

• 综述 •

非酒精性脂肪肝发病机制研究进展

王广华 综述 邢象斌 审校

[关键词] 肝脏;非酒精性脂肪肝;发病机制;研究进展;综述

中图分类号:R575.5 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)04-0243-02

[本文著录格式] 王广华 综述,邢象斌 审校.非酒精性脂肪肝发病机制研究进展[J].中国康复理论与实践,2004,10(4):

243-244.

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指某一范围的肝脏损害,包括从简单的脂肪储积到脂肪性肝炎、肝脏纤维化和肝硬化,其主要危险因素有肥胖、II型糖尿病和高脂血症等。脂肪储积是一病变较轻的临床过程,而脂肪性肝炎则是公认的肝脏纤维化和肝硬化病因。NAFLD的病理以大泡性脂肪变性为主要特点。在美国,NAFLD是肝功能异常最常见的原因,其发病率明显高于丙肝病毒感染率^[1]。最近,对NAFLD发病机制的研究较多,但尚未发现明确的发病机制。现就NAFLD发病机制的研究进展作一综述。

1 胰岛素抵抗(insulin resistance)

胰岛素抵抗与NAFLD的危险因素密切相关,因此,在NAFLD的发病机制中可能具有重要作用。最近的研究表明,几乎所有的NAFLD患者都存在周围组织和肝脏的胰岛素抵抗,而且不一定伴有糖耐量异常或肥胖,但胰岛素抵抗的严重程度与NAFLD的病情进展相关^[2]。此外,胰岛素抵抗与NAFLD的预后也可能有关。Paradis等的研究显示,胰岛素通过上调集落生长因子,在NAFLD发病机制中起关键作用^[3]。

1988年,NAFLD的“二次打击”假说被提出。按当时的观点,“第一次打击”是指脂肪储积,“第二次打击”是指氧应激和异常细胞因子的作用导致肝脏的坏死性炎症和纤维化。而近年来的研究发现,随着胰岛素抵抗发病率的增高和抗胰岛素抵抗药物对肝脏脂肪储积的改善,胰岛素抵抗可能才是真正的“第一次打击”^[4]。肝脏脂肪储积导致胰岛素清除率下降,形成脂肪储积和胰岛素抵抗的恶性循环。

胰岛素抵抗主要通过两个途径导致脂肪在肝细胞内储积:脂质过多症和高胰岛素血症。胰岛素抵抗导

致血清中游离脂肪酸增多,而肝细胞对脂肪酸的高摄入导致线粒体氧化超载,加重肝细胞内脂肪酸的储积。高胰岛素血症时糖降解增加,从而增加脂肪酸的合成,减少ApoB-100的合成,使甘油二酯储积增加。

在ob/ob小鼠和其他胰岛素抵抗模型中,核因子- κ B激酶IKK-B被慢性激活,经基因重组方法抑制IKK-B活性后,胰岛素抵抗被消除。所以,IKK-B很可能在胰岛素抵抗的分子机制中具有重要作用^[5]。IKK-B主要被肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)激活,而TNF- α 为核因子- κ B所诱导,形成一个自我增强的反馈机制,维持慢性胰岛素抵抗。

2 氧应激与脂质过氧化

氧应激引起的改变可能在NAFLD中起重要作用。氧应激在脂肪储积的肝脏中增强,反应性氧产物随NAFLD加重而增多。脂质过氧化在NAFLD中广泛存在。因此,氧应激在NAFLD发病机制中的作用不可忽视。胰岛素抵抗与腹内型肥胖可使血清游离脂肪酸增多,肝脏对游离脂肪酸摄取的增加使线粒体 β 氧化速度代偿性增加,进而增加反应性氧产物的产出^[6]。反应性氧产物与膜磷脂的不饱和脂肪酸反应形成脂质过氧化,而产生的脂质过氧化产物又可改变线粒体DNA,抑制呼吸链的电子传递,进一步增加反应性氧产物和脂质过氧化产物的生成,形成一个恶性循环。另一个反应性氧产物产生的场所是微粒体,游离脂肪酸是CYP450-2E1的诱导剂^[7],后者在反应性氧产物和脂质过氧化产物的产生过程中具有重要作用。脂肪酸在微粒体内氧化形成二羟基脂肪酸,进一步被过氧化物酶降解,产生短链酰基CoA和酰基CoA。酰基CoA可作为肝内脂肪酸氧化系统某些酶的配体^[8],具有控制基因诱导的作用,也可促进肝内合成解链蛋白(Uncoupling, UCP-2)^[9]。UCP-2可抑制肝细胞凋亡,增加肝细胞对“二次打击物”如内毒素或TNF- α 的易感性。

3 Kupffer细胞与细胞因子

肝脏Kupffer细胞具有多种功能,包括吞噬、抗原

作者单位:1. 276100 山东郯城县,山东省郯城中医医院内一科(王广华);2. 730000 甘肃兰州市,兰州医学院第一附属医院消化内科(邢象斌)。作者简介:王广华(1963-),男,山东郯城县人,副主任医师,主要从事消化内科临床研究。

递呈与加工等。细胞因子、反应性氧产物和一氧化氮对 Kupffer 细胞的功能和分化起着重要作用。研究表明, ob/ob 小鼠和 fa/fa 大鼠有自发出现脂肪肝、胰岛素抵抗、肥胖和脂质代谢紊乱的倾向, 而且都对脂多糖 (lipopolysacchide, LPS) 诱导的肝脏损害更易感^[10]。LPS 对正常大、小鼠肝脏的损害受 TNF- α 的调节, 而 TNF- α 主要来自肝脏的 Kupffer 细胞。一些能增加 TNF- α 活性的因子如白细胞介素 (Interleukin, IL)-12、IL-18 和干扰素等, 通常可加重肝脏损害; 而抑制 TNF- α 活性的因子如 IL-10, 则具有保护作用。另有研究显示, LPS 对肝脏的损害不是使 TNF- α 的活性增加, 而是使肝脏对 TNF- α 的敏感性增加^[11]。Crespo 观察到, TNF- α 和其受体 p55 在非酒精性脂肪肝中的表达与 NAFLD 的严重程度呈正相关, 而且 TNF- α 可诱导肝细胞线粒体 UCP-2 基因表达, 后者可抑制线粒体内 ATP 的生成, 导致细胞坏死^[12]。

4 脂质代谢紊乱

在 NAFLD 患者中, 脂质代谢紊乱较为常见, 但究竟是非酒精性脂肪肝的病因还是结果目前尚不清楚。研究表明, 脂质代谢紊乱的患者约 50% 伴有脂肪肝。严重的高甘油三酯血症和混合性高脂血症的患者脂肪肝的发病率较正常人高 5—6 倍^[13]。肝脏摄取游离脂肪酸后使之转变成甘油三酯, 甘油三酯再与特异的载脂蛋白结合生成极低密度脂蛋白。ApoB-100 在肝细胞的脂质排泄过程中起限速作用, 因此, ApoB-100 合成减少在 NAFLD 的发生发展过程中可能也有重要作用。总之, 上述因素都会使肝内甘油三酯排泄障碍, 形成脂质肝内储积。

5 铁超载

铁超载在 NAFLD 发病机制中的作用尚存在争议。Bacon 首次报道, 许多 NAFLD 患者存在血清铁水平升高、铁超载现象^[14]。而另一项研究显示, 铁超载并不是 NAFLD 的危险因素^[8]。高铁血症只存在于 40% 的 NAFLD 患者中, 转铁饱和度仅在 5% 的患者中增加, HFE 突变体、血清铁、转铁饱和度和肝脏铁沉积等不能作为非酒精性脂肪肝的危险因素。

总之, NAFLD 的发病机制具有多样性, 除上述因

素外, 还受遗传、环境、免疫和药物等因素影响, 仍有广阔的研究空间。随着对 NAFLD 发病机制研究的深入, 将开发出更有效的药物进行针对性治疗。

[参考文献]

- [1] Alter MJ, Kruszon D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994 [J]. N Engl J Med, 1999, 341(8): 556—562.
- [2] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2001, 50(8): 1844—1850.
- [3] Paradis V, Perlemtuer G, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2001, 34(1): 738—744.
- [4] Rashid I, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002, 30(6): 48—53.
- [5] Kim JK, Kim YT, Fillmore JJ, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate [J]. J Clin Invest, 2001, 108(3): 437—446.
- [6] Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities [J]. Gastroenterology, 2001, 120(5): 1183—1192.
- [7] Leclercq ZA, Farrel GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Invest, 2000, 105(8): 1067.
- [8] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. N Engl J Med, 2002, 346(16): 1221—1231.
- [9] Chavin KD, Yang S, Chatham J, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion [J]. J Biol Chem, 1999, 274(9): 5692.
- [10] Pellemounter M, Cullen N, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice [J]. Science, 1995, 269(5223): 540—543.
- [11] Watanabe N, Miura S, Zeik S, et al. Hepatocellular oxidative DNA injury induced by macrophage-derived nitric oxide [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 30(9): 1019—1028.
- [12] Grespo J, Hiktr MN, Esqui M, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients [J]. Hepatology, 2001, 34(6): 1185—1193.
- [13] Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients [J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(10): 1929—1934.
- [14] Bacon BR. Nonalcoholic livers from patients with chronic alcoholism, diabetes mellitus or adipositas. A comparative study [J]. Acta Pathol Microbiol Scand A, 1978, 86(1): 495—498.

(收稿日期: 2004-02-06)