

2 型糖尿病患者铁负荷与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究

张林杉 卞华 颜红梅 夏明锋 常薪霞 高键 高鑫

【摘要】 目的 分析 2 型糖尿病患者铁负荷水平与肝脏脂肪含量(liver fat content, LFC)、肝酶以及肝纤维化的相关性,探讨铁负荷与 2 型糖尿病肝病状态以及肝病结局的关系。方法 采集 530 例住院 2 型糖尿病患者和 18 例肝穿刺的糖代谢异常患者的病史资料、生化指标、肝脏超声和质子磁共振波谱(¹H-MRS)结果,测定血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平。结果 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的 SF 水平较单纯 2 型糖尿病患者显著升高[(328.7 ± 252.2 对 239.9 ± 171.8) μg/L, *P* < 0.01], SF 是 NAFLD 的独立危险因素(*P* < 0.05);多元线性回归分析显示,校正性别、年龄、糖尿病病程后, SF 与 LFC 线性正相关。伴有肝酶升高的 NAFLD 患者 SF 显著高于单纯性 NAFLD 患者[(429.9 ± 287.4 对 293.4 ± 233.3) μg/L, *P* < 0.01], SF 是 NAFLD 患者肝酶升高的独立危险因素(*P* < 0.05)。进展性纤维化患者的 SF 较无进展性纤维化的患者显著下降[(246.8 ± 191.2 对 382.5 ± 253.7) μg/L, *P* < 0.01]。肝穿刺患者中,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者的 SF 稍高于单纯性脂肪肝,但未达统计学意义;NASH 患者是否伴有进展性纤维化其 SF 差异无统计学意义。结论 2 型糖尿病患者体内铁负荷水平增高可能是发生 NAFLD 及其肝酶升高的独立危险因素,进展性纤维化患者的铁负荷水平显著下降。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 非酒精性脂肪性肝病; 血清铁蛋白; 组织病理

Association of iron overload with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes Zhang Linsan*, Bian Hua, Yan Hongmei, Xia Mingfeng, Chang Xinxia, Gao Jian, Gao Xin. *Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Gao Xin, Email: happy20061208@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the association of fat content, enzymes, and fibrosis in liver with iron overload in patients with type 2 diabetes, and to explore the relationship between iron overload and severity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in these patients. **Methods** Five hundred and thirty hospitalized patients with type 2 diabetes and 18 patients with abnormal glucose metabolism undergoing liver biopsy were recruited. History data, results of laboratory tests, liver ultrasound, hepatic ¹H-MRS were collected and serum ferritin level was determined. **Results** The serum ferritin level was significantly higher in patients with NAFLD than that without NAFLD [(328.7 ± 252.2 vs 239.9 ± 171.8) μg/L, *P* < 0.01]. Serum ferritin was an independent risk factor for NAFLD (*P* < 0.05). Multiple linear regression analysis showed that serum ferritin was positively correlated with liver fat content after adjustment for sex, age, and duration of diabetes. The serum ferritin level in NAFLD with elevated liver enzymes was significantly higher than that in simple steatosis [(429.9 ± 287.4 vs 293.4 ± 233.3) μg/L, *P* < 0.01]. Serum ferritin was an independent risk factor for elevated liver enzymes in patients with NAFLD (*P* < 0.05). Serum ferritin level in patients with advanced fibrosis was significantly lower than that in patients without advanced fibrosis [(246.8 ± 191.2 vs 382.5 ± 253.7) μg/L, *P* < 0.01]. In 18 patients with NAFLD proven by biopsy, serum ferritin level was slightly higher in NASH group than that in simple steatosis group, but there was no statistically significant difference. Serum ferritin levels were comparable between patients with and without advanced fibrosis. **Conclusion** The iron overload in type 2 diabetic patients seems to be an independent risk factor for the development of NAFLD and elevated liver enzymes. Iron load in patients with advanced fibrosis is significantly decreased.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Non-alcoholic fatty liver disease; Serum ferritin; Histopathology
(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 8-12)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.01.003

基金项目:973 计划项目(2012CB524906);卫生部 2011 年国家临床重点专科建设项目[卫办医政函(2011)873 号文];上海申康医院发展中心项目(SHDC12012201);上海市卫生局新三年卫生行动计划(12GWZX0103);上海市科委重点项目(10411956400)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院内分泌科(张林杉、卞华、颜红梅、夏明锋、常薪霞、高鑫),营养科(高键)

通信作者:高鑫,Email: happy20061208@126.com

近年来,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 在人群中的发病率与日俱增,与 2 型糖尿病的伴发更是常见。目前 NAFLD 发病机制尚不完全明确,胰岛素抵抗被公认为 2 型糖尿病和 NAFLD 的共同病理生理特征。“二次打击”模型已被广泛认可,脂肪堆积的肝脏易发生氧化应激、脂质过氧化损伤,导致肝酶活性和线粒体功能受抑,肝星状细胞激活、增殖,从而诱发肝细胞损伤、炎症和纤维化,导致非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的发生^[1]。本课题组既往关于 2 型糖尿病的研究发现,作为亚临床炎症因子的红细胞计数、血红蛋白、白细胞计数和 C 反应蛋白 (CRP) 在 NAFLD 组均高于非 NAFLD 组,且肝酶水平与炎症指标呈正相关^[2]。提示慢性低度炎症在 NAFLD 的发病过程中可能起重要作用。铁是人体合成血红蛋白的必需元素,主要以血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 的形式贮存,其对体内铁的转运、贮存以及铁代谢调节有着重要的作用,同时,铁蛋白本身是急性期蛋白,会因炎症反应而上升。肝脏是储存铁的主要部位,以肝实质细胞中含量最多。体内铁过载和许多疾病关系密切,肝脏作为储存铁最多的部位,而成为铁过多所致损的主要靶器官。铁作为一种辅助因子参与氧化应激,加强脂质过氧化反应,肝铁超载导致活性氧簇的产生、线粒体损伤、肝细胞功能障碍等。因此,人体内铁负荷是否是联系 2 型糖尿病中血红蛋白、NAFLD 和 NASH 之间关系的重要桥梁呢? 本研究旨在分析住院 2 型糖尿病患者体内 SF 水平与肝脏脂肪含量 (LFC)、肝酶水平以及进展性纤维化的相关性,从而探索铁负荷与 2 型糖尿病患者的 NAFLD 肝病状态以及不同肝病结局的关系。

对象和方法

一、对象

收集 2009 年 9 月至 2013 年 1 月本院内分泌科的住院 2 型糖尿病患者 530 例,进行回顾性分析,所有患者均符合 2003 年美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病诊断标准,排除标准:(1) 1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病、分型不详的糖尿病患者;(2) 酒精摄入量男性 ≥ 140 g/周;女性 ≥ 70 g/周;(3) 病毒性肝炎、药物性肝病等其他肝病;(4) 全胃肠外营养、甲状腺功能减退等可导致脂肪肝的特定疾病;(5) 合并糖尿病急性并发症、重症感染、明确的急慢性炎症、终末期肾病、血液病等机体代谢状况严重紊乱的特殊情况;(6) 恶性肿瘤、低蛋白血症、缺铁性贫血、近 6 个月有输血史或消化道出血、应用铁剂、肺结核、结缔组织病。

二、方法

1. 收集受试者病史资料:包括现病史、既往史、饮

酒史;身高、体重、腰围、血压;采用罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析仪及配套 FERR 试剂盒检测 SF、检测血尿常规、空腹血糖 (FPG)、空腹 C 肽 (FCP)、空腹胰岛素 (FINS)、HbA_{1c}、糖化白蛋白 (GA)、肝功能、肾功能、血脂、CRP,测定 100 g 馒头餐试验后 2 h 血糖 (2hPG)、C 肽和胰岛素水平。计算体重指数 (BMI)、LFC 和纤维化评分 (NFS)。

2. 肝脏彩色超声定性诊断是否存在脂肪肝;由本院超声科医师操作,具备以下 3 项腹部超声表现中的任意 2 项者为弥漫性脂肪肝:(1) 肝脏近场回声弥漫性增强 (明亮肝),回声强于肾脏;(2) 肝内管道结构显示不清;(3) 肝脏远场回声逐渐衰减。

3. ¹H-质子磁共振波谱 (¹H-MRS) 肝脏脂肪含量测定:LFC (%) = 脂肪峰下面积 $\times 100 /$ (脂肪峰下面积 + 水峰下面积),肝脏 MRS 诊断脂肪肝切点为 LFC $\geq 5.56\%$ 。

4. 无创性诊断 NAFLD 的 NFS: NFS = $-1.675 + 0.037 \times$ 年龄 (岁) $+ 0.094 \times$ BMI (kg/m^2) $+ 1.13 \times$ 空腹血糖受损/糖尿病 (是 +1, 否 +0) $+ 0.99 \times$ 谷草转氨酶 (AST)/谷丙转氨酶 (ALT) 比值 $- 0.013 \times$ 血小板计数 ($\times 10^9/\text{L}$) $- 0.066 \times$ 白蛋白 (g/L); NFS > 0.676 诊断为进展性纤维化, NFS < -1.455 除外进展性纤维化^[3,4]。

5. 肝脏病理学检查:以 NAFLD 活动度积分 (NAS 积分) 评判肝脏是否存在炎症^[5], S 1 ~ 4 评判纤维化程度, S > 2 定义为进展性纤维化。NAS 评分定量标准 (0 ~ 8 分):(1) 肝细胞脂肪变性 ($< 5\%$, 计 0 分; $5\% \sim 33\%$, 计 1 分; $34\% \sim 66\%$, 计 2 分; $> 66\%$, 计 3 分); (2) 小叶内炎症 (200 倍镜下计数坏死灶, 无, 计 0 分; < 2 个, 计 1 分; $2 \sim 4$ 个, 计 2 分; > 4 个, 计 3 分); (3) 肝细胞气球样变 (无, 计 0 分; 少见, 计 1 分; 多见, 计 2 分)。NAS ≥ 5 诊断为 NASH; NAS < 3 , 排除 NASH; 若介于两者之间, 认为两者都有可能。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 进行统计分析。符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两独立样本比较采用 *t* 检验; 非正态分布数据以中位数 (四分位间距) 表示, 采用非参数方法进行统计; 均值比较采用单因素分析; 构成比以及率的比较采用 χ^2 检验; 多因素分析采用 logistic 回归和多元线性逐步回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 型糖尿病患者 SF 与 NAFLD 的临床相关性分析

1. 研究对象一般临床特征: 530 例 2 型糖尿病患者纳入研究, 其一般特征见表 1, 其中男性 282 例

表 1 以肝脏超声诊断结果分组比较 2 型糖尿病患者的血清铁蛋白水平 [$\bar{x} \pm s$, 中位数(四分位数)]Table 1 Comparison of serum ferritin levels between type 2 diabetic patients with or without NAFLD [$\bar{x} \pm s$, $M(Q_{\text{quartile}})$]

组别 Group	例数 <i>n</i>	M/F	年龄 (岁) Age (year)	糖尿病病程 (年) Diabetes duration (year)	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	RBC ($\times 10^{12}/L$)
Non-NAFLD	206	104/102	62.1 ± 11.4	10.0(3.0-13.0)	23.4 ± 3.4	87 ± 11	132 ± 18	80 ± 10	4.30 ± 0.52
NAFLD	324	177/147	57.0 ± 14.1 ^b	6.0(0.7-10.0) ^b	26.6 ± 3.5 ^b	95 ± 10 ^b	135 ± 17 ^a	83 ± 9 ^b	4.66 ± 0.52 ^b
总计 Total	530	281/249	59.0 ± 13.2	7.0(2.0-11.0)	25.4 ± 3.8	92 ± 11	134 ± 17	82 ± 9	4.52 ± 0.54

组别 Group	例数 <i>n</i>	Hb (g/L)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FINS (mU/L)	FCP (μg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
Non-NAFLD	206	128.6 ± 13.9	8.6 ± 4.2	17.6 ± 5.8	9.0 ± 2.6	8.1(5.0-12.2)	1.59 ± 0.96	4.53 ± 1.31	1.37(0.93-1.95)
NAFLD	324	138.1 ± 14.2 ^b	8.7 ± 3.3	16.2 ± 4.5	9.0 ± 2.1	10.6(7.3-15.8) ^b	2.17 ± 1.16 ^b	4.75 ± 1.07 ^a	1.78(1.30-2.64) ^b
总计 Total	530	134.5 ± 14.7	8.7 ± 3.7	16.7 ± 4.9	9.0 ± 2.3	9.7(6.2-14.2)	1.93 ± 1.11	4.66 ± 1.17	1.57(1.13-2.37)

组别 Group	例数 <i>n</i>	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ-GT (U/L)	UA (μmol/L)	CRP (mg/L)	SF (μg/L)
Non-NAFLD	206	1.21 ± 0.36	2.63 ± 1.13	14(10-19)	18(15-21)	21(16-32)	298.0 ± 101.1	1.5(0.6-4.1)	239.9 ± 171.8
NAFLD	324	1.08 ± 0.38 ^b	2.69 ± 0.96	20(14-33) ^b	20(16-26) ^b	31(22-45) ^b	335.5 ± 91.3 ^b	2.0(1.1-4.0) ^b	328.7 ± 252.2 ^b
总计 Total	530	1.13 ± 0.38	2.67 ± 1.02	17(12-26)	19(16-24)	26(19-40)	320.2 ± 96.1	1.8(0.9-4.0)	295.7 ± 226.5

注:NAFLD:非酒精性脂肪性肝病 Non-alcoholic fatty liver disease; Non:非;M:男性 Male; F:女性 Female; BMI:体重指数 Body mass index; WC:腰围 Waist circumference; SBP:收缩压 Systolic blood pressure; 1 mmHg=0.133 kPa; DBP:舒张压 Diastolic blood pressure; RBC:红细胞计数 Red blood cell count; Hb:血红蛋白 Hemoglobin; FPG:空腹血糖 Fasting plasma glucose; 2hPG:馒头餐负荷后 2 h 血糖 2 h plasma glucose after steamed bread meal loading; FINS:空腹胰岛素 Fasting insulin; FCP:空腹 C 肽 Fasting C peptide; TC:总胆固醇 Total cholesterol; TG:甘油三酯 Triglyceride; HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇 High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein-cholesterol; ALT:谷丙转氨酶 Alanine aminotransferase; AST:谷草转氨酶 Aspartate aminotransferase; γ-GT:γ-谷氨酰转肽酶 γ-glutamyl transpeptidase; UA:尿酸 Uric acid; CRP:C 反应蛋白 C-reactive protein; SF:血清铁蛋白 Serum ferritin; 与 Non-NAFLD 组比较 vs Non-NAFLD group, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

(53.2%), 女性 248 例(46.8%), 所有研究对象的平均年龄(59.0 ± 13.2)岁, BMI (25.4 ± 3.8) kg/m², GA (23.3 ± 8.9)%。

2. SF 水平在是否合并 NAFLD 的 2 型糖尿病患者中的差异:根据肝脏超声诊断结果将 530 例 2 型糖尿病患者分为合并 NAFLD 组和无 NAFLD 组, 比较 2 组之间 SF 水平的差异(表 1)。合并 NAFLD 组($n=324$ 例)和无 NAFLD 组($n=206$ 例)相比, 性别构成比和血糖控制水平无显著差异。SF 水平在合并 NAFLD 组显著升高[(328.7 ± 252.2 对 239.9 ± 171.8) μg/L, $P < 0.01$]。

3. 2 型糖尿病患者 NAFLD 的患病危险因素分析:以是否合并 NAFLD(超声诊断)为因变量, SF 和腰围、收缩压、舒张压、FCP、FINS、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸等传统危险因素为自变量, 校正了年龄、性别、BMI, 行二元 logistic 回归分析显示, SF($OR=1.002$, 95% CI 1.000 ~ 1.003, $P=0.013$)、BMI($OR=1.242$, 95% CI 1.139 ~ 1.356, $P < 0.01$)、TG($OR=1.290$, 95% CI 1.010 ~ 1.648, $P=0.042$)、FCP($OR=1.310$, 95% CI 1.007 ~ 1.706, $P=0.044$)是 NAFLD 的患病危险因素。

4. SF 与肝脏脂肪含量相关性分析:共 197 例患者完成了¹H-MRS 测定 LFC。Spearman 相关分析发现,

男性($n=99$)和女性($n=98$)患者的 SF 均与 LFC 呈正相关(r_s 分别为 0.462 和 0.305, $P < 0.01$)。以 SF 水平为因变量, 以 BMI、腰围、红细胞计数、血红蛋白(Hb)、白细胞计数、FPG、HbA_{1c}、GA、FCP、TC、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 B、尿酸、C 反应蛋白、白蛋白、ALT、AST、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)、LFC 为自变量, 校正性别、年龄、糖尿病病程, 行多元线性逐步回归分析显示, SF 与 LFC 呈线性正相关关系。

5. NAFLD 伴肝损伤患者的 SF 水平与肝酶的关系:排除胆道疾病患者 74 例, 经超声诊断 NAFLD 共 269 例(59.0%), 其中伴有肝损伤的(ALT、AST、γ-GT 3 项肝酶任一升高)患者 63 例, 单纯性脂肪肝(肝酶正常)患者 206 例, 2 组间的男女构成比无统计学差异, 比较 2 组患者的 SF 水平, 结果显示, 肝酶升高组的 SF 水平显著高于肝酶正常组[(429.9 ± 287.4 对 293.4 ± 233.3) μg/L, $P < 0.01$]。Spearman 相关分析发现, 合并 NAFLD 的 2 型糖尿病男性和女性患者的 SF 水平与 ALT、AST、γ-GT 均呈显著正相关(男性 r_s 分别为 0.332、0.299、0.281, $P < 0.01$; 女性 r_s 分别为 0.221、0.201、0.270, $P < 0.05$)。

以 NAFLD 伴肝损伤为因变量, 以 SF 为自变量行 logistic 回归分析, 校正了性别、年龄、BMI、腰围、糖尿病病程、FPG、HbA_{1c}、FCP、TG、TC、HDL-C 和尿酸, SF

仍然是 NAFLD 患者伴肝损的独立危险因素 ($OR = 1.002, 95\% CI 1.001 \sim 1.003, P < 0.05$)。

6. SF 与 2 型糖尿病患者进展性肝纤维化的关系: NAFLD 患者根据 NFS 分组比较 SF, 结果显示进展性纤维化组 ($n=69$) 的 SF 较无进展性纤维化组 ($n=47$) 显著下降 [246.8 ± 191.2 对 382.5 ± 253.7] $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$ 。Spearman 相关分析示, 男性患者 SF 与 NFS 评分呈线性负相关 ($r_s = -0.225, P = 0.004$), 偏相关分析发现, 校正了糖尿病病程和 LFC 后, 相关性消失; 女性患者中 SF 与 NFS 无显著相关性 ($r_s = -0.089, P = 0.305$)。

二、SF 与肝穿刺病理相关分析

1. 肝穿刺对象一般临床特征: 对 18 例 (男性 10 例, 女性 8 例) 2 型糖尿病 ($n=12$) 及糖尿病前期 [空腹血糖受损或糖耐量受损, $n=6$] 的 NAFLD 患者进行肝脏病理活检, 年龄 (45.4 ± 15.8) 岁, 糖尿病病程 (1.4 ± 1.5) 年, NAFLD 病程 (7.2 ± 5.9) 年, BMI (28.1 ± 4.7) kg/m^2 , 腰围 (96 ± 11) cm, FPG (6.5 ± 2.3) mmol/L, 2hPG (12.4 ± 3.7) mmol/L, HbA_{1c} (6.8 ± 2.0)%, FINS (14.4 ± 7.9) mU/L, FCP (3.01 ± 0.74) $\mu\text{g/L}$, TC (4.97 ± 1.11) mmol/L, TG (2.54 ± 1.99) mmol/L, HDL-C (1.15 ± 0.30) mmol/L, LDL-C (2.80 ± 0.99) mmol/L, ALT (94.7 ± 64.5) U/L, AST (55.7 ± 30.0) U/L, LFC (45.54 ± 21.92)%, SF (409.0 ± 356.5) $\mu\text{g/L}$ 。

2. 肝穿刺病理结果: 利用 NAS 积分评判肝脏是否存在炎症, S1~4 评判纤维化程度, S>2 定义为进展性纤维化。结果显示 13 例明确诊断为 NASH (NAS ≥ 5); 2 例可疑 NASH (NAS=3 或 4); 3 例单纯性脂肪肝 (NAS<3)。2 例可疑 NASH 中 1 例存在纤维化; 13 例 NASH 患者中 12 例存在纤维化, 其中 7 例为进展性纤维化。所有肝脏病理标本普鲁士蓝铁染色均阴性。

3. SF 与 NAFLD 肝脏组织学相关性: Spearman 相关分析显示, SF 与 NAS 积分 ($r_s = 0.568, P = 0.014$)、肝细胞脂肪变 ($r_s = 0.593, P = 0.010$)、肝细胞气球样变 ($r_s = 0.492, P = 0.038$)、小叶内炎症评分 ($r_s = 0.511, P = 0.030$) 呈线性正相关, 与病理诊断的纤维化分期无显著相关性 ($r_s = 0.241, P = 0.386$)。偏相关分析发现, 校正了性别以后, SF 与以上病理分级均无显著相关性 ($P > 0.05$)。独立 t 检验显示, NASH/可疑 NASH 患者的 SF 高于单纯性脂肪肝 [466.2 ± 364.6 对 122.5 ± 47.8] $\mu\text{g/L}$, $P = 0.131$]; 进展性纤维化患者比无进展性纤维化的 SF 水平更高 [548.1 ± 484.9 对 394.6 ± 227.5] $\mu\text{g/L}$, $P = 0.436$], 但差异均无统计学意义。协方差分析显示, 在校正了性别后, SF 与肝脏病理 NASH ($F = 0.312, P = 0.584$) 及纤维化分期 ($F =$

$1.777, P = 0.215$) 无显著相关性。

讨 论

本研究发现, 合并 NAFLD 的 2 型糖尿病患者的 SF 水平显著升高, 且 SF 是 NAFLD 的独立危险因素; 伴有肝损伤的 NAFLD 患者 SF 水平显著高于单纯性 NAFLD, 且 SF 是 NAFLD 患者肝酶升高的独立危险因素; 小样本的病理研究提示 SF 并不预测 NAFLD 所处的病理阶段, 但由于样本量小并且单纯性脂肪肝所占比例少, 可能存在一定偏倚。

本课题组既往研究发现 NAFLD 患者比非 NAFLD 患者 Hb 水平升高; 且有前瞻性研究显示, 随着 Hb 水平升高, NAFLD 发生率逐渐升高^[6]。Hb 水平受诸多因素影响, 其中包括 SF 水平, SF 增加似乎是脂肪肝发生的早期预测因子。一项 2 410 名韩国健康男性的前瞻性队列研究显示, 即使在非肥胖的健康韩国人中, SF 水平仍是脂肪肝的独立危险因素^[7]。不少证据提示 SF 与胰岛素抵抗密切相关^[8-10]。病例对照研究显示, 通过放血消耗铁可改善 NAFLD 患者的胰岛素抵抗^[11]。本研究中 2 型糖尿病患者体内 SF 水平和 LFC 呈独立正相关, 说明铁负荷超载可以部分解释 LFC 增加与胰岛素敏感性之间的变化。

肝脏是储存多余铁的主要器官, 也是铁损害的首要靶器官。铁是重要的脂质过氧化反应促进剂, 过多的铁诱导肝细胞线粒体的氧化应激过程, 产生自由基破坏肝细胞的细胞器, 对溶酶体膜造成破坏, 最终造成肝细胞死亡^[12]。反之, 受损的肝细胞内贮存铁释放入血引起 SF 升高, 进一步加重铁超载, 形成恶性循环。有研究指出限制饮食铁摄入可改善脂肪肝, 血清转氨酶和铁蛋白的水平显著下降, 可以减少肝脏的氧化应激。有研究显示, SF 还是 NAFLD 患者组织学严重性和进展性纤维化的一个独立预测因子, 即使不存在肝细胞内铁沉积的 NAFLD 患者, 其 SF 水平升高与病理 NAS 评分增加独立相关^[13]。也有研究认为肝脏铁沉积的形式与 NAFLD 不同病理特征相关, 网状内皮组织的铁沉积比起肝细胞内铁沉积更有可能发生进展性纤维化^[14]。本研究中, 病理 NAS 评分是包括肝细胞脂肪变、气球样变和小叶内炎症的积分, 主要侧重于反映非酒精性脂肪肝的炎症程度, 而纤维化程度需用 S 分级描述; NFS 评分主要是通过与大样本病理研究对照所得出的反映肝脏纤维化严重程度的临床评分系统。本文的病理结果显示 SF 并不预测 NAFLD 所处的病理阶段, 而根据 NFS 评分显示, 进展性纤维化 (NFS > 0.676) 的 2 型糖尿病患者的铁负荷水平较无进展性纤维化的患者 (NFS < -1.455) 显著下降, 可能与发生

纤维化的 NAFLD 肝功能下降导致对铁蛋白的合成能力相应下降有关,本研究中所有的肝脏病理标本铁染色均为阴性。遗憾的是目前尚缺乏有肝脏病理对照的铁负荷动态变化的观察。

NAFLD 与 2 型糖尿病是一个致病双重奏,两种疾病互相影响成为一个恶性循环,体内铁负荷在 2 型糖尿病患者 NAFLD 肝病发生发展中的致病机制仍未完全明确。一些学者认为,铁超载并不与 NAFLD 发病直接相关,其可能通过炎症反应介导脂质过氧化异常和脂代谢紊乱来影响疾病的发生。近几年,影响铁代谢的一些基因变异也引起研究者的关注。另有新证据显示^[15],肝细胞能够表达 Hb,且氧化应激使 Hb 表达上调,提示 NAFLD 患者 Hb 升高可能是通过其对氧化应激的抑制作用避免肝细胞受铁超载的氧化损伤。本研究为横断面调查,明确了 NAFLD 患者体内的铁存储增高,但缺乏正常健康人的对照组和更大规模的肝脏病理资料以及人群的基因多态性,为明确铁在参与胰岛素抵抗、糖尿病、NAFLD 疾病谱进展以及 2 型糖尿病人群的肝病结局中的因果作用,还需进一步的基础实验和前瞻性研究证据。

参 考 文 献

- [1] Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits" [J]. *Gastroenterology*, 1998,114:842-845.
- [2] 闫焱,夏明锋,颜红梅,等. 住院 2 型糖尿病患者肝脏疾病谱调查及非酒精性脂肪性肝病相关危险因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2013,93:270-274.
- [3] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD [J]. *Hepatology*, 2007,45:846-854.
- [4] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [J]. *Ann Med*, 2011,43:617-649.
- [5] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings [J]. *Hepatology*, 2011,53:810-820.
- [6] Xu L, Xu CF, Yu CH, et al. Haemoglobin and non-alcoholic fatty liver disease: further evidence from a population-based study [J]. *Gut*, 2009,58:1706-1707.
- [7] Kim CW, Chang Y, Sung E, et al. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men [J]. *Metabolism*, 2012,61:1182-1188.
- [8] Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001,96:2448-2455.
- [9] Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area [J]. *Diabetes Care*, 2005,28:2486-2491.
- [10] Pham NM, Nanri A, Yi S, et al. Serum ferritin is associated with markers of insulin resistance in Japanese men but not in women [J]. *Metabolism*, 2013,62:561-567.
- [11] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007,102:1251-1258.
- [12] Tomeckova V, Barnova E, Guzy J, et al. Fe²⁺-induced oxidative processes in the liver mitochondria of rats [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2000,101:213-218.
- [13] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2012,55:77-85.
- [14] Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2011,53:448-457.
- [15] Liu W, Baker SS, Baker RD, et al. Upregulation of hemoglobin expression by oxidative stress in hepatocytes and its implication in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *PLoS One*, 2011,6:e24363.

(收稿日期:2013-10-22)

(本文编辑:周丽斌)