

胰岛素抵抗对非酒精性脂肪肝发生的机理探讨

王诗淇¹ 孙鹏¹ 王秀艳² 罗念容² 通讯作者

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古, 呼和浩特市, 010059

2. 内蒙古医科大学附属人民医院, 内蒙古, 呼和浩特市, 010017

摘要: 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 作为一个全球性的流行病, 已成为发达国家和富裕地区慢性肝病中的第一大病种。作为一种代谢综合症, NAFLD 可在短期内发展为不可逆的肝损害, 影响肝病患者的生活质量和预期寿命。胰岛素抵抗对 NAFLD 发生发展有一定的作用。然而, 目前对胰岛素影响 NAFLD 的机制了解仍不深入, 本文拟对其进行探讨。

关键词: 胰岛素抵抗; 非酒精性脂肪肝

作为全球性的流行病^[1], 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为当今发达国家、发展中国家共存的问题, 而日益受到重视^[2,3]。它可以是一个独立的疾病, 但更多的情况是表现为全身性疾病在肝脏的一种病理过程, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和脂肪性肝纤维化和肝硬化三种病理类型^[4]。作为一种代谢综合症, 最常见的原发病为肥胖、胰岛素抵抗与 2 型糖尿病。

非酒精性脂肪肝并被认为是代谢综合症中肝脏的表现, 与胰岛素抵抗密切相关^[5,6]。作为以肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、糖尿病、高甘油三酯血症为特征的代谢性疾病, NAFLD 包括一系列的肝功能状况的改变, 包括肝脏脂肪变性、炎症和纤维化(非酒精性脂肪性肝炎或 NASH), 肝硬化和肝癌。2007 年的数据显示美国有近 3-7 千万的人罹患 NAFLD, 在人群中的发病率接近 25%^[7]。随着体重的增加, 70% 的脂肪肝在肥胖人群中发现, 而正常体重的脂肪肝检出率仅有 10%-15%。超过 70% 的糖尿病患者、90% 的肥胖患者同时伴有 NAFLD。流行病学研究显示, 即使非酒精性肝病未发生炎症反应, 在同一人群中, 与年龄和性别因素相比, 它与冠心病死亡率, 癌症和其他肝脏疾病的患病率关系更加密切^[4]。最近证据表明胰岛素抵抗作为关键致病因素促进单纯肝脏脂肪变性(NAFL)进展为 NASH。NAFLD 最早期的单纯肝脏脂肪变性阶段进展为严重肝脏疾病的风险是低的, 但是 NASH 患者的进展风险较高。而且, NAFLD 患者肝脏脂肪变性是 2 型糖尿病发展的一个主要风险因素。

根据中国家庭营养健康调查(CHNS)综述报道, 在我国, NAFLD 已成为仅次于慢性病毒性肝炎的第二大肝病^[8]。虽 NAFLD 通常被认为是一种良性及静止的病变, 但作为一种分阶段、潜在性、进行性的肝脏代谢性疾病, NAFLD 可在短期内发展为不可逆的肝损害, 将直接导致失常期肝硬化、肝细胞癌和移植肝复发, 影响其他慢性肝病的进展, 参与 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的发病, 影响肝病患者生活质量和预期寿命。然而, 目前对其病理机制的了解仍不深入。

1 “二次打击学说”^[10]

目前, 非酒精性肝病发病机理中, 最受科学界认可的是二次打击学说。初次打击为胰岛素抵抗(IR, insulin resistance)、游离脂肪酸(FFA)增加, 导致肝细胞脂肪变性, 对二次打击敏感性增加。二次打击是在第一次打击的基础上, 出现氧化应激和脂质过氧化, 细胞内活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)及肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α)生成增加, ATP 生成减少, 氧自由基增多, 炎性细胞因子激活, 导致肝细胞凋亡、坏死, 慢性炎症及肝纤维化; 同时肝细胞内、外源性损害因子应激反应增高, 对细胞造成的损伤和炎症形成恶性循环, 加重肝细胞正常脂代谢过程的影响, 最终发生脂肪变和生物功能受损。



图1 二次打击理论

2 肥胖相关基因(FTO)基因多态性

人脂肪与肥胖相关基因(Fat mass and obesity associated, FTO) 2007年由Frayling首次提出, 是第一个通过全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)方法被确认的肥胖易感基因^[11]。FTO基因位于人染色体16q12-q24, 全长约400kb, 包括9个外显子, 广泛表达于中枢及外周多个组织(如下丘脑、脂肪组织、胰岛等)^[12]。人FTO基因序列与鼠、猪等哺乳动物序列高度同源^[13]。

研究显示FTO基因上的一个单基因序列的变化会对身体质量指数(BMI)带来极大的影响。FTO基因与肥胖相关的SNP主要定位于第一内含子(第一内含子在遗传上被证实具有高度保守性), 其多态性与肥胖、BMI(体质量指数)、糖尿病(DM)等代谢疾病显著相关。**rs7202116**是位于16号染色体上5378773位置的FTO基因位点, 多篇研究报道其与肥胖相关^[14,15]。其中, Peter Visscher教授等人领衔的研究小组, 发表于《NATURE》杂志上的一篇利用全基因组关联研究荟萃分析方法, 对近17万名欧洲人的51个GWAS研究进行分析, 在符合纳入条件的38项研究中经过质量控制, 对每项研究中244万基因分型, 关联分析并估算每个SNP对受试者身高和体重指数的影响, 得到133154人报告证实FTO基因位点上的单核苷酸多态性(SNP)rs7202116与BMI表型差异有关^[16]。但是rs7202116单核苷酸多态性(SNP)对非酒精性脂肪肝是如何影响, 需要更多的研究来确定分子的作用和机制, 在中国, rs7202116多态性研究没有相关报道。

3 脂质代谢异常、胰岛抵抗及其在非酒精性脂肪肝中的作用

无论是否肥胖, 大多数非酒精性脂肪肝患者普遍存在肝脂肪胰岛素抵抗^[3,9], 胰岛素抵抗又会增加空腹血糖受损和 2 型糖尿病的风险。脂肪组织和肝脏之间存在密切关系, 脂肪组织提供了超过三分之二的脂肪酸用于甘油三酯的合成^[10]。肝脏合成游离脂肪酸增加或由碳水化合物合成甘油三酯增加; 脂肪酸在肝细胞线粒体内 β 氧化减少; 极低密度脂蛋白合成与分泌减少而使甘油三酯转运障碍。当发生NAFLD时, 肝脏

内脂肪堆积、脂肪储存过多、肝脏血脂代谢紊乱。固醇调节元激活蛋白(SREBP1C)是SREBP家族中的一个亚型,在肥胖、胰岛素抵抗和肝细胞脂肪变性时表达明显增加,是参与脂肪合成基因的主要转录调节因子,它通过调节与脂肪生成相关酶的基因转录来调节这些酶的活性,控制脂肪合成。高胰岛素血症激活固醇调节元激活蛋白SREBP1C^[11]。高血糖症通过增加碳水化合物活性代谢反应元件结合蛋白质(ChREBP)^[13],扰乱肝脏脂质代谢。

4 Wnt 与 NAFLD

Wnt/n 连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号传导通路最早从果蝇的遗传分析和非洲爪蟾的胚胎实验模型中得到的结果^[20]。Wnts 作为高度保守的分泌脂质修饰糖蛋白家族的重要成员,调控胚胎发育、组织器官形态变化等复杂生理过程^[21]。 β -catenin 信号在肝脏病理生理学方面通过调控细胞的增殖、分化、生存、代谢和氧化还原状态而调控肝脏的发育、再生、干细胞辅助的再生和肝区带化^[22]。

非酒精性脂肪肝病的可怕性除了可演变为肝硬化甚至肝癌外,另一个重要的威胁就是肝再生能力受损,临床及实验研究都发现脂肪变肝脏在损伤、手术及移植后再生功能受损、再生时间延长,甚至可能诱发肝功能衰竭及机体死亡^[23]。非酒精性脂肪肝往往存在胰岛素抵抗、高瘦素血症、线粒体损伤和活性氧族增加^[6]。IL-6 和 TNF 是肝再生起始阶段的关键细胞因子^[24],IL-6 使 P21 增强子的活性增加,影响细胞周期蛋白 1 (CyclinD1) 与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的复合物对细胞增殖周期由 G1 期进入 S 期的调控^[25]。然而,在肝脏发育早期, β -catenin 可通过其在核内的转录激活作用而促进肝细胞增殖。用基质胶对原始肝细胞进行培养发现在肝细胞分化过程中,细胞膜上的复合物逐渐增加,提示肝细胞的成熟可能与 β -catenin 介导的细胞间相互粘连以及转录激活作用密切相关。

典型 Wnt 信号通路和许多新陈代谢进程间有关联,全基因组关联研究表明糖尿病与 Wnt 通路有关^[25],人类和啮齿类动物研究中证实 Wnt 蛋白的共受体 LRP6 突变易使机体患代谢综合症。人类基因研究发现,Wnt10B 基因功能缺失突变与肥胖相关^[26]。相似的是,LRP5 (辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白-5)基因的两个核苷酸多态性(SNPs)也与肥胖相关。尽管这些研究显示 Wnt 通路代谢紊乱相关,但是 Wnt 影响代谢机制仍没有十分确切的结论。

5 总结

非酒精性脂肪肝与 II 型糖尿病均属于代谢综合症相关疾病,两者间有着千丝万缕的联系,非酒精性脂肪肝患者常报道存在肝脂肪胰岛素抵抗^[6,27],胰岛素抵抗又会增加空腹血糖受损和 2 型糖尿病的风险,然而彼此影响的确切机制并未完全阐明。随着基础研究的不断深入,已获知 β -catenin 信号在肝脏病理生理学方面通过调控细胞的增殖、分化、生存、代谢和氧化还原状态而调控肝脏的发育、再生、干细胞辅助的再生和肝区带化。 β -catenin 缺失会增加机体新陈代谢平衡,提示及其氧化应激保护作用。未来研究的或许可以进一步对 FTO 影响血糖后扰乱肝脏脂质代谢和连环蛋白影响机体代谢做出分析与实验性验证。

参考文献

[1]Cusi K.Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis:pathophysiology and clinical implications[J].Gastroenterology,2012(4):711-725.
[2]Danaei G,Finucane MM,Lin JK,et al.National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants[J].Lancet,2011,377(9765):568-577.

[3]Williams R.Global challenges in liver disease[J].Hepatology,2006,44(3):521-526.

[4]Chalasani N,Younossi Z,Lavine JE,et al.The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association[J].Hepatology,2012,55(6):2005-2023.

[5]Angulo P.Nonalcoholic fatty liver disease[J].N Engl J Med,2002,346(16):1221-1231.

[6]Perry RJ,Kim T,Zhang XM,et al.Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler[J].Cell Metab,2013,18(5):740-748.

[7]American Liver Foundation-Education Resources [Internet][J].cited,2015(11):89.

[8]China Health and Nutrition Survey — China Health and Nutrition Survey (CHNS) [Internet][J]. [cited,2015(11):101.

[9]Liu S,Yeh TH,Singh VP,et al. β -catenin is essential for ethanol metabolism and protection against alcohol-mediated liver steatosis in mice[J].Hepatology,2012,55(3):931-940.

[10]曹颖,谢雯.非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状[J].世界华人消化杂志,2017,25(8):670-683.

[11]Wu H,Ng R,Chen X,Steer CJ,Song G.MicroRNA-21 is a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma via modulation of the HBP1-p53-Srebp1c pathway[J].Gut,2016,65(11):1850-1860.

[12]Janevski M,Ratnayake S,Siljanovski S,McGlynn MA,Cameron-Smith D,Lewandowski P.Fructose containing sugars modulate mRNA of lipogenic genes ACC and FAS and protein levels of transcription factors ChREBP and SREBP1c with no effect on body weight or liver fat[J].Food Funct,2012,3(2):141-149.

[13]Benhamed F,Denechaud PD,Lemoine M,et al.The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans[J].J Clin Invest,2012,122(6):2176-2194.

[14]尹定子,宋海云.Wnt 信号通路:调控机理和生物学意义[J].中国细胞生物学学报,2011,33(02):103-111.

[15]Saravani R,Galavi HR,Noorzahi N,Ranjbar N,Mollashahee-Kohkan F.Common Variations in Perilipin rs1052700 and FTO rs3751812 Gene Variants, and Risk for Obesity and Type-2 Diabetes[J].Rep Biochem Mol Biol,2017,6(1):80-87.

[16]Monga SP. β -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis Injury and Tumorigenesis[J].Gastroenterology,2015(7):1294-1310.

[17]Donnelly KL,Smith CI,Schwarzenberg SJ,Jessurun J,Boldt MD,Parks EJ.Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J].J Clin Invest,2005,115(5):1343-1351.

[18]Liu H,Fergusson MM,Wu JJ,et al.Wnt signaling regulates hepatic metabolism[J].Sci Signal,2011,4(158):58.

[19]Liu F,Song Y,Liu D.Hydrodynamics-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA[J].Gene Ther,1999,6(7):1258-1266.

- [20] 颜少华, 朱常琰, 沈俊杰, 高德化, 张洪旭, 韩思奕, 游咏. VitD 调控 Wnt 信号通路影响糖尿病心血管并发症的研究进展[J]. 生命的化学, 2019, 4(7):10.
- [21] 陈峰, 何生松, 吴梅梅, 等. 不同转染方式对 GFP 表达质粒在小鼠肝脏的表达影响-中国学术期刊网络出版总库[J]. 山东大学学报(医学版), 2010(01):17-20.
- [22] 徐丽萍, 马宁芳. Wnt/ β -catenin 信号通路与肝脏的发育及异常分化[J]. 解剖科学进展, 2009, 15(01):116-119.
- [23] Jiang J, Yamato E, Miyazaki J. Intravenous delivery of naked plasmid DNA for in vivo cytokine expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 289(5):1088-1092.
- [24] 代雪枫, 陈东风. 非酒精性脂肪肝再生信号转导异常的研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2019, 22(27):2295-7.
- [25] 董爽, 吴晨明, 胡君伟, 等. Wnt5a 对人肝星状细胞促炎细胞因子 IL-1 β 及 IL-6 表达的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34(1):332-445.
- [26] Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors [published correction appears in Science 2013 Aug 30;341(6149):959] [J]. Science, 2007(5816):1278-1282.
- [27] Van Camp JK, Zegers D, Verhulst SL, et al. Mutation analysis of WNT10B in obese children, adolescents and adults[J]. Endocrine, 2013, 44(1):107-113.
- [28] Bell LN, Wang J, Muralidharan S, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study[J]. Hepatology, 2012, 56(4):1311-1318.

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 2016MS0885。