

游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎

高志强, 陆付耳

高志强, 陆付耳, 华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所 湖北省武汉市 430030
项目负责人: 陆付耳, 430030, 湖北省武汉市解放大道 1095 号, 同济医院中西医结合研究所. hbgzq@yahoo.com.cn
电话: 027-83662577 传真: 027-83646605
收稿日期: 2002-11-12 接受日期: 2002-11-28

摘要

非酒精性脂肪性肝炎的患病率日益升高, 其对公众健康的危害受到普遍关注; 胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎密切相关, 并且是其重要的病理生理学环节之一, 而升高的血浆游离脂肪酸被认为在二者发病过程中具有重要作用. 游离脂肪酸升高通过组织过氧化物酶体增生物活化受体 α 、细胞色素 P450、肿瘤坏死因子 α 、瘦素和肝细胞解耦联蛋白 2 等介导肝细胞的损伤作用, 同时这些酶类和细胞因子又促使血浆游离脂肪酸更为升高, 从而引起细胞线粒体结构和功能异常、氧应激、乃至胰岛 β 细胞和肝细胞凋亡, 加重胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎的程度. 胰岛素抵抗使内脏脂肪组织脂解速率明显增加, 导致动员至门静脉的游离脂肪酸选择性增加, 后者对肝组织具损伤作用, 从而使脂肪肝和胰岛素抵抗之间形成恶性循环.

高志强, 陆付耳. 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1043-1045

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1043.asp>

0 引言

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)参与脂肪肝的发生和发展, 是非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的重要致病因素^[1]; 同时各种原因所致脂肪肝可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 并且脂肪堆积的肝细胞对胰岛素产生抵抗^[2,3], 从而形成 IR 与脂肪肝之间的恶性循环; 他们之间可能存在一些共同机制或通道, 把二者紧密联系在一起. 大量资料表明, 游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)在 IR 和脂肪肝发病中均具有重要的地位^[4-9], 本文主要从分子、细胞、组织水平对 FFA 在胰岛素抵抗导致非酒精性脂肪性肝炎中的作用进行综述.

1 FFA 与相关酶类及细胞因子

FFA 可以与许多酶类及细胞因子相互作用, 在胰岛素抵抗的发病过程中越来越受到重视.

1.1 PPAR 和 CYP2E1 过氧化物酶体增生物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)的改变与脂肪酸的 β 氧化障碍有密切的关系, 在 NASH 的

发病机制中起重要的作用; 同时 PPAR α 的活化及其诱导的有关代谢途径及活性氧的产生诱发 NASH. PPAR γ 是维持脂肪细胞成熟所必需的, 在促脂肪细胞表型时也增加其对 FFA 氧化、减少 TNF- α 和脂蛋白脂酶的表达, 使 FFA、释放减少, 通过激活 PPAR γ 能增加脂肪酸的肌肉组织流出量和脂肪组织流入量而增加胰岛素敏感性^[10]. Weltman et al^[11] 发现 31 例经病理证实为 NASH 的患者, 细胞色素 P450 (CYP2E1) 的前体 CYP3A 下降, 而所有患者 CYP2E1 均显著升高, 并可被胰岛素所抑制, 其与 NASH 的易患因素不相关, 且脂肪酸是 CYP2E1 的底物和诱导剂; CYP2E1 活性增加促使氧应激, 直接导致肝细胞损伤或参与中性粒细胞和其他炎症细胞的聚集; 且 CYP2E1 能产生氧自由基, 加强脂质过氧化, 引起肝脏损伤和纤维化^[12,13].

1.2 TNF- α Leptin 及 UCP2 脂肪肝患者血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、瘦素(Leptin)等均增高, 且 TNF- α 、Leptin 又能引起 FFA 增高^[14,15], 具体机制尚不清楚. TNF- α 可直接造成肝损伤及引起胰岛素抵抗^[8,16], Leptin 可加速 NASH 的恶化, 在老龄哺乳动物, 瘦素抵抗及血浆瘦素升高常与 IR 并存^[10,17,18]. FFA 具有轻度的氧化磷酸化解耦联作用, 可使线粒体能量储备降低, 且有上调肝细胞解耦联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2)表达的作用; UCP2 及其同类物可使线粒体氧化磷酸化解耦联导致线粒体合成 ATP 的效率降低, 引起组织坏死和纤维化. NASH 患者的肝细胞中 UCP2 表达增多, 亦可能是由于氧化应激增强使核转录因子 - κ B (nuclear transcription factor κ B, NF- κ B) 激活的结果^[19].

2 FFA 与线粒体及氧应激

2.1 IR 和 NASH 的线粒体异常 线粒体基因异常在胰岛素抵抗的进展中具一定作用^[20], 线粒体基因突变或功能异常, 可引起胰岛素对葡萄糖利用的调节障碍^[12]; Sanyal et al^[13] 认为脂肪肝和 NASH 存在外周胰岛素抵抗, 脂肪酸 β 氧化增加, 及肝脏氧应激, 但 NASH 同时存在线粒体结构缺陷; 如无线粒体结构异常, 只引起单纯性脂肪肝.

2.2 FFA 增高导致氧应激和线粒体损伤 脂肪酸氧化代谢主要在线粒体内进行, 若 FFA 增加超过线粒体 β 氧化负荷, 过氧化物生成, 可发生下列事件: (1) 通过 CYP2E1 诱导线粒体释放活性氧(reactive oxygen species, ROS). (2) 激活过氧化物酶体释放 H₂O₂, 使脂肪酸氧化. (3) 随着 UCP2 的表达, 线粒体 ROS 释放增加, 引起 ATP

耗竭,最后通过血浆 TNF- α 等能促成氧应激。(4)直接激活炎症细胞释放细胞因子。上述一系列事件可在细胞内同时发生,导致促氧化和抗氧化机制的失衡,引起氧应激,促使组织坏死和纤维化;同时氧应激及 ROS 释放增加,引起脂质过氧化增加,脂质过氧化产物又损伤线粒体 DNA (也作用于线粒体蛋白),从而抑制呼吸链的电子传递,进一步促进 ROS 的增多,形成恶性循环^[7,10,21,22]。

3 FFA 与凋亡

3.1 FFA 极具细胞毒性 FFA 是具有高度细胞毒性的两性分子,其中的不饱和脂肪酸还可通过加强脂质过氧化反应损伤细胞。脂质过氧化自由基及其终产物丙二醛等过氧化脂质可使细胞膜的流动性和通透性发生障碍,引起细胞功能失调,甚至凋亡或死亡^[23]。体外细胞培养研究显示极低浓度的 FFA 即可直接损伤肝脏细胞的生物膜,并可能通过加强其 CYP2E1 表达、以及脂质过氧化反应和细胞因子毒性等途径损伤肝细胞^[5]。

3.2 FFA 升高促进肝细胞凋亡 动物实验和临床研究表明, NASH 中至少有部分肝细胞以细胞凋亡的形式死亡,脂质过氧化是促进肝细胞凋亡的途径之一;也有学者认为不饱和的 FFA 作为蛋白激酶 C 的激活剂,可通过改变细胞增生信号而促进细胞凋亡;也有研究表明, FFA 使 TNF- α 升高及加强 TNF- α 等细胞因子的毒性,引起肝细胞凋亡和肝细胞坏死,促进肝损伤的发生^[5,16,24]。

3.3 FFA 升高促进胰岛 β 细胞凋亡 离体实验中, FFA 通过凋亡或坏死使胰岛 β 细胞死亡;胰岛 β 细胞凋亡使机体对 IR 的代偿作用明显下降^[25]。机制可能有二:(1)FFA 可能影响前胰岛素原启动子的转录、活化,抑制他的合成速率和 mRNA 表达,使胰腺内甘油三酯含量增加,持续的细胞内甘油三酯堆积可以导致 β 细胞功能障碍,结构破坏,细胞数量减少,发生凋亡^[26]。而细胞内甘油三酯堆积是引起 β 细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) 功能障碍的重要原因。(2)FFA 可诱导一氧化氮(NO)升高,后者是引起细胞凋亡的常见途径^[25]。

4 FFA 升高与 IR 和 NASH

FFA 升高分别在器官、细胞和分子水平上引起 IR 和脂肪肝。反之, IR 与 NASH 的发展又引起 FFA 的升高。大部分非酒精性脂肪肝患者,其临床和实验室特征与糖尿病和肥胖很相似,因此有人认为非酒精性脂肪肝是代谢综合征的胰岛素抵抗在肝脏的表现之一或继发后果^[27,28]。

4.1 肝脏 FFA 增加引起代谢紊乱 肝脏 IR 的启动与 FFA 浓度升高密切相关;升高的 FFA 干扰胰岛素抑制糖原分解和肝内糖异生的作用、减少胰岛素清除并损害肝细胞对胰岛素的敏感性^[29],脂解速率在内脏脂肪组织中明显加速,结果导致 FFA 动员至门静脉的选择性增加。

门静脉高浓度的 FFA 对肝组织具损伤作用,从而导致脂代谢紊乱,高胰岛素血症,高血糖和 IR^[30]。

4.2 FFA 抑制 GSIS 一旦形成 IR,就会削弱/损伤胰岛素对脂代谢的调节作用,使脂肪组织分解,释放 FFA 增多。已有证据表明,从 IR 的出现到胰岛 β 细胞功能衰竭的发展过程中, FFA 起着决定性作用^[31]。FFA 对胰岛 β 细胞的影响是双时相的:在短期内,表现为基础高胰岛素分泌及对 GSIS 高敏;而长时间温育,则表现为基础高胰岛素分泌和 GSIS 障碍,后者为肥胖型 2 型糖尿病患者胰岛素分泌的特征。长期摄入饱和脂肪酸能增强 GSIS,而摄入不饱和脂肪酸(饮食或注射途径),则抑制 GSIS^[32]。

4.3 NASH 发病存在两个缺陷 Sanyal et al^[13]通过对 NASH、单纯性脂肪肝及正常对照共三组 22 例患者的 IR、胰岛素对脂解速率的影响、线粒体损伤、脂肪酸 β 氧化、肝脂质过氧化等进行评价,显示脂肪肝和 NASH 的外周组织胰岛素抵抗,增加脂肪酸 β 氧化,促进肝脏氧应激,且 NASH 存在线粒体结构缺陷,从而支持 NASH 发病存在两个缺陷的学说:一是 IR 增加脂解作用,促进 FFA 进入肝脏及其 β 氧化,产生氧应激;二是肝细胞自身缺陷,对氧应激损伤更加敏感。

总之, FFA 与细胞因子、酶、线粒体、细胞、组织等在机体内互相作用,形成复杂的网络,但由于 IR 和 NASH 的发病机制还不清楚, FFA 在其机制中的具体作用尚需进一步研究;尤其要开展对 FFA 代谢途径有关基因缺陷方面的研究。如果对 FFA 代谢异常进行干预,能否有效减缓或终止 IR 与 NASH 的恶性循环,还需相关的实验研究和临床大样本长期观察。

5 参考文献

- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379
- Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001;36:1117-1124
- Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, Fiorelli G, Fargion S. Tumor necrosis factor α promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:274-280
- Nehra V, Angulo P, Buchman AL, Lindor KD. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:2347-2352
- 范建高,钟岚,王国良,徐正婕,巫协宁,李明升.大鼠非酒精性脂肪性肝炎发病中游离脂肪酸的作用. *世界华人消化杂志* 2001;9:721-722
- Carpentier A, Patterson BW, Leung N, Lewis GF. Sensitivity to acute insulin-mediated suppression of plasma free fatty acids is not a determinant of fasting VLDL triglyceride secretion in healthy humans. *Diabetes* 2002;51:1867-1875
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41
- Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial

- overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-211
- 9 范建高, 曾民德, 王国良. 脂肪肝的发病机制. *世界华人消化杂志* 1999;7:75-76
- 10 Way JM, Harrington WW, Brown KK, Gottschalk WK, Sundseth SS, Mansfield TA, Ramachandran RK, Willson TM, Kliewer SA. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator-activated receptor- α activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology* 2001;142:1269-1277
- 11 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41
- 12 Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-1075
- 13 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192
- 14 Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor- α and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1185-1163
- 15 Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001;276:25096-25100
- 16 王玉梅, 冯国和, 赵桂珍, 乔光彦. 肿瘤坏死因子- α 及一氧化氮对暴发性肝衰竭肝损伤的作用. *世界华人消化杂志* 2002;10:646-649
- 17 Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002;36:403-409
- 18 Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Rossetti L, Barzilai N. Leptin resistance during aging is independent of fat mass. *Diabetes* 2002;51:1016-1021
- 19 Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, Ezaki O. Mechanism for peroxisome proliferator-activated receptor- α activator-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes. *J Biol Chem* 2002;277:9562-9569
- 20 Huang X, Eriksson KF, Vaag A, Lehtovirta M, Hansson M, Laurila E, Kanninen T, Olesen BT, Kurucz I, Koranyi L, Groop L. Insulin-regulated mitochondrial gene expression is associated with glucose flux in human skeletal muscle. *Diabetes* 1999;48:1508-1514
- 21 Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. *Altern Med Rev* 2002;7:276-301
- 22 Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002;60:289-303
- 23 Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221-230
- 24 Benitez S, Sanchez-Quesada JL, Lucero L, Arcelus R, Ribas V, Jorba O, Castellvi A, Alonso E, Blanco-Vaca F, Ordóñez-Llanos J. Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids. *Atherosclerosis* 2002;160:223-232
- 25 Stickings P, Cunningham JM. Interleukin-1 beta-induced nitric oxide production and inhibition of insulin secretion in rat islets of langerhans is dependent upon the nitric oxide synthase cofactor tetrahydrobiopterin. *Cytokine* 2002;18:81-85
- 26 Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;35:898-904
- 27 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty disease a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850
- 28 Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3057-3061
- 29 Sonksen PH. Insulin, growth hormone and sport. *Endocrinology* 2001;70:13-25
- 30 Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002;51:755-761
- 31 Chen NG, Reaven GM. Fatty acid inhibition of glucose stimulated insulin secretion is enhanced in pancreatic islets from insulin resistant rats. *Metabolism* 1999;48:1314-1317
- 32 Dobbins RL, Szczepaniak LS, Myhill J, Tamura Y, Uchino H, Giacca A, McGarry JD. The composition of dietary fat directly influences glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Diabetes* 2002;51:1825-1833