

为啥肝脏容易长脂肪？

● 本报记者 张思玮 实习生 阎宇轩



专家点评

非酒精性脂肪肝(NAFLD)至今还没有获批的特效药物。因此,深入挖掘NAFLD肝细胞糖、脂代谢的重塑及其背后的分子调控机理,不仅有助于揭示代谢紊乱如何促进NAFLD的发生、发展,还可为开发NAFLD的治疗药物提供新思路。

该研究以肝细胞储存葡萄糖能量的代谢途径为切入点,揭示了糖原生成途径中的中间代谢物UDPG在高尔基体中抑制促脂肪生成关键

随着人们生活水平的提高、生活方式的改变、高糖高热量的过度摄入,脂肪肝的患病率已经超过病毒性肝炎,成为我国第一大肝病。数据统计显示,目前我国脂肪肝患者的数量超过2.5亿,特别是肥胖人群与2型糖尿病患者中脂肪肝的发病率可达50%以上。

脂肪肝通常分为酒精性和非酒精性。酒精性脂肪肝是长期大量饮酒所导致的中毒性肝病;非酒精性脂肪肝(NAFLD)则是在多种因素共同作用下,引发肝组织慢性炎症及脂肪变性的一种复杂性肝病。

“非酒精性脂肪肝是一种由遗传易感、环境因素和代谢应激等多因素引起的复杂性疾病。其形成主要是由于肝细胞内甘油三酯等脂质的过量沉积,而这些脂质的主要来源就是食物中的碳水化合物,如葡萄糖和果糖。”中国医学科学院基础医学研究所教授黄波表示,除了甘油三酯,体内另一种能量的储存形式是糖原,糖原是葡萄糖分子的聚集体,一个糖原聚集体含有逾5万个葡萄糖分子。

那么,当人体进食后,食物中含大量葡萄糖的碳水化合物汇集到肝脏,肝细胞如何储存葡萄糖,是以糖原的形式优先储存,还是以甘油三酯为优先方式?这一重大的科学问题一直困

扰着科学界。可喜的是,2月16日,《科学》杂志刊发了黄波团队的一项研究成果,揭示了肝细胞优先将葡萄糖转化为糖原以储存能量,并利用糖原合成过程的中间代谢产物分子UDPG抑制甘油三酯的合成。这一发现有望对当前高发

的NAFLD这一重大代谢疾病进行有效干预,从而助力健康中国战略早日实现。

——张迁(海军军医大学免疫与炎症全国重点实验室)

——曹雪涛(中国医学科学院免疫治疗研究中心)

扰着科学界。

可喜的是,2月16日,《科学》杂志刊发了黄波团队的一项研究成果,揭示了肝细胞优先将葡萄糖转化为糖原以储存能量,并利用糖原合成过程的中间代谢产物分子UDPG抑制甘油三酯的合成。这一发现有望对当前高发

的NAFLD这一重大代谢疾病进行有效干预,从而助力健康中国战略早日实现。

——张迁(海军军医大学免疫与炎症全国重点实验室)

——曹雪涛(中国医学科学院免疫治疗研究中心)

肝脏是人体最大的消化器官,具有强大的代谢功能,可以帮助糖分、蛋白质、脂肪、维生素等物质进行代谢。肝脏还能分泌胆汁,帮助消化和吸收脂肪,也是人体内最大的解毒器官。

正常的肝脏由肝细胞(约 2.5×10^6)按照一定方式排列而成。

通常情况下,肝脏中脂肪含量不超过肝脏重量的3%~5%,而当脂肪含量超过肝脏重量的5%时,即可诊断为脂肪肝。

随着对该疾病的深入研究,越来越多证据表明,NAFLD除了会导致终末期肝病、原发性肝癌,还与2型糖尿病、心血管疾病、慢性肾病和某些类型的肝外恶性肿瘤有关。

天津市第三中心医院消化(肝病)

最近研究表明肝癌早期普遍存在糖原过度累积,糖原累积可自发形成液-液相分离抑制Hippo信号通路的活性,促进肝脏肿瘤发生。黄波团队聚焦于糖原通路开展了一系列研究,揭示了糖原及其中间代谢物在疾病发生、天然免疫、适应性免疫过程中发挥重要调控作用。以上研究成果也说明糖原不仅具有营养功能,也在细胞代谢通路整合、肿瘤发生以及细胞命运调控等过程中发挥重要功能。而这项

研究的重要性在于它揭示了肝细胞内葡萄糖处理的一个新机制,不仅为我们理解脂肪肝的发病机制提供了新的理论基础,也为开发新的治疗策略提供了可能。

——周大旺(厦门大学)

——周大旺(厦门大学)

科主任医师叶青表示,脂肪肝患者临床早期表现不明显,几乎没有任何症状,或仅表现为疲乏无力。随着病变的进展,可能表现出类似肝炎的症状,如肝区疼痛、呕吐、厌食等。

而当肝内脂肪沉积过多时,可使肝被膜膨胀、肝韧带牵拉,引起右上腹疼痛或压痛。重度脂肪肝进展为肝硬化的患者可以出现失代偿,如腹腔积液和下肢水肿、电解质紊乱,引发低钠、低钾血症等。

——雷群英(复旦大学)

——周大旺(厦门大学)

通常人进食一碗米饭,经胃和十二指肠消化后,食物中的主要成分葡萄糖从淀粉聚合体的形式转化为单体分子,经肠腔一侧穿过黏膜层,进入肠静脉血管内,经血液向上回流,汇合成门静脉血后,在肝窦部位被肝细胞摄取。

黄波告诉记者,葡萄糖是高渗分子,对细胞有害,其进入肝细胞后立刻被磷酸化,形成G6P。G6P可以在葡萄糖磷酸变位酶1的作用下生成G1P,再经UDP-葡萄糖焦磷酸化酶2(UGP2)催化生成UDPG。UDPG则在糖原合酶(GYS)催化下,将葡萄糖转交给已有的糖原,生成n+1糖原(n代表葡萄糖的数目),从而将摄入的葡萄糖以糖原的形式进行存储。

UDPG作为重要的葡萄糖供体还可以充当信号分子,在人体内具有非常广泛的功能,如何在体内fine-tune还有待于深入研究。

——雷群英(复旦大学)

——周大旺(厦门大学)

这一研究发现揭示了肝细胞糖原和脂肪酸合成的代谢开关,凸显了细胞代谢调控之美。此项研究为NAFLD的治疗提供了新视角。但

但是,葡萄糖在肝细胞中生成的G6P还可以在异构酶的催化下,转变为6-磷酸果糖F6P(葡萄糖和果糖的分子式均为 $C_6H_{12}O_6$),F6P流向糖酵解生成丙酮酸,丙酮酸进入线粒体生成乙酰辅酶A,乙酰辅酶A经过中间转化,从线粒体进入胞浆,直接合成脂肪酸,后者再与甘油结合生成甘油三酯,成为肝细胞储存葡萄糖的另一种方式。

为此,研究团队利用碳13同位素示踪及高效液相色谱质谱联用分析技术检测发现,进食后,肝细胞优先将葡萄糖转化为糖原,而非以脂肪的形式进行储存,只有在糖原合成饱和后,才开始让葡萄糖流向脂肪酸,从而以脂肪的形式进行储存,在小鼠肝脏中,两者时间差为一个小时。

——雷群英(复旦大学)

——周大旺(厦门大学)

那么,上述发现又引出一个根本问题,即肝细胞是如何做到优先以糖原形式储存葡萄糖的。

研究团队进一步发现,糖原合成过程中的中间代谢产物UDPG能够抑制脂肪酸的合成。肝细胞脂肪酸的合成依赖于SREBP1c这一关键转录因子的激活。SREBP1c是二次跨膜蛋白,存在于内质网膜表面。进食后,肝细胞SREBP1c由内质网被转运至高尔基体

膜表面,分别接受高尔基体中的位点1蛋白水解酶(S1P)和位点2蛋白水解酶(S2P)的水解,产生的N-端片段则成为具有活性的转录因子,转录脂肪酸合成所需的各种蛋白。

——李兵辉(首都医科大学附属佑安医院)

——李兵辉(首都医科大学附属佑安医院)

膜表面,分别接受高尔基体中的位点1蛋白水解酶(S1P)和位点2蛋白水解酶(S2P)的水解,产生的N-端片段则成为具有活性的转录因子,转录脂肪酸合成所需的各种蛋白。

“UDPG通过转运子SLC35F5进入高尔基体,直接与S1P结合,不仅阻止其功能发挥,还诱导S1P的泛素化降解,从而阻断活性形式SREBP1c的生成,最终抑制脂肪酸的合成。”黄波说,UDPG是机体自身的一种代谢产物,本质是葡萄糖的活性形式。作为一种营养分子,它可存在于人体外周血中,并且能够被肝细胞摄取。这表明可通过静脉注射UDPG的方式,纠正肝细胞过量合成脂肪酸的偏差,从而对脂肪肝进行干预。

随后,研究团队发现,给小鼠注射UDPG下调脂肪合成的系列酶的表达,可抑制脂肪酸合成以及肝脏脂肪变性。更有意义的是,对NAFLD患者的肝细胞和肝组织给予UDPG,取得了一致的结果。

相关领域专家认为,该研究对肝脏储存葡萄糖的底层逻辑进行了有效回答,不仅有助于对生命活动的基本规律的认识,而且对于理解脂肪肝的发生以及防治具有指导意义。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1126/science.adi3332>

膜表面,分别接受高尔基体中的位点1蛋白水解酶(S1P)和位点2蛋白水解酶(S2P)的水解,产生的N-端片段则成为具有活性的转录因子,转录脂肪酸合成所需的各种蛋白。

“UDPG通过转运子SLC35F5进入高尔基体,直接与S1P结合,不仅阻止其功能发挥,还诱导S1P的泛素化降解,从而阻断活性形式SREBP1c的生成,最终抑制脂肪酸的合成。”黄波说,UDPG是机体自身的一种代谢产物,本质是葡萄糖的活性形式。作为一种营养分子,它可存在于人体外周血中,并且能够被肝细胞摄取。这表明可通过静脉注射UDPG的方式,纠正肝细胞过量合成脂肪酸的偏差,从而对脂肪肝进行干预。

随后,研究团队发现,给小鼠注射UDPG下调脂肪合成的系列酶的表达,可抑制脂肪酸合成以及肝脏脂肪变性。更有意义的是,对NAFLD患者的肝细胞和肝组织给予UDPG,取得了一致的结果。

相关领域专家认为,该研究对肝脏储存葡萄糖的底层逻辑进行了有效回答,不仅有助于对生命活动的基本规律的认识,而且对于理解脂肪肝的发生以及防治具有指导意义。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adi3332>

形式在肝细胞中储存,有助于我们深入了解脂肪肝的发病机制并开发相关的治疗策略,可能为脂肪肝的治疗提供新的方向。然而,UDPG在细胞中有许多重要功能,同时脂肪肝发病也是一个多因素的复杂过程,通过干预UDPG来控制非酒精性脂肪肝的安全性和有效性仍需临床试验的验证。

——李兵辉(首都医科大学附属佑安医院)

——李兵辉(首都医科大学附属佑安医院)

形式在肝细胞中储存,有助于我们深入了解脂肪肝的发病机制并开发相关的治疗策略,可能为脂肪肝的治疗提供新的方向。然而,UDPG在细胞中有许多重要功能,同时脂肪肝发病也是一个多因素的复杂过程,通过干预UDPG来控制非酒精性脂肪肝的安全性和有效性仍需临床试验的验证。

——李兵辉(首都医科大学附属佑安医院)

——李兵辉(首都医科大学附属佑安医院)

新知速递

《细胞代谢》：“肝病肠治”有了新思路

近年来,宿主-肠道微生物代谢相互作用受到广泛关注,成为研究NAFLD的机制之一。上海交通大学医学院附属第六人民医院教授贾伟、郑晓皎、贾伟平团队发现猪去氧胆酸(HDCA)通过调节肠-肝轴可以减轻NAFLD。研究人员通过分析临床队列和小鼠模型发现HDCA与NAFLD的严重程度呈负相关。利用HDCA治疗多种NAFLD模型小鼠,发现

HDCA可以通过抑制肠道法尼醇X受体和上调肝脏CYP7B1,使肝脏脂质堆积、炎症、纤维化得到缓解。该研究首次发现HDCA具有同时激活肝脏CYP7B1和PPAR α 的独特机制,揭示了HDCA治疗NAFLD的潜力,为NAFLD的药物研发提供新思路。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.011>

《细胞代谢》:隔日禁食联合有氧运动对NAFLD有效

伊利诺伊大学芝加哥分校Krista A. Varady团队比较了隔日禁食(ADF)联合有氧运动与单独禁食或运动对肝脏甘油三酯含量的影响。与对照组相比,ADF联合有氧运动组的体重、脂肪量、腰围、谷丙转氨酶(ALT)水平明显降低,胰岛素敏感性升高。而天门冬氨酸转氨酶(AST)、糖化

血红蛋白(HbA1c)、血压、血脂、肝纤维化评分和肝因子在各组间无显著差异。该研究结果表明,ADF联合有氧运动有效减少NAFLD的进展,但与单独禁食相比可能没有明显优势。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.001>

《肝病学杂志》:亟须逆转NAFLD全球策略

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是NAFLD的亚型之一,是一种潜在的进行性肝病,可导致肝硬化、肝细胞癌、肝移植和死亡。NAFLD还与肝脏之外的其他疾病相关,如慢性肾脏病、心血管疾病和睡眠呼吸暂停综合征。NAFLD和NASH给社会带来了巨大的经济负担,并造成与健康相关的生活质量下降。目前,相关药物仍在临床试验中测试其

逆转脂肪肝的临床效果,唯一经过验证的治疗方法就是减肥和增加体力活动。我们需要制定提高NAFLD全球认识的方案,不仅要提高对NAFLD的认识,还要提高对与NAFLD有关疾病的认识,以便制定逆转疾病进程的

全球战略。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>

关于脂肪肝有哪些认识误区?

1.误解:脂肪肝不是病,无须关注

正解:脂肪肝是一种疾病,如果不加以控制,还会引发一系列严重的健康问题。除了可能发展为肝炎、肝硬化和肝癌,其全身代谢紊乱的状态更需要警惕。因为脂肪肝与多种代谢性疾病紧密相关,如2型糖尿病、高血压、高胆固醇等。

一旦确诊为脂肪肝,患者需定期进行肝功能、血脂血糖检测和肝脏影像学检查,以监测病情进展。

2.误解:只有胖人才会得脂肪肝

正解:肥胖是脂肪肝的主要风险因素,但瘦人同样可能患脂肪肝,尤其是那些饮食不均衡、缺乏运动或存在其他代谢问题的人。内脏脂肪的积累,即使在体重正常的人群中,也可能导致脂肪肝的发生。

3.误解:节食和运动就能逆转脂肪肝

正解:节食和运动确实是控制和逆转脂肪肝的基础,但在某些情况下,这些措施可能不足以解决问题。对于严重或进展性脂肪肝,需要药物治疗或其他医疗干预。建议每周至少进行150分钟的中等强度运动,如快步走、游泳或骑自行车。

4.误解:少吃碳水、多吃水果缓解脂肪肝

正解:对于脂肪肝患者来说,并不是所有水果都是好的。一些高糖水果可能会加重肝脏的负担。脂肪肝患者应采用低热量、低脂肪、高纤维的饮食,减少糖分和精制碳水化合物的摄入,提高全谷物、蔬菜和富含Omega-3脂肪酸的食物比例。特别要减少或避免酒精摄入,这是因为长期酗酒会导致脂肪酸堆积,增加肝脏负担,甚至使肝细胞坏死。