby L, Petäjä EM, Mattila I, Jäntti S, Auvinen P, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Ruppén E, Orešič M. Genome-scale study reveals reduced metabolic adaptability in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2016; 7: 8994 [PMID: 26839171 DOI: 10.1038/ncomms9994]
- 71 Hanin G, Yayon N, Tzur Y, Haviv R, Bennett ER, Udi S, Krishnamoorthy YR, Kotsiliti E, Zangen R, Efron B, Tam J, Pappo O, Shteyer E, Pikarsky E, Heikenwalder M, Greenberg DS, Soreq H. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut* 2017 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28381526 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312869]
- 72 Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H, Zhang D, Graham MJ, Unterman TG, Shulman GI, Sztalryd C, Bennett MJ, Ahima RS, Birnbaum MJ, Lazar MA. Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat Med* 2012; 18: 934-942 [PMID: 22561686 DOI: 10.1038/nm.2744]
- 73 Atanasovska B, Rensen SS, van der Sijde MR, Marsman G, Kumar V, Jonkers I, Withoff S, Shiri-Sverdlov R, Greve JWM, Faber KN, Moshage H, Wijmenga C, van de Sluis B, Hofker MH, Fu J. A liver-specific long noncoding RNA with a role in cell viability is elevated in human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2017; 66: 794-808 [PMID: 28073183 DOI: 10.1002/hep.29034]
- 74 Willeit P, Skrobilin P, Kiechl S, Fernández-Hernando C, Mayr M. Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2016; 37: 3260-3266 [PMID: 27099265 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw146]
- 75 Hardy T, Mann DA. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics. *Gut* 2016; 65: 1895-1905 [PMID: 27624887 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311292]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具有科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

