

肝脂肪化病理机制研究热点与进展

茹永新,徐宗佩

关键词 脂肪肝;病理机制;诱因

中图分类号:R575.5 文献标识码:A 文章编号:1005-7145(2003)02-0076-02

肝脂肪化是各种原因引起的肝脏脂肪代谢紊乱,脂类物质动态平衡失调,肝细胞脂质摄取增加而脂肪氧化减少,导致肝细胞内脂肪蓄积的一种病理过程。其病理机制主要包括两个方面,一是人体整体脂肪、糖和蛋白质的代谢紊乱,一是肝细胞本身的病理损伤和代谢障碍。但临床上由于肝脏在三大物质代谢中的特定位置,两者常互为因果,共同存在,有时难以将脂肪肝的病机和结果加以区分。脂肪肝的常见诱发因素主要包括高脂血症、肥胖、糖尿病、饮酒及家族性遗传等因素。本文结合这些诱发因素就近年来有关肝脂肪化病理机制研究的热点和进展进行综述。

1 脂肪肝的病理形态特点

光镜下表现为肝细胞内脂肪颗粒增多,肝窦增宽,细胞核偏移,部分病例汇管区有炎性细胞浸润。以前根据患者是否饮酒区分为酒精性肝脂肪化和非酒精性脂肪性肝炎,病理上两者难以区分^[1]。有人根据肝内炎性细胞的浸润和肝细胞的灶性坏死情况将脂肪肝分为单纯脂肪肝和脂肪性肝炎,一般认为前者预后较好,后者易于发展为肝纤维化和肝硬化^[2],但临床研究证明两者没有明确界限,常常是严重程度之间的区别^[3]。电子显微镜下脂肪肝表现为肝细胞变形,细胞质内有大量脂肪颗粒及丝状排列的 Mallory 小体,细胞核不规则,核周间隙不规则扩张,部分肝细胞核凹陷,胞质疏松,细胞数目减少,线粒体肿胀变形,嵴粒消失,粗面内织网扩张,断裂。

2 肝线粒体损伤与脂肪肝的形成

在脂肪肝的病理过程中,人们较早注意到,随着肝细胞内脂肪滴的出现,肝细胞内线粒体的结构出现缺陷,线粒体的嵴变短或消失,周围晶状体减少,同时实验证明 NASH(非酒精性脂肪性肝炎)和单纯性脂肪肝中肝细胞氧化加强,脂肪酸的氧化比正常肝细胞增多^[4]。临床检验发现酒精性脂肪肝线粒体损伤可以加强体内脂肪酸积聚,促进 TG(甘油三酯)形成,TG 分泌入血,部分在肝细胞内蓄积,其中乙醛和反应性氧化物是线粒体损伤的主要原因^[5]。芬兰研究人员在伴有子痫综合症孩子中发现 31% 并发脂肪肝,其中大部分有线粒体损伤,同时存在 3-羟酰辅酶 A 缺乏^[6]。资料调查显示线粒体的原发性或继发性损伤是包括脂肪肝在内的各种肝病发病基础。

3 和脂肪肝有关的基因突变和蛋白

Struben 在家族性不明原因性肝纤维化调查中发现,

8 名肝病患者中 2 位只有纤维化,4 位纤维化伴有 NASH,而剩余 2 位只有 NASH,说明 NASH 有明显的遗传倾向,并与纤维化有关^[7]。在 NASH 病理中时常出现铁蛋白水平升高和铁染色阳性增强,因此有人对 NASH 患者的 HFE(血色素沉着病相关基因)进行突变分析,结果发现 NASH 患者的 HFE 突变率为 69.4%^[8]。而胎儿和新生儿的急性脂肪肝已经证明是由 3-羟酰辅酶 A 基因突变造成的^[6]。

随着分子生物学的发展,人们对脂肪肝的病机认识日渐深入。在治疗 AIDS 时,有人发现 HIV 蛋白酶抑制剂导致高脂血症和脂肪肝的主要原因是 SREBPs(固醇调节元件结合蛋白)在肝和脂肪组织中持久地处于激活和状态聚集状态^[9]。在食物诱导的小鼠脂肪肝及体外肝细胞培养发现 SREBPs 被同型半胱氨酸激活后,通过相应基因促进 CH/TG 的生物合成及肝细胞吞噬和细胞内储存,促进脂肪肝的形成^[10]。把 SREBP-C 基因转染到幼稚脂肪细胞可以促进脂肪细胞成熟,而 SREBP-C 转基因小鼠出现脂肪组织分化紊乱,明显的胰岛素抵抗和胰岛素难以控制的尿糖,同时出现高甘油三酯血症和脂肪肝,与人的先天性脂肪代谢紊乱相似^[11]。

脂肪组织自身对脂肪代谢也有一定的调节机制。Leptin(减肥蛋白,苗条蛋白)是由脂肪细胞产生和分泌的肽类激素,能够通过下丘脑调节食物摄入和能量消耗,近年来在脂肪肝的病理研究中受到人们的重视。日本学者最近对 284 位患有脂肪肝的大学生体检发现 Leptin 水平显著升高,并与肥胖有关^[12]。临床检查显示 NASH 患者的 Leptin 水平明显高于正常,而与病毒性肝炎关系不大。研究表明 NASH 与人体代谢紊乱有关,并与人体组织对 Leptin 的敏感性下降有主要关系^[13]。动物实验证实 Leptin 缺失也可以导致高甘油三酯血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗,从而引起脂肪肝^[14]。由此可见,Leptin 诱发脂肪肝的过程包括两个方面,一方面是 Leptin 本身的作用和血浆水平,另一方面是人体对其敏感性。

4 高危因素的作用机制

高脂血症常与脂肪肝并存,有人对 95 例高脂血症患者进行研究,发现 50% 有肝脂肪沉积,其中高甘油三酯血症又占大部分^[15]。实验发现任何原因引起高甘油三酯血症都可以导致肝脂肪化^[16]。

在酒精诱发肝脂肪化的过程中,人们首先认识到乙醇及其氧化物参与了肝线粒体的损伤,使其氧化功能下降,同时通过微粒体 P450(CYP2E1,乙醇诱导性细胞色素酶)合成增加,抵消脂肪酸在体内的积聚,使甘油三酯在体内合成增多,

作者单位:300193 天津中医学院

作者简介:茹永新(1964-),男,2001 年博士研究生。

共同促进肝脂肪化^[5]。目前研究人员认为,乙醇引起脂肪肝很大程度上与氧化应激状态和过氧化物小体受体有关,而氧化应激状态主要与线粒体和微粒体系统有关,而内毒素激活 Kuffer 氏细胞使肝细胞处于应激状态也发挥了作用^[17]。

微粒体内的 P450(CYP2E1,乙醇诱导性细胞色素酶)主要由乙醇诱导产生,参与肝细胞的损伤,但在糖尿病和肥胖相关的脂肪肝患者中 P450 也相应升高^[18]。同样在食物诱导的脂肪肝小鼠中 P450 也高于对照组,生化和病理检测结果与乙醇诱导的脂肪肝小鼠相同,说明酒精性与非酒精性脂肪肝的病理过程很可能是相同的^[19]。对此,认为人体肠道内细菌的分解产生部分乙醇可以吸收入血,这种内源性酒精可以起到同样的致病作用^[20]。实验发现不饮酒肥胖妇女呼气中乙醇浓度高于体重正常者,是 NASH 发病的潜在因素^[21],另一个实验证实 NASH 患者的呼气中乙醇浓度也高于正常人,因此怀疑与肠道内细菌过度生长相关。

糖尿病是脂肪肝的另一高危因素,人们较早就认识到糖尿病引起高脂血症,使肝细胞吞噬大量甘油三酯导致肝脂肪化,同时胰岛素抵抗可以导致脂肪溶解酶增加,释放大量的自由脂肪酸入血入肝,肝脂肪酸- β 氧化增强,增强了肝的氧化应激,而肝细胞本身的异常使其易于发展为脂肪肝^[4]。动物实验显示糖尿病小鼠中 SREBP-1C 蛋白高表达,参与了脂肪肝的发生^[22]。

但临床发现单纯性脂肪肝和肥胖患者同时存在高胰岛素血症、胰岛素抵抗和糖耐量增加^[23]。这些研究说明糖尿病及隐性糖尿病与脂肪肝的作用是互相的,具有一定相同的病理机制。

参考文献:

- [1] Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis[J]. *Semin Diagn Pathol* 1998 Nov;15(4):246.
- [2] Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Semin Liver Dis* 1999, 19(2):221.
- [3] Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*,1999,1(1):57.
- [4] Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities[J]. *Gastroenterology* 120(5), 1183.
- [5] Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids *Recent Dev Alchoh*[J], 1998,14:97.
- [6] Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[J].*Am J Obstet Gynecol*,1998,178(3):603.
- [7] Struben VM, Hespeneheide EE, Caldwell SH, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds[J]. *Am J Med* 2000,108(1):9.
- [8] Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol* 1999,31(3):421.

- [9] Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, et al. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element binding proteins in the nucleus [J]. *J Biol Chem* 2001,276(23).
- [10] Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways [J]. *J Clin Invest* 2001, 107(10):1263.
- [11] Ulrich RG, Bacon JA, Brass EP, et al. Metabolic, idiosyncratic toxicity of drugs: overview of the hepatic toxicity induced by the anxiolytic, panadiplon[J]. *Chem Biol Interact* 2001,134(3):251.
- [12] Tobe K, Ogura T, Tsukamoto C, Imai A, et al. Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students[J]. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(11):3328.
- [13] Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome[J]. *Clin Nutr* 1999 Dec; 18(6):353.
- [14] Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice [J]. *Mol Cell* 2000 Jul;6(1):77.
- [15] Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients[J]. *Dig Dis Sci* 2000, 45(10):1929.
- [16] Miller JP. Serum triglycerides, the liver and the pancreas[J]. *Curr Opin Lipidol* 2000,11(4):377.
- [17] Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury[J]. *Keio J Med* 1999, 48(4):184.
- [18] Niemela O, Parkkila S, Juvonen RO, et al. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases[J]. *J Hepatol* 2000, 33(6):893.
- [19] Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation[J]. *Gastroenterology* 1996, 111(6):1645.
- [20] Nair S, Cope K, Terence RH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol* 2001,96(4):1200.
- [21] Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Gut* 2001, 48(2):206.
- [22] Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus[J]. *J Biol Chem* 1999, 274(42):30028.
- [23] Lee JH, Rhee PL, Lee JK. Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight[J]. *Korean J Intern Med*, 1998, 13(1):12.

(收稿日期 2003-01-28)