

# 脂肪变性供肝脱脂策略的研究

徐涵治<sup>1</sup> 邱洵<sup>1</sup> 汪恺<sup>2</sup> 徐骁<sup>1,2</sup>



**作者简介:**徐骁,教授,主任医师,博士研究生导师,教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,国家杰出青年科学基金获得者,国家重点研发计划“干细胞研究与器官修复”项目首席科学家。现任杭州医学院副校长,浙江大学转化医学研究院副院长,浙江大学器官移植研究所副所长。兼任中华医学会器官移植学分会候任主任委员、肝移植学组组长、《中华肝脏外科手术学电子杂志》等杂志编委。长期致力于移植肿瘤学、器官修复与再生医学研究。

**【摘要】** 肝移植是治疗终末期肝病的最有效手段,但供肝短缺问题严重制约了肝移植的发展。因此,扩大标准供肝逐渐被用于肝移植,而脂肪变性供肝是其重要组成部分。然而,脂肪变性是降低供肝质量,影响移植预后的重要原因,故供肝脱脂策略亟待进一步的研究。随着对肝脏脂质代谢机制的不断深入探索,越来越多的药物被用于降低肝脏脂质的过度蓄积。此外,机械灌注技术的发展为供肝脱脂提供了崭新途径。脱脂药物可以通过加入到灌注液来发挥其作用,最终降低供肝脂肪变性程度,减轻组织损伤,使更多脂肪变性肝脏用于临床肝移植。本文将综合现有研究成果,就肝脏降脂药物和机械灌注在供肝脱脂方面的应用进行综述。

**【关键词】** 肝移植; 供肝脱脂; 药物治疗; 机械灌注; 非酒精性脂肪性肝炎(NASH); 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

**Study of defatting strategy for steatotic donor livers** Xu Hanzhi<sup>1</sup>, Qiu Xun<sup>1</sup>, Wang Kai<sup>2</sup>, Xu Xiao<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Institute of Translational Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China;

<sup>2</sup>School of Clinical Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310059, China.

Corresponding author: Xu Xiao, Email: zjxu@zju.edu.cn

**【Abstract】** Liver transplantation is the most effective treatment for end-stage liver disease. However, the shortage of donor liver severely restricts the development of liver transplantation. Therefore, the extended standard donor liver has been gradually applied in liver transplantation, and steatotic donor liver is an important part. However, steatosis is a critical factor lowering the quality of donor liver allografts and affecting clinical prognosis of liver transplantation. Hence, the defatting strategies for donor liver allografts remain to be investigated. With deepening exploration of the mechanism of hepatic lipid metabolism, an increasing amount of medicines have been adopted to reduce excessive accumulation of liver lipids. In addition, the development of mechanical perfusion strategies provides a novel defatting technology for donor liver allografts. Defatting drugs can function when added into the perfusion solution, and ultimately alleviate

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2025006

基金项目:国家重点研发计划(2021YFA1100500);国家自然科学基金重点项目(81930016)

作者单位: 310058 杭州,浙江大学转化医学研究院<sup>1</sup>;310059 杭州,杭州医学院临床医学院<sup>2</sup>

通信作者:徐骁, Email: zjxu@zju.edu.cn

the degree of steatosis of donor livers, mitigate tissue injuries, and enable the application of more steatotic donor livers in clinical liver transplantation. In this article, recent research progress in the application of liver lipid-lowering drugs and mechanical perfusion in defatting for donor liver allografts were reviewed.

**【 Key words 】** Liver transplantation; Defatting; Pharmacotherapy; Machine perfusion; Nonalcoholic steatohepatitis (NASH); Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

肝移植是治疗终末期肝病的最有效手段。然而供肝短缺是目前制约肝移植发展的瓶颈难题。因此,扩大标准供肝逐渐被用于肝移植。脂肪变性供肝是其重要组成部分,且所占比重正不断上升。有效的肝脏脱脂手段可以在一定程度上降低供肝脂肪变性程度,从而提升供肝质量,最终实现供肝来源的拓展,使更多终末期肝病患者受益。供肝的大泡性脂肪变性(细胞内脂滴体积较大进而产生核占位)是肝移植术后发生早期移植物功能障碍的危险因素之一<sup>[1]</sup>。一项大型研究表明,供肝大泡性脂肪变性程度>30%会显著降低术后1年移植物存活率,增加早期同种异体移植物功能障碍发生率和患者术后死亡率,因而多数移植中心会放弃使用此类供肝<sup>[2,5]</sup>。导致这一现象的重要原因是脂肪变性供肝在缺血再灌注后通常会引发更为严重的炎症反应和脂质过氧化,脂质占位效应对线粒体和肝窦微循环的损害也会加剧移植后损伤<sup>[6]</sup>。

正因为脂肪变性降低供肝质量和移植后效果,肝脏脱脂策略被不断探索。目前相关研究主要聚焦于两方面,一是针对肝脏代谢通路上重要分子的药物开发,二是不同模式的供肝离体机械灌注。本文将对这两方面的肝脏脱脂策略及其应用前景进行综述。

### 一、肝脏脂质代谢通路及降脂药物

肝脏中的脂质主要为脂肪酸及甘油三酯。生理状态下,肝脏内脂质的合成与分解代谢相互平衡,但当其中某一过程出现病理性改变,平衡就会被打破,进而出现脂质的过度积聚,导致肝脏脂肪变性。以下将从脂质合成、分解及与之紧密相关的糖代谢三方面总结相应降脂药物。所列举药物均在肝脏体外脱脂中有研究报道或已进入临床试验阶段,是在供肝脱脂方面具有潜力的药物选择。

1. 脂质合成代谢:在肝脏脂质合成代谢中,脂肪酸被肝细胞从血中摄取或从头合成。而后,其主要通过磷脂酸途径形成甘油三酯或进一步汇集形成脂滴在肝细胞内贮存。目前靶向该过程的降脂药物

多为脂肪酸从头合成途径中各关键酶的抑制剂。乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)负责催化脂肪酸合成原料乙酰辅酶A向丙二酰辅酶A的转化。一项包括126例非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者的IIa期临床试验表明,12周20mg的ACC抑制剂GS-0976治疗减少了29%的肝脏脂肪。另一项II期临床试验发现,16周的PF-05221304治疗有效抑制ACC功能并降低非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者50%~65%的肝脏脂质含量<sup>[7]</sup>。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)进一步将丙二酰辅酶A合成饱和长链脂肪酸,是脂质从头合成的关键酶。其抑制剂TVB-2640在I期临床试验中被证明可显著降低脂质从头合成速率和肝酶水平<sup>[8]</sup>。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)可催化饱和脂肪酸形成单不饱和脂肪酸,有研究证实其敲除可显著减少大鼠肝脏脂质含量。其抑制剂Aramchol可降低NASH患者肝脏甘油三酯含量,并实现纤维化的降期<sup>[9]</sup>。二酰基甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT)负责催化甘油三酯形成的最终反应。加利福尼亚大学的II期临床试验证实了反义寡核苷酸制剂IONIS-DGAT2Rx可通过抑制DGAT2安全并高效地发挥对NAFLD的治疗作用<sup>[10]</sup>。剑桥大学Roberto团队则证明其抑制剂PF-06865571可与ACC抑制剂PF-05221304联用,降低肝脏脂肪含量的同时减弱PF-05221304单独使用时对血脂的升高作用<sup>[7]</sup>。

此外,Aoudjehane等<sup>[11]</sup>利用人脂肪肝原代细胞和人肝脏切片揭示了雷帕霉素也可通过抑制脂质合成来实现脱脂。雷帕霉素作为mTOR通路抑制剂可降低ACC和线粒体甘油磷酸酰基转移酶的表达,从而降低脂质的合成<sup>[12]</sup>。脂肪生成转录因子固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)1的分解、核转位和转录活性也可被其调控,从而减少了脂质合成相关基

因的转录<sup>[13]</sup>。另有研究表明成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 19 被证明可通过促进脂肪酸合酶等脂质合成基因的甲基化,从而抑制其表达,减少脂质合成。一项包含 82 例 NASH 患者的多中心临床 II 期试验表明 FGF19 的人工合成类似物 NGM282 可在 1 年内使超过 70% 的 NASH 患者肝脏脂肪含量降低 5%<sup>[14]</sup>。另有临床试验结果表明,连续 16 周使用 FGF21 同源物 BIO89-100 可减轻 NASH 患者肝脏脂质变性程度和损伤情况<sup>[15,16]</sup>。

2. 脂质分解代谢:在脂质的分解代谢中,脂滴中的甘油三酯被分解为脂肪酸和甘油。脂肪酸而后进入线粒体进行  $\beta$  氧化。 $\beta$  氧化相关基因主要由过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 家族调控。其是一系列配体激活的转录因子,控制许多生物过程,包括能量代谢、细胞增殖和炎症通路,尤其在脂质分解代谢中发挥着重要作用<sup>[17]</sup>。

大量药物可通过干预脂质分解过程减轻肝脏脂质蓄积。围脂滴蛋白介导了脂滴的分解,而毛喉素促进蛋白激酶 A 对围脂滴蛋白 5 的磷酸化,加速甘油三酯分解成为脂肪酸<sup>[18]</sup>。毛喉素还可增加胞内 c-AMP 数量,进而解除丙二酰辅酶 A 对肉碱棕榈酰转移酶 I 的抑制作用,增强脂肪酸向脂酰肉碱的转化,促使其进入线粒体进行  $\beta$  氧化<sup>[19]</sup>。此外,左旋肉碱作为脂酰肉碱的合成原料也可加速脂肪酸进入线粒体,从而实现有效的脱脂以及更快的肝细胞功能恢复<sup>[20]</sup>。 $\beta$  氧化相关基因也可被药物促进,例如金丝桃素可加强促  $\beta$  氧化细胞色素 P450 氨基加氧酶的转录,从而加强甘油三酯的  $\beta$  氧化作用<sup>[21]</sup>。此外,哈佛大学的一项临床研究表明, MGL-3196 可通过激活在调控肝脏代谢中发挥重要作用,且在 NASH 患者中表达下降的甲状腺激素受体促进脂质氧化,降低 NASH 患者肝脏脂质含量<sup>[22]</sup>。

另有大量药物靶向对  $\beta$  氧化起重要调控作用的 PPAR 家族成员发挥降脂功效。例如滨蒿内酯可激活 PPAR 通路,值得一提的是,它作为一种传统中药方的主要成分在抑制肝脏脂肪变性、细胞凋亡、坏死以及抗炎和免疫调节等方面均发挥了一定的作用<sup>[23]</sup>。另外, W501516 和 GW7647 作为 PPARs 激动剂,在与其他多种药物联用后可在 24 h 内减轻高脂刺激下肝脏细胞 35% 的脂质含

量<sup>[21]</sup>。由于 PPAR 是治疗 NAFLD/NASH 的有效靶点,多种针对性药物接连问世。泛 PPAR 激动剂 Lanifibranor 的临床 II 期试验表明 24 周的治疗可显著减轻脂肪变性肝炎的严重程度,同时还可改善肝纤维化、血脂和血糖状况<sup>[24]</sup>。PPAR $\alpha/\delta$  激动剂 Elafibranor 可在 1 年内缓解 NASH 患者病情,减慢肝纤维化进程并表现出较好的患者耐受性<sup>[25]</sup>。16 周 4 mg 的 PPAR $\alpha/\gamma$  激动剂 Saroglitazar 治疗也被证明可改善 NAFLD/NASH 患者肝内脂质蓄积,减轻组织损伤<sup>[26]</sup>。

3. 糖代谢:另有一些药物并非针对脂质代谢本身,而是通过调控糖代谢实现肝脏降脂。例如己酮糖激酶是催化果糖生成乙酰辅酶 A 的关键酶,其抑制剂 PF-06835919 对 NAFLD 患者的降脂作用已被证实<sup>[27]</sup>。线粒体丙酮酸载体 (mitochondrial pyruvate carrier, MPC) 将丙酮酸转运进线粒体,是联系糖类化合物和脂质生成的关键酶,其抑制剂 MSDC-0602K 在临床试验中虽未能改善 NASH 患者的肝脏组织学表现,但显著降低了血糖、肝酶水平和纤维化程度,提示其在降脂方面仍具有潜在应用价值<sup>[28]</sup>。内脂素可以通过类似胰岛素的方式降低胞内甘油三酯积聚<sup>[21]</sup>。坏死磺酰胺则被发现可通过减轻胰岛素抗性和调节细胞坏死过程来发挥脱脂作用<sup>[29]</sup>。胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide, GLP) 1 能够刺激胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,其受体激动剂被证明对 NAFLD 有一定的缓解作用<sup>[30]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白 (sodium-dependent glucose transporter, SGLT) 2 抑制剂可减少葡萄糖重吸收,抑制肾脏脂质向葡萄糖的转化,研究表明其对肝脏脂肪变性也有治疗作用<sup>[31]</sup>。另有作用于糖脂代谢多过程的法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 激动剂奥贝胆酸、MET409 和 Cilofexor 等均在临床试验中被证明可以降低 NAFLD 患者的肝脏脂质水平<sup>[32-35]</sup>。肝脏降脂药物详见表 1。

## 二、机械灌注

为了进一步优化供肝离体后的保存模式以满足移植的现实需求,离体机械灌注应运而生<sup>[36]</sup>。大量供肝因为脂肪变性程度严重而被弃用,如何结合机械灌注来实现此类供肝的脱脂最终达到移植标准值得研究者们思考。离体机械灌注主要包括低温和常温两种类型,它们在脂肪变性供肝保存中发挥的作用均有研究报道。

低温灌注相比静态冷保存对于脂肪变性肝脏展现了更好的保护作用。Bessems 等<sup>[37]</sup>对脂肪变性的大鼠肝脏分别进行了 24 h 的冷保存和低温灌注,结果显示,低温灌注组胆汁、尿素生成及氧气消耗和 ATP 水平均显著高于冷保存组,揭示了低温灌注能更好地保存脂肪变性肝脏。此外,发表于 *Journal of Hepatology* 上的一项研究将脂肪变性的大鼠肝脏静态冷保存 12 h 后分别进行有氧低温灌注和继续静态冷保存 1 h,最后进行原位肝移植,结果表明,虽然有氧低温灌注无法减轻肝脏的脂质蓄积情况,但显著减轻了其在移植后的再灌注损伤,提升了其功能<sup>[38]</sup>。哥伦比亚大学的一项 I 期临床试验发现相对于静态冷保存,对供肝进行体外低温机械灌注可显著减少胆道和血管并发症以及早期移植物功能障碍的发生,从而缩短住院时间<sup>[39]</sup>。

常温机械灌注对脂肪变性供肝的脱脂作用已有实验证实。牛津大学 Jamieson 等<sup>[40]</sup>对猪脂肪变性肝脏进行 48 h 的常温灌注后,相比冷保存组其脂肪变性程度由 28% 下降至 15%。此外,胆汁分泌量、尿素生成量及白蛋白水平等肝功能指标也同非脂肪变性供肝接近。Liu 等<sup>[41]</sup>将静态冷保

存 4~6 h 的废弃的人脂肪变性供肝继续常温灌注 24 h。遗憾的是,尽管灌注液中甘油三酯水平有所上升,但肝脏脂肪变性程度并未减轻。实验者认为未能复现先前报道的动物实验结果是由于造模方式以及物种的区别,但是该研究表明常温灌注能够使人类肝脏进入代谢激活的状态,仍有潜力实现脱脂功效。

正因为看到了常温机械灌注的广阔应用前景,不少研究者将其与脱脂药物结合开展实验。Nagrath 等<sup>[21]</sup>率先将他们的脱脂药物组合(GW501516、GW7647、金丝桃素、滨蒿内脂、毛喉素和内脂素)加入灌注液,脂肪变性大鼠肝脏在被灌注 3 h 后,脂质含量降低了 50%,同时 CPT1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha/\delta$  等脂质分解相关酶和转录因子表达量有所升高。哈佛大学 Raigani 等<sup>[42]</sup>在上述药物基础上进一步加入左旋肉碱并延长灌注时间至 6 h,最终肝脏展现出更低的乳酸水平和更高的胆汁质量,且促炎和促凋亡基因的表达在该种灌注后也有所降低。而后 Boteon 等<sup>[43]</sup>在废弃的人脂肪变性供肝上进一步探索上述药物组合联合常温机械灌注的脱脂效果,最终仅用 6 h 就使肝脏内甘油三酯含量降低 38%,严重脂肪

表 1 肝脏降脂药物疗效汇总

作者	药物	功效
Loomba等 <sup>[6]</sup>	GS-0976	20 mg组血酰基肉碱、金属蛋白酶抑制因子1下调
Calle等 <sup>[7]</sup>	PF-05221304	≥10 mg组肝脏质子密度脂肪分数剂量依赖性下调,血TG上调
Calle等 <sup>[7]</sup>	PF-05221304、PF-06865571	肝脏质子密度脂肪分数和血TG均下调
Syed-Abdul等 <sup>[8]</sup>	TVB-2640	脂肪从头合成能力、血ALT水平下调
Ratziu等 <sup>[9]</sup>	Aramchol	600 mg组肝内TG、血ALT下调,改善肝脏纤维化程度
Loomba等 <sup>[10]</sup>	IONIS-DGAT2Rx	肝脏质子密度脂肪分数下调
Harrison等 <sup>[14]</sup>	NGM282	肝脏质子密度脂肪分数下调
Sanyal等 <sup>[15]</sup>	Pegbelfermin (BMS-986036)	肝脏质子密度脂肪分数下调
Harrison等 <sup>[22]</sup>	Resmetirom (MGL-3196)	肝脏质子密度脂肪分数下调
Francque等 <sup>[24]</sup>	Lanifibranor	脂肪变性、炎症活动度和纤维化评分下调
Ratziu等 <sup>[25]</sup>	Elafibranor	120 mg组肝酶、血脂、和全身性炎症标志物下调,NAFLD评分降低
Gawrieh等 <sup>[26]</sup>	Saroglitazar	4 mg组肝酶、肝脏质子密度脂肪分数、胰岛素抗性和血脂改善
Kazierad等 <sup>[27]</sup>	PF-06835919	300 mg组肝脏质子密度脂肪分数、炎症指标下调
Newsome等 <sup>[30]</sup>	Semaglutide	0.4 mg组脂肪变性、炎症活动度和纤维化评分下调
Cusi等 <sup>[31]</sup>	Canagliflozin	肝脏质子密度脂肪分数下调
Younossi等 <sup>[32]</sup>	奥贝胆酸	肝脏纤维化程度改善
Harrison等 <sup>[33]</sup>	MET409	肝脏质子密度脂肪分数下调,肝酶等肝功能指标改善
Patel等 <sup>[34]</sup>	Cilofexor (GS-9674)	100 mg组肝脏质子密度脂肪分数下调,30和100 mg组肝酶、胆汁生成等肝功能指标均改善

注:NAFLD 为非酒精性脂肪性肝病, TG 为总胆固醇

变性程度降低 40%，且加速了肝脏线粒体和胆汁分泌功能的修复。然而，将灌注温度降至 20℃ 后，该脱脂药物组合就无法发挥其脱脂作用<sup>[44]</sup>。这也揭示了使肝脏处于代谢激活状态对于脱脂的重要性。除上述脱脂药物组合外，胶质细胞源性神经营养因子被证实可加入灌注液通过影响 PPAR 通路显著降低供肝甘油三酯水平<sup>[45]</sup>。发表于权威杂志 *Liver Transplantation* 上的一项研究则发现唾液素 4 和左旋肉碱的联合灌注也可使供肝内甘油三酯和低密度脂蛋白显著降低<sup>[46]</sup>。来自瑞士苏黎世大学的研究团队开发出功能更为丰富的常温机械灌注仪器，其可模拟心、肺、肾、胰腺和肠道的功能，使对肝脏的灌注过程更符合体内正常生理状态<sup>[47]</sup>。该团队对 20 个人类脂肪变性肝脏进行最多 12 d 的长期体外常温灌注。灌注过程中，该团队不额外补充葡萄糖以减少脂肪生成，利用葡萄糖传感器实现血糖水平调控的反馈回路，并将主要营养流入限制在与日常膳食对应的 3 个时间段。此外，左旋肉碱和非诺贝特被每日补充至灌注液中以促进脂质氧化。结果显示 10 个肝脏脂肪变性显著减轻，且器官活力得到了较好的维持。同时，该研究还揭示在灌注过程中，非实质细胞可能通过增强 β 氧化部分替代肝实质细胞丢失的代谢功能，促进脂肪的去除。由此可见，常温机械灌注联合降脂药物对脂肪变性供肝具有良好的脱脂作用，极具研究前景（表 2）。

### 三、展望

脂肪变性供肝脱脂策略已被初步探索，但仍需要更为深入的研究以满足临床肝移植的需求。目前可用于供肝脱脂的药物数量有限，众多可减轻 NAFLD/NASH 患者肝脏脂质蓄积的药物能否用于供肝脱脂还亟待验证。此类药物的筛选依赖体外模型的构建，当前被广泛使用的细胞高脂培养

模型与人体肝脏实际状况仍存在一定差距，可能会使筛选所得药物不具临床应用价值。肝脏脂肪变性是由甘油三酯合成与分解的失衡导致。脱脂药物的研究需要致力于实现更高效的甘油三酯分解，相关副产物的胞外分泌以及最小化甘油三酯的合成<sup>[21,48]</sup>。因此，靶向多个脂质代谢过程的药物组合有待进一步的探索。为了更好的移植效果，肝脏通常无法在体外保存过长时间。因此，药物的设计应更多靶向翻译后修饰的过程，对转录过程的调控通常存在一定的滞后。满足上述条件的药物需要通过大量筛选获得，建立大泡性脂肪变性肝细胞培养系统，加入肝脏间质细胞共培养等手段均可使体外细胞模型更符合脂肪变性供肝的真实状况，有助于筛选出应用价值高的脱脂药物。

总之，虽然很多药物已被证实对肝脏细胞有可观的脱脂效果，但还未与机械灌注相结合，其安全性以及对肝脏功能长远的影响也缺乏研究。因此，未来机械灌注的研究可致力于灌注液的优化，使灌注过程符合肝脏正常生理状态，同时有效减轻脂肪变性。机械灌注对供肝体外保存时间的延长使得各种基因疗法和细胞疗法成为可能。未来或可在灌注液中加入 siRNA 或各类干细胞以实现脱脂和移植损伤的减轻。此外，目前多数灌注设备功能仍比较单一，且不方便转运，无法满足供肝的远距离运输需求。因此，还应注重机械灌注设备相关技术创新，使其功能得到优化提升，满足移植的现实需求。例如实时监测灌注肝脏各项参数，并及时作出反馈调整，从而保障肝脏的功能和活力。

我国已成为肝移植大国，脂肪变性供肝作为拓展标准供肝的重要组成部分扩大了供肝池，具有重要的临床价值。为最大化此类供肝的利用率，需致力于逆转脂肪变性，改善移植损伤。为此应加强脂质代谢关键机制和干预靶点的探索，通过多中心联

表 2 肝脏降脂药物联合机械灌注疗效汇总

作者	药物联合体外机械灌注	功效
Nagrath等 <sup>[21]</sup>	GW501516、GW7647、金丝桃素、滨蒿内脂、毛喉素、内脂素	大鼠肝脏脂肪含量下降50%；人肝内TG含量降低38%，大泡性脂肪变性降低40%，线粒体和胆汁分泌功能改善
Raigani等 <sup>[42]</sup> 和 Boteon等 <sup>[43]</sup>	GW501516、GW7647、金丝桃素、滨蒿内脂、毛喉素、内脂素、左旋肉碱	大鼠肝脏胆汁生成、脂肪酸氧化等肝功能指标改善，炎症水平下调；人肝内TG含量降低38%，大泡性脂肪变性降低40%，线粒体和胆汁分泌功能改善
Taba等 <sup>[45]</sup>	GDNF	肝脏脂肪含量均降低
Banan等 <sup>[46]</sup>	唾液素4和左旋肉碱	大泡性脂肪变性降低10%，肝脏组织结构和功能改善
Sousa Da Silva等 <sup>[47]</sup>	非诺贝特、左旋肉碱	50%肝脏脂肪含量和器官功能显著改善

注：GDNF 为胶质细胞源性神经营养因子，TG 为总胆固醇

合研究,研发供肝脱脂药物,创新机械灌注技术,建立完善的脂肪供肝脱脂及功能修复体系,进而推动临床肝移植高质量发展。

### 参 考 文 献

- [1] He YB, Sun JS, Wang ZP, et al. Risk factors of early liver dysfunction after liver transplantation using grafts from donation after citizen death donors[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 71:101525.
- [2] Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(7):874-884.
- [3] Wang K, Lu D, Liu Y, et al. Severity of early allograft dysfunction following donation after circulatory death liver transplantation: a multicentre study[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(1):9-19.
- [4] Chu MJ, Hickey AJ, Phillips AR, et al. The impact of hepatic steatosis on hepatic ischemia-reperfusion injury in experimental studies: a systematic review[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:192029.
- [5] de Graaf EL, Kench J, Dilworth P, et al. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(3):540-546.
- [6] Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, et al. GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5):1463-1473, e6.
- [7] Calle RA, Amin NB, Carvajal-Gonzalez S, et al. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10):1836-1848.
- [8] Syed-Abdul MM, Parks EJ, Gaballah AH, et al. Fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 reduces hepatic de novo lipogenesis in males with metabolic abnormalities[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1):103-118.
- [9] Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, et al. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10):1825-1835.
- [10] Loomba R, Morgan E, Watts L, et al. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(9):829-838.
- [11] Aoudjehane L, Gautheron J, Le Goff W, et al. Novel defatting strategies reduce lipid accumulation in primary human culture models of liver steatosis[J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(4): dmm042663.
- [12] Zhou W, Ye S. Rapamycin improves insulin resistance and hepatic steatosis in type 2 diabetes rats through activation of autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10):1282-1291.
- [13] Chen H, Shen F, Sherban A, et al. DEP domain-containing mTOR-interacting protein suppresses lipogenesis and ameliorates hepatic steatosis and acute-on-chronic liver injury in alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2):496-514.
- [14] Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1174-1185.
- [15] Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. *Lancet*, 2019, 392(10165):2705-2717.
- [16] Loomba R, Lawitz EJ, Frias JP, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of pegozafermin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b/2a multiple-ascending-dose study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(2):120-132.
- [17] Kleiboeker B, Lodhi IJ. Peroxisomal regulation of energy homeostasis: effect on obesity and related metabolic disorders[J]. *Mol Metab*, 2022, 65:101577.
- [18] Wang H, Bell M, Sreenivasan U, et al. Unique regulation of adipose triglyceride lipase (ATGL) by perilipin 5, a lipid droplet-associated protein[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(18):15707-15715.
- [19] Pégrier JP, Garcia-Garcia MV, Prip-Buus C, et al. Induction of ketogenesis and fatty acid oxidation by glucagon and cyclic AMP in cultured hepatocytes from rabbit fetuses. Evidence for a decreased sensitivity of carnitine palmitoyltransferase I to malonyl-CoA inhibition after glucagon or cyclic AMP treatment[J]. *Biochem J*, 1989, 264(1):93-100.
- [20] Nativ NI, Yarmush G, Chen A, et al. Rat hepatocyte culture model of macrosteatosis: effect of macrosteatosis induction and reversal on viability and liver-specific function[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1307-1314.
- [21] Nagrath D, Xu H, Tanimura Y, et al. Metabolic preconditioning of donor organs: defatting fatty livers by normothermic perfusion ex vivo[J]. *Metab Eng*, 2009, 11(4/5):274-283.
- [22] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10213):2012-2024.
- [23] Li JY, Cao HY, Sun L, et al. Therapeutic mechanism of Yin-Chén-Hāo decoction in hepatic diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7):1125-1138.
- [24] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(17):1547-1558.
- [25] Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and- $\delta$ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5):1147-1159, e5.
- [26] Gawrieh S, Noureddin M, Loo N, et al. Saroglitazar, a PPAR- $\alpha/\gamma$  agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4):1809-1824.
- [27] Kazierad DJ, Chidsey K, Somayaji VR, et al. Inhibition of ketohexokinase in adults with NAFLD reduces liver fat and inflammatory markers: a randomized phase 2 trial[J]. *Med*, 2021, 2(7):800-813, e3.

- [28] Harrison SA, Alkhoury N, Davison BA, et al. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 613-626.
- [29] Xu H, Du X, Liu G, et al. The pseudokinase MLKL regulates hepatic insulin sensitivity independently of inflammation[J]. *Mol Metab*, 2019, 23:14-23.
- [30] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12):1113-1124.
- [31] Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 812-821.
- [32] Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215):2184-2196.
- [33] Harrison SA, Bashir MR, Lee KJ, et al. A structurally optimized FXR agonist, MET409, reduced liver fat content over 12 weeks in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 25-33.
- [34] Patel K, Harrison SA, Elkhashab M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1):58-71.
- [35] Girisa S, Henamayee S, Parama D, et al. Targeting Farnesoid X receptor (FXR) for developing novel therapeutics against cancer[J]. *Mol Biomed*, 2021, 2(1):21.
- [36] Jia JJ, Li JH, Yu H, et al. Machine perfusion for liver transplantation: a concise review of clinical trials[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(5):387-391.
- [37] Bessems M, Doorschodt BM, Kolkert JL, et al. Preservation of steatotic livers: a comparison between cold storage and machine perfusion preservation[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(4):497-504.
- [38] Kron P, Schlegel A, Mancina L, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans[J]. *J Hepatol*, 2017: S0168-S8278(17)32268-7.
- [39] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(2):372-381.
- [40] Jamieson RW, Zilvetti M, Roy D, et al. Hepatic steatosis and normothermic perfusion-preliminary experiments in a porcine model[J]. *Transplantation*, 2011, 92(3):289-295.
- [41] Liu Q, Nassar A, Buccini L, et al. Lipid metabolism and functional assessment of discarded human livers with steatosis undergoing 24 hours of normothermic machine perfusion[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(2):233-245.
- [42] Raigani S, Carroll C, Griffith S, et al. Improvement of steatotic rat liver function with a defatting cocktail during ex situ normothermic machine perfusion is not directly related to liver fat content[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232886.
- [43] Boteon YL, Attard J, Boteon APCS, et al. Manipulation of lipid metabolism during normothermic machine perfusion: effect of defatting therapies on donor liver functional recovery[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(7):1007-1022.
- [44] Liu Q, Berendsen T, Izamis ML, et al. Perfusion defatting at subnormothermic temperatures in steatotic rat livers[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(9):3209-3213.
- [45] Taba TV, Kailar R, Rahman K, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-induced mice liver defatting: a novel strategy to enable transplantation of steatotic livers[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(4):459-467.
- [46] Banan B, Watson R, Xu M, et al. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(7):979-993.
- [47] Sousa Da Silva RX, Bautista Borrego L, Lenggenhager D, et al. Defatting of human livers during long-term ex situ normothermic perfusion: novel strategy to rescue discarded organs for transplantation[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(5):669-675.
- [48] Berthiaume F, Barbe L, Mokuno Y, et al. Steatosis reversibly increases hepatocyte sensitivity to hypoxia-reoxygenation injury[J]. *J Surg Res*, 2009, 152(1):54-60.

( 收稿日期:2024-10-24 )

( 本文编辑:谢汝莹 )

徐涵治, 邱洵, 汪恺, 等. 脂肪变性供肝脱脂策略的研究 [J/OL]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(1):18-24.