

非酒精性脂肪肝:2型糖尿病发病的始动环节?

翁建平¹, 毕艳², 朱大龙², 管又飞³

(1. 中国科学技术大学生命科学与医学部, 附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科, 安徽合肥 230001;

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 江苏南京 210008; 3. 大连医科大学, 辽宁大连 116044)

摘要: 随着人们生活方式的改变, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为我国最常见的肝脏疾病。作为代谢性疾病, NAFLD与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病密切相关。NAFLD患者的T2DM发病风险增加近5倍, 被认为是T2DM发病的独立危险因素。因此, 深入认识NAFLD与T2DM的关系有助于我们重新认识T2DM的发病机制, 为制定T2DM防治措施提供依据。本文从肝脏脂代谢紊乱导致胰岛素抵抗、炎症因子释放增加、影响机体整体代谢、损失胰岛β细胞功能、影响肠促胰岛素分泌和降低脂肪组织胰岛素敏感性等几个方面, 探讨NAFLD在促发T2DM中的始动作用。

关键词: β细胞功能; 肠促胰岛素样肽-1; 炎症; 胰岛素抵抗; 脂代谢; 非酒精性脂肪肝; 2型糖尿病

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.10.001

引用格式: 翁建平, 毕艳, 朱大龙, 等. 非酒精性脂肪肝:2型糖尿病发病的始动环节? [J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 48(10):777-780.

WENG Jianping, BI Yan, ZHU Dalong, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a starting point of the onset of type 2 diabetes mellitus? [J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2018, 48(10):777-780.

Non-alcoholic fatty liver disease: a starting point of the onset of type 2 diabetes mellitus?

WENG Jianping¹, BI Yan², ZHU Dalong², GUAN Youfei³

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China;

2. Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital,

The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China;

3. Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: With changes in lifestyle, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease. As metabolic diseases, NAFLD is strongly associated with type 2 diabetes mellitus

收稿日期: 2018-09-06; **修回日期:** 2018-09-20

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1304801)资助。

作者简介: 翁建平(通讯作者), 教授, 主任医师, 中国科学技术大学临床医学院执行院长、附属第一医院副院长。教育部“长江学者特聘教授”, 国家杰出青年科学基金获得者。2007年获聘中山大学二级教授、一级主任医师; 中山大学首批中山名医之一, 国家重点学科首任学科带头人(2007年~)。兼任《中华糖尿病杂志》总编辑、《中华医学杂志(英文版)》副总编辑、《British Medical Journal》顾问编委、《Diabetes/Metabolism Research and Reviews》联合主编、《Journal of Diabetes》及《Journal of Diabetes Investigation》副主编、中华医学会糖尿病学分会主任委员(2013~2015年)。2011年以“2型糖尿病新治疗方案研究与临床应用”获国家科学技术进步奖二等奖(第一完成人); 代表中华医学会糖尿病学分会首次发布“Standard Care of Type 2 Diabetes in China”。亚洲分子糖尿病研究会副理事长(2008年~), 卡塔尔国家 WISH 基金会创始成员。从事糖尿病、脂肪肝、血脂异常、肥胖等内分泌代谢性疾病临床、基础及转化医学研究。E-mail: wengjp@ustc.edu.cn



(T2DM). An individual's risk of developing diabetes is increased approximately 5-fold if they have NAFLD. Numerous studies suggest that NAFLD has a causal role in the onset of T2DM. Therefore, unraveling the relationship between lipid metabolism disturbance and T2DM contributes to the understanding of the etiology of T2DM and the intervention of T2DM. This paper reviewed the mechanisms underlying the pathogenesis of T2DM by NAFLD such as insulin resistance, increased inflammatory mediator release, induction of metabolic dysfunction by hepatokines, impaired β -cell function, influence on incretin by liver and decreased insulin sensitivity in adipose tissue.

Key words: β -cell function; glucagon-like peptide-1; inflammation; insulin resistance; lipid metabolism; non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus

0 引言

在过去 30 年里中国糖尿病患病率急速增长,糖尿病患病总人口已位居世界首位,这与经济社会的发展及现代生活方式的转变导致肥胖、代谢综合征和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的流行密切相关.总体来说,环境因素与遗传因素的相互作用是糖尿病发病的主要机制,机体对胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛 β 细胞功能下降导致胰岛素分泌绝对或相对不足是糖尿病发病的主要病理生理环节.肝脏、肌肉和脂肪组织是胰岛素作用的主要靶器官,也是发生 IR 的主要组织.

肝脏是机体糖脂代谢的中心,NAFLD 是与 IR 及遗传易感性密切相关的代谢应激性肝脏损害,病理学改变以肝细胞脂肪变性为主,其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化及肝细胞癌.目前,NAFLD 已成为我国最常见的肝脏疾病,患病率为 24.77%~43.91%^[1].研究显示 NAFLD 与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病密切相关,NAFLD 患者的 T2DM 发病风险增加近 5 倍^[2],其中 NASH 患者的发生风险更是 NAFL 患者的 3 倍^[3],NAFLD 已被认为是 T2DM 的早期病变和独立危险因素^[4].因此,深入认识肝脏代谢异常与 T2DM 的关系有助于我们重新认识 T2DM 的发病机制,从而为制定 T2DM 防治新措施提供依据.本文将重点探讨 NAFLD 这种主要肝脏代谢异常在促发 T2DM 中的始动作用.

1 NAFLD 与 T2DM 的关系

NAFLD 肝脏代谢异常的病理生理基础为中性

脂质沉积伴随脂代谢过程(β 氧化和酯化)紊乱,继而刺激肝脏低度慢性炎症发生,诱发 IR,进而抑制糖酵解和肝糖原合成,促进糖原分解和糖异生,使得肝糖输出增加,从而启动 T2DM 发病.

1.1 肝脏脂质沉积启动 IR

脂质沉积引起的肝脏脂代谢异常,通过多种途径启动 IR.其中,长链饱和脂肪酸(long-chain saturated fatty acids, LCSFAs)的作用尤为关键,它不仅通过脂质合成的中间产物影响胰岛素信号传导,还诱导氧化应激和内质网应激,激活炎症信号通路,引发 IR.上述过程涉及的信号通路有:LCSFAs 在肝脏中进行脂质合成,产生的中间产物如甘油二酯(di-acylglycerols, DAG)和二棕榈酰磷脂酸等可激活 DAG-蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)信号通路^[5];LCSFAs 含量升高,使细胞内 β 氧化的功能增加,刺激线粒体解偶联并生成活性氧(reactive oxygen species, ROS),继而激活 JNK 信号通路;过量 LCSFAs 也可引发内质网应激,诱导胱天蛋白酶-2 相关细胞凋亡^[6],并激活 JNK 和核因子(NF)- κ B 调控的炎症信号通路.DAG-PKC, JNK 和 NF- κ B 等通路的激活均可通过抑制胰岛素信号通路而导致 IR.

1.2 炎症推动 T2DM 发病

NASH 与 NAFL 的主要区别在于炎症导致的细胞损伤和死亡,肝脏局部的炎症和细胞死亡互为因果,形成恶性循环,最终增加了促炎细胞因子释放,放大了代谢性炎症效应,从而损伤胰岛素信号通路,推动 T2DM 发病.脂质沉积激活炎症信号通路,炎症进一步诱导肝细胞损伤和死亡,其主要途径包括:死亡受体和相关配体表达上调;内质网应激诱导细胞凋亡;氧化应激和线粒体应激导致线粒体功能异常等.肝细胞死亡后损伤相关分子模式释放到胞外,和局部环境的脂肪酸及肠道来源的细菌内毒素

共同作用于表达 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和炎性小体的免疫细胞(包括枯否细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞),共同促进促炎细胞因子如 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子等产生,进一步加重肝脏炎症^[7].长期低度慢性炎症释放的炎症因子通过多种转录和转录后途径诱导 IR^[8];这些炎症因子不仅作用于肝脏,还通过循环系统到达其他组织器官,一起推进 T2DM 的发生.

近年来,新型免疫细胞作为免疫与代谢的桥梁对机体代谢的重要影响受到越发广泛的关注.包括 CD1 限制性 T 细胞、粘膜相关恒定 T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞在内的新型免疫细胞可以接受小分子代谢物的刺激而活化,促进低度慢性炎症的发生和发展,导致机体代谢紊乱,参与 T2DM 的发病^[9-10].

1.3 肝细胞因子影响机体整体代谢

肝细胞因子是由肝脏分泌进入循环的蛋白,如胎球蛋白 A、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-21、fetuin、follistatin、血管生成素样蛋白 4(angiotensin-like protein 4)、热休克蛋白 72(heat shock protein 72)、胰岛素样生长因子结合蛋白 1(insulin-like growth factor binding protein 1)、视黄醇结合蛋白-4 和硒蛋白 P^[11]等.在 NAFLD 等多种肝脏代谢疾病中,肝细胞因子作为肝脏对自身和其他组织器官糖脂代谢的调控信号,影响机体代谢,与 T2DM 发病关系密切.其中胎球蛋白-A 是 T2DM 发病的独立危险因素:它是肝脏和骨骼肌中胰岛素受体酪氨酸激酶的天然抑制剂;刺激脂肪细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子;作为 TLR-4 配体,促进游离脂肪酸激活 TLR-4,诱导炎症信号传导和 IR.FGF-21 则是一种保护性的肝细胞因子,可以通过 FGF21 受体调控代谢相关基因的表达.研究表明,FGF-21 促进脂肪细胞葡萄糖摄取,改善高血糖以及肝脏和外周 IR.在 NAFLD 和 T2DM 患者体内 FGF-21 水平显著升高,多项研究发现应用 FGF-21 类似物治疗 T2DM 和肥胖取得了良好的代谢改善效果,提示 T2DM 患者体内可能存在对 FGF-21 的抵抗^[12-13].此外,其他肝细胞因子也与 T2DM 关系密切,包括血管生成素相关蛋白、胰岛素样生长因子、硒蛋白 P 等^[14].

2 NAFLD 损害胰岛 β 细胞功能

胰岛 β 细胞功能的恶化在 T2DM 进展中起重要作用,推动糖耐量受损向 T2DM 转换^[15].NAFLD

引起甘油三酯和游离脂肪酸的持续上升,损害 β 细胞对急性血糖升高的反应性,减少胰岛素分泌,增加胰岛 β 细胞损伤.另外,肝糖输出增加引起血糖升高,晚期糖基化终产物增多,脂肪氧化终产物和 betatrophin 等物质均介导对胰岛的毒性作用,损害 β 细胞功能^[15-16].

3 NAFLD 影响肠促胰岛素分泌及其功能

肠促胰岛素是肠道 L 细胞分泌的具有抑制胰高血糖素释放和促进胰岛素释放功能的激素,包括肠促胰岛素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP).肝脏可以通过分泌胆汁酸促进 GLP-1 分泌,也可通过二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DDP)-4 抑制 GLP-1 和 GIP 的活性,从而调节糖代谢.胆汁酸是胆汁的重要组成部分,由肝脏分泌进入肠道,参与肝肠循环.胆汁酸除了有促进肠道内脂肪消化的功能外,还能够通过法尼醇受体 FXR、G 蛋白偶联的胆汁酸受体 TGR5 等刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1,肝脏代谢异常引起的胆汁酸分泌水平改变可以影响机体糖代谢^[17-18].此外,肝脏脂代谢异常刺激细胞合成和分泌 DDP-4^[6],在循环中抑制肠道来源的 GLP-1 和 GIP 活性,二者生理功能受损都与 T2DM 发病有关.

4 NAFLD 影响脂肪组织胰岛素敏感性

NAFLD 时释放至脂肪组织的炎症因子、肝细胞因子和外泌体水平发生显著改变^[19],对脂肪组织胰岛素敏感性产生负面影响,与 T2DM 发病关系密切.肝脏释放的炎症因子和某些肝细胞因子可促进脂肪组织炎症,并抑制具有胰岛素致敏作用的脂肪细胞因子脂联素的表达,诱发脂肪组织 IR,从而使脂解作用增强,游离脂肪酸增多,进一步损伤全身胰岛素信号传导和 β 细胞功能^[6].近期研究发现,肥胖小鼠肝脏分泌的包含微小 RNA(microRNA, miR)-122 的外泌体表达上调^[20],且 miR-122 表达水平与锌- α -2-糖蛋白呈负相关,而后的表达减少将削弱其增强脂肪细胞胰岛素敏感性的作用^[21].此外,脂肪组织也可以分泌外泌体(如 miR-155 和 miR-99b)调控肝脏糖代谢相关基因的表达,且影响肝脏胰岛素敏感性^[22-23].

5 结论

综上所述,NAFLD 在引发肝脏 IR 的基础上,通过分泌炎症因子和多种肝细胞因子促进全身 IR 和 β 细胞功能损伤.因此,NAFLD 可以被认为是 T2DM 发病的始动环节.未来需要更多的研究以明确 NAFLD 引发 T2DM 过程中的病理生理分界点和诊断治疗节点,如肝脂肪变、炎症信号、细胞损伤和纤维化程度等,从而为推进建立 T2DM 的早期防控提供治疗新策略.

参考文献(References)

- [1] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):73-84.
- [2] HAZLEHURST J M, WOODS C, MARJOT T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1096-1108.
- [3] DIEHL A M, DAY C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis.[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377 (21): 2063-2072.
- [4] ANSTEE Q M, TARGHER G, DAY C P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 10(6):330-344.
- [5] BYRNE C D, TARGHER G. NAFLD: a multisystem disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2015,62(1 Suppl): S47-S64.
- [6] FRIEDMAN S L, NEUSCHWANDER-TETRI B A, MARY R, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24: 908 - 922.
- [7] BRUNT E M, WONG V W, NOBILI V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015, 1:15080.
- [8] BLACHIER M, LELEU H, PECK-RADOSAVLJEVIC M, et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data [J]. *Journal of Hepatology*, 2013, 58(3):593-608.
- [9] ZMORA N, BASHIARDES S, LEVY M, et al. The role of the immune system in metabolic health and disease[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 25(3):506-521.
- [10] Cai J J, Zhang X J, Li H L. The role of innate immune cells in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2019, doi: 10.1002/hep.30506.
- [11] MEEUX R C R, WATT M J. Hepatokines; linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(9):509-520.
- [12] GAICH G, CHIEN J Y, FU H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes [J]. *Cell Metabolism*, 2013, 18(3):333-340.
- [13] STANISLAUS S, HECHT R, YIE J, et al. A novel Fc-FGF21 with improved resistance to proteolysis, increased affinity toward β -Klotho, and enhanced efficacy in mice and cynomolgus monkeys [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(5):1314-1327.
- [14] STEFAN N, HÄRING H U. The role of hepatokines in metabolism [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013, 9(3):144-152.
- [15] ORSI E, GRANCINI V, MENINI S, et al. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? [J]. *Liver International*, 2016, 37(7):950-962.
- [16] MASAYOSHI T, JUN-ICHI T, AKIKO S S, et al. Toxic AGE (TAGE) theory for the pathophysiology of the onset/progression of NAFLD and ALD [J]. *Nutrients*, 2017, 9(6):634.
- [17] TRABELSI M S, DAOUDI M, PRAWITT J, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells [J]. *Nature Communications*, 2015, 6:7629.
- [18] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al. Suppressed hepatic bile acid signaling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. *Gut*, 2018, 67:1881-1891.
- [19] SATO K, MENG F, GLASER S, et al. Exosomes in liver pathology[J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 65 (1):213-221.
- [20] CASTAÑO C, KALKO S, NOVIALS A, et al. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(48):12158-12163.
- [21] WILLEIT P, SKROBLIN P, MOSCHEN A R, et al. Circulating microRNA-122 is associated with the risk of new-onset metabolic syndrome and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2017, 66(2):347-357.
- [22] YING W, RIOPEL M, BANDYOPADHYAY G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2):372-384.
- [23] THOMOU T, MORI M A, DREYFUSS J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues [J]. *Nature*, 2017, 542 (7642):450-455.