



齐齐哈尔医学院附属第三医院
The Third Affiliated Hospital Of Qiqihar Medical University
齐齐哈尔市肿瘤医院
Qiqihar Cancer Hospital

非酒精性脂肪肝病脂质沉积的分子机制

中心实验室
池涛

文献速递

Cellular and Molecular Life Sciences
<https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>

Cellular and Molecular Life Sciences

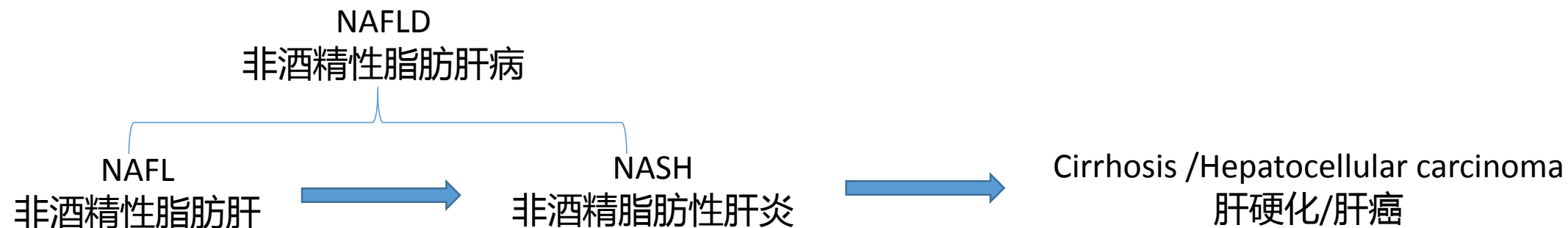
REVIEW



Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease

IF: 9.207

David Højland Ipsen¹ · Jens Lykkesfeldt¹ · Pernille Tveden-Nyborg¹



前言

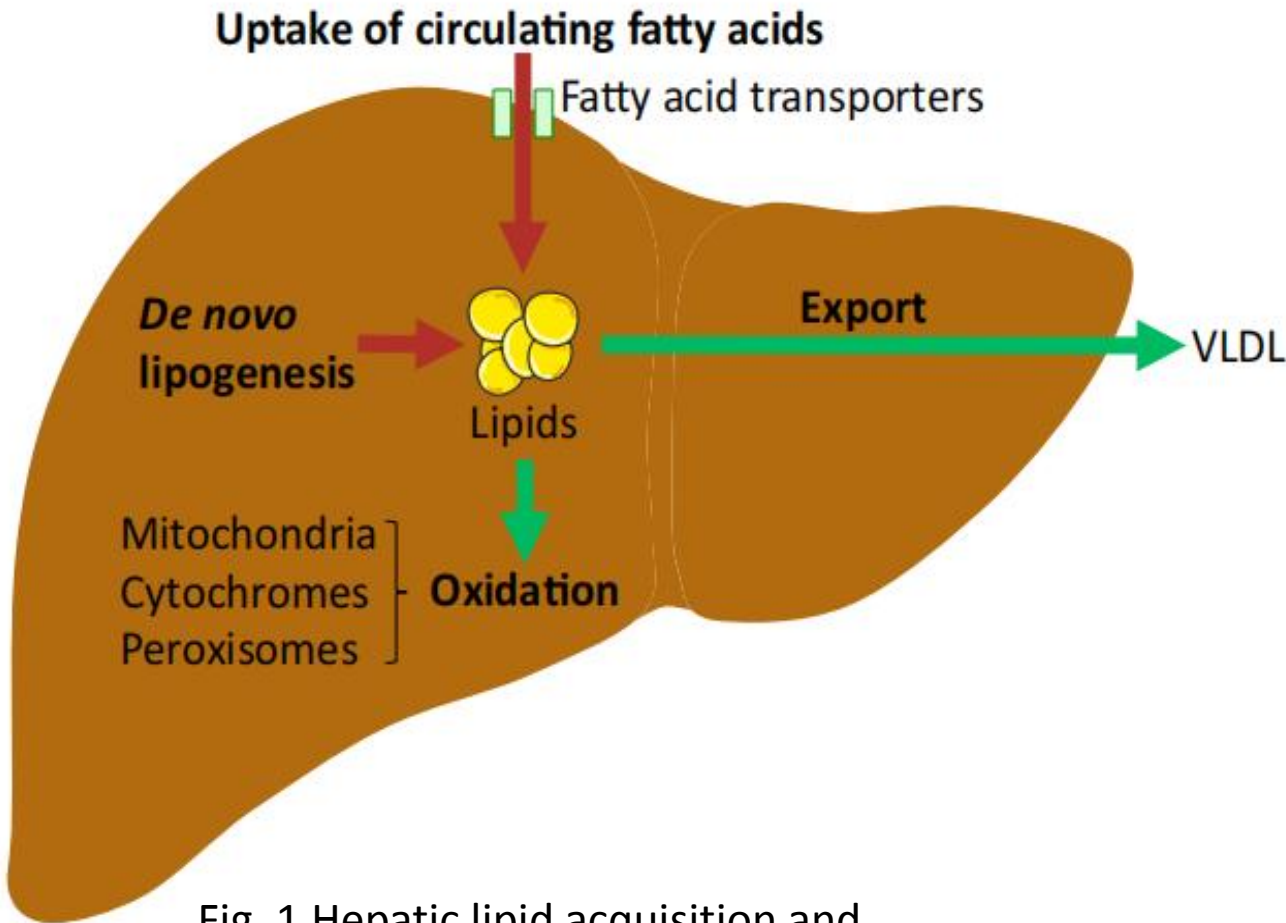
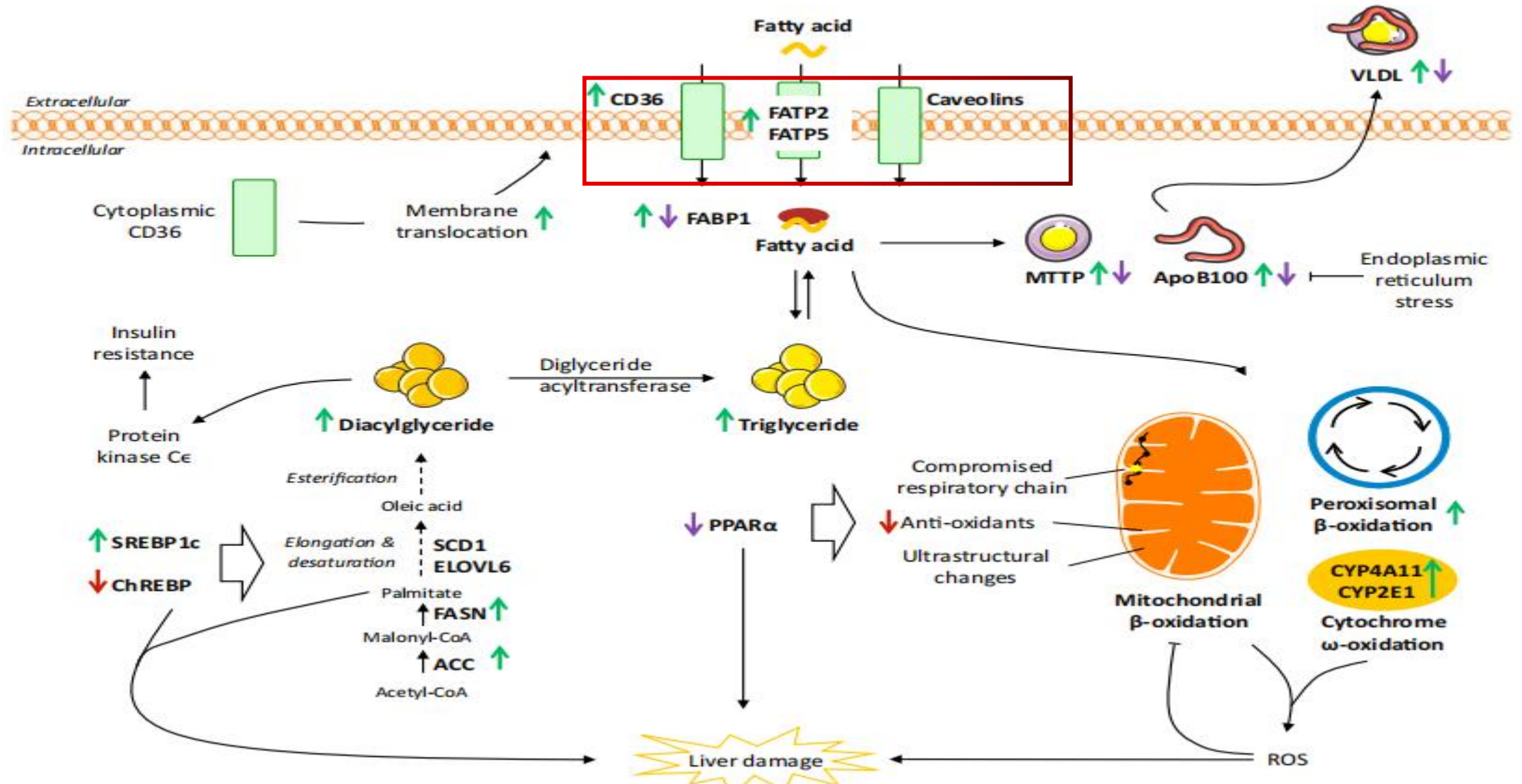


Fig. 1 Hepatic lipid acquisition and disposal.

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是目前世界上最常见的肝脏疾病，估计影响到多达四分之一的人口，NAFLD以肝脏脂质变性为特征，产生多种有害影响，并增加死亡率。这篇综述阐述了NAFLD中脂质沉积的分子机制，重点关注四个主要途径，这四个途径有助于维持肝脏的脂质稳态。肝脂肪变性是肝脏脂质摄取超过脂质处理的结果：脂肪酸的摄取和脂肪的从头生成超过了脂肪酸的氧化和输出。在NAFLD中，肝脏脂肪酸的摄取和从头合成增加，而脂肪酸氧化的代偿性增强对脂质水平正常化无效，甚至可能通过诱导氧化应激促进细胞损伤和疾病进展，特别是线粒体功能受损、过氧化物酶体和细胞色素的氧化增加。而脂质输出最初会增加，逐渐趋于稳定，甚至随着疾病的进展输出可能减少，进而使脂质积累。通过脂肪细胞凋亡，肝脂肪变性会导致全身性代谢紊乱，并对多个器官产生不利影响，NAFLD相关的脂质代谢异常也与目前许多生活方式相关的疾病密切相关。

一、肝脏脂质的摄取



（一）FATP

FATP有六种亚型，FATP2和FATP5主要在哺乳动物肝脏中发现。小鼠FATP2的敲除可减少脂肪酸的摄取，并改善由高脂肪饮食引起的肝脏脂肪变性。同样，敲除或敲低小鼠FATP5降低肝细胞脂肪酸摄取及甘油三酯含量，并逆转脂肪变性，表明FATP可介导脂质摄取促进肝脂肪变性。

有研究显示：与正常对照组相比，NASH青少年患者的FATP2和FATP5基因表达增加。而一项小型研究发现，患有（n=16）和没患有（n=8）肝脂肪变性的个体之间的肝脏FATP5基因表达没有差异。

FATP5启动子具有多态性（rs56225452），代表着FATP5启动子中一个假定的功能获得突变，与活检证实为NAFLD的男性的BMI依赖性肝脂肪变性相关（n=103），这表明，遗传变异可能是FATP5在NAFLD中的部分作用不同的原因。

（二）CD36

脂肪酸转位酶蛋白，CD36，促进长链脂肪酸的运输，由过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR γ ）、孕烷X受体（PXR）和肝脏X受体（LXR）调控。

高脂肪饮食喂养的小鼠发生肝脏脂肪变性，同时CD36的mRNA和蛋白表达增加。腺病毒介导的CD36过表达增强了肝脏脂肪酸摄取和脂肪积累，而肝脏特异性敲除CD36则降低了遗传性和饮食诱导的脂肪变性中的肝脏脂质水平。这表明CD36在脂肪变性中起因果作用，这被NAFLD患者中CD36水平异常升高所支持。

在诊断为NASH或肝脂肪变性的青少年和成人中，CD36基因和蛋白表达较健康对照组增加，然而，脂肪变性患者和NASH患者之间的CD36水平没有差异。相比之下，患有肝脂肪变性的病态肥胖女性的肝脏CD36水平与肝脏正常的病态肥胖对照组相似。这种表达结果的矛盾可能不能充分说明CD36的功能。肝切片免疫组化结果显示，与正常肝脏肝细胞细胞质中的CD36弱表达相比，CD36位于脂肪变性和NASH患者的肝细胞质膜上，暗示CD36蛋白从细胞质向膜易位可能是NAFLD进展的触发事件。

（三）小窝蛋白（caveolins）

小窝蛋白由三种膜蛋白家族组成，有助于脂质转移和脂滴的形成。NAFLD小鼠肝脏中小窝蛋白1增加，主要位于小叶中心3区，那里的脂肪变性最为严重。同样，在成人NAFLD患者中有3区主要的肝脂肪变性的报道。

全身小窝蛋白1敲除（cav1-/-）可降低高脂肪喂养的小鼠在禁食24小时后的肝脏脂肪变性，而肝特异性小窝蛋白1基因敲除并不影响肝脏脂肪含量。禁食cav1-/-小鼠的肝脏脂肪变性减少被认为是继发于脂肪组织的代谢功能受损，导致肝脏DNL降低（可能是FAO增加）。也有研究显示，高脂喂养的NAFLD小鼠肝脏中小窝蛋白1的表达降低。此外，小窝蛋白1敲除通过增强DNL相关基因的表达，增强体内和体外脂肪变性，这与以前的研究相矛盾，并表明小窝蛋白1在NAFLD中起保护作用。

（四）FABP

疏水脂肪酸在摄取后，不会在细胞质中自由分散，而必须通过特定的脂肪酸结合蛋白（FABP）在不同的细胞器之间穿梭，其中FABP1，也被称为肝脏FABP，是肝脏中的主要亚型。

FABP1促进了脂肪酸及其酰基辅酶a衍生物的运输、存储和利用，并通过结合其他细胞毒性游离脂肪酸并促进其氧化或掺入甘油三酯，发挥保护作用对抗脂肪毒性。FABP1还通过介导PPAR配体向肝细胞核的运输来影响PPAR α 和PPAR γ 的表达，而细胞内FABP1的浓度与PPAR α 和PPAR γ 的活性相关。禁食小鼠在FABP1敲除后，肝脏甘油三酯和脂质处理途径（脂肪酸输出和氧化）降低，这表明肝脏甘油三酯水平的降低与肝脏脂质摄取减少相关，至少在禁食状态下，肝脏的脂质融合度增加。

（四）FABP

在NAFLD患者中，与非NAFLD对照组相比，肝脏FABP1、FABP4和FABP5 mRNA水平升高，且FABP4和5与肝脂肪百分比相关。因此，在NAFLD患者的脂质负荷肝脏中会增强细胞内脂肪酸的转移，使有害的脂肪酸沉积，从而促进脂肪变性。FABP水平可能因疾病严重程度而变化，因为与肥胖对照组相比，肥胖脂肪变性患者的FABP1蛋白水平过表达，而在轻度纤维化NASH患者中下降，在晚期纤维化NASH患者中进一步下降。因此，在NAFLD的早期阶段，FABP1的增加可能会增强脂质融合，作为一种限制脂肪毒性的代偿机制。随着疾病的发展，FABP1水平的降低可能会导致脂质水平的升高，随后的脂肪毒性通过破坏肝脏中必要的细胞器和细胞来促进疾病的进展

谢谢！