

文章编号: 1672-3384(2005)-04-0021-03

非酒精性脂肪肝的发病机制与药物治疗进展

【作者】 张莉 贾继东

首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R975.5

【文献标识码】 B

1 非酒精性脂肪肝的定义和主要发病机制

脂肪肝的病理学定义为肝脏脂肪含量(主要是甘油三酯)超过肝脏总重量的5%或者30%以上的肝细胞含脂肪滴。根据病因,可分为酒精性脂肪肝(AFL)和非酒精性脂肪肝(NAFLD)。前者一般指每日饮酒量折合酒精40g以上或每周140g以上者,后者则指饮酒量达不到上述标准者(一般认为每日饮酒折合酒精20g以内)。广义的NAFLD包括单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。NASH是在1980年由Ludwig^[1]等从病理学角度提出的,是指病理学上和酒精性肝炎相似,但无过量饮酒史的病理状态。单纯性脂肪肝可进展为NASH,少部分病人可以发展为肝纤维化、肝硬化而导致一系列严重并发症,有学者认为NASH是隐源性肝硬化的重要病因之一。

最新资料显示,在一般人群中NAFLD的平均发病率为20%,NASH的发病率约为2%~3%。国内外研究均发现,NAFLD与肥胖、血脂紊乱、2型糖尿病有关,与高血压病、动脉粥样硬化、冠心病等同属于代谢综合征的范畴。NAFLD的确切发病机制目前尚不清楚,但“二次打击学说”较为流行。该学说认为胰岛素抵抗可导致肝脏脂肪沉积,为NAFLD和NASH发病机制的一次打击;在肝脏脂肪沉积的基础上发生的氧化应激和脂质过氧化则为二次打击。大多数学者认为,胰岛素抵抗和高胰岛素血症是原发性NAFLD的始动因素而非结果,而且有研究显示NASH的胰岛素抵抗程度比单纯性脂肪肝病人更严重,提示胰岛素抵抗不仅是首次打击,也是二次打击。

2 非酒精性脂肪肝的药物治疗进展

前已述及,胰岛素抵抗和氧化应激及脂质过氧化是本病最重要的发病机制。因此,改善胰岛素抵抗和抗脂质过氧化是当前研究最多的治疗方法。通过饮食调整和适当运动而实现缓慢减轻体重、改善胰岛素抵抗,不仅可以改善肝功能,而且还可减轻肝脏组织学上的病变,因而被认为是最有效的基础治疗措施。

对于NASH的药物治疗多处于探索阶段,目前尚无公认的特效药物。对于血脂明显异常者,可考虑应用他汀类或贝特类降血脂药物,但必须严密观察肝功能的变化,一旦发现有肝功能的进一步恶化即停止用药。

曾有文献报道,有抗氧化作用的维生素E、多不饱和卵磷脂及腺苷蛋氨酸、甜菜碱对治疗脂肪肝有效。Lavine等^[2]应用维生素E 400IU~1 200 IU/d治疗NASH肥胖儿童,3个月后肝脏转氨酶恢复正常,但缺乏组织学资料。后来有研究显示本药亦可改善组织学病变包括炎症、纤维化,但病例数过少且无对照组^[3]。甜菜碱作为一种有细胞保护作用的抗氧化剂,可通过提高S腺苷蛋氨酸的水平而起到保护肝细胞的作用。有研究者应用甜菜碱20g/d治疗NASH患者10例,1年后,不仅ALT恢复正常,其中6例二次肝穿组织学显示脂肪变性、坏死炎症及肝纤维化的程度均明显减轻,提示甜菜碱在治疗NASH方面有一定疗效^[4]。

熊去氧胆酸(UDCA)通过降低胆汁中疏水性胆汁酸的比例而改善氧化应激、保护肝细胞。开放性临床研究表明^[5],应用UDCA 13~15mg/(kg·d)

治疗 NASH 1 年, 肝脏的生化及组织学均有改善。但是, 最近的一项长达 2 年的随机双盲的 UDCA 治疗研究显示, 治疗组与安慰剂组在肝功能恢复及组织学方面均无明显差异, 未能证实 UDCA 的疗效^[6]。

有关促进胰岛素敏感性的二甲双胍的疗效报道不一。双胍类药物降低血糖的机制之一是改善胰岛素抵抗, 常用的二甲双胍能明显增强外周组织对胰岛素的敏感性, 减轻高胰岛素血症, 并有一定减轻体重的作用。最近有报道^[7], 应用二甲双胍 850mg 每天 2 次, 与对照组相比, 24 周后肝脏炎症活动度得到改善, 胰岛素抵抗程度减轻。但由于二甲双胍有引起乳酸中毒的可能性, 故在肝功能储备较差的患者中应慎用。

胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类药物 (TZD) 是过氧化物增殖激活剂受体 γ (PPAR γ) 的高亲和力配体, 后者在调节脂肪细胞分化, 维持脂肪细胞稳态等方面有着重要的作用。TZD 可降低脂肪细胞游离脂肪酸 (FFA) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的释放, 增加葡萄糖的利用, 同时提高胰岛素的敏感性, 调节血糖和 FFA 水平, 从而抑制脂质过氧化和 TNF- α 活性, 并能选择性地脂肪从高危的内脏部位分流到安全的皮下组织。其中最早上市的胰岛素增敏剂曲格列酮因发生致死性的肝毒性已经撤出市场。初步临床研究显示, 罗格列酮和匹格列酮治疗 NASH 有效, 可使肝组织学改善, 包括肝纤维化减轻^[8,9]。另有报道 PPAR α 激动剂环丙贝特 (ciprofibrate) 和 Wy-14643 治疗动物 NASH 取得了一定效果^[10,11]。

己酮可可碱 (PTX) 能够拮抗 TNF- α , 在动物实验^[12]和初步临床试验^[13,14]中治疗 NASH 取得了一定的疗效。其可能的机制为通过增加谷胱甘肽过氧化物酶的作用提高谷胱甘肽的含量, 促使氧化和抗氧化机制恢复平衡, 阻断了自由基的链式反应, 或由于同时降低了 TNF- α 的水平, 使肝细胞的结构、功能得到改善。我们应用 PTX 治疗高脂饮食所致的 NASH 大鼠, 4 周后 PTX 治疗组的大鼠

肝脏酶学、纤维化指标及组织学炎症活动度计分与对照组比较均有显著差异, 初步证实本药对大鼠 NASH 有一定疗效。

【参考文献】

- [1] Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc, 1980, 55: 342 ~ 348
- [2] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr, 2000, 36: 734 ~ 738
- [3] Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 level and effect of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15: 1667 ~ 1672
- [4] Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betain, a promising new agent of patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. Am J Gastroenterol, 2001, 96: 2711 ~ 2717
- [5] Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology, 1996, 23: 1464 ~ 1467
- [6] Keith D, Lindor KR, V, Kowdley E, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology, 2004, 39: 770 ~ 778
- [7] Uygun A, Kadayifci A, Isik At, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19: 537 ~ 544
- [8] Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. Hepatology, 2003, 38: 1008 ~ 1017
- [9] Kawaguchi K, Sakaida I, Tsuchiya M, et al. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis, and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(1): 187 ~ 195
- [10] Rao MS, Papreddy K, Musunmi S, et al. Prevention/reversal of choline deficiency-induced steatohepatitis by a peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligands in rats. In Vivo, 2002, 16: 145 ~ 152
- [11] Ip E, Farrell G, Hall P, et al. Administration of the potent

- PPARalpha agonist ,Wy - 14 ,643 ,reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* ,2004 ,39(5) :1286 ~ 1296
- [12] Koppe SWP ,Sahai A ,Malladi P ,et al. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet. *J Hepatol* 2004 ,41 :592 ~ 598
- [13] Adams LA ,Zein CO ,Angulo P ,et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* ,2004 ,99 :2365 ~ 2368
- [14] Satapathy SK ,Garg S ,Chauhan R ,et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor - alpha inhibition by pentoxifylline on clinical ,biochemical and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* ,2004 ,99 (10) :1946 ~ 1952

文章编号 :1672 - 3384(2005) - 04 - 0023 - 07

抗氧化剂与胃肠黏膜屏障损伤

【作者】 杨昭徐

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R962

【文献标识码】 B

1 氧自由基及损伤作用

含有一个不成对电子的分子或原子团称自由基。部分氧分子为活性氧簇 (reactive oxygen species , ROS) , 包括过氧化氢、超氧阴离子自由基、羟自由基、一氧化氮黄嘌呤氧化酶 (XO) 自由基等。体内自由基的产生和清除应是平衡的, 人体才能保持健康。如果自由基产生过多或清除自由基的能力下降, 体内就会有更多的自由基 (特别是氧自由基) , 会损伤细胞成分, 导致疾病和衰老的发生。ROS 是许多疾病的特征。自由基和多种疾病有关, 包括与胃肠黏膜屏障损伤密切相关。各器官均有防御 ROS 形成即清除氧自由基的机制, 从而可快速修复氧自由基造成的损伤。体内自由基清除体系主要包括抗氧化酶和抗氧化剂两类。自由基也涉及信号传导通路, 如 XO 既参与传导, 同时也是自由基清除剂^[1,2]。

氧自由基引起黏膜屏障损伤的机制: ①脂质过氧化性损伤。氧自由基与膜内多价不饱和脂肪酸结合, 形成脂质过氧化物 (LPO) , 细胞膜多价不饱和脂肪酸与蛋白质比例失调, 影响膜通透性, 钙离子大量内流。DNA 分子的碱基降解、氢键破坏及

核酸主链的断裂, 蛋白质分子的交联聚合及肽键的破坏, 线粒体和溶酶体膜破坏, 终致细胞死亡; ②共价键结合性损伤氧自由基作用于含巯基的氨基酸, 使蛋白质变性、失活, 氧自由基作用于辅酶使其活性下降。

2 氧自由基与消化系统疾病

2.1 氧自由基与胃黏膜损害

缺血黏膜中黄嘌呤及其底物次黄嘌呤聚集, 组织缺血再灌注, 超氧阴离子合成增加, 使细胞膜上的还原型辅酶 I (NADPH) 经氧化还原作用再次被转换成毒性更大的羟自由基。线粒体呼吸链受损和花生四烯酸代谢中也可产生氧自由基。氧自由基与膜内多价不饱和脂肪酸结合, 造成脂质过氧化损害。胃黏膜含有高浓度的非蛋白质巯基, 氧自由基作用于巯基使蛋白质变性、酶失活, 从而导致黏膜损伤。

实验研究发现, XO 促发的氧自由基能使内皮素 - 1 (ET - 1) 诱导的缺血 - 再灌注的大鼠胃溃疡明显恶化, 注射后 24h, 脂质过氧化达高峰, 而用胃黏膜保护剂氧嘌呤醇 (oxypurinol) 可对抗之^[3]。在酒精性胃黏膜损害中, ET - 1 与氧自由基