

淋巴细胞与非酒精性脂肪性肝病相关性研究进展

肖传亮¹, 黄渊旭^{1,2*}, 黄大元¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第四临床学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月17日

摘要

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种病因复杂的临床病理综合征, 近年来, 其发病率不断上升。该病病因复杂, 与胰岛素抵抗、遗传易感性密切相关。目前关于非酒精性脂肪肝的发病机制, 存在“二次打击学说”、“多重打击学说”等理论。肝脏作为机体免疫器官, 在人体免疫调节过程中发挥着重要作用, 相关研究表明, 淋巴细胞对于NAFLD的疾病进展具有一定作用, 本文通过回顾各淋巴细胞对NAFLD疾病进展的影响, 以期为NAFLD患者的早期识别及治疗提供理论支持。

关键词

淋巴细胞, 非酒精性脂肪性肝病, 慢性炎症, 研究进展

Research Progress on the Correlation between Lymphocytes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Chuanliang Xiao¹, Yuanxu Huang^{1,2*}, Dayuan Huang¹

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²The Fourth Clinical College of Jishou University, Huaihua Hunan

Received: Dec. 13th, 2024; accepted: Jan. 6th, 2025; published: Jan. 17th, 2025

Abstract

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinicopathological syndrome with complex etiology.

*通讯作者。

文章引用: 肖传亮, 黄渊旭, 黄大元. 淋巴细胞与非酒精性脂肪性肝病相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 706-714. DOI: 10.12677/acm.2025.151095

In recent years, its incidence rate has been rising. The etiology of this disease is complex and closely related to insulin resistance and genetic susceptibility. At present, there are theories such as the “second strike theory” and the “multiple strike theory” regarding the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. The liver, as an immune organ in the body, plays an important role in immune regulation. Relevant studies have shown that lymphocytes play a certain role in the progression of NAFLD disease. This article reviews the impact of various lymphocytes on the progression of NAFLD disease, in order to provide theoretical support for the early identification and treatment of NAFLD patients.

Keywords

Lymphocytes, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Chronic Inflammation, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除饮酒和其他明确的肝损害因素外所致,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,组织学上包括非酒精性肝脂肪变(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)可进展为肝硬化、肝细胞癌(HCC) [1]。此外,非酒精性脂肪性肝病不仅导致肝脏病变,还与心功能不全[2]、冠心病[3]、类风湿性关节炎[4]、2型糖尿病[5]、认知功能障碍[6]等多种疾病存在相关性。目前,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)全球发病率约为25% [7],亚洲NAFLD患病率为39.6% [8],在中国,随着人们不良生活习惯的日益普遍,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率已达到29.81% [9],在病态肥胖患者中上升至90% [10],现已成为我国第一大慢性肝病。淋巴细胞作为临床常见检测指标,广泛用于各类疾病的辅助诊断。目前相关研究证明自身免疫性肝炎[11] T、B淋巴细胞亚群自噬活性明显上调,其中以CD19+B淋巴细胞自噬的水平最为显著。此外,CD4+/CD8+被证实与HIV [12]、乳腺癌[13]、慢性阻塞性肺疾病[14]等疾病的病情进展、预后密切相关。至于淋巴细胞对非酒精性脂肪性肝病的影响,目前研究主要集中于动物实验层面,大型的临床病例对照、前瞻性研究仍较为缺乏。

2. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制

2.1. 二次打击学说

关于非酒精性脂肪肝的发病机制,目前尚不明确,较流行的是“二次打击学说”,脂质代谢异常和胰岛素抵抗[15] (IR)导致甘油三酯和脂肪酸在肝细胞内沉积,作为“初次打击”。这已经得到相关动物实验的支持[16],如瘦素缺乏的小鼠,将出现肝脏脂质积聚的现象。经过初次攻击,肝脏变得更加脆弱,导致“第二次打击”的发生。“第二次打击”可以激活炎性因子的浸润,并且可以损伤多种代谢途径,从而导致单纯性脂肪肝的恶化,最终演变为非酒精性脂肪性肝炎,甚至肝硬化。“双重打击”假说过于简单,无法概括NAFLD发病过程中遗传易感个体的在多种发病因素作用下的复杂性,同时不足以解释NAFLD中发生的各种分子和代谢变化,现在已经被多重打击学说取代。

2.2. 多重打击学说

在“多重打击”模型中,NAFLD的疾病进展是由多种因素诱导的;“多重打击”模型表明,NAFLD

的发展受多种因素影响。这些因素包括：遗传基因的多样性(patatin 样磷脂酶域蛋白 3 (PNPLA3)、跨膜 6 超家族成员 2) [17], 饮食(过量的脂肪和果糖)和缺乏体育活动[18], 肥胖和胰岛素抵抗(IR), 脂肪因子失调, 脂毒性[19], 氧化应激、肠道微生物群失调和内分泌代谢产物[20]。在其中一些因素的共同作用下, 脂质最初在肝细胞中积累, 如果单纯性脂肪变性得不到及时处理, 肝脏会被免疫细胞浸润, 从而增加炎症浸润, 该疾病被称为非酒精性脂肪性肝炎[21]。在一项肥胖儿童炎症因子与 NAFLD 的相关性研究中 [22], 对于 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-32 和 TNF- α 等炎症因子, 单纯性肥胖组、NAFL 组和 NASH 组有逐渐增加的表现。单纯性肥胖组炎症细胞因子水平最低, NAFL 组次之, 而 NASH 组最高。如果炎症得不到及时治疗, 部分患者将出现肝纤维化。

2.3. 其他发病机制

微生物在非酒精性脂肪性肝病的疾病进展中发挥着一定的作用, 相关研究表明[23], 与没有 NASH 的肥胖和普通个体相比, 肥胖和患有 NASH 的个体似乎表现出不同的微生物群特征, NASH 患者体内产酒精细菌浓度增加, 血液中乙醇水平升高。这种内源性产生的酒精立即通过门静脉血运输到肝脏, 从而导致活性氧的产生和肝脏炎症。在晚期 NAFLD 中也发现了产酒精细菌的增加, 这表明这些细菌在疾病进展中发挥了一定的作用。

饮食因素在非酒精性脂肪性肝病的进展中起着一定的促进作用。最新研究发现, 高糖饮食不仅会导致 NAFLD 的风险增加, 还会导致 NASH 的风险急剧上升。加工食品中摄入量与肥胖、代谢综合征和非酒精性脂肪肝的流行增加有关。果糖可以促进肝脏脂质的形成, 这种过程可能会引发脂质的新陈代谢以及氧化降低。一项动物实验表明[24] C3H/HouJ (TLR-4 野生型)和 C3H/HeJ (TLR-4 突变型)被喂食白开水或富含 30%果糖的水 8 周, 与喂食白开水对照相比, 长期摄入 30%果糖溶液会导致野生型动物的肝脂肪变性和血浆 ALT 水平显著升高; 与喂食白开水对照相比, 两种亚系的小鼠门静脉内毒素水平(由肠道菌群产生)较对照组显著增加约 27 倍; 可见高糖饮食不仅通过果糖的胰岛素非依赖代谢机制促使非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发病, 肠道细菌内毒素易位也可能部分促进肝脏疾病的发展。

3. 各型淋巴细胞对非酒精性脂肪性肝病疾病进展的影响

研究表明[25]先天免疫系统和适应性免疫系统都参与了与肥胖相关的脂肪组织炎症和 NAFLD 的疾病进展, 先天免疫系统和适应性免疫系统的相关细胞在脂肪细胞周围聚集成簇, 使脂肪细胞在特征性的“冠状结构”中发生凋亡[26]。在 NAFLD 中, 库普弗细胞和单核细胞衍生的巨噬细胞, 是先天免疫的关键因素。当肝细胞受到脂质变性的影响时, 它们会释放出趋化蛋白-1 和 MCP-1, 这些蛋白质可以促进单核细胞的浸润, 从而增加肝脏的巨噬细胞的数量。经过激活的白细胞介素-(IL) 1 β 和肿瘤坏死因子 α 的释放, 可以产生强烈的正向调节作用, 从而引发肝脏的脂质变性、炎症以及纤维化等病理改变[27]。先天免疫系统的其他成分, 包括自然杀伤细胞和树突状细胞(DC), 也分别通过细胞毒性作用和产生促炎和抗炎细胞因子, 促进 NAFLD 的进展[28]。但在缺乏 I 型和 II 型 NKT 细胞或 NK 细胞耗竭后的小鼠中, 肝脏损伤并未得到改善[29], 这表明先天免疫系统的淋巴细胞并不是病理过程的唯一原因, 适应性免疫在引起肝损伤中也起到一定作用, 但潜在的机制仍未明确。

3.1. T 淋巴细胞与 NAFLD

T 细胞构成适应性免疫系统的细胞免疫, 而 B 细胞则参与体液免疫。目前 T 淋巴细胞的分类和命名仍然存在分歧。根据 T 细胞受体(TCR)可分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞, 虽然这两类 T 细胞都是由胸腺中的 CD4-CD8-双阴性胸腺细胞发育而来, 但人类外周血中约 95%的 T 细胞表达 $\alpha\beta$ TCR, 而其余 5%的 T 细

胞则表达 $\gamma\delta$ TCR [30]。 $\gamma\delta$ T 细胞被认为是连接先天免疫系统和适应性免疫系统的桥梁。一方面,它的 TCR 可以识别病原体 and 宿主细胞上的保守结构,包括非肽代谢产物和热休克蛋白。它的 TCR 是双阴性的(既不表达 CD4 也不表达 CD8 共受体),可以识别许多非肽配体,而不需要 MHC 分子呈递抗原。 $\gamma\delta$ T 细胞可在没有 TCR 限制的情况下被激活,这一事实使它们比 $\alpha\beta$ T 细胞更快地产生免疫反应。此外,该细胞在肝脏中比在血液中更为集中,这使它们成为肝脏发病机制的重要靶点[31]。一项研究 $\gamma\delta$ T 细胞在高脂饮食诱导(HFD)NAFLD 小鼠模型中的作用的报告称[32], $\gamma\delta$ T 细胞是 IL-17A 的主要提供者,而 IL-17A 是肝脏中一种关键的促炎细胞因子。这些细胞在 HFD 诱导的 NAFLD 模型以及 NAFLD 患者中富集,并且它们的耗竭能够延缓小鼠 NAFLD 的进展。对于双阴性 T 细胞(DNT),Changying Li [33]等人的研究指出,饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型,在 NAFLD 进展过程中,TCR $\gamma\delta$ + DNT 细胞增强 IL17A 分泌并加重肝脏炎症反应,而 TCR $\alpha\beta$ + DNT 细胞减少(颗粒酶 B) GZMB 的产生并导致免疫调节功能减弱。除了根据 T 细胞的 TCR 类型对其进行分类外,通常根据表面表达分子的不同分为识别 MHCII 类分子的 CD4+(辅助 T 细胞)细胞和识别 MHCI 类分子的 CD8+ (细胞毒性) T 细胞。Chi Ma [34]等人相关研究表明,在小鼠模型及人类模型中,NAFLD 中脂质代谢的失调会导致肝内 CD4+淋巴细胞的选择性损失,从而加速肝癌的发生;CD4+T 淋巴细胞比 CD8+T 淋巴细胞具有更大的线粒体质量,可产生更高水平的线粒体活性氧(ROS)。

CD4+T 细胞不仅可以有效地抵抗感染,而且在肝脏损伤和自身免疫反应中也发挥着至关重要的作用。Th1、Th2、Th17、Th22 以及 Treg, 这些都属于 CD4+T 细胞的不同类别,它们分别表达着多种特定的细胞因子。NAFLD 的发展受到 CD4+T 细胞功能失调的严重影响,这一病理机制已经不容忽视。Th1 细胞的特征是其具有产生 IFN- γ 的能力,IFN- γ 激活效应细胞中的 STAT4 和 STAT1 表现出促炎作用。相关 NASH 动物模型表明[35]。IFN- γ 缺乏的小鼠与野生型小鼠相比表现出较少的肝脏脂肪变性和纤维化。在人体实验中[36],与健康对照组相比,尽管 NAFLD 患者和 NASH 病人的 Th1 细胞数量没有差异,但 NAFLD 和 NASH 患者的外周血和肝组织中 Th1 细胞的比例均升高。同时,与 NAFLD 患者相比,NASH 中编码参与 T 细胞向 Th1 表型激活的细胞因子的基因显著增加。这些结果均表明,Th1 细胞介导了 NAFLD 炎症反应并且可能导致 NAFLD 的进展。Th2 细胞可以分泌多种抗炎细胞因子,包括 IL-1ra、IL-4、IL-5 以及 IL-10,这些细胞可以激活 B 细胞,从而促进机体的免疫反应。Th2 细胞主要产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,激活 STAT5 和 STAT6,相关研究表明[37]与健康对照组相比,NAFLD 患者外周血中的 Th2 细胞增加,而在 NASH 患者和对照组之间未观察到外周血或肝脏中 Th2 细胞数量的差异。Th17 细胞通常被认为是促炎细胞,主要产生 IL-17、IL-22 和 IL-23。在 NAFLD/NASH 动物模型的肝脏中[38]观察到 Th17 细胞数量的增加。此外,在 NAFLD/NASH 患者中也观察到循环和肝脏中 Th17 细胞数量增加,与之伴随着 Th1 细胞增加[36]。然而,Th17 细胞在肝纤维化进展中的作用尚不确定,其机制仍有待进一步探究。Ana L Gomes 等人的研究显示[39],给予 IL-17 可使肝脂肪变性升高,阻断 IL-17 可使肝纤维化减轻。Treg 细胞分泌 IL-10、TGF- β 和 IL-35,从而发挥免疫抑制作用,故 Treg 细胞在建立免疫耐受和调节免疫稳态中发挥关键作用,在 NAFLD 动物模型中[40] [41]观察到肝脏 Treg 细胞数量减少。NASH 小鼠模型中 Treg 细胞的耗竭会加重疾病,并加重肥胖和胰岛素抵抗,而 Treg 细胞重建可以减轻肝脏炎症。而在人体实验中[36],与对照组相比,NAFLD 患者的循环和肝脏 Treg 细胞数量较低,受 NASH 影响的个体的 Treg 细胞减少更为显著。

CD8+T 细胞可以通过识别组织相容性抗原性抗原-1 分子,激活后释放细胞毒颗粒导致靶细胞凋亡[42]。在非酒精性脂肪性肝病中,CD8+T 细胞的浸润会引起肝内脂肪沉积和炎症反应加剧。根据 Breuer [43]等人的研究结果,肥胖的 NASH 患者的肝脏中 CD8 的水平显著增加,而且这种增加与 α -平滑肌肌动蛋白存在着显著的正向关系。在动物模型中,与肥胖肝脂肪变性小鼠相比,肥胖和高脂血症 NASH 小鼠

肝脏中的 CD8⁺T 细胞升高了 3.5 倍。此外, 来自肥胖和高脂血症 NASH 小鼠的肝脏 CD8⁺T 细胞在体外和体内激活 HSC。在瘦 NASH 小鼠模型中, CD8⁺T 细胞的耗竭和降低并不影响肝脏炎症或 HSC 的激活。研究证明在肥胖/高脂血症条件下, CD8⁺T 细胞是 NASH 进展的关键调节因子, 而在非肥胖条件下, 它们对疾病的驱动作用微乎其微。Qinghui Zhang 等人[44]通过建立 NAFLD 动物模型, 将 Wistar 大鼠分为正常对照组(NC 组)和 NAFLD 模型组, 模型大鼠每天投喂一次高脂肪饲料(包括 71%高脂肪)。NC 大鼠给予对照饲料(包括 36%高脂肪), 并从血液单核细胞中分离的 CD8⁺T 淋巴细胞, 与用瘦素刺激的巨噬细胞或肝细胞共培养, 用颗粒酶抑制剂处理, 以观察靶细胞形态和关键蛋白家族成员的表达。结果提示在 NAFLD 大鼠模型中, CD8⁺T 淋巴细胞浸润与血液瘦素、IL-18 和 IL-1 β 水平呈正相关, 在 NAFLD 进展过程中, 瘦素可能通过 CD8⁺T 淋巴细胞调节巨噬细胞和肝细胞的焦蛋白样死亡。

3.2. B 淋巴细胞与 NAFLD

B 淋巴细胞是参与适应性免疫反应的主要体液免疫成分。B 细胞在免疫系统中扮演着重要的角色, 它们能够产生抗体, 传递抗原信号, 并分泌细胞因子。B 细胞产生的抗体及其相应的细胞因子对于非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的发生起到了至关重要的作用[45]。目前 B 淋巴细胞对于非酒精性脂肪性肝病发病机制影响的人体实验研究较其他淋巴细胞的研究少, 多集中于相关动物模型层面。Feng Zhang 等研究表明[46]在高脂饮食诱导的 NAFLD 组小鼠中, 肝内淋巴细胞中的肝内 B 细胞(IHB)细胞数量增加, 在体内表达更高水平的 IL-6 和 TNF- α , 而在体外脂多糖(LPS)刺激下分泌更多的 IL-6 和 TNF α 。此外, 在 NAFLD 组中, 肝内 B 细胞(IHB 细胞)的培养上清液中的 IgG2a 较高, 并表示 IHB 细胞可增强肝内 CD4⁺T 细胞(IHT 细胞)的活化, 促进了其向 Th1 细胞的分化, 进而促进 NAFLD 的疾病进展。一致的是, NAFLD 患者的肝活检中也存在明显的肝内 B 细胞积聚, 相关研究表明非酒精性脂肪性肝病患者的肝活检, 肝内 B 细胞积聚与脂肪肝活动评分呈正相关[47], 在 NASH 患者中, 形成 B 细胞和 T 细胞的局部聚集体, 类似于异位淋巴结构, 这些聚集体的大小和频率与小叶炎症和纤维化评分正相关[48]。

3.3. NK 细胞与 NAFLD

自然杀伤细胞(NK)是先天免疫系统的关键组成部分, 在肝脏中高度富集, 因此在大多数肝脏炎症性疾病中发挥关键功能。肝脏 NK 细胞是肝脏先天免疫系统的重要组成部分, 它们能够通过产生细胞因子来直接或间接地杀死病原体 and 肿瘤细胞, 而且, 这种杀伤靶细胞的能力受到表面抑制性和刺激性受体的调节, 从而发挥出它们的最大作用。其中人类 NK 细胞常见表型是 CD3-CD56⁺。NK 细胞在非酒精性脂肪性肝病中发挥着重要作用[49], 它们可以促进脂肪组织的巨噬细胞数量增加, 从而加剧炎症反应, 并且可以增强高脂饮食所引发的胰岛素抵抗。相关研究表明[50] NASH 患者肝脏中的 NK 细胞可被更具促炎性的细胞因子环境激活, 并通过细胞因子 JAK-STAT1/3 轴促进 NASH 的发育。而长期饮酒时, 由于 NK 细胞上 NKG2D、TRAIL 和 IFN- γ 的表达减少, NK 细胞数量及功能下降, 导致其抗病毒、抗纤维化和抗肿瘤作用下降, 也可促进 NAFLD 患者肝纤维化和 HCC 的进展[51]。可见 NK 细胞对肝脏慢性病变的影响主要取决于 NAFLD 病情进展的不同阶段及外界环境的影响。

4. 其他免疫器官与非酒精性脂肪性肝病的关系

作为肠道相关淋巴组织的组成部分, 肠系膜淋巴结(MLN)具有过滤淋巴液、产生免疫反应、参与免疫记忆、维持肠道免疫平衡的作用。MLN 可由高脂饮食、肠道细菌等因素导致其 T 细胞比例及功能发生改变, 并通过肠-肝循环对肝脏产生影响。在一项动物实验中[52], 小鼠在分别予以正常饮食(ND)或高脂饮食(HFD) 12 周后, HFD 喂养的小鼠中, MLN CD4⁺T 淋巴细胞的比例发生了变化, 即 Th1/Th2 和 Th17/Treg

细胞的百分比增加。将从 NAFLD 小鼠中分离的 MLN CD4⁺T 淋巴细胞转移至受体小鼠会导致受体小鼠更高的 ALT、AST、脂质沉积和肝脏炎症，而使用抗生素和益生菌则可减轻上述炎症反应。

脾脏作为重要的免疫器官，在 NAFLD 的发病过程中也起着重要作用。主要表现在影响脂质代谢和免疫因子的调节。一项回顾性研究[53]通过对比 2019 例患者的术前和术后 1 年检测到的血脂数据，结果提示在脾切除术后，总胆固醇和非高密度脂蛋白脂质谱水平较前显著升高，也有动物实验表明[54]脾切除导致血脂代谢异常与脾切除术诱导肝脏中 PTEN 表达的下调和较高的 pAkt/Akt 表达有关。在免疫炎症反应方面，脾来源的 IL-10 的抗炎活性可能在影响 NAFLD 的发生发展中起关键作用，大量的 IL-10 是由在脾边缘区成熟的 B 细胞激活产生，可有效抑制促炎细胞因子的合成。既往动物实验提示[55]脾切除对血清 IL-10 水平的降低幅度大于其他细胞因子，并可诱导肝脏脂质堆积和炎症反应加剧；近期相关研究表明[56] NAFLD 患者血清 IL-10 水平较健康对照组低，且与 TC、LDL、HDL、脾脏厚度/BMI 呈正相关，但其具体机制仍需进一步研究。

5. 相关研究的不足及展望

虽然已有大量文献报道了各种淋巴细胞亚群与 NAFLD 之间存在关联，但是由于不同研究采用的样本来源、检测指标以及统计方法等差异，所得结论不尽相同甚至相互矛盾。目前，对于单一的细胞因子和通路对 NAFLD 的形成和演变的影响，还没有得到充分的研究。此外，目前国内外研究着重于探讨淋巴细胞与各类细胞因子、炎症因子的相互作用对 NAFLD 疾病进展的影响，淋巴细胞对 NAFLD 各阶段肝功能的影响以及其他常见病多发病患者淋巴细胞与 NAFLD 的相关性研究仍较少。因此，未来仍需开展大规模病例对照研究、前瞻性研究，深入探究各个因素之间的复杂联系及其潜在机制，为 NAFLD 患者的早期识别及治疗提出可供参考的临床指标和理论支持。

参考文献

- [1] Diehl, A.M. and Day, C. (2017) Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, **377**, 2063-2072. <https://doi.org/10.1056/nejmra1503519>
- [2] 丛方远, 薛倩, 邓利华, 等. 非酒精性脂肪性肝病与左心室早期舒张功能不全的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(26): 3290-3297+3307.
- [3] 倪婕, 姜菁婕, 王春怡, 等. 非酒精性脂肪性肝病与冠心病的相关性[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(8): 835-839.
- [4] 吴滔, 邹耀威, 马剑达, 等. 类风湿关节炎患者非酒精性脂肪性肝病的特征及相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(5): 574-582.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(7): 549-554.
- [6] 许旌, 杨帆, 师璇, 等. 老年非酒精性脂肪性肝病患者认知功能损害的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(10): 832-837.
- [7] Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L. and Wymer, M. (2016) Global Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, **64**, 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- [8] Li, J., Zou, B., Yeo, Y.H., Feng, Y., Xie, X., Lee, D.H., et al. (2019) Prevalence, Incidence, and Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asia, 1999-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 389-398. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30039-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30039-1)
- [9] Zhou, F., Zhou, J., Wang, W., Zhang, X., Ji, Y., Zhang, P., et al. (2019) Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **70**, 1119-1133. <https://doi.org/10.1002/hep.30702>
- [10] Younossi, Z. and Henry, L. (2016) Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*, **150**, 1778-1785. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.005>
- [11] 伍慧丽, 时红波, 刘燕敏, 等. T、B 淋巴细胞自噬在自身免疫性肝炎患者外周血中的表达及临床意义[J]. 临床肝

- 胆病杂志, 2022, 38(11): 2483-2487.
- [12] 李榜龙, 周外民, 鲁学明, 等. 艾滋病合并肺结核患者治疗前外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平、CD4⁺/CD8⁺比值与预后的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(4): 449-453.
- [13] 刘海滨, 吴旭东. 乳腺癌患者新辅助化疗前后血浆 FIB、DD 水平和 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺变化与预后的相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(4): 542-546.
- [14] 赵慧, 武宏, 赵丽洁, 等. 慢阻肺患者咽部菌群失衡与白细胞介素簇及 CD4⁺/CD8⁺水平的相关性[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(6): 714-717.
- [15] Fujii, H. and Kawada, N. (2020) The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3863. <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>
- [16] Leamy, A.K., Egnatchik, R.A. and Young, J.D. (2013) Molecular Mechanisms and the Role of Saturated Fatty Acids in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Progress in Lipid Research*, **52**, 165-174. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.10.004>
- [17] Eslam, M., Valenti, L. and Romeo, S. (2018) Genetics and Epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical Impact. *Journal of Hepatology*, **68**, 268-279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
- [18] Mahady, S.E. and George, J. (2016) Exercise and Diet in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*, **65**, 1172-1182. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.032>
- [19] Mota, M., Banini, B.A., Cazanave, S.C. and Sanyal, A.J. (2016) Molecular Mechanisms of Lipotoxicity and Glucotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*, **65**, 1049-1061. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.014>
- [20] A. Polyzos, S., Kountouras, J., Deretzi, G., Zavos, C. and S. Mantzoros, C. (2012) The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Molecular Medicine*, **12**, 68-82. <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>
- [21] Mazzocchi, G., De Cosmo, S. and Mazza, T. (2018) The Biological Clock: A Pivotal Hub in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 193. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00193>
- [22] Duan, Y., Luo, J., Pan, X., Wei, J., Xiao, X., Li, J., et al. (2022) Association between Inflammatory Markers and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 991393. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.991393>
- [23] Zhu, L., Baker, S.S., Gill, C., Liu, W., Alkhouri, R., Baker, R.D., et al. (2013) Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: A Connection between Endogenous Alcohol and Nash. *Hepatology*, **57**, 601-609. <https://doi.org/10.1002/hep.26093>
- [24] Spruss, A., Kanuri, G., Wagnerberger, S., Haub, S., Bischoff, S.C. and Bergheim, I. (2009) Toll-Like Receptor 4 Is Involved in the Development of Fructose-Induced Hepatic Steatosis in Mice. *Hepatology*, **50**, 1094-1104. <https://doi.org/10.1002/hep.23122>
- [25] Kawai, T., Autieri, M.V. and Scalia, R. (2021) Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **320**, C375-C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- [26] Blüher, M. (2016) Adipose Tissue Inflammation: A Cause or Consequence of Obesity-Related Insulin Resistance? *Clinical Science*, **130**, 1603-1614. <https://doi.org/10.1042/cs20160005>
- [27] Narayanan, S., Surette, F.A. and Hahn, Y.S. (2016) The Immune Landscape in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Immune Network*, **16**, Article No. 147. <https://doi.org/10.4110/in.2016.16.3.147>
- [28] Heymann, F. and Tacke, F. (2016) Immunology in the Liver—From Homeostasis to Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 88-110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.200>
- [29] Pfister, D., Núñez, N.G., Pinyol, R., Govaere, O., Pinter, M., Szydlowska, M., et al. (2021) NASH Limits Anti-Tumour Surveillance in Immunotherapy-Treated HCC. *Nature*, **592**, 450-456. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03362-0>
- [30] Vantourout, P. and Hayday, A. (2013) Six-of-the-Best: Unique Contributions of $\gamma\delta$ T Cells to Immunology. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 88-100. <https://doi.org/10.1038/nri3384>
- [31] Kenna, T., Golden-Mason, L., Norris, S., Hegarty, J.E., O'Farrelly, C. and Doherty, D.G. (2004) Distinct Subpopulations of $\gamma\delta$ T Cells Are Present in Normal and Tumor-Bearing Human Liver. *Clinical Immunology*, **113**, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.05.003>
- [32] Li, F., Hao, X., Chen, Y., Bai, L., Gao, X., Lian, Z., et al. (2017) The Microbiota Maintain Homeostasis of Liver-Resident $\gamma\delta$ T-17 Cells in a Lipid Antigen/cd1d-Dependent Manner. *Nature Communications*, **8**, Article No. 13839. <https://doi.org/10.1038/ncomms13839>
- [33] Li, C., Du, X., Shen, Z., Wei, Y., Wang, Y., Han, X., et al. (2022) The Critical and Diverse Roles of CD4-CD8-Double Negative T Cells in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **13**,

- 1805-1827. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.02.019>
- [34] Ma, C., Kesarwala, A.H., Eggert, T., Medina-Echeverez, J., Kleiner, D.E., Jin, P., *et al.* (2016) NAFLD Causes Selective CD4⁺ T Lymphocyte Loss and Promotes Hepatocarcinogenesis. *Nature*, **531**, 253-257. <https://doi.org/10.1038/nature16969>
- [35] Luo, X., Takahara, T., Kawai, K., Fujino, M., Sugiyama, T., Tsuneyama, K., *et al.* (2013) IFN- γ Deficiency Attenuates Hepatic Inflammation and Fibrosis in a Steatohepatitis Model Induced by a Methionine- and Choline-Deficient High-Fat Diet. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **305**, G891-G899. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00193.2013>
- [36] Rau, M., Schilling, A., Meertens, J., Hering, I., Weiss, J., Jurowich, C., *et al.* (2016) Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. *The Journal of Immunology*, **196**, 97-105. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501175>
- [37] Ferreyra Solari, N.E., Inzaugarat, M.E., Baz, P., De Matteo, E., Lezama, C., Galoppo, M., *et al.* (2012) The Role of Innate Cells Is Coupled to a Th1-Polarized Immune Response in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical Immunology*, **32**, 611-621. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9635-2>
- [38] Rolla, S., Alchera, E., Imarisio, C., Bardina, V., Valente, G., Cappello, P., *et al.* (2015) The Balance between IL-17 and IL-22 Produced by Liver-Infiltrating T-Helper Cells Critically Controls NASH Development in Mice. *Clinical Science*, **130**, 193-203. <https://doi.org/10.1042/cs20150405>
- [39] Gomes, A.L., Teijeiro, A., Burén, S., Tummala, K.S., Yilmaz, M., Waisman, A., *et al.* (2016) Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-Alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell*, **30**, 161-175. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.05.020>
- [40] Roh, Y.S., Kim, J.W., Park, S., Shon, C., Kim, S., Eo, S.K., *et al.* (2018) Toll-Like Receptor-7 Signaling Promotes Nonalcoholic Steatohepatitis by Inhibiting Regulatory T Cells in Mice. *The American Journal of Pathology*, **188**, 2574-2588. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.07.011>
- [41] He, B., Wu, L., Xie, W., Shao, Y., Jiang, J., Zhao, Z., *et al.* (2017) The Imbalance of Th17/Treg Cells Is Involved in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *BMC Immunology*, **18**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12865-017-0215-y>
- [42] 鲍轶. 免疫细胞在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制及研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(7): 553-556.
- [43] Breuer, D.A., Pacheco, M.C., Washington, M.K., Montgomery, S.A., Hasty, A.H. and Kennedy, A.J. (2020) Cd8⁺ T Cells Regulate Liver Injury in Obesity-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **318**, G211-G224. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00040.2019>
- [44] Zhang, Q., Wang, J., Huang, F., Yao, Y. and Xu, L. (2021) Leptin Induces NAFLD Progression through Infiltrated CD8⁺ T Lymphocytes Mediating Pyroptotic-Like Cell Death of Hepatocytes and Macrophages. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.025>
- [45] Karl, M., Hasselwander, S., Zhou, Y., Reifenberg, G., Kim, Y.O., Park, K., *et al.* (2022) Dual Roles of B Lymphocytes in Mouse Models of Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **76**, 1135-1149. <https://doi.org/10.1002/hep.32428>
- [46] Zhang, F., Jiang, W.W., Li, X., Qiu, X.Y., Wu, Z., Chi, Y.J., *et al.* (2016) Role of Intrahepatic B Cells in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Secreting Pro-Inflammatory Cytokines and Regulating Intrahepatic T Cells. *Journal of Digestive Diseases*, **17**, 464-474. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12362>
- [47] Barrow, F., Khan, S., Fredrickson, G., Wang, H., Dietsche, K., Parthiban, P., *et al.* (2021) Microbiota-Driven Activation of Intrahepatic B Cells Aggravates NASH through Innate and Adaptive Signaling. *Hepatology*, **74**, 704-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31755>
- [48] Bruzzi, S., Sutti, S., Giudici, G., Burlone, M.E., Ramavath, N.N., Toscani, A., *et al.* (2018) B2-Lymphocyte Responses to Oxidative Stress-Derived Antigens Contribute to the Evolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Free Radical Biology and Medicine*, **124**, 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.015>
- [49] Lee, B., Kim, M., Pae, M., Yamamoto, Y., Eberlé, D., Shimada, T., *et al.* (2016) Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. *Cell Metabolism*, **23**, 685-698. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.002>
- [50] Wang, F., Zhang, X., Liu, W., Zhou, Y., Wei, W., Liu, D., *et al.* (2022) Activated Natural Killer Cell Promotes Nonalcoholic Steatohepatitis through Mediating JAK/STAT Pathway. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 257-274. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.08.019>
- [51] Shin, S.K., Oh, S., Chun, S., Ahn, M., Lee, S., Kim, K., *et al.* (2024) Immune Signature and Therapeutic Approach of Natural Killer Cell in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **39**, 1717-1727. <https://doi.org/10.1111/jgh.16584>

-
- [52] Su, L., Wu, Z., Chi, Y., Song, Y., Xu, J., Tan, J., *et al.* (2019) Mesenteric Lymph Node CD4+ T Lymphocytes Migrate to Liver and Contribute to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cellular Immunology*, **337**, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.01.005>
 - [53] Gunes, O., Turgut, E., Bag, Y.M., Gundogan, E., Gunes, A. and Sumer, F. (2022) The Impact of Splenectomy on Human Lipid Metabolism. *Upsala Journal of Medical Sciences*, **127**, e8500. <https://doi.org/10.48101/ujms.v127.8500>
 - [54] Lin, J., Wang, Z., Li, N. and Wang, B. (2015) Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression in Rats Is Accelerated by Splenic Regulation of Liver PTEN/AKT. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **21**, 232-238. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.161641>
 - [55] Gotoh, K., Inoue, M., Masaki, T., Chiba, S., Shimasaki, T., Ando, H., *et al.* (2012) A Novel Anti-Inflammatory Role for Spleen-Derived Interleukin-10 in Obesity-Induced Inflammation in White Adipose Tissue and Liver. *Diabetes*, **61**, 1994-2003. <https://doi.org/10.2337/db11-1688>
 - [56] 李瑞凤. 脾源性 IL-10 与非酒精性脂肪性肝病相关性的动物实验及临床研究[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2023.