

非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗★

王倩,管小琴

重庆医科大学病理教研室,重庆市 400016

王倩★,女,1980年生,重庆市人,汉族,重庆医科大学在读硕士,医师,主要从事肝胆病理的研究。

中图分类号:R575.5 文献标识码:B 文章编号:1671-5926(2006)36-0149-03
收稿日期:2005-12-05 修回日期:2006-02-15 (05-50-12-9539/N·Q)

Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance

Wang Qian, Guan Xiao-qin

Department of Pathology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

Wang Qian★, Studying for master's degree, Department of Pathology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

Received:2005-12-05 Accepted:2006-02-15

Abstract

OBJECTIVE: To summarize the relationship between insulin resistance and non-alcoholic fatty liver by the mechanism of insulin resistance on effect of episode mechanism of non-alcoholic fatty liver as well as research development of onset factors related to insulin resistance at home and abroad.

DATA SOURCES: Using the key terms of "Leptin, Adiponectin, Uncoupling protein-2, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver", we searched the OVID database and PUBMED database for the relevant articles about oxidative stress, leptin, adiponectin, uncoupling protein-2, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver published from January 2000 to November 2005 in English.

STUDY SELECTION: All about 300 articles were selected firstly, among which, nearly 20 articles on oxidative stress, leptin, adiponectin, uncoupling protein-2, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver were selected from the almost searched 300 documents. No matter animals or patients were all included. Among the documents with similar content, the articles published in authoritative journals in the nearly 3 years were precedent. The reviews were excluded.

DATA EXTRACTION: The 16 selected documents were classified according to the inter-relationships between insulin resistance and non-alcoholic fatty liver: 1 article was related to the association between non-alcoholic fatty liver and insulin resistance; 3 articles were associated with the relationship between insulin resistance and lipid metabolic disorder; 1 article was related to interaction between insulin resistance and oxidative stress; 3 articles were associated with the correlation between insulin resistance and leptin; 4 articles were associated with the relationship between insulin resistance and adiponectin; 2 articles were related to the interaction between insulin resistance and uncoupling protein-2.

DATA SYNTHESIS: A total of 650 patients (or experimental animals) were included in 16 articles. The literatures explained that insulin resistance could influence the onset of the non-alcoholic fatty liver from the aspects between insulin resistance and lipid metabolic disorder, insulin resistance and oxidative stress and lipid peroxidation, insulin resistance and iron overloading, insulin resistance and leptin, insulin resistance and adiponectin, insulin resistance and uncoupling protein-2 and so on. Meanwhile, other factors related to insulin resistance might affect the occurrence and development of non-alcoholic fatty liver.

CONCLUSION: The occurrence of non-alcoholic fatty liver is accompanied with the insulin resistance. The episode factors related to the insulin resistance also influence the episode of non-alcoholic fatty liver.

Wang Q, Guan XQ. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2006;10(36):149-51(China)

王倩,管小琴.非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗[J].中国临床康复,2006,10(36):149-51 [www.zgckf.com]

摘要

目的:就近年来国内外有关胰岛素抵抗在非酒精性脂肪肝病发病机制上的作用、以及与胰岛素抵抗相关的发病因素的研究进展,综述胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝病之间的关系。

资料来源:应用计算机检索 OVID 和 PUBMED 2000-01/2005-11 与氧应激、瘦素、脂联素、解偶联蛋白 2、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病相关文章,检索词 "Leptin, Adiponectin, Uncoupling protein-2, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver", 并限定文章语言种类为 "English"。

资料选择:就检索到的 300 余篇文献进行筛选,选择以氧应激、瘦素、脂联素、解偶联蛋白 2、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病为主要研究内容的文献近 20 篇,无论观察对象为动物还是患者全部纳入,其中研究内容相似的,以近 3 年且发表在较权威杂志者优先,排除综述类文献。

资料提炼:将筛选到的 16 篇文献按胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病的相互作用关系分类:其中 1 篇与非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗具相关性有关,3 篇与胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱有相互作用相关,1 篇与胰岛素抵抗和氧应激有相互作用相关,3 篇与胰岛素抵抗和瘦素有相互作用相关,4 篇与胰岛素抵抗和脂联素有相互作用相关,2 篇与胰岛素抵抗和解偶联蛋白 2 有相互作用相关。

资料综合:16 篇文献共包括 650 例患者(或实验动物),从胰岛素抵抗与脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗与氧应激反应和脂质过氧化、胰岛素抵抗与铁超载、胰岛素抵抗与瘦素、胰岛素抵抗与脂联素和胰岛素抵抗与解偶联蛋白 2 等方面说明了胰岛素抵抗对非酒精性脂肪肝病发病的作用,同时,其他与胰岛素抵抗的发生有相互作用的发病因素也影响着非酒精性脂肪肝病的发生发展。

结论:非酒精性脂肪肝病的发生与胰岛素抵抗是并存的,与胰岛素抵抗具有相互作用的发病因素也与影响着非酒精性脂肪肝病的发病。

主题词:脂肪肝;胰岛素抗性;瘦素;综述文献

0 引言

随着人们生活水平的提高,胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病的发病率呈现逐年升高的趋势,同时非酒精性脂肪肝病往往与葡萄糖耐量异常、脂质代谢紊乱、高胰岛素血症、高血压等胰岛素抵抗相关性疾病并存,有研究表明胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝病两者密切相关。本文检索 OVID, PUBMED 2000-01/2005-11 与氧应激、瘦素、脂联素、解偶联蛋白 2、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病相关文章,综述胰岛素抵抗在非酒精性脂肪肝病发病中的作用。

1 胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝病

胰岛素抵抗是指靶组织对胰岛素的反应不敏感,使得胰岛素促进葡萄糖的摄取和利用的生物学效应低于预计正常水平,胰岛 β 细胞代偿性超量分泌胰岛素的情况,表现为高胰岛素血症伴代谢应激综合征。胰岛素抵抗又是构成胰岛素抵抗综合征的病理生理基础,与线粒体功能不全、氧化应激脂质过氧化、细胞和组织结构损伤以及能量稳态失调等密切相关。胰岛素抵抗的发生机制十分复杂,主要包括受体前环节、受体环节和受体后环节异常:受体环节异常所导致的胰岛素抵抗称胰岛素敏感性降低;因受体后环节异常而发生的

胰岛素抵抗称胰岛素反应性降低。此外胰岛素受体的抗体的产生、内分泌激素如糖皮质激素、胰高血糖素的过度分泌和肥胖也会导致胰岛素抵抗。

非酒精性脂肪肝病是一种肝组织学改变与酒精性肝病相类似，但无过量饮酒史的临床病理综合征。根据病因可将非酒精性脂肪肝分为原发性和继发性两大类。原发性非酒精性脂肪肝病主要与代谢综合征和遗传因素有关，而继发性非酒精性脂肪肝病多与某些疾病或特殊原因有关。

非酒精性脂肪肝病的确切发病机制目前尚不清楚，但“二次打击学说”较为流行，该学说认为胰岛素抵抗会导致肝脏脂肪沉积，成为非酒精性脂肪肝病发病过程中的一次打击；而在肝脏脂肪沉积基础上所发生的氧应激和脂质过氧化则形成二次打击，最终导致非酒精性脂肪肝病的发生。Samuel 等^[1]通过建立高脂大鼠模型研究发现胰岛素抵抗和糖代谢紊乱是大鼠非酒精性脂肪肝病发生过程中的始动和重要因素，并且也与非酒精性脂肪肝病的预后有关，提示胰岛素抵抗不仅是首次打击也是二次打击。

2 胰岛素抵抗在非酒精性脂肪肝病发病过程中的作用

2.1 胰岛素抵抗与脂质代谢紊乱 最近有研究表明，脂质代谢紊乱的患者约 50%伴有脂肪肝，严重的高甘油三酰血症和混合性血脂症的患者脂肪肝的发病率较正常人高五六倍^[2]。

胰岛素抵抗可增强外周组织脂肪分解作用和肝脏脂肪酸的摄入。Bugianesi 等^[3]研究证明胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝病有相互作用，观察发现脂肪肝病动物模型伴有高胰岛素血症、高血糖及高游离脂肪酸血症，因而认为胰岛素抵抗可减弱胰岛素的敏感性，使脂肪酸从内脏组织动员远多于皮下脂肪。因此，游离脂肪酸可直接经由门静脉排至肝脏，引起肝细胞内过多的游离脂肪酸堆积；胰岛素也可通过抑制游离脂肪酸的氧化使肝脏内游离脂肪酸利用减少而增加其在肝脏内的蓄积。Sanyal 等^[4]利用高胰岛素正常葡萄糖钳夹试验观察发现胰岛素抵抗出现伴有血游离脂肪酸上升，Lagathu 等^[5]又发现增多的游离脂肪酸可通过使胰岛素的信号转导抑制因子 3 高表达加重胰岛素抵抗。由此可见，胰岛素抵抗及其所致的脂质代谢紊乱作为原发病因参与非酒精性脂肪肝病的发生和发展，同时脂肪堆积的肝细胞又对胰岛素产生抵抗，从而形成胰岛素抵抗与脂肪肝的恶性循环。

2.2 胰岛素抵抗与氧应激反应和脂质过氧化 胰岛素抵抗发生时肝细胞内出现氧应激反应，由于三酰甘油在肝细胞内蓄积，大量的游离脂肪酸在线粒体内氧化，产生了过多的超氧阴离子和活性氧种类，使抗氧化物质耗竭；因此，活性氧和许多自由基不能完全代谢。而过

多的活性氧又可损伤线粒体，反过来影响游离脂肪酸代谢，进一步加重肝脏的脂质蓄积。并且氧应激还可以诱导细胞色素 P450IIE1 在肝细胞内的表达，从而产生自由基导致脂质过氧化的损害反应^[6]。

氧应激反应所形成的活性氧又可与多价不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应，所形成的脂质过氧化物不仅使内源性活性氧增加、毒性增强，尚可抑制抗氧化系统，增加肝组织细胞对外源性过氧化物毒害的敏感性。主要表现为肝组织细胞线粒体的各种成分（如脂质和 mtRNA）受到影响和线粒体损伤。脂质过氧化反应还可消耗细胞内的抗氧化物，导致谷胱甘肽和维生素 E 缺乏，结果使活性氧的灭活发生障碍，活性氧存留增多。

综上所述，胰岛素抵抗时发生的氧应激反应和脂质过氧化与非酒精性脂肪肝病的发生密切相关。

2.3 胰岛素抵抗与铁超载 胰岛素抵抗发生时出现的高胰岛素血症会导致肝脏铁超载加速非酒精性脂肪肝病的发生和发展。新近研究显示伴高胰岛素血症的非酒精性脂肪性肝炎患者普遍存在血清铁蛋白和铁浓度的增加，另外体外细胞培养表明转铁蛋白受体与葡萄糖转运子 4 和胰岛素样生长因子 II 可共同存在于脂肪细胞的微粒体膜上，提示高胰岛素血症导致肝脏铁蓄积，促进非酒精性脂肪性肝炎的发生和发展^[7]。

2.4 胰岛素抵抗与瘦素 瘦素是由肥胖(ob)基因编码的一种分泌型蛋白质，主要由白色脂肪组织产生，皮下脂肪组织为瘦素产生的主要部位。机体的体脂量是影响瘦素水平的主要因素，瘦素的分泌量与体内脂肪含量成正比；瘦素通过增加胰岛 B 细胞 ATP 依赖性钾离子通道的开放，使胰岛 B 细胞超极化，胰岛素的分泌减少，实现瘦素对胰岛素的反馈抑制。另外，瘦素通过作用于下丘脑的瘦素受体，抑制神经肽 YmRNA 的表达，导致摄食减少和能量消耗增加，使胰岛素的分泌也降低，继而也减少瘦素的释放^[8]。Denis 等^[9]研究发现细胞因子信号抑制剂 3 能拮抗瘦素的生理作用，包括抑制胰岛素原 mRNA 的表达和胰岛素的释放，导致高胰岛素血症和葡萄糖代谢紊乱。还有研究证实蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP-1B 通过使下丘脑转化及转录活化因子 3 去磷酸化来阻止瘦素信号转导，因此也是一种胰岛素信号的负性调节因子。如果瘦素对胰岛素分泌的这种抑制作用发生障碍，即产生了胰岛素抵抗，胰岛素抵抗又使肝细胞内脂肪酸增多，促进肝细胞脂肪变性。Serin 等^[10]也通过对临床脂肪肝患者的观察研究表明，瘦素水平的增高可减少肝细胞的损害，并可使肥胖症中的胰岛素抵抗与肝细胞的脂肪变性好转。

2.5 胰岛素抵抗与脂联素 脂联素亦称 28 ku 凝胶结合蛋白，是由脂肪细胞合成、分泌的，推测是一种与细胞外基质相互作用的血浆蛋白。Weyer 等^[11]发现同肥胖和葡萄糖

耐量程度相比,低脂联素血浆水平与胰岛素抵抗和高胰岛素血症更相关。在胰岛素抵抗动物模型中,给予外源性脂联素可增强胰岛素介导的对肝糖原输出的抑制作用,降低细胞内的三酰甘油水平,减轻餐后血清游离脂肪酸的升高,增加肝脏和外周组织的胰岛素敏感性,减少肝细胞内脂肪酸的沉积,降低非酒精性脂肪肝病的发生率^[12]。另有动物实验表明脂联素基因缺乏的杂合子小鼠(adipo+/-)有轻度胰岛素抵抗,纯合子小鼠(adipo-/-)在正常饮食的情况下表现出正常的胰岛素敏感性,但在高糖、高脂饮食的情况下表现出严重的胰岛素抵抗。

同时,Yamauchi等^[13]用脂联素作用C2C12肌细胞7h后,发现过氧化体增殖激活型受体 α 配体活性增加,刺激了脂肪酸氧化和葡萄糖摄入,提示其可能是脂联素信号转导通路中的一个重要信号分子,它在脂联素调节脂肪细胞肥大和胰岛素敏感性方面具有重要作用。又有研究发现过氧化体增殖激活型受体 γ 的配体能够增加脂联素mRNA的表达及分泌,从而改善胰岛素抵抗。Bruun等^[14]第1次报道了血浆脂联素水平与白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 呈明显负相关,与白细胞介素8呈近乎相关,白细胞介素6和脂联素间可能通过旁分泌和自分泌方式相互作用,局部脂肪组织白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 的产生直接抑制局部脂联素的产生,而白细胞介素8似乎无直接作用。这些研究表明过氧化体增殖激活型受体、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 对脂联素的分泌有影响,均对进一步研究胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病的发生具有重要作用。

2.6 胰岛素抵抗与解偶联蛋白2 解偶联蛋白2,是一种位于线粒体内膜上的载体蛋白,起质子通道作用,在一定条件下使线粒体氧化磷酸化解偶联。在解偶联状态下 H^+ 通过旁路从线粒体膜外重新进入膜内,线粒体氧化、磷酸化解偶联,ATP的合成受阻。当质子电化学梯度超过一定限度后,线粒体内膜两侧的质子电势差与活性氧的产生呈正比,适当的解偶联蛋白2的解偶联作用能降低线粒体内膜两侧的质子电势差,减少线粒体内活性氧的产生。故有人认为解偶联蛋白2的表达是一把“双刃剑”。

Pedersen等^[15]观察22例糖尿病患者和13例肥胖患者发现存在胰岛素抵抗的患者均存在高胰岛素血症,并伴有解偶联蛋白2mRNA的表达增加,肝组织匀浆中ATP含量的减少,表明存在胰岛素抵抗的患者解偶联蛋白2过表达时,胰岛素分泌减少,ATP生成减少。Li等^[16]还建造了ob/ob小鼠的非酒精性脂肪肝病模型,给予其抗肿瘤坏死因子 α 抗体喂养4周后,发现解偶联蛋白2mRNA的表达下降,胰岛素的敏感性增加胰岛素抵抗症状改善以及非酒精性脂肪肝病的病理变化有改善;从而进一步说明,肿瘤坏死因子 α 能

调节解偶联蛋白2的表达和诱导胰岛素抵抗的发生。

总的来说,解偶联蛋白2在脂类代谢、线粒体的生物能量学、氧应激、细胞凋亡方面均有调节作用,解偶联蛋白2的这些作用,有利于减轻胰岛素抵抗,阻止非酒精性脂肪肝病的发生发展。但是也要认识到解偶联蛋白2还能促进肝细胞ATP耗竭,加重非酒精性脂肪肝病,并向更晚期肝病发展。

3 存在的问题和展望

虽然国内外的研究发现胰岛素抵抗是肝脂肪堆积的首要原因,但究竟多少非酒精性脂肪肝病患者与此情况相符尚待考证。并且关于非酒精性脂肪肝病发病机制的理解主要来自动物实验结果,还需进一步通过临床试验去证实。

在临床上,还存在着一系列问题,如非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗并存时,哪些胰岛素信号转导通路会受损?哪些组织与此通路受损有关?等等。因此,加强对胰岛素抵抗的基础和临床研究是亟需的,并是有助于慢性肝脏疾病的预防和治疗。

4 参考文献

- 1 Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279(31):32345-53
- 2 Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45(10):1929-34
- 3 Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, et al. Non-alcoholic C fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis* 2004;36(3):165-73
- 4 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120(5):1183-92
- 5 Lagathu F, Claire G, Bastard D, et al. Chronic interleukin-6 treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocytes: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311(2):372
- 6 Hayashi S, Yasui H. Essential role of singlet oxygen species in cytochrome P450-dependent substrate oxygenation by rat liver microsomes. *Drug Metabolism Pharmacokinetics* 2005;20:14-23
- 7 Akin K, Beyler AR, Kaya M, et al. The importance of iron and copper accumulation in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(4):228-33
- 8 Cui H, Cai F, Belsham DD. Anorexigenic hormones leptin, insulin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone directly induce neurotensin (NT) gene expression in novel NT-expressing cell models. *J Neurosci* 2005;25(41):9497-506
- 9 Denis RG, Bing C, Brocklehurst S, et al. Diurnal changes in hypothalamic neuropeptide and SOCS-3 expression: effects of lactation and relationship with serum leptin and food intake. *J Endocrinol* 2004;183(1):173-81
- 10 Serin E, Ozer B, Gumurdulu Y, et al. Serum leptin level can be a negative marker of hepatocyte damage in nonalcoholic fatty liver. *J Gastroenterol* 2003;38(5):471-6
- 11 Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5
- 12 Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277(29):25863-6
- 13 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423(6941):762-9
- 14 Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(3):E527-33
- 15 Pedersen SB, Nyholm B, Kristensen K, et al. Increased adiposity and reduced adipose tissue mRNA expression of uncoupling protein-2 in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: evidence for insulin stimulation of UCP-2 and UCP-3 gene expression in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(1):98-105
- 16 Li Z, Watkins PA, Moser AB. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37(2):343-50