

• 综述 •

瘦素与肝硬化营养不良的关系

朱永湘 范建高

摘要:瘦素是 ob 基因的产物,由脂肪细胞合成的蛋白类激素,具有抑制食欲、抑制脂肪合成、减少能量摄取、增加能量消耗等生物学效应。近年来研究结果表明,各种原因导致的肝硬化患者均伴有血清瘦素水平增高,高瘦素血症和肝硬化患者的营养不良的发生、发展密切相关。

关键词:瘦素;肝硬化;营养不良

1950 年在对一种近亲繁殖、过度肥胖的小鼠研究发现,小鼠肥胖是由于一个基因发生隐性突变所引起,并将此基因命名为肥胖基因(obese gene),将这种小鼠命名为 ob/ob 小鼠。1994 年首次定位克隆了鼠第 6 对染色体上的 ob 基因,合成了 ob 蛋白,后者被命名为瘦素(leptin)^[1]。瘦素是由 167 个氨基酸组成的分泌性蛋白质类激素,大部分由脂肪细胞合成并释放入血,在分泌入血过程中去掉其中由 21 个氨基酸构成的 N 端分泌性信号肽,最终形成 146 个氨基酸的瘦素。瘦素在血循环中以两种形式存在,其中 80%~95% 为游离形式,另外 5%~20% 是与一种载体蛋白结合的形式。瘦素通过这两种形式之间的平衡来发挥其生理功能。正常人平均血清瘦素浓度为 7.5 μg/L,其中女性高于男性 0.5~2 倍^[2]。

研究表明,游离的瘦素与相应的瘦素受体(obese gene receptor, OB-R)结合后发挥广泛生物学效应。OB-R 属于 I 类细胞因子受体家族,是一个单跨膜的细胞表面受体。OB-R 至少有 5 种异构形式。根据胞内片段长度和氨基酸序列组成的不同,OB-R 分为长型(OB-RL)和短型(OB-RS),其中 OB-Rb 为长型受体,也是功能性瘦素受体。瘦素主要通过 OB-Rb 的信号转导完成其能量调节功能。瘦素受体的基因在许多组织器官内均有表达,如下丘脑、脂肪细胞、骨骼肌细胞、胰岛 β 细胞、肾上腺皮质细胞、甲状腺滤泡上皮细胞、睾丸间质细胞和卵巢滤泡内膜细胞等,故瘦素的生物学效应广泛。其中比较重要的是作用于下丘脑,引起食欲降低,能量的摄取减少,同时提高代谢率,增加能量的消耗及抑制脂肪的合成,减少脂肪的堆积而减轻体重。

OB-R 主要通过 Janus 激酶(JAK)的单转导体和活化体(STAT)通路调控靶基因的转录。也可通过分裂素活化蛋白激酶(MAPK)和磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)等通路传递信号。

1 血清瘦素水平与肝硬化的关系

肝硬化是肝炎病毒感染、乙醇、毒性物质、缺氧或免疫损伤等各种病因引起肝组织的损伤-修复反应。肝纤维化为肝硬化的必经阶段。肝星状细胞(HSC)的活化与增殖是肝纤维化形成的中心环节。自 Potter^[3]发现活化的 HSC 能合成瘦素以来,瘦素与肝硬化的关系日益受到重视。Manolakopoulos 等^[4]研究发现,慢性乙型肝炎和丙型肝炎患者血清瘦素水平随肝纤维化程度加剧而增高,在肝硬化时达高峰。Campillo^[5]研究表明,男性酒精性肝硬化患者血清瘦素水平较对照组升高。Comlekci 等^[6]也得出了酒精性肝硬化患者瘦素水平增高的结果。Kalaitzakis 等^[7]研究发现肝硬化患者血清瘦素水平显著高于健康对照组。

肝硬化患者血液瘦素水平增高可能与肾脏清除减少和(或)瘦素生成增多有关。Esler 等^[8]实验证明肾脏是清除瘦素的主要场所,瘦素水平是评价慢性肾功能衰竭患者营养不良的常用指标。Henriksen 等^[9]对 16 例酒精性肝硬化患者和 12 例无肝病对照者以导管插入术从不同的血管取血测定瘦素。结果发现肝硬化患者血清瘦素水平升高,肾脏对血清瘦素的摄取率降低。推测肝硬化失代偿期出现肾脏血流灌注不足,肾小球滤过率降低,而瘦素主要通过肾脏代谢,肝硬化时肾脏排出减少则血清瘦素水平增高。研究发现活化的 HSC 表达瘦素 mRNA,而正常肝组织不表达。各种肝硬化的致病因素触发 HSC 活化及增殖,瘦素生成增加,从而参与肝纤维化和肝硬化的发病。研究发现硫代乙酸胺不能诱导瘦素缺乏的 ob/ob 小鼠和瘦素受体缺失的 Zucker 大鼠发生肝纤维化。而给予外源性瘦素

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院脂肪肝诊治中心(朱永湘);200092 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科(范建高)

则能促进转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 表达^[10-11], TGF- $\beta 1$ 可激活 HSC, HSC 是肝脏合成细胞外基质 (ECM) 的主要细胞。ECM 合成增加和(或)降解减少, 导致肝纤维化形成, 并最终发展到肝硬化^[12-13]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是重要的炎性细胞因子, 肝硬化患者细胞损伤及内毒素血症均可导致 TNF- α 产生增多, 其变化程度与肝损害程度一致。TNF- α 促进脂肪细胞合成和分泌瘦素, 肝硬化患者瘦素与 TNF- α 呈正相关^[14-16]。肝硬化患者伴有胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 胰岛素可刺激脂肪组织表达瘦素基因, 促进瘦素分泌, 导致血清瘦素浓度增高^[17]。

2 瘦素与肝硬化营养不良的关系

瘦素作为能量代谢、营养平衡和内分泌反应的重要物质, 在各种疾病导致的营养不良的病理生理机制中发挥重要作用。相关研究表明在胃癌、慢性阻塞性肺病、肾功能衰竭等疾病中, 血清瘦素水平可以反映机体的营养状态, 作为诊断营养不良的有效客观指标^[18-20]。肝硬化患者几乎都存在不同程度的营养不良状态。肝脏严重受损而不能维持正常代谢功能, 可导致患者出现蛋白质-能量营养不良 (PEM)。进行性加重的 PEM 本身又对肝脏的结构和功能构成损害, 进而增加腹水、肝性脑病、感染和食管静脉曲张破裂出血等并发症的发生。肝硬化患者通常伴有高瘦素血症, 因此, 进一步研究瘦素和肝硬化患者营养不良发生、发展的关系, 对减少营养不良的发生, 改善肝硬化的预后有重要意义。

肝硬化患者营养不良主要原因包括食欲下降、摄食减少、肠道吸收不良、高代谢状态、小肠内蛋白丢失增加、蛋白合成减少等。高瘦素血症可能通过以下两条途径调节脂肪代谢从而参与肝硬化患者营养不良的发生: (1) 刺激下丘脑饱食中枢。瘦素作用于下丘脑, 使阿片促黑激素皮质素原 (POMC) 系统合成增加, 引起摄食减少, 并提高交感神经系统的兴奋性, 提高组织代谢, 动员机体的脂肪储存, 促进能量的转化和消耗^[21]。(2) 瘦素直接作用于脂肪细胞, 抑制脂肪合成。(3) 肝硬化患者血清瘦素、可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNF-RI)、TNF- α 水平均明显升高, 血清瘦素水平与 sTNF-RI ($r = 0.482, P < 0.05$) 呈正相关。肝功能受损可激活 TNF- α 系统, TNF- α 与 sTNF-RI 结合产生作用, 可减少摄食量, 增加脂肪组织丢失。活化的 TNF- α 可促进脂肪组织释放瘦素, 瘦素水平增高可进一步加重摄食减少, 脂肪丢失, 体重下降, 营养不良。TNF- α 还可抑制肝脏合成白蛋白。

肝硬化患者的直接人体测量参数[包括体重指数 (BMI)、上臂肌围 (AMC)、上臂围 (AC)、三头肌皮褶厚度 (TSF)]主要用于测定脂肪贮存情况。生化指标(血清白蛋白、转铁蛋白)是肝脏合成的主要蛋白质, 反映机体蛋白质代谢水平, 24 h 尿肌酐与身高之比 (CHI) 也用于衡量体细胞中蛋白质的情况。

何池义等^[22]研究显示, 血清瘦素水平与 TSF 显著正相关, TSF 可以大致反映体内脂肪含量情况, 而与 BMI 则无显著相关性, 这可能是因为受试肝硬化患者中多有大量腹水而影响体重的测量, 血清瘦素水平与总蛋白、白蛋白亦无相关性, 研究者认为血清瘦素水平在一定程度上可以反映肝硬化患者营养状况的变化, 尤其是脂质营养状况的变化。焦秀娟等^[23]研究发现, 血清瘦素水平与 BMI、TSF 及 CHI 均呈显著性相关, 表明瘦素参与了肝硬化时的营养不良, 瘦素水平的升高具有重要的临床意义。

Onodera 等^[24]研究表明血清瘦素水平与 BMI、AC、TSF 呈正相关, 与 Child-Pugh 分级无关。

综上所述, 血清瘦素是与进食行为、能量稳态相关的一种激素, 并可能参与肝纤维化和肝硬化的发病。肝硬化患者通常合并有高瘦素血症, 血清瘦素水平增高影响肝硬化患者的营养状况, 引起摄食减少, 能量消耗增加, 体重下降, 最终导致营养不良。血液瘦素水平与营养不良的相关指标呈正相关, 表明高瘦素血症在肝硬化营养不良中起重要作用, 一定程度上可作为诊断营养不良的有效指标, 尤其是可用于判断脂质营养状况的变化。

参 考 文 献

- 1 Zhang Y, Pronenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- 2 孙平, 韩恩凤. 瘦素的检测方法及其临床意义. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2005, 9: 102-103.
- 3 Potter JJ, Womak L, Mezey E, et al. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Comm*, 1998, 244: 178-182.
- 4 Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *BMC Gastroenterology*, 2007, 7: 17-21.
- 5 Campillo B, Sherman E, Richardet JP, et al. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr*, 2001, 55: 980-988.

(下转第 102 页)

- tween obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 2005, 111: 1448-1454.
- 3 Kelley DE, McKolanis TM. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285: E906-E916.
 - 4 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2001, 50: 1844-1850.
 - 5 De Taeye BM, Novitskaya T, McGuinness OP, et al. Macrophage TNF- α contributes to insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E713-E725.
 - 6 Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996, 271: 665-668.
 - 7 Diehl AM. Non-alcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Non-alcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282: G1-G5.
 - 8 Koruk M, Taysi S, Savas MC, et al. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Sci*, 2004, 34: 57-62.
 - 9 Younis HS, Parrish AR, Glenn Sipes I. The role of hepatocellular oxidative stress in Kupffer cell activation during 1,2-Dichlorobenzene-induced hepatotoxicity. *Toxicol Sci*, 2003, 76: 201-211.
 - 10 Malaguarnera L, Di Rosa M, Zambito AM, et al. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2006, 55: 1313-1320.
 - 11 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2001, 48: 206-211.
 - 12 Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 2000, 119: 1340-1347.
 - 13 Mandrekar P. Signaling mechanisms in alcoholic liver injury: Role of transcription factors, kinases and heat shock proteins. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 4979-4985.

(下转第118页)

(上接第93页)

- 6 Comlekci A, Akpınar H, Yesil S, et al. Serum leptin levels in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38: 779-786.
- 7 Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, et al. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 808-815.
- 8 Esler M, Vaz M, Collier G, et al. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidney. *Lancet*, 1998, 351: 879.
- 9 Henriksen JH, Holst JJ, Møller S, et al. Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. *Hepatology*, 1999, 29: 1818-1824.
- 10 Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology*, 2002, 36: 12-21.
- 11 Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1399-1410.
- 12 Ikejima K, Okumura K, Kon K, et al. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 87-92.
- 13 Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 79-84.
- 14 Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, et al. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol*, 2001, 23: 29-34.
- 15 Odeh M, Sabo E, Srujo I, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure. *Liver Int*, 2004, 24: 110-116.
- 16 Lin SY, Wang YY, Sheu WH. Increased serum leptin concentrations correlate with soluble tumour necrosis factor receptor levels in patients with cirrhosis. *Clin Endocrinol*, 2002, 57: 805-811.
- 17 Mizuno TM, Funabashi T, Kleopoulos SP, et al. Specific preservation of biosynthetic responses to insulin in adipose tissue may contribute to hyperleptinemia in insulin-resistant obese mice. *Nutr*, 2004, 134: 1045-1450.
- 18 张予蜀, 袁捷, 张振玉, 等. 血清瘦素质量浓度与胃癌患者营养状态之间的关系. *东南大学学报医学版*, 2007, 26: 49-51.
- 19 张鸿, 王秋月, 侯刚, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清瘦素水平与营养不良的关系. *中国医科大学学报*, 2006, 35: 168-170.
- 20 Yilmaz A, Kayardi M, Icagasioglu S, et al. Relationship between serum leptin levels and body composition and markers of malnutrition in nondiabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *J Chin Med Assoc*, 2005, 68: 566-570.
- 21 Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc*, 2000, 59: 385-396.
- 22 何池义, 刘少锋, 张国政, 等. 肝硬化患者血清瘦素水平和营养状况的关系. *皖南医学院学报*, 2004, 23: 256-257.
- 23 焦秀娟, 姜慧卿, 彭勤, 等. 肝炎后肝硬化患者血清瘦素测定的临床意义. *中国实用内科杂志*, 2005, 25: 230-232.
- 24 Onodera K, Kato A, Suzuki K. Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles. *Hepatol Res*, 2001, 21: 205-212.

(收稿日期:2008-09-16)

(本文编辑:王立明)