



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(二)

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

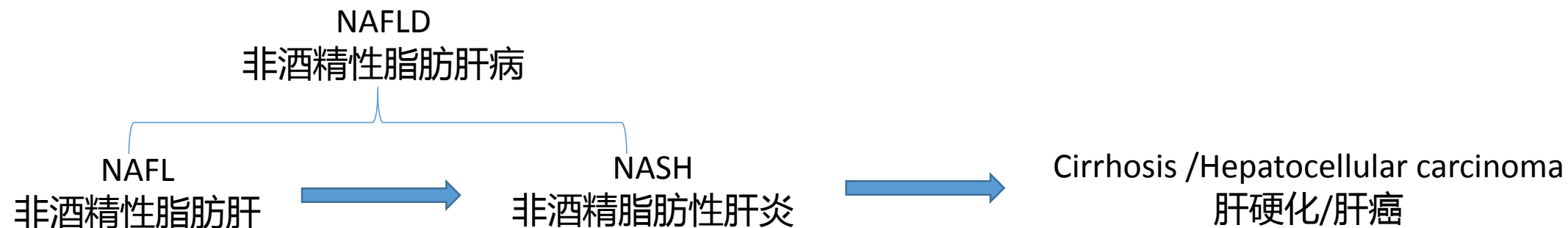
REVIEW



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

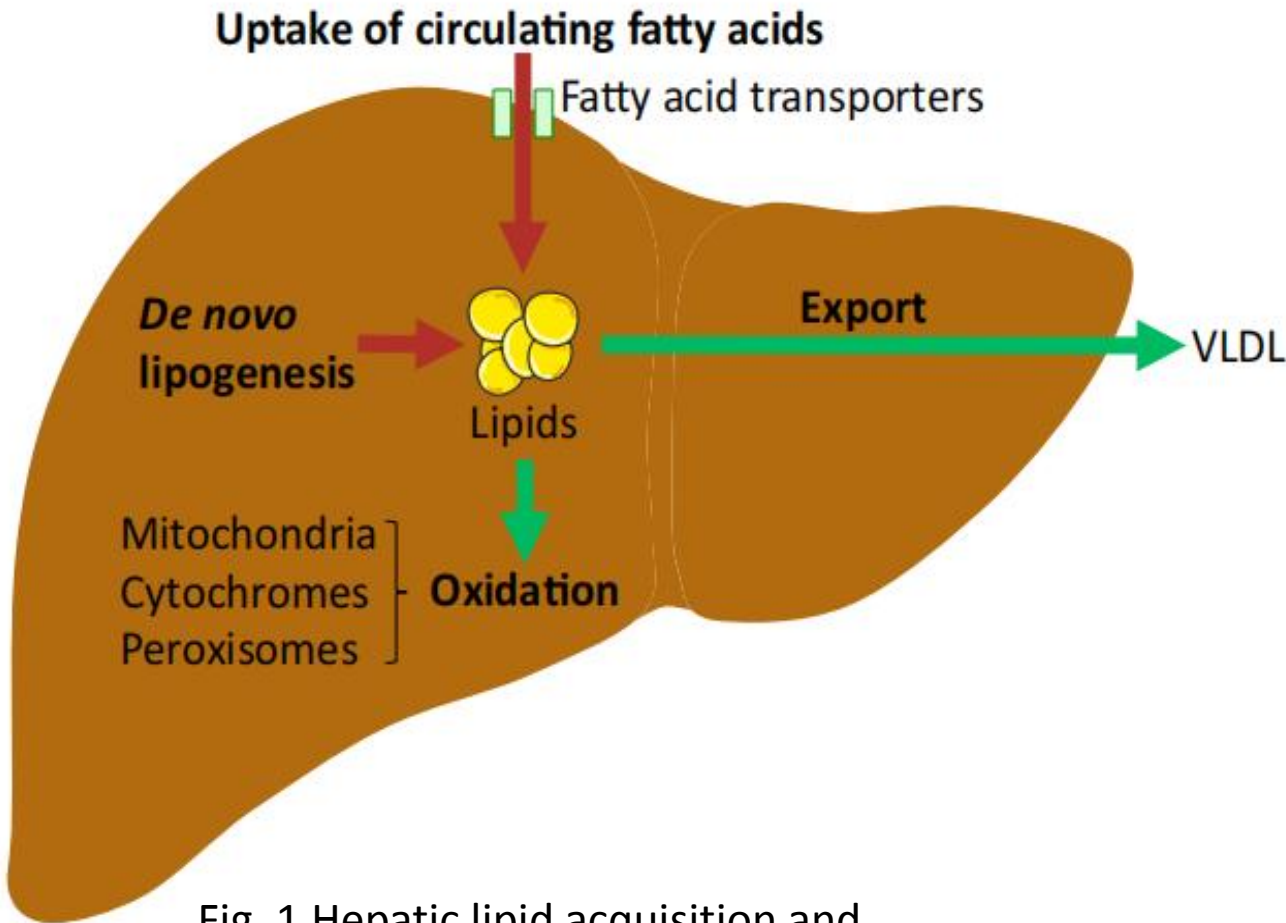
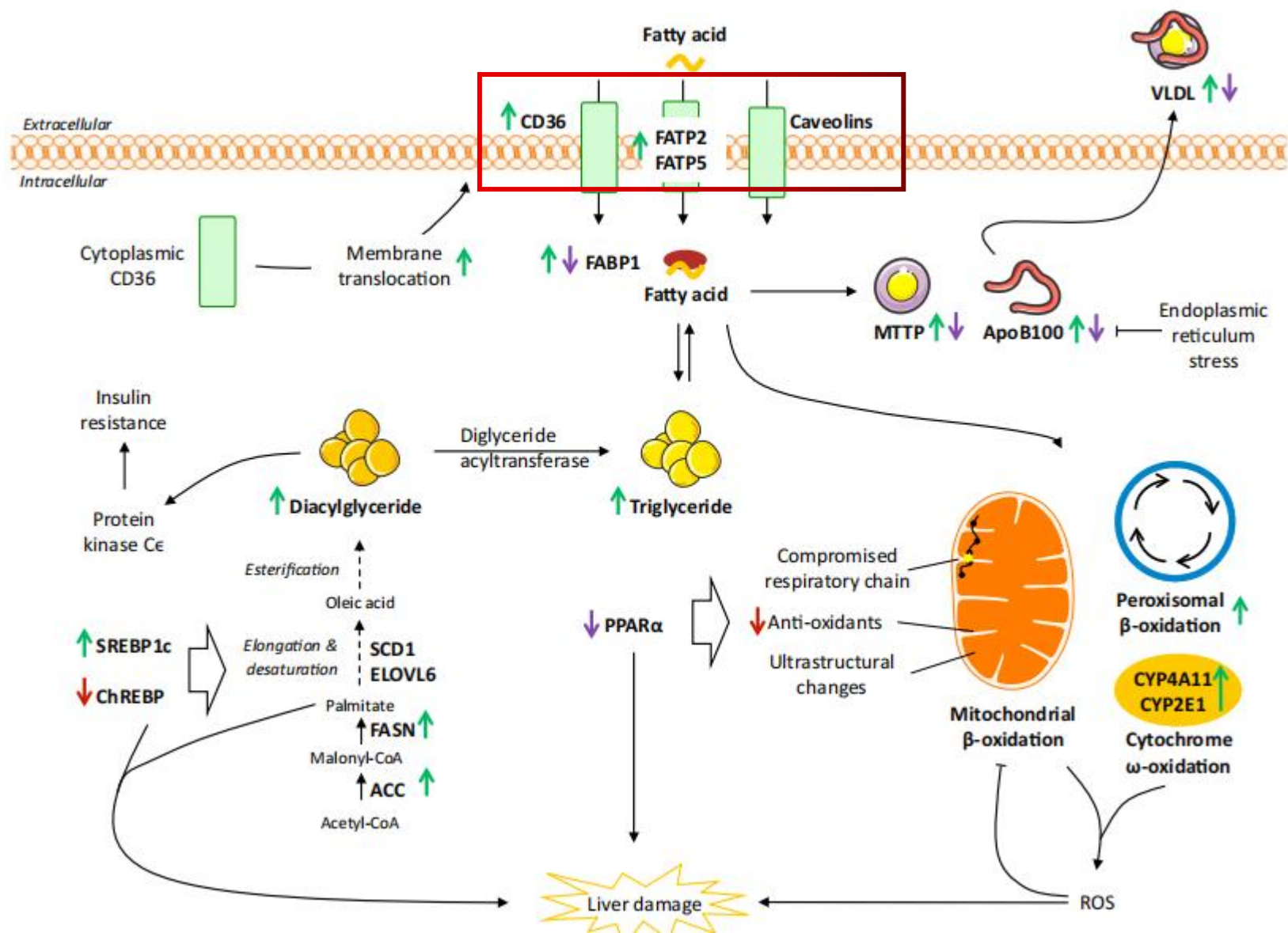


Fig. 1 Hepatic lipid acquisition and disposal.

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



肝脏对循环脂肪酸的摄取在很大程度上依赖于脂肪酸转运体，被动转运贡献很少。主要由脂肪酸转运蛋白（FATP）、脂肪酸转位酶（CD36）、小窝蛋白（caveolins）、脂肪酸结合蛋白家族(FABPs)介导

二、脂肪酸从头合成

DNL是肝脏从乙酰辅酶a合成新的脂肪酸。

使用稳定同位素示踪剂的研究表明，无论空腹与否，NAFLD患者的一个重要特征是DNL异常升高。一项小型研究报道，NAFLD患者（n=5）的DNL高于对照组（n=6）。与低肝脂肪（ $3.1 \pm 2.7\%$ ，n=11）相比，肝脂肪含量高的超重/肥胖受试者（ $18.3 \pm 3.6\%$ ，n=11）DNL增强，支持以上结果。此外，DNL与肝内甘油三酯水平独立相关，禁食期间DNL抑制不足可能是NAFLD患者的一个关键特征。研究进一步证实了DNL在NAFLD中的重要性，在肥胖的NAFLD患者中，大约26%的甘油三酯来自DNL，这些患者在从禁食状态过渡到吃饭状态时无法调节DNL。虽然证据有限，但现有的临床数据共同表明，DNL是NAFLD患者肝脏脂质积累的主要特征。

二、脂肪酸从头合成

DNL的转录调节主要由两个关键转录因子协调：固醇调节元件结合蛋白1c（SREBP1c），由胰岛素和肝X受体 α 激活，以及碳水化合物调节元件结合蛋白（ChREBP），由碳水化合物激活。

在NAFLD患者中SREBP1c表达增强，与其脂肪生成作用一致，肝脏甘油三酯水平在过表达SREBP1c的转基因小鼠中较高，而SREBP1c敲除小鼠显示脂肪生成酶表达降低。SREBP1c消融还促进了SREBP2的代偿性上调，导致肝脏胆固醇合成和胆固醇蓄积增加，将DNL与胆固醇代谢联系起来。虽然NAFLD中的表型胰岛素抵抗可能会抵消胰岛素介导的SREBP1c活化，但选择性胰岛素抵抗状态确保胰岛素保留其通过SREBP1c促进DNL的能力，同时不能抑制糖异生。这可能有助于解释在胰岛素抵抗条件下观察到的肝DNL率的升高。此外，SREBP1c间接促进肝脏胰岛素抵抗的发展，因为脂肪生成增强和随后有害脂质物质如甘油二酯的积累可能干扰胰岛素信号传导。

二、脂肪酸从头合成

ChREBP介导碳水化合物诱导的DNL，高脂肪饮食不激活ChREBP，甚至可能降低ChREBP的活性。在小鼠中，与野生型对照组相比，敲除ChREBP已被证明可减少65%的肝脏脂肪酸合成，还能促进胰岛素抵抗，延迟葡萄糖清除率，因为无法将果糖分流到糖酵解途径，会加重单糖不耐受。这强调了ChREBP在脂质和葡萄糖代谢中的重要作用，也表明ChREBP是摄入碳水化合物后正常脂肪生成反应所必需的。在肥胖野生型小鼠中，沉默ChREBP通过抑制葡萄糖诱导的脂肪生成特异性降低肝脏甘油三酯含量。同样，ChREBP敲除可以保护果糖醇诱导的小鼠脂肪变性，但胆固醇合成增强和随后的细胞毒性会使肝组织学损伤明显增加。

通过限制无细胞毒性胆固醇水平和随后的肝损伤，ChREBP可能具有肝保护作用。NAFLD中ChREBP水平的升高可能构成一种潜在的防御机制，保护肝脏免受进一步的损伤和向NASH发展的进展。支持这一观点的是，脂肪生成已被报道与NASH进展无关，即DNL升高可能诱导脂肪变性，但可能对疾病进展具有保护作用。

二、脂肪酸从头合成

SREBP1c可以上调编码ACC1和FAS的基因。随着SREBP1c的升高，NAFLD患者和动物模型中下游靶点ACC和FASN的表达增加。肝特异性敲除ACC1降低小鼠肝脂积累和肝细胞DNL。然而，基因敲除小鼠不能预防高脂饮食诱导的肝脂肪变性，这可能是由于ACC2代偿性增加导致脂肪酸氧化减少，进而抑制线粒体 β -氧化。因此，需要抑制ACC1和ACC2来改善小鼠的肝脏脂肪变性，这意味着这两种亚型在NAFLD中都很重要。矛盾的是，肝脏特异性FasN基因敲除促进了零脂肪饮食小鼠的肝脏脂肪变性，脂肪变性伴随着PPAR α 信号传导的缺陷而发展，其表型可以通过饮食脂肪或PPAR α 激动剂来纠正。这项研究确定了通过DNL形成或来源于饮食的“新”脂质，作为潜在的PPAR α 配体，有助于调节肝脏脂质稳态。与之一致的是，用饱和脂肪酸孵育肝细胞会降低细胞活力，而用单不饱和脂肪酸孵育肝细胞会增加脂质积累而不影响细胞活力。尽管SCD1基因敲除能防止脂肪变性，但它仍能加重蛋氨酸和胆碱缺乏所致NASH小鼠的肝纤维化和细胞凋亡。因此，抑制SCD1的最终结果可能是由于细胞内细胞毒性饱和脂肪酸的积累而加重NASH，将饱和脂肪酸向单不饱和脂肪酸的分配作为延缓NAFLD进展的保护因素。

三、脂肪酸氧化

脂肪酸的氧化由PPAR α 控制，主要发生在线粒体中，为ATP的生成提供能量来源，尤其是当循环葡萄糖浓度较低时。在哺乳动物细胞中，线粒体、过氧化物酶体和细胞色素介导FAO。脂肪酸进入线粒体依赖于位于线粒体外膜的肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1)，但由于线粒体缺乏氧化超长链脂肪酸的能力，这些脂肪酸通过过氧化物酶体 β -氧化代谢。在脂质过载的情况下NAFLD细胞色素的氧化也起作用。然而，这些过程产生大量的活性氧(ROS)、氧化应激和有毒的二羧酸，潜在地促进炎症和疾病进展。

目前关于FAO在NAFLD中的数据是相互矛盾的，但即使在提示FAO增强的研究中，脂肪酸氧化增强似乎不足以清除肝脏脂质。FAO在功能失调的线粒体中产生过量的ROS，并且可能也有利于FAO利用过氧化物酶体和细胞色素。这最终通过诱导氧化应激和炎症促进疾病进展。

四、脂质输出

除FAO外，甘油三酯的输出是减少肝脏脂质含量的唯一途径，由于其疏水性，脂肪酸只能在与胆固醇、磷脂和载脂蛋白一起包装成水溶性VLDL颗粒后从肝脏输出。VLDL颗粒在内质网中形成，载脂蛋白B100(APOB100)在酶微粒体甘油三酯转移蛋白(MTTP)催化下脂化。新生的VLDL颗粒随后被转移到高尔基体，在此过程中，颗粒被进一步脂化，直到形成成熟的VLDL颗粒。尽管一个apoB100分子与每个VLDL颗粒结合，并且是VLDL输出所需的，但VLDL颗粒的甘油三酯含量可显著变化。因此，**apoB100和MTTP是肝脏分泌VLDL和维持肝脏脂质稳态的关键成分**。因此，继发于甘油三酯输出受损的肝脂肪变性常见于apoB或MTTP基因遗传缺陷患者（分别为低 β 脂蛋白血症和无 β 蛋白血症）。虽然适度暴露于脂肪酸增加了apoB100的分泌，但长期暴露导致ER应激和apoB100的翻译后降解，因此在体内和体外降低apoB100分泌，从而通过apoB100抑制将ER应激与NAFLD进展联系起来。MTTP基因转录受PPAR α 正调控，MTTP表达增加与apoB100分泌变化平行，但与小鼠循环甘油三酯的降低相矛盾。

四、脂质输出

这可能是由于PPAR α 介导的apoCIII抑制，促进apoB100相关脂蛋白的清除。值得注意的是，尽管PPAR α 激动剂可增加人体血浆HDL，但在大多数应用的大鼠和小鼠模型中并非如此，因为它们ApoA1（HDL的主要载脂蛋白）启动子区缺乏PPAR应答元件，事实上，HDL甚至可能因PPAR α 而降低。因此，PPAR α 不仅通过FAO发挥其分解代谢作用，还通过调节脂蛋白代谢发挥其分解代谢作用。相反，apoB100和MTTP都受胰岛素负调节，胰岛素通过诱导apoB100降解和抑制MTTP合成来减少肝脏脂质输出。餐后状态下的高胰岛素水平降低了肝脏VLDL的生成，有利于乳糜微粒介导的膳食脂质向外周的递送，但NAFLD患者的选择性肝脏胰岛素抵抗允许胰岛素刺激DNL而不抑制VLDL的生成。NAFLD患者的VLDL分泌增加，肝脏甘油三酯含量与VLDL-TG分泌率直接相关。然而，尽管VLDL-TG输出随肝内脂质含量增加而增加，但当肝内脂肪含量超过10%时分泌稳定，超过了防止肝内脂质蓄积增加的代偿能力。尽管肝脂肪变性患者VLDL-TG分泌高于健康人，但VLDL-apoB 100分泌无变化，提示NAFLD患者不分泌额外的VLDL颗粒，而是分泌更大、更富含甘油三酯的VLDL颗粒。然而，如果VLDL颗粒的直径超过窦状内皮孔的直径，则不能分泌非常大的VLDL颗粒，并且这种限制最终可能导致脂质滞留和NAFLD。

四、脂质输出

尽管研究之间存在差异，但NAFLD的脂质输出似乎是双相的，最初增加，然后达到平台期或甚至减少。输出减少导致肝脏脂质超负荷和随后的细胞内脂质蓄积，导致脂肪变性、脂毒性和肝损伤，并促进疾病进展和纤维化。

谢谢！