

- dase and endothelial nitric oxide synthase [J]. *Circulation*, 2002, 105 (14): 1656–1662
- [3] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813–820
- [4] Kedziora–Kornatowska K, Szram S, Komatowski T, et al. Effect of vitamin E and vitamin C supplementation on antioxidative state and renal glomerular basement membrane thickness in diabetic kidney[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2003, 95(4): e134–143
- [5] Ohrosov IG, Fathallah L, Greene DA. Early changes in lipid peroxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: effect of DL- α -lipoic acid[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 398(1): 139–146
- [6] Kocak G, Aktan F, Canbolat O, et al. ADIC Study Group—Antioxidants in Diabetes-Induced Complications. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes[J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2000, 13(6): 308–318
- [7] Brands MW, Bell TD, Gibson B. Nitric oxide may prevent hypertension early in diabetes by counteracting renal actions of superoxide[J]. *Hypertension*, 2004, 43(1): 57–63
- [8] Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(3): 154–160
- [9] Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1213–1218
- [10] Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. PPP Collaborative

- Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(12): 3264–3272
- [11] Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 770–776
- [12] Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(2): 114–121
- [13] Dobrian AD, Davies MJ, Schriver SD, et al. Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension[J]. *Hypertension*, 2001, 37(2 Part 2): 554–560
- [14] Bagi Z, Koller A, Kaley G. PPARgamma activation, by reducing oxidative stress, increases NO bioavailability in coronary arterioles of mice with Type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(2): H742–H748
- [15] Takayama T, Wada A, Tsutamoto T, et al. Contribution of vascular NAD(P)H oxidase to endothelial dysfunction in heart failure and the therapeutic effects of HMG-CoA reductase inhibitor[J]. *Circ J*, 2004, 68(11): 1067–1075
- [16] Berry C, Anderson N, Kirk AJ, et al. Renin angiotensin system inhibition is associated with reduced free radical concentrations in arteries of patients with coronary heart disease[J]. *Heart*, 2001, 86(2): 217–220
- [17] Chugh SN, Dhawan R, Kishore K, et al. Glibenclamide vs gliclazide in reducing oxidative stress in patients of noninsulin dependent diabetes mellitus— a double blind randomized study[J]. *J Assoc Physicians India*, 2001, 49(8): 803–807

非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗

哈尔滨医科大学第一临床医学院 (150001) 韩继武

自 1958 年 Ludwig 首次发现非酒精性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 以来,时至今日,NAFLD 已成为全球范围内普遍存在的具有流行病学特征的顽疾,是一种越来越引起人们重视和认识的慢性肝病。其发病机制的研究已近半个世纪,几个潜在的机制已经明确,其中,胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是目前为止在 NAFLD 发病中最重要的环节。

非酒精性脂肪肝 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种无过量饮酒史 (或酒精摄入量小于 20 克/天) 致肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积,并以肝细胞脂肪变、气球样变、弥漫性肝小叶轻度炎症和 (或) 肝中央静脉、肝窦周围胶原沉积等为临床病理特征的慢性肝脏疾病或非酒精性脂肪贮积综合症。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 一词是用于临床和实验研究,表示胰岛素 (insulin) 对其靶组织糖利用和维持血糖正常稳态的能力减低,意即存在“代谢性胰岛素抵抗”,反映胰岛素对糖代谢作用的不足,而未言及胰岛素其他方面的作用。事实上胰岛素的作用是多方面的,除糖代谢外尚包括脂肪、蛋白质代谢、离子和氨基酸的运转、细胞的增殖与分化以及 NO 合成等。

1 NAFLD 的高危因素与流行病学特征

NAFLD 常见的高危因素包括肥胖、高脂血症、2 型糖尿病和血清转氨酶慢性升高等^[1]。其中肥胖是最主要的原因之一。肥胖者中 NAFLD 的发病率为 50%,重度肥胖者肝活检证实组织学完全正常者仅占 10%,单纯性脂肪肝占 30%,非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 占 24%~30.5%,肝纤维化占 28%,肝硬化或肝硬化倾向占 1.5%~8%^[2];有的研究甚至认为 NAFLD 是一种癌前期病变^[3]。随着生活条件的改善,肥胖儿童日益增多,脂肪肝在儿童中的发病率也逐渐增多^[4]。体重指数 (BMI) 超过 30% 的肥胖患者患 NAFLD 的危险性较正常人高出 4.6 倍,而患糖尿病的患者无论 BMI 如何,其患 NAFLD 的危险性及病情严重程度均明显增加^[5]。在高脂血症中,高甘油三酯血症较高胆固醇血症患 NAFLD 的危险性更大^[6]。有脂肪性肝炎或原因不明的肝硬化家族史者也被认为是 NAFLD 的一个危险因素^[7]。但是一些体质瘦、无糖尿病及高脂血症的病人也可患 NAFLD,这说明遗传因素和不良的生活方式也是其发病机制之一。

作者简介:韩继武 (1967–),男,博士研究生,副教授

收稿日期:2005–11–12,接受日期:2005–12–26

在排除其他肝病后, NAFLD 通常是无症状转氨酶升高的最主要的原因, 约占 90%; 其发病率在不同国家也各有不同, 约为 10% ~ 24%; 在肥胖症患者中发病率则高达 57.5% ~ 74%; 儿童发病率约为 2.6%, 肥胖儿童可达 52.8%^[8] 患有糖尿病且有肥胖症的患者, 患 NAFLD 的危险性极高。几乎全部病例均有中度以上脂肪变性, 约 50% 有脂肪性肝炎, 19% 患有肝硬化^[9]。

1.1 NAFLD 与胰岛素抵抗的定量评价

NAFLD 与减小的内源性及外源性胰岛素生物学效应相联系。在流行病学研究中, 胰岛素抵抗可通过稳态模式评估法 HOMA (the homeostasis model assessment) 技术进行分析。胰岛素敏感性可通过动态的方法即糖耐量试验、血管钳技术进行测试。最近应用稳定的同位素技术也证实 NAFLD 患者胰岛素介导的糖代谢作用减低, 脂解作用减弱。胰岛素抵抗在 NAFLD 中的作用通过治疗学研究也被证实。曲格列酮是过氧化物酶体增植物激活受体 γ (PPAR- γ) 家族中的一员, 是胰岛素增敏剂, 它能够显著降低转氨酶水平, 但对于肝脏组织的疗效尚不确定^[10]。二甲双胍、罗格列酮在大鼠和人的实验中也证实具有相同的功效。

1.2 NAFLD 与代谢紊乱综合征 (metabolic syndrome, MS)

患 NAFLD 的整个人群中单独只有肥胖或糖尿病是很罕见的, 大多数病例还同时患有高血压和高血脂等。1988 年 Reaven 将其定义为“X 综合征”^[11]。代谢紊乱的范畴还会扩大, 其他的临床特征也将并入, 例如, 高尿酸血症, 胰岛素纤维蛋白溶解作用降低, 内皮细胞功能障碍等。NAFLD 是“X 综合征”在肝脏上的表现, 而对 NAFLD 的形成具有重要作用的高胰岛素血症的主要作用已通过几个横向和纵向的研究所证实^[12]。肥胖即向心性肥胖, 2 型糖尿病, 高脂血症, 高血压等都具有胰岛素积聚现象, 而且增高的胰岛素水平预示着代谢紊乱的发展^[13]。

1.3 NAFLD 是 IR 在肝脏的一个表现

一项研究通过正常葡萄糖钳夹试验发现非糖尿病 NAFLD 患者 (体重指数小于 30) 的糖处置率比健康人减少了 50%, 与 2 型糖尿病患者的减少程度相似, 其血浆基础游离脂肪酸 (FFA) 水平升高, 而胰岛素介导的脂解抑制效应减弱。通过同位素标记方法, 发现与 2 型糖尿病相比, NAFLD 患者的基础肝糖输出较低, 但两组间胰岛素抑制肝糖输出效应的减低程度相似。NAFLD 患者即使有正常血糖、正常体重或轻微超重, 其临床和实验室检查资料与 2 型糖尿病患者及肥胖者相似, 共同之处为肝胰岛素敏感性显著减低, 伴随有胰岛素对糖脂代谢的调节效应减低, 这提示肝 IR 是 NAFLD 的一个重要特征。另外许多 NAFLD 患者, 包括体重正常且有 2 型糖尿病或高血压病家族史的患者, 上述胰岛素的变化也与 IRS 一致。故 NAFLD 是 IRS 在肝脏的一个表现, 以存在特异性的肝 IR 为基础, 而不是继发于 IRS^[14]。

2 NAFLD/NASH 的发病机制

2.1 两次打击学说

两次打击学说首先是针对酒精性脂肪性肝炎的发病机制

而提出的, 目前研究认为其原理也适用于对 NAFLD/NASH 发病机制的解释, 即从单纯性脂肪肝进展至 NASH 甚至肝纤维化来源于两个不同事件: 首先, IR 导致脂质在肝细胞的蓄积; 第二次打击的出现以线粒体为中心, 可能包括一条或多条途径促进氧化应激, 导致脂质过氧化, 诱导细胞因子及 Fas 配体合成, 线粒体合成 ATP 功能衰竭等, 最终加速肝细胞损伤, 甚至导致肝细胞死亡, 激发 NASH 及肝纤维化^[15]。已知脂肪酸代谢通路与线粒体和过氧化物酶体的 β 氧化密切相关, 其 β 氧化相关酶的缺陷可影响脂肪酸代谢, 导致肝脂肪变性和脂肪性肝炎^[16]。乙酰辅酶 A 氧化酶的缺陷可阻碍长链脂肪酸及二羧酸的彻底氧化, 导致脂肪性肝炎, 同时可能通过转录上调过氧化物酶体增殖体受体- α (PPAR- α) 相关基因, 持续刺激 PPAR- α 表达^[16]。后者可促进肝细胞解偶联蛋白 (UCP-2) 合成增加, 而 UCP-2 可以通过抑制线粒体有效合成 ATP 导致肝细胞坏死^[17]。

2.2 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 与游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 研究发现, IR 的形成与 FFA 的增多密切相关。FFA 的来源主要有三种: ① FFA 从饮食中摄取; ② 外周脂肪组织的脂肪分解; ③ 肝内合成。增多的 FFA 进入肝细胞内, 超过肝细胞的氧化能力, 使过剩的 FFA 脂化为甘油三酯 (TG)。虽然载脂蛋白 B 和极低密度脂蛋白合成和分泌可能代偿性增加, 但仍不足以排泄异常合成增多的 TG, 导致脂质在肝内蓄积, 形成脂肪变性。增多的 FFA 本身具有细胞毒性, 作用于肝细胞导致线粒体肿胀和通透性增加, 从而形成肝细胞变性、坏死和炎性细胞浸润。肝脏内增多的 FFA 可以诱导细胞色素酶 P450 CYP2E1 (CYP2E1) 表达增多, 出现脂质过氧化反应, 形成氧化应激, 损伤肝细胞。另外, 在血糖正常的个体, 血糖生成增多又是胰岛素抵抗的标志。在外周组织中, 脂肪的氧化增多将减少糖的利用, 通过底物竞争可阻止氧化和非氧化糖的代谢。

2.3 脂肪组织与脂肪因子

脂肪组织不仅是存储能量的仓库, 而且是一个重要的内分泌器官。其通过调节脂细胞胞质分裂活性进而参加全身能量的平衡代谢。

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 在胰岛素抵抗患者的脂肪组织中存在过度表达现象^[18]。已知 TNF- α 有两类受体, 分别称为 P55TNFR 和 P75TNFR, 它们介导不同的生物效应。Pamidir 等^[19] 的实验表明, TNF- α 致 IR 的作用主要由 P55TNFR 介导, 并且介导了 TNF- α 对胰岛素受体 (insulin receptor, INSR) 及 IRS- α (Insulin receptor substrate- α) 酪氨酸磷酸化的抑制作用。Saghizaden^[20] 等发现, 当发生 IR 时, 胰岛素作用的另一重要靶器官—肌肉组织也存在 TNF- α 的过度表达。我国许多学者通过大量实验也证实: 胰岛素作用的重要靶器官—肝脏中也存在 TNF- α 的过度表达。TNF- α 通过降低胰岛素受体的酪氨酸激酶活性从而成为胰岛素抵抗的一个重要介质。

新近的研究显示, NAFLD 常伴有 IR 和高胰岛素血症, 并与机体对瘦素 (Leptin) 的敏感性有关^[21]。Leptin 是机体脂肪组织的主要调节因子^[22], 由脂肪组织释放入血, 通过血液循环分布到全身各种组织 (主要分布于骨骼肌、脂肪组织、外周淋巴组织、中枢神经系统、胃肠道和肝脏等处), 并与相应的受体相

结合,通过 Janus 家族酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT, 其中最重要的是 JAK/STAT3) 途径产生生物学效应。Leptin 通过与其受体相结合及参与中枢反馈调节来参与机体摄食行为、能量平衡、体重、生殖、生长发育、内分泌及免疫等的调节,具有抑制摄食、降脂、降糖、减轻体重、促进性成熟和调节内分泌、提高免疫功能等作用,在肥胖病的发病中起着至关重要的作用。Leptin 也可通过抑制胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的磷酸化以及与其相关联的磷脂酰肌醇-3 激酶活性,成为导致 IR 的重要原因^[23]。Leptin 也通过肝星形细胞活动直接与肝纤维化相关联^[24],因此,Leptin 可能是 NAFLD 发生及其后续病变的重要调节因子;并可能代表了一种新的应对 IR 和肝脏脂肪变性的治疗方法。

白细胞介素-6 (IL-6) 在人体非炎症状态下 1/3 由脂肪组织产生,内脏脂肪组织分泌的 IL-6 较皮下脂肪组织多三倍^[25]。在人体循环中的 IL-6 与 IR 相联系,在肝细胞中可减弱胰岛素的信号传导^[26]。脂肪组织分泌的 Leptin 和 TNF- α 之间紧密的联系提示 TNF- α /Leptin 轴的存在,即在培养的脂肪细胞中以及肥胖大鼠中, TNF- α 可刺激 Leptin 的分泌,作为反馈环路,Leptin 可减少大鼠 TNF- α 的表达^[27]。

脂联素 (adiponectin) 是一种由脂肪组织分泌的胶原样蛋白,其能降低血浆游离脂肪酸,具有抗动脉粥样硬化、改善胰岛素抵抗、降血糖、抗炎等作用。近期,脂联素的两型受体 AdipoR1/R2 已经被克隆,脂联素可能是通过其受体激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 和 AMPK 信号转导通路而发挥作用。脂联素基因仅在白色脂肪组织中表达,其基因转录产物在脂肪组织中最为丰富,血中的浓度也是脂肪分泌蛋白中最高的,约占血浆蛋白的 0.01%。它是发现的唯一胰岛素抵抗发生中缺乏的物质。但目前对其作用机制及其具体作用环节的了解不是很清楚。有研究证实^[28],脂联素在脂肪组织中表达并释放于血液循环,脂联素的表达和分泌因胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1), ionomycin 的表达而增加,而因 TNF- α 、糖皮质激素、 β 肾上腺素、cAMP 的表达而降低,同时通过过氧化物酶增殖体 PPAR γ 的活化而表达增加,阻断炎症通路,重组脂联素在动物模型中增加胰岛素敏感性,可改善糖耐量异常。在人类,血浆脂联素浓度是其他激素浓度的千倍,与整体胰岛素敏感性呈正相关,与肥胖呈负相关,较多的证据表明基因本身变异或基因调节蛋白,比如 PPAR γ 的变化可能与低脂联素水平有关。与动物实验中研究结果一致,即脂联素可增加胰岛素敏感性。在啮齿类胰岛素抵抗动物模型中,血清脂联素水平降低,给予其补充脂联素后,胰岛素抵抗改善,可能机制为脂联素激活 AMP 激酶和 PPAR γ 通路,增加脂肪酸的 β 氧化,使 TG 降低,改善胰岛素抵抗。以上研究提示,脂联素与胰岛素作用有关,并在胰岛素抵抗的发生发展中起某种保护作用,其血浆含量的变化可能为代谢综合征进展的原因之一。

2.4 NAFLD 的一个共同的假说

尽管近些年来先后提出了许多关于脂肪积聚与胰岛素之间关系的新理论,但这一课题还远未解决。脂肪酸能够安全储存在脂肪组织中,但其脂毒性也可随之在非脂肪组织中积聚起来。整个过程由体液调节,且脂肪组织产生的炎症因子发挥了重要作用。不同脂肪因子之间不均衡的竞争产生包括

NAFLD 在内的不同疾病。Leptin 就是一个典型例子^[29]。Leptin 不足时,脂肪表达对 Leptin 无应答或 FFA 过多且逃脱其调节机制时,脂肪在肌肉、心脏、和肝脏沉积,并伴有脂毒性产生。真正意义上的代谢紊乱中的相互影响的因素共同作用之结局常被称作紊乱综合症 MS^[30]。这一现象在内脏肥胖较皮下组织肥胖者多见,与内脏肥胖的低瘦素水平相一致。另一可能的因素为脂联素(脂联素缺乏与病态肥胖个体肝脂肪沉积和转氨酶升高紧密相关)。TNF- α 同其他化学因子皆与胰岛素抵抗关系甚密,这与较低程度的炎症状态以及疾病进展相一致。

我们建议 NAFLD 的发病机理第一步或者是基因缺陷所致的胰岛素敏感性降低和加速的脂解作用,或者是单纯吸收过多热量和过多饮食诱发的肥胖所形成的脂质在脂肪细胞的沉积。两方面并不相互排斥,相反,基因缺陷可诱发危险生活方式的表达。并且,基因缺陷可能存在于胰岛素信号传导(包括 IRS-1, PI-3K, PPAR) 或细胞因子反应(主要是 TNF- α) 中。TNF 基因多态性现象与心血管疾病的主要危险因素相互作用,可能说明 MS^[31]。

最后,非脂肪组织不再被 FFA 的聚集所保护,出现脂肪变性。非氧化 FFA 在非脂肪组织的代谢,特别是在肝细胞的代谢,增加了甘油三酯和神经酰胺的含量,活化了细胞因子的级联反应,引起坏死性炎症和细胞凋亡。增加的 FFA 水平减少了胰岛素的敏感性和激素对脂肪分解作用的调控,进而形成恶性循环。FFA 的非线粒体氧化作用提高了 ROS 产物及肝细胞内的脂质过氧化反应,后者又促进了疾病的发展。增加的脂质过氧化反应在血液中提供了动脉硬化和心血管疾病危险因素的作用底物。

显而易见,任何因素,包括药物、与环境中有毒物质接触或其他,皆可触发炎症反应并且 ROS 的产生才是真正意义上的导致肝脏损伤的危险因素。但是,对于大多数病人来讲,其并不是必要的,在其缺乏时疾病仍可发展。

3 治疗

基本原则:及早治疗,防止并发症。¹ 治疗原发病,尤其重视易被忽略的病因,如药物性肝损害、磷中毒,肉碱缺乏状态、甲状腺功能亢进或减退、重症贫血及心肺功能不全的慢性缺氧状态等;④饮食治疗,纠正营养失衡;④维持理想体重及必要的锻炼;④维持相对正常的血脂和血糖水平;行为纠正及自我保健意识的教育。

3.1 非药物治疗

逐渐减轻体重并配合血糖和血脂的控制是关键的第一步,尤其对于仅有脂肪变性的患者。体重减轻的速度十分重要并成为决定其组织学表现的关键因素。在高度脂肪浸润的患者,体重迅速减轻可导致坏死性炎症、门脉纤维化和淤胆。目前提倡儿童及成人患者每周体重分别减轻 500 克和 1600 克为宜,但取得最佳效果与减轻体重的程度之间的关系仍在进一步探索中。

3.2 饮食治疗

调整饮食是治疗 NAFLD 的一项基本方法,也是预防和控制 NAFLD 进展的重要措施,原则上应平衡饮食,严格控制食物

热量,降低血糖指数,科学分配各种营养要素,坚持合理的饮食制度,并根据病情变化随时予以调整。有些抑制食欲的药物因其副作用大而使应用受到限制。

3.3 运动治疗

运动治疗是对肥胖、糖尿病、高脂血症、引起的脂肪肝患者在医生指导下完成中等量的运动,即最大强度的 50% 前后,心率达到一定标准(20-30 岁 120 次/分,40-50 岁 120 次/分,60-70 岁 110 次/分),每次持续 10-30 分钟,每周 3 次以上。对肥胖者运动疗法比单纯节食减肥更重要。其原因是运动减肥去除的主要是腹部内脏脂肪,伴 TG、LDL-C 下降及 HDL-C 升高,葡萄糖耐量改善以及血压下降。每天锻炼热能消耗 300Kcal4 个月,可减重 4.5Kg。

3.4 药物治疗

药物辅助治疗要合理。脂蛋白代谢紊乱涉及多因素多环节,不仅反映在血循环水平,也反映在组织、细胞及分子水平,尤其发现脂质过氧化与炎症及纤维化的关系后,人们力图找到相关药物进行干预,遗憾的是迄今临床上尚未有满意的药物出现。

(1)胆碱和 L-肉碱,仅适用于相关的营养不良性脂肪肝。胆碱参与甲基转换,肉碱促进脂肪酸氧化及膜修复;肝细胞受损时,由于内源性合成不足或机体需求增加,可能会导致机体 L-肉碱营养缺乏,适当补充对防止脂肪肝的发生可能有益。多价不饱和卵磷脂,为肝窦内皮和肝细胞膜稳定剂,可降低脂质过氧化,减少肝细胞脂变及其伴同的炎症和纤维化。20.S-腺苷甲硫氨酸,通过质膜磷脂和蛋白质的甲基化影响其流动性和微粘性,通过转甲基化增加肝内谷胱甘肽、硫酸根、牛磺酸水平,对恶性营养不良、肝毒素有效。(8)抗氧化剂,还原型谷胱甘肽、牛磺酸、β-胡萝卜素、维生素 E、matodxin、硒有机化合物(ebselen),silymarin 及氨基类固醇衍生物 Lazaloid 等,有可能减少氧应激损伤及脂质过氧化诱导的肝纤维化,但有待证明其确切疗效。(5)熊去氧胆酸,有类似胆固醇树脂消胆胺的作用,可降低血脂,并可稳定肝细胞膜和抑制单核细胞产生细胞因子,有报道称其对 NASH 患者具降低 ALT,AKP,GGT 水平以及使脂肪肝程度减轻之功效。(3)降脂药:许多降血脂药可能趋使血脂更集中于肝脏进行代谢,反而促进脂质储积并损伤肝功能。烟酸类、弹性酶及苯氧乙酸类的安妥明、苯扎贝特等降脂药均具有潜在的肝毒性、降低糖耐量及升高尿酸等不良反应,而肝内脂肪沉积无改善甚或加重。HMG-CoA 还原酶抑制剂辛伐他丁可抑制肝细胞的增殖,且可显著改善肝功能和血脂代谢紊乱。普伐他丁可显著降低高脂饮食性高脂血症,也可改善肝内脂肪沉积程度。(二)二甲双胍:已知二甲双胍可治疗肥胖相关的高胰岛素血症,增加胰岛素敏感性,抑制 2 型糖尿病时肝糖输出的增加。研究发现二甲双胍可通过抑制肿瘤坏死因子(TNF-α)改善胰岛素抵抗和 NAFLD。另外,TNF-α、FFA 可以诱导肝细胞解耦联蛋白(UCP-2)mRNA 表达增加,而 UCP-2 可以通过抑制线粒体有效合成 ATP 导致肝细胞坏死。给予非糖尿病、非极度肥胖的 NASH 患者二甲双胍治疗 4 个月,发现二甲双胍在改善胰岛素敏感性同时可降低血清转氨酶水平及逆转肝脏肥大。药物治疗比单独饮食控制更有效,且发现正常血糖者可以耐受二甲双胍,对肝脏合成蛋白、胆红素排泄功能正常的患者,虽然可以使血浆乳酸水平

升高 30%,但仍在正常值(2mmol/L)以下,未发现乳酸酸中毒发生^[32]。二甲双胍可以作用在肝脏、骨骼肌,改善胰岛素的抵抗。尽管在人体中没有发现二甲双胍能改善胰岛素分泌,但有很多研究发现二甲双胍能改善胰岛素耐量。一般认为,二甲双胍能将胰岛素敏感性提高 20%-30%。它最大的作用部位在肝脏,在肝脏能最显著地提高胰岛素的敏感性,因为它减少肝脏葡萄糖的产生^[33]。主要作用机理是提高 IR 酪氨酸激酶活性,这和脂肪和肌肉中的作用是一样的。二甲双胍拮抗肝脏的胰岛素抵抗,这在不同的模型中已经得到证实,如在大鼠的高脂餐引起的胰岛素抵抗。它也能拮抗 TNF 引起的胰岛素抵抗的模型。二甲双胍也能逆转肥胖和缺乏瘦素小鼠中的脂肪肝,它也能抑制糖异生以及增加糖原的合成,减少糖原的分解,也能增加胰岛素刺激下的脂质合成。糖尿病患者胰岛素从毛细血管转运到组织中减少,胰岛素在组织中时间减少导致胰岛素抵抗,而二甲双胍能改善这种现象,消除胰岛素抵抗^[34]。⑩AJ-9677:是一种特异性的 β3 肾上腺能受体激动剂,给予高脂饮食喂养导致的肥胖大鼠 AJ-9677 共 21 天,可以呈剂量依赖性地减少大鼠的体重,显著上调白色脂肪中的解耦联蛋白(UCP-2)mRNA 和棕色脂肪中的解耦联蛋白(UCP-2)mRNA 的水平,并减少白色脂肪中的肿瘤坏死因子(TNF-α)mRNA 的水平,恢复肥胖大鼠白色脂肪中降低的脂联素水平和 GLUT4 mRNA 水平。因此,AJ-9677 可以作为治疗肥胖和糖尿病的新型药物。-奥利司他(Orlistat):是一种减肥新药。也是一种有效的胃肠道脂酶抑制剂,它是毒三素链霉素产生的天然胰脂酶抑制剂胰脂酶素(Lipstatin)衍生物。体内外研究均显示,奥利司他是胰脂酶有效的抑制剂,能与酶形成稳定的难于降解的复合物,使脂酶上帽样结构揭开,催化位点暴露^[35]。这种结构的变化引起活性位点丝氨酸残基上的一个羟基酰化,导致酶失活,使未水解的食物甘油三酯直接通过肠道,最终随粪便排出。奥利司他不仅可以减轻体重,而且可明显降低总胆固醇和低密度脂蛋白水平,还可使空腹和餐后胰岛素水平皆有下降。明显改善肥胖和 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗。(4)胰岛素增敏剂-噻唑烷二酮类:噻唑烷二酮类(thiazolidiones,TZDS)是指一些具有噻唑烷 2,4 二酮基本结构的化合物,TZDS 的代表药物有:罗格列酮(rosiglitazone,又名 BRL49653)、曲格列酮(troglitazone)、赛格列酮(ciglitazone)、帕格列酮(Pioglitazone)等。其中曲格列酮作为治疗 2 型糖尿病的处方药在欧美各国和日本曾被广泛使用,近年由于该药肝毒性的报道而渐少用,而药效更强,副作用极小的罗格列酮自 1999 年推向临床后倍受好评,已成为治疗胰岛素抵抗的代表药物^[36]。是一种口服降糖药,主要通过结合和活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPAR-γ)起作用。PPAR-γ 受体被激活后通过诱导脂肪生成酶和与糖代谢调节相关蛋白的表达,促进脂肪细胞和其他细胞的分化,并提高细胞对胰岛素作用的敏感性,减轻胰岛素抵抗^[37],故被视为胰岛素增敏剂。'中药,日本报导大、小柴胡汤治疗有效,国内也有不同复方的实验及报道,但都缺乏严格的临床实验,疗效也不肯定。常用的中药有丹参,何首乌,山楂,枸杞子,黄芪,姜黄,大黄,胆宁片等。

4 尚存在的问题

至今尚无圆满解释 NAFLD 所有临床现象的理想学说, 尽管“二次打击”学说将 IR 作为脂肪肝贮积的首要原因, 但究竟多少 NAFLD 患者与此情况相符还须考证。现阶段关于 NASH 发病机制的理解主要还是来源于动物实验, 能否正确反映人类 NAFLD 的发病机制尚难定论。

现实中还存在如下问题:¹ 是否存在没有 IR 但其肝损伤所致临床病理特征与代谢综合征相似的群体? ④NAFLD 与 IR 并存时, 胰岛素信号转导通路受损, 其对那些脏器的代谢有影响, 有何影响? ⑤为什么 NASH 进展至肝硬化时原有的病理特征完全消失? ⑥NASH 患者血清中为什么会出现抗核抗体和 IgA 增高? 等等。相信随着 NASH 发病机制的明确, 响应的治疗措施也会随即出现。当前亟待加强 NASH 发病机制的基础与临床研究。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准(草案)[J]. 中华肝病杂志, 2001, 9(6): 325
- [2] Sheth SG, Gordon FD, Chopra S, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, 1997, 126: 137-145
- [3] Ong JP, Younossi ZM. Is hepatocellular carcinoma part of the natural history of nonalcoholic steatohepatitis? [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123: 375-378
- [4] Rashid M, Roberts E A. nonalcoholic steatohepatitis in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30: 48
- [5] Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes[J]. *Gastroenterol*, 1990, 85: 1349-55
- [6] Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 1929-34
- [7] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Lenzi M, et al. non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2001, 50: 1844-50
- [8] Franzise A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population[J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42: 1428-32
- [9] Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical pathological and biochemical considerations [J]. *Pathol Annu*, 1989, 24: 275-302
- [10] Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Battle EH. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 519-25
- [11] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human diabetes[J]. *Diabetes* 1988, 37: 1595-607
- [12] Stern MP. Diabetes Cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis[J]. *Diabetes*, 1995, 44: 369-607
- [13] Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, et al. prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) [J]. *Diabetes*, 1992, 41: 715-22
- [14] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2001 Aug; 50(8): 1844-50
- [15] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845
- [16] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18, 346(16): 1221-31
- [17] Chavin KD, Yang SQ, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion [J]. *Biol Chem*. 1999 Feb 26, 274(9): 5692-700
- [18] Ken PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(5): 2111-9
- [19] Peraldi P, Hotamisligil GS, Bauman WA, et al. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the P55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(22): 13018-22
- [20] Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF-alpha by human muscle[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(4): 111-6
- [21] Chitturi S, Abeyguradekera S, Farrell G C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and special association with the insulin resistance syndrome[J]. *Hepatology*, 2002, 35: 373
- [22] 贺石林, 李俊成, 秦晓群. 临床生理学-21 世纪高等医学院校教材(供研究生用)[M]. 北京: 科学出版社, 2001. 9
- [23] Anderward C, Muller G, Koca G, et al. Short term irpitol-dependent inhibition of hepatic gluconeogenesis is mediated by insulin receptor substrate-2[J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16: 1612
- [24] Mama F. Leptin and liver fibrosis: a matter of fat[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1529-32
- [25] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 847-50
- [26] Senn JJ, Klover PJ, Novak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes[J]. *Diabetes* 2002, 51: 3391-94
- [27] Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function[J]. *Nature*, 1997, 389: 610-4
- [28] Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond [J]. *Hum Metab Res*, 2002, 34(9): 469-474
- [29] Unger RH. Lipotoxic disease[J]. *Annu Rev Med*, 2002, 53: 319-36
- [30] De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? [J]. *Diabet Med*, 1997, 14: 200-8
- [31] Padovani JC, Pazin-Filho A, Simoes MV, Marin-Neto JA, Zago MA, Franco RF. Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction[J]. *Thromb Res*, 2000, 100: 263-9
- [32] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. [J]. *Lancet*, 2001, 358(9285): 893-894
- [33] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Lancet*, 2001, 358(9285): 893-894
- [34] Valensi P, Behar A, Cohen-Boulakia F, et al. In vivo kinetics of 123 iodine-labelled insulin in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. Effect of metformin[J]. *Diabetes Metab*, 2002, 28, 95
- [35] 史荣梅, 徐亲民. 肥胖症长期治疗药奥利司他[J]. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册, 2000, 21(5): 287-288
- [36] Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone[J]. *Drugs*, 1999, 57(6): 921-930
- [37] 叶任高. 内科学[M]. 第六版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 804