

非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗的研究进展

崔姗姗, 刘英, 江霞

(天津市第一中心医院内分泌与代谢科, 天津 300010)

摘要:非酒精性脂肪性肝病是临床常见的肝病之一,尤其是随着饮食结构和生活方式的改变,其发生率不断上升。非酒精性脂肪性肝病发病机制较为复杂,具体机制尚未完全明确,目前普遍认为与遗传、环境、代谢密切相关。研究显示,胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病的发生、发展密切相关。本文主要综述胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病相关的脂肪因子以及两病的治疗方法,以期为非酒精性脂肪性肝病的预防及治疗提供参考。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;胰岛素抵抗;肥胖

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.016

文章编号:1006-1959(2022)10-0066-04

Research Progress on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance

CUI Shan-shan, LIU Ying, JIANG Xia

(Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300010, China)

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases in clinic. The incidence of NAFLD is increasing with the change of diet and lifestyle. The pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease is complex, and the specific mechanism has not been fully clarified. At present, it is generally believed that it is closely related to heredity, environment and metabolism. Studies have shown that insulin resistance is closely related to the occurrence and development of non-alcoholic fatty liver disease. This paper mainly reviews the fat factors related to insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease and the treatment methods of the two diseases, providing reference for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Obesity

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括非酒精性单纯性脂肪性肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化、肝纤维化以及肝细胞肝癌^[1]。通过肝脏组织活检,NAFLD的评定标准是肝脏内脂肪浸润大于5%,且不伴有过量饮酒、病毒感染、自身免疫和药物性损伤的肝病。相关流行病学研究显示^[2],NAFLD已经成为导致慢性肝病的主要原因,且其发病率呈逐年上升趋势。由此可见,脂肪肝可能作为未来慢性肝病的主要防治对象。目前,关于NAFLD的发病机制研究较多,但是无统一标准,主要体现在两方面:一方面认为主要是肝内脂肪过度堆积,这个过程与胰岛素抵抗(IR)密切相关;另一方面认为脂质过氧化和氧化应激反应,诱发肝脏氧化应激反应,从而导致肝脏细胞炎症反应的发生。由此可见,IR与NAFLD的发病过程中具有重要的作用。同时有文献报道显示^[3],IR在NAFLD的发生、发展中发挥着重要作用,也进一步证实了以上结论。本文主要对IR与NAFLD关系、IR形成相关的脂肪因子以及NAFLD的治疗现状进行综述,以期对NAFLD的诊治奠定理论基础。

1 NAFLD和IR

IR为人类多种代谢疾病的病理生理基础和发

病机制中的重要环节,会引起机体和脂质代谢紊乱。胰岛素可以抑制脂类分解作用,当处于IR状态时,胰岛素抑制甘油三酯(TG)的水解,促进周围组织摄取游离脂肪酸,导致合成脂肪作用减弱。同时功能受损的脂肪细胞会通过细胞肥大、增生等进行代偿过程,在该过程中会产生大量细胞因子、激素,从而发生炎症反应,加剧IR^[4]。而脂肪组织过度分解出大量脂肪酸,会代谢产生甘油三酯衍生产物,衍生产物会加速TG的合成,促进极低密度脂蛋白合成。同时,其还会减弱胰岛素刺激脂肪组织脂蛋白脂酶活性作用,造成极低密度脂蛋白降解减少,加重高总胆固醇血症。与此同时,TG酶活性增高,促进高密度脂蛋白水平下降^[5]。因此,肝脏的TG作用在IR状态下会受到抑制,一旦TG形成超过肝脏对TG的代谢和转运能力,即会发生肝脏脂肪沉积,形成脂肪肝。故IR与NAFLD的发生、发展显著相关,其主要通过增加肝脏的血清游离脂肪酸摄取促进肝脏脂肪生成。

Xu MX等^[6]研究发现,NAFLD患者空腹胰岛素水平高于健康组($P<0.05$),由此表明,NAFLD患者空腹胰岛素水平较高,进一步分析可能存在一定程度的IR。IR为NAFLD形成的独立危险因素,贯穿NAFLD的发生、发展。发生IR时,脂肪活性显著增加,游离脂肪酸快速释放,促进TC、TG的合成,并沉积于肝脏,从而导致NAFLD。此外,周正平等^[7]对

作者简介:崔姗姗(1984.8-),女,天津人,硕士,主治医师,主要从事内分泌疾病的研究

20例血糖正常患者进行肝活检,对 NAFLD 患者、健康者、2 型糖尿病患者进行高糖钳夹试验,结果显示 NAFLD 患者存在 IR,且与健康人比较,其胰岛 β 细胞功能下降 50%以上,该结论进一步证实了以上结果。总之,NAFLD 患者存在 IR,且其发生发展与 IR 有密切的相关性。目前,临床关于 NAFLD 与 IR 的相关性研究较多,且多项研究结论存在差异,具体的关系还需要不断深入研究。

2 NAFLD 与 IR 相关的脂肪因子

2.1 瘦素 瘦素由脂肪细胞分泌,作用于中枢神经系统来调节食物的摄取和脂肪代谢。Lonardo A 等^[8]的研究显示,瘦素参与 NAFLD 的发生发展。张璞^[9]的报道也指出,NAFLD 患者存在瘦素升高,PI3-K 信号通路激活缺陷,可能是瘦素造成 IR 的原因。徐毓^[10]的研究发现,NAFLD 患者脂肪因子瘦素、脂联素水平显著高于健康对照者,且瘦素的水平随着肝脏脂肪病变程度升高,研究认为其发生机制可能与中枢抑制饮食摄入,增加了交感神经性活性,从而提高代谢率,进而促进脂肪组织的 IR 有关。或是因为 NAFLD 患者存在瘦素抵抗,抑制作用减弱,出现高胰岛素血症。高胰岛素血症又增加瘦素 mRNA 的表达,使瘦素水平升高,进而加剧 IR,影响肝细胞胰岛素信号通路,使肝细胞内脂肪酸含量增加,从而导致脂肪肝。总之,瘦素可通过改变 IR 程度影响 NAFLD 的发生发展,值得临床深入研究其作用机制。

2.2 脂联素 肥胖患者与健康者对比,其脂联素分泌减少,可改变肝脏的脂质代谢和胰岛素敏感性。梁健等^[11]发现,给予肥胖小鼠重组脂联素可显著减轻因高脂饮食诱导的肝大、脂肪变性和炎症。由此可见,正常脂肪细胞的脂联素分泌减少,可能促进脂肪性肝炎发生和脂肪组织的 IR。杨小花等^[12]的研究显示,脂联素可通过与脂联素受体结合,激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α 途径,以增加胰岛素的敏感性。李桂芬等^[13]研究发现,与对照组相比,NAFLD 患者脂联素水平明显降低,提示脂联素的低水平表达可以用来预测 NAFLD 的发生。脂联素可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶途径,调节脂质代谢,对降低总胆固醇、游离脂肪酸,增加胰岛素敏感性的作用,利于 IR 的改善,对肝细胞具有保护作用。而脂联素随着脂肪容量增大其分泌反而减少。因此,脂联素在 IR 的发生、发展中发挥着重要的作用,且 NAFLD 患者中脂联素水平较低,IR 加重。

2.3 抵抗素 人体抵抗素主要存在于脂肪组织、肝脏、骨骼肌细胞等。Lee DY 等^[14]对脂肪肝患者和健康者进行比较,发现脂肪肝患者抵抗素水平高于健康者,提示抵抗素可能参与 IR 的形成和发展。血浆抵抗素水平升高也可能导致 NAFLD 患者出现极低密度脂蛋白失调、肝脏脂肪组织变性、炎症坏死。于宁等^[15]的报道指出,抵抗素不仅可阻碍胰岛素敏感性信号通路传导,而且可使 TG 升高,并导致其转运障碍,造成脂质的沉积。因此,抵抗素可加重 IR 的程度,进一步诱发肝脂肪变性的发生。由此可见,抵抗素与 IR 具有密切的关系。

2.4 肿瘤坏死因子- α 肿瘤坏死因子- α 主要由脂肪组织和巨噬细胞产生,可影响胰岛素的信号转导,进一步造成 IR 的发生。杨华等^[16]的研究指出,肿瘤坏死因子- α 会直接抑制脂肪细胞中葡萄糖转运子 4,从而诱发 IR; 同时还可刺激脂肪组织脂解显著增加,进一步增加游离脂肪酸水平,游离脂肪酸会增加肝脏代谢,进一步加重 IR。由此可见,肿瘤坏死因子- α 与 IR 的直接关系可通过增加游离脂肪酸或抑制葡萄糖转运子 4 通路,加重 IR 发生。因此,临床加强对肿瘤坏死因子- α 表达的监测,可进一步预测 IR 的严重程度。张亚杰等^[17]的研究发现,游离脂肪酸可通过 NF- κ B 途径使巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α 增加,进而形成肿瘤坏死因子- α 与游离脂肪酸相互促进、相互作用的恶性循环。

2.5 白介素-6 白介素-6 同样主要由巨噬细胞和脂肪组织产生,是炎症反应的主要因子。Xue L 等^[18]对 IR 大鼠进行研究发现,白细胞介素-6 可激活葡萄糖摄取信号通路,促进机体对葡萄糖的摄取,从而减轻 IR 严重程度,表明白细胞介素-6 在 IR 组织中可能是一种保护因子。但其具体的作用机制尚未明确,还需要进一步探究。

2.6 视黄醇-结合蛋白-4 视黄醇-结合蛋白-4 主要由肝脏产生,脂肪组织也可分泌。有研究指出^[19],IR 时视黄醇-结合蛋白-4 水平显著升高,并存在一定的相关性。血清视黄醇-结合蛋白-4 可减少其受体的合成和转化,进而抑制肝脏、肌肉组织对葡萄糖的利用,造成 IR 发生,进一步促进脂肪组织的脂解,导致脂肪在肝细胞沉积。虽然关于 NAFLD 与视黄醇-结合蛋白-4 的关系尚未完全明确,但两者间具有一定的关联,今后可将其作为研究 NAFLD 的一个新标志物进行探索。

3 NAFLD 与 IR 的治疗

3.1 胰岛素增敏剂

3.1.1 二甲双胍 二甲双胍具有改善 IR 的作用,主要机制是通过抑制肝脏输出葡萄糖,增强外周组织对胰岛素的敏感性,并减少脂肪组织的脂肪酸氧化反应。李剑霜等^[20]采用二甲双胍治疗 NAFLD 总有效率为 86.19%,IR 显著改善,该结论表明二甲双胍治疗 NAFLD 具有一定的效果,且可显著改善 IR,进而改善周围和肝脏组织对胰岛素的敏感性。金春花等^[21]采用二甲双胍治疗肝硬化,发现该法可降低 IR,提高胰岛素的敏感性。由此可见,二甲双胍对非酒精性脂肪肝的治疗具有一定的效果,可显著改善 IR,且治疗安全性良好。张宇恒等^[22]的报道显示,二甲双胍能改善 IR,提高抗氧化应激的能力,从而发挥对 NAFLD 的治疗作用。故二甲双胍在治疗 NAFLD 中具有一定优势,值得临床应用。

3.1.2 噻唑烷二酮类 噻唑烷二酮类属于 PPAR- γ 受体激动剂,可增强胰岛素敏感性,增强脂肪细胞摄取游离脂肪酸的能力,进而促进骨骼肌和肝对葡萄糖的利用率,减少肝脏葡萄糖输出,改善 IR。研究显示^[23],噻唑烷二酮类用于 NAFLD 治疗具有一定的效果,但是长期应用该类药物可造成体重增加。该类药物临床主要为罗格列酮和吡格列酮。常薪霞等^[19]采用吡格列酮增敏剂治疗 NAFLD,结果显示患者 IR 和肝功能指标均有所改善。付淑姣等^[24]比较了吡格列酮和罗格列酮治疗 NAFLD 的效果,结果显示罗格列酮在改善肝脏炎症、纤维化程度方面效果更加显著。需要说明的是,目前关于噻唑烷二酮类长期使用的药物安全性备受争议,还需要临床不断的探究。

3.2 中医治疗 随着 NAFLD 发病率的升高,临床对于 NAFLD 及其诱发症状无理想治疗药物。中医药在我国发展历史悠久,在 NAFLD 治疗中具有独特的优势。在中医学中,脂肪肝属于“胁痛”“痞满”“肥气”的范畴,其病证属于本虚标实,脾肾不足为本虚,水湿痰瘀停滞为标实。中医学从发病机制入手,辨证论治可实现标本兼治的目的,最终改善患者临床症状,逆转脂肪肝的发展过程。

3.2.1 姜黄 Sun Y 等^[25]采用姜黄素对 NAFLD 家兔进行治疗,结果显示 NAFLD 家兔血脂指标、肝脏脂质的聚积和合成改善,肿瘤坏死因子- α 水平下降,且对 IR、肝脏脂肪变性、纤维化程度均有所改善。由此可见,姜黄素可有效防治 NAFLD,促进肝脏脂肪变性的改善,逆转脂肪肝的发展。胰岛素抵抗是

NAFLD 发病的重要机制,而肿瘤坏死因子- α 在胰岛素抵抗形成机制中起重要作用。研究发现^[26],肿瘤坏死因子- α 抑制剂己酮可可碱可以通过影响大鼠肝脏蛋白信号通路,增加胰岛素受体底物-2 的表达,改善 NAFLD 大鼠肝脏 IR。以上研究中所采用姜黄素是姜黄中提取的有效成分。目前,关于姜黄素对 NAFLD 的治疗仅停留在动物实验阶段,具体的有效性还需要临床试验证实。

3.2.2 葛根 张瑜等^[27]的研究发现,葛根素与罗格列酮类具有相似的作用,可改善高脂诱导的大鼠 IR 状态。因此,推断葛根素对 NAFLD 具有一定的效果。马军等^[28]采用葛根素治疗高脂诱导的大鼠 IR,结果显示 IR 显著改善,胰岛素水平升高,胰岛素敏感性增强。由此可见,葛根中提取的有效成分葛根素可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,提高组织细胞对胰岛素的敏感性,改善 IR 状态,促进血糖下降,改善脂质代谢。但是关于葛根素改善 IR 的作用机制尚未明确,还需要临床研究证实。

3.2.3 中药复方 随着中医学的不断发展,中药复方在临床广泛应用。黄延芹^[29]的研究采用健脾消渴方治疗 NAFLD 大鼠,结果显示该法可有效改善 NAFLD 大鼠的肝脏组织病变,影响血脂指标(TC、TG)代谢,一定程度纠正脂质代谢紊乱状态。同时可减轻 NAFLD 大鼠的 IR 程度,进而抑制氧化应激、肝脏的脂质过氧化、以及炎症反应,从而减轻 TG 在肝脏的蓄积与脂质合成^[30]。中药复方是在中医学理论基础,以辨证论治为原则对 NAFLD 进行诊治的。因此,临床可通过改变患者证型,以减轻患者脂肪肝、IR 的程度。但是中药复方应用于 NAFLD 的治疗缺少大样本临床数据证实,还需要不断的深入探究证实。虽然中药治疗机制尚未完全明确,但是在治疗 NAFLD 方面取得了一定的疗效,中药复方除了能改善患者症状,还可以逆转脂肪肝的发展进程,具有重要的临床应用价值。

4 总结与展望

IR 与 NAFLD 的关系密切,且 IR 与多种脂肪因子存在相互影响、相互促进的作用,加速 NAFLD 的进展。临床通过对 IR 的治疗,进一步实现治疗 NAFLD 的目的。但目前,临床仍然无特效治疗方法,西医主要采用胰岛素增敏剂,但是长期治疗安全性上存在争议。中医对 NAFLD 的防治具有显著的效果,通过改善 IR 可以显著改善患者的临床症状,还能延缓或逆转脂肪肝的发展。

总之,从激素、胰岛素抵抗这些方面对 NAFLD 的发病机制进行研究,有助于临床通过早期预防或者诊断、治疗,改善患者的预后。如通过激素可以减少体脂、通过靶向细胞改变 IR,为临床治疗 NAFLD 提供帮助。随着对基因和表观遗传学、NAFLD 与 IR 共同发病机制及相互影响的不断研究,相信未来临床对 NAFLD 的防治将更加安全可靠。

参考文献:

- [1]周敬华.2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 nesfatin-1 水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2016,9(24):1-3.
- [2]马俊花,孙菲,席倩,等.2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病者血清颗粒蛋白前体水平的变化及意义[J].第二军医大学学报,2016,37(8):1033-1037.
- [3]滕圣智.青海地区非酒精性脂肪肝病患者血清 γ -GT、CHE、IR 水平测定及临床意义[D].西宁:青海大学,2017.
- [4]中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.
- [5]张丽静.HO-1 /CO 通过调控 TLR4 /NF-KB 修复胆汁淤积肝损伤肠屏障破坏的研究[D].大连:大连医科大学,2017.
- [6]Xu MX,Wang M,Yang WW.Gold-quercetin nanoparticles prevent metabolic endotoxemia-induced kidney injury by regulating TLR4 /NF-kappaB signaling and Nrf2 pathway in high fat diet fed mice[J].Int J Nanomedicine,2017,12:327-345.
- [7]周正平,陈莉.非酒精性脂肪肝患者细胞因子水平及临床意义[J].现代仪器与医疗,2017,23(1):88-89,97.
- [8]Lonardo A,Nascimbeni F,Maurantoni M,et al.Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms [J].World J Gastroenterol, 2017,23(36):6571-6592.
- [9]张璞.自噬指标 ATG7、Beclin1 与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [10]徐毓.PXR 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病遗传易感性的关联性研究[D].广州:广东药科大学,2016.
- [11]梁健,钟碧莹,汤茵,等.肝纤维化检测在非酒精性脂肪肝诊断中的应用研究[J].中国卫生标准管理,2017,8(17):110-113.
- [12]杨小花,吴时胜,刘斌,等.还原型谷胱甘肽联合丹参注射液治疗酒精性肝病失代偿期肝硬化患者的临床观察[J].中国中医急症,2017,26(4):671-673.
- [13]李桂芬,袁静,丁洁.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效分析[J].医药论坛杂志,2017,38(2): 25-26.
- [14]Lee DY,Park JK,Hur KY,et al.Association between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in postmenopausal women[J].Climacteric,2018,21(5):498-501.
- [15]于宁,高燕燕,咸玉欣,等.艾塞那肽对 2 型糖尿病合并非酒

- 精性脂肪肝患者肝脏脂肪含量及血清 chemerin 水平的影响 [J].山东大学学报(医学版),2016,54(11):51-55.
- [16]杨华,杨晓东,饶丽华,等.糖代谢异常患者血清脂肪细胞脂酸结合蛋白的变化及其临床意义[J].中国糖尿病杂志,2016,24 (4):309-312.
- [17]张亚杰,靳爽,姜宁,等.塞来昔布对 2 型糖尿病大鼠非酒精性脂肪肝病相关的胰岛素抵抗的影响[J].中国医科大学学报, 2016,45(1):39-44.
- [18]Xue L,He J,Gao N,et al.Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia [J].Sci Rep,2017,7:45176.
- [19]常薪霞,张林杉,夏明锋,等.2 型糖尿病伴非酒精性脂肪性肝病患者血常规指标与肝脏脂肪含量的相关性[J].中国临床医学,2019,26(5):692-696.
- [20]李剑霜,陈芝芸,洪薇.维生素 E 对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏 SIRT1、PGC-1 α 表达的影响[J].中国药理学杂志,2017,52 (12):1029.
- [21]金春花,赵催春,陈明云,等.糖调节受损患者非酒精性脂肪肝的临床特征[J].江苏医药,2018,44(4):378-380,384.
- [22]张宇恒,丁素英.转氨酶水平与非酒精性脂肪肝的关系[J].郑州大学学报(医学版),2019,54(6):916-918.
- [23]张敏,陈璐,瞿美娣,等.2 型糖尿病病人合并非酒精性脂肪性肝病的危险因素分析[J].肠外与肠内营养,2019,26(5):271- 275.
- [24]付淑蛟,杨志欣.非酒精性脂肪肝患者血清 HMGB-1、IL-1 β 、Vaspin 水平与 HOMA-IR 的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2132-2134,2138.
- [25]Sun Y,Dai W,Liang Y,et al.Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in adolescents with obesity: a meta-analysis [J].Diabetes Metab Syndr Obes, 2019,12:199-207.
- [26]李柳梅.脂肝方对非酒精性脂肪肝 NF- κ B-TNF- α /Bcl-2 通路的调节效应[J].广西中医药大学学报,2016,30(5):344- 345.
- [27]张瑜,秦波. ω -3 多不饱和脂肪酸对非酒精性脂肪肝的治疗作用[J].肝脏,2016,21(11):980-982.
- [28]马军,宋雨鸿.五苓散对非酒精性脂肪肝病患者血清瘦素水平及胰岛素抵抗指数的影响 [J].光明中医,2018,33(16): 2389-2392.
- [29]黄延芹.健脾消渴方对 2 型糖尿病大鼠胰岛细胞分泌功能的影响[J].中医杂志,2016,56(3):249-252.
- [30]欧强,徐燕华,曲立娟,等.强肝胶囊对非酒精性脂肪性肝病者胰岛素抵抗指数和肝纤维化评分的影响[J].临床肝胆病杂志,2016,15(10):114-116.

收稿日期:2021-09-28;修回日期:2021-10-22

编辑/成森