

非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂肪的来源与去路

邵幼林 范建高

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是由于高脂高糖的膳食打破了肝脏脂肪输入、生成、消耗与输出的平衡,导致脂质在肝脏堆积而引发的疾病。肝脏脂肪主要来源于游离脂肪酸(FFA)酯化、肝脏脂质从头合成(DNL)和饮食摄入,其中以果糖为原料的DNL在NAFLD发病中至关重要,此外脂肪酸 β 氧化和极低密度脂蛋白(VLDL)输出也是NAFLD发病的重要影响因素。该文综述了肝脏脂肪的来源和去路以及NAFLD的发病机制。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病;脂肪酸酯化;脂质从头合成;脂肪酸 β 氧化;极低密度脂蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.05.003

由于高脂高糖的膳食、多坐少动的生活方式的流行,目前全球范围内非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发病率高于25%^[1]。以橄榄油、鱼、坚果、谷物、水果和蔬菜为主的地中海饮食与NAFLD发病率呈负相关,而以软饮料、果糖、肉和饱和脂肪酸为主的西方饮食与NAFLD发病率呈正相关,提示饮食成分与NAFLD相关^[2]。肝脏生成的脂肪以极低密度脂蛋白-三酰甘油(VLDL-TG)的形式输出肝脏,如肝外脂肪池充足或肝脏输出通路受损,可导致肝脏脂肪累积。高脂高糖的膳食打破了肝脏脂肪输入、生成、消耗与输出的平衡,从而促进NAFLD发生,但也有研究显示高脂肪摄入者的肝脏炎症反应发生风险相对较低,而高碳水化合物摄入者的风险较高^[3]。本文就NAFLD患者肝脏脂肪的来源和去路作一综述。

1 NAFLD患者肝脏脂肪的来源

1.1 脂肪和糖的摄入

连续1周每日至少2次快餐饮食可导致健康人群的TG和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高^[4]。小鼠模型和人体研究均显示高脂饮食(HFD)可诱导NAFLD发生,甚至进展为非酒精性脂肪性肝炎

(NASH),而限制HFD可改善NAFLD^[5-6]。西方人群中饮食与肥胖及NAFLD流行密切相关,以往认为这与高饱和脂肪酸摄入增加有关,但有研究显示1994年至1996年美国人群从饱和脂肪酸中摄入的热量比例已下降,而肥胖和NAFLD的发病率并未根本改善^[7],推测这与西方饮食中糖分含量较高等因素有关^[2]。2000年中国年人均食糖消费量为6 kg,2014年已突破11 kg,“十三五”期间进一步增加^[8]。中国人群摄入的食糖中90%以上为蔗糖,1分子蔗糖分解为1分子葡萄糖和1分子果糖。果糖的甜度是蔗糖的1.7倍,是葡萄糖的2.7倍,因此加糖饮料和深加工食品富含果糖。人类摄入的果糖主要来源于蔗糖分解、食品添加剂和含果糖水果。含果糖食物摄入增加与NAFLD、肥胖、2型糖尿病、血脂紊乱以及心血管疾病的发生有关^[9]。

葡萄糖被吸收后,主要的功能就是产生三磷酸腺苷(ATP)供能,或合成糖原储存起来,而脂质从头合成(DNL)受控于肝脏6-磷酸果糖激酶(限速酶),仅少量合成脂肪。在肝脏内,果糖参与的主要代谢为DNL,且这一过程不受限制,从而诱导NAFLD和胰岛素抵抗(IR)。果糖通过门静脉吸收并被输送至肝脏,与其他组织相比,肝脏的果糖含量更高。果糖会直接刺激DNL的主要转录调控因子如碳水化合物反应蛋白元件结合蛋白(ChREBP)和固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP1c)增加,还会刺激脂质合成的关键酶如己酮糖激酶(KHK)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和脂肪酸合成酶(FAS)增

基金项目:国家科技部精准诊疗课题(2017YFC0908903);国家自然科学基金(81470840、81873536)

作者单位:213001 常州市第三人民医院肝病科(邵幼林);
200092 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科(范建高)

通信作者:范建高,Email: fattyLiver2004@126.com

加^[10]。此外,IR 情况下以果糖为原料的 DNL 不受影响,因为果糖代谢可无需胰岛素参与。这些果糖代谢特性使其更易诱发 NAFLD。以果糖为原料的 DNL 大量消耗肝脏 ATP,同时抑制线粒体脂肪酸 β 氧化,导致体内活性氧簇(ROS)增加,并可促进内质网应激,促使疾病进展至 NASH,果糖摄入量增加与肝纤维化发生有关^[11]。

果糖饮食诱发高 TG 血症与其摄入的量、时机和运动与否有关。一项小鼠示踪研究发现,在空腹低剂量果糖摄入的情况下,小肠内的果糖有 42% 转化为葡萄糖,30% 以上转化为乳酸、丙氨酸和甘油酸等有机酸,只有 14% 进入肝脏。但果糖摄入量一旦超过 0.5 g/kg 时,空肠代谢的果糖不再增加,而进入肝脏的果糖量急剧增加,最终通过 DNL 导致 NAFLD,如餐后摄入果糖,小肠处理能力增加一倍^[12]。运动可使果糖饮食(0.5 g/kg)导致的餐后 TG 峰值降低^[13]。

限制果糖摄入有利于改善 NAFLD,有研究使用同位素标记,发现低碳水化合物饮食 2 周后,患者肝细胞 DNL 水平降低近 79.8%,而 β -羟丁酸含量增加 4.9 倍(反映脂肪酸 β 氧化增加),肝脏脂肪率下降 43.8%,血浆 VLDL-TG 下降 56.7%、空腹血浆 TG 下降 48.4%。肥胖的 NAFLD 患者接受低碳水化合物同等热量饮食干预 14 d,能快速减少肝脏脂肪,改善炎症反应程度和肠道菌群,促进肠道叶酸形成。叶酸水平升高与肝脏 DNL 减少、肝脏脂肪减少和脂肪酸 β 氧化增加相关^[14]。

2015 年 WHO 成人和儿童糖摄入指南中强烈推荐将儿童和成年人的添加糖食物的供能比控制在 10% 以下,有条件时可进一步控制蔗糖、果糖等的摄入量,降至总能量摄入的 5% 以下^[15]。《中国居民膳食指南(2016)》首次提出每日糖摄入量 ≤ 50 g,最好 < 25 g,同时控制每日烹调油摄入量 25~30 g,每日反式脂肪酸摄入量 ≤ 2 g^[16]。限制脂肪摄入的同时,限制糖摄入是预防肥胖、NAFLD 等健康问题的关键。

1.2 游离脂肪酸酯化、DNL 和膳食脂肪的内在联系

肝脏脂肪积聚可以是游离脂肪酸(FFA)酯化、DNL 或膳食脂肪摄入增加共同导致的。有研究使用稳定示踪剂,发现空腹高 TG 血症和高胰岛素血症的肥胖 NAFLD 患者中,肝脏 TG 来源于外周 FFA 酯化、DNL 和脂肪摄入的比例分别为(59.0 \pm

9.9)%、(26.1 \pm 6.7)%和(14.9 \pm 7.0)%^[17]。持续 3 周每日给予超重受试者额外 1 000 kcal(1 kcal = 4.18 kJ)高热量摄入以研究不同饮食对代谢的影响,发现饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸或单糖高热量摄入的饮食导致肝内 TG 水平分别增加了 55%、15%和 33%^[18]。

饱和脂肪酸饮食增加了脂肪组织分解,从而增加了 FFA 输入肝脏,导致 NAFLD 形成^[18]。FFA 进入肝脏受多因素调控,AIDA 基因缺失小鼠的小肠上皮细胞内多个脂肪合成相关的酶水平上调,可增加肠腔内的脂肪酸吸收,促进脂肪酸重酯化形成乳糜微粒进入淋巴循环,并通过血管输送脂肪组织供储存或其他器官利用^[19]。肝脏特异性过表达脂肪酸转运酶可加剧 NAFLD 病情^[20]。IR 时脂肪组织内脂肪分解调节紊乱,脂肪动员增加导致 FFA 增加,增加的 FFA 进入肝脏酯化为 TG,从而促进 NAFLD 和 NASH 发生^[21]。

肥胖者的骨骼肌和脂肪组织存在 IR,导致肥胖者每 kg 体质量和每 kg 骨骼肌的葡萄糖摄取率较非肥胖者分别下降 49%和 45%,而每 kg 腹部皮下脂肪和内脏脂肪葡萄糖摄取率较非肥胖者也分别下降 67%和 58%,这导致血糖升高,多余的葡萄糖进入肝脏,通过 DNL 导致肝脏脂肪变^[22]。虽然富含脂肪和果糖的饮食都有助于 NAFLD 进展,但高果糖饮食比 HFD 更能显著上调 DNL 的酶。在 HFD 小鼠研究中,额外补充 30%果糖可显著上调 ACC、FAS 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)的水平,通过加速 DNL 促进 NAFLD 发生^[23]。持续 3 周的每日额外 1 000 kcal 的单糖高热量摄入导致肝内增加的 TG 中有 98%来源于 DNL^[18]。

大多数 NAFLD 动物模型是利用 HFD 诱导的。虽然生酮饮食(脂肪供给能量 $> 90\%$)小鼠肝脏中 ACC、FAS 和 SCD1 等 DNL 的酶的表达水平下降,在 12 周后仍发生了 NAFLD^[24]。进一步研究显示生酮饮食可导致机体缺乏蛋白质、蛋氨酸和胆碱。蛋氨酸和胆碱是肝细胞卵磷脂生物合成的必需前体物质,是 VLDL-TG 合成和分泌的重要底物,当蛋氨酸和胆碱缺乏时,VLDL-TG 的合成和分泌受损,导致内源性合成的 TG 从肝细胞输出障碍,促进 NAFLD 发生^[25]。此外,乳糜微粒残体中来自膳食的少量脂肪酸可以直接进入肝脏参与脂质生成。不饱和脂肪酸饮食可减少脂肪组织分解而对心血管代谢、NAFLD 等有保护作用,但如过量摄入仍会

因直接输入增加,导致肝内不饱和脂肪酸成分——TG 增加^[19],但实际上机体摄入的不饱和脂肪酸不足^[26]。

1.3 NAFLD 形成的中心事件

较早的基于瘦者禁食条件下的研究显示,肝脏储存的 TG 中来自 DNL 的不足 5%^[27],因此并不认为肝脏 DNL 是肝脏脂肪储存的主要因素。这主要与禁食条件下 DNL 速度低,且瘦者的 DNL 率比肥胖和 IR 患者低有关^[28]。有研究显示,高水平肝脂肪(18.4±3.0)%患者的从头合成脂肪酸(FA)和 VLDL-TG 的速率分别高出低水平肝脂肪(3.1±2.7)%患者 3 倍和 2 倍,而高水平肝脂肪患者相应的血浆 FFA 酯化和饮食摄入脂肪并不增加^[29]。给予具有 PNPLA3-148II 纯合基因的 NAFLD 患者高热量饮食(正常饮食外每日增加 1 000 kcal 糖类),3 周后患者肝脏脂肪增加了 27%,而体质量仅增加了 2%。与之相反,经过 6 个月的低热量饮食,患者肝脏脂肪减少了 25%,而体质量仅下降了 4%^[30]。这提示以糖为原料的 DNL 是促进 NAFLD 发生的主要因素,由此推测肝脏 DNL 是 NAFLD 形成的中心事件。

肝脏 DNL 是指肝脏利用糖、氨基酸和脂肪代谢生成的乙酰辅酶 A (CoA) 为原料合成脂质的过程。膳食碳水化合物主要包括淀粉(葡萄糖聚合物)或蔗糖,可被分解为葡萄糖或果糖,在细胞质中代谢为终产物丙酮酸,丙酮酸进入线粒体生成乙酰 CoA,与氨基酸代谢和脂肪酸 β 氧化生成的乙酰 CoA 共同参与三羧酸循环(TAC),产生 ATP 供能。当机体能力储备充足时,线粒体内乙酰 CoA 通过柠檬酸途径回到细胞质,在限速酶 ACC 的作用下转化为丙二酰 CoA,由此开启内源性脂肪酸 DNL,由 1 分子乙酰 CoA 与 7 分子丙二酰 CoA 经转移、缩合、加氢、脱水和再加氢重复过程生成含 16 碳的软脂酸,最终与甘油组装成 TG^[24,31]。

敲除小鼠单个 DNL 相关酶的系列研究显示,大多数情况下改变基因表达可影响个体对 NAFLD 的易感性,提示 DNL 与 NAFLD 相关。二酰基甘油酰基转移酶 2(DGAT2)是催化 TG 合成最后步骤的限速酶,并在调节啮齿类动物中的肝脏 VLDL 生成中起作用。长期下调肥胖啮齿类动物的 DGAT2 可改善脂质代谢指标,这与脂肪生成基因 SREBP1c、ACC1、SCD1 等表达下调有关。啮齿类动物研究提示 DGAT2 可能作为 NAFLD 的治疗靶

点。然而,下调灵长类动物的 DGAT2 水平对血浆 TG、VLDL 和载脂蛋白 B(ApoB)无显著影响,采用选择性抑制 DGAT2 治疗人类血脂异常令人置疑^[32]。DNL 的酶也受营养调节,如给予富含碳水化合物的饮食通常能弥补因单个酶缺失引起的 DNL 减少,结果肝脏脂肪生成仍增加。敲除 DNL 相关酶的研究也发现相反的结果,这与不同 DNL 相关酶敲除后脂肪酸组成发生改变有关,而肝脏 DNL 过程中的脂肪酸组成较肝脏总 TG 量对 NAFLD 的发生和进展更重要。肝脏脂质组学分析也显示,肝脏脂质类型较脂质总量更能预测肝损伤的发生和 NAFLD 进展^[33]。

2 NAFLD 患者肝脏脂肪的去路

2.1 肝脏 VLDL-TG 分泌

脂肪组织合成的 TG 主要是就地储存,正常情况下肝脏及小肠黏膜上皮合成的 TG 不能在原组织细胞内储存,而是以 VLDL-TG 或乳糜微粒形式入血,并被运送到脂肪组织内储存,或是运送到其他组织内利用。在健康个体中,肝脏 VLDL-TG 分泌与瘦者的体质量呈正比,而与 FFA 和体脂含量呈反比^[34],且健康女性瘦者分泌和清除 VLDL-TG 的能力是男性的 2 倍。但在 NAFLD 患者中,肝脏 VLDL-TG 分泌增加,血清 VLDL-TG 清除率降低,导致高 TG 血症^[35]。IR 患者脂肪组织仍具有储存脂肪的功能,且骨骼肌等异位脂肪储存 TG 增加,这可能导致体内 TG 积累^[36]。由此可见,VLDL-TG 组装、成熟及分泌的调控对肝脏脂肪含量及血脂含量有重要的影响。这一过程受蛋白因子和脂肪因子调控,蛋白因子包括 VLDL-TG 合成相关的结构蛋白、降解相关的伴侣蛋白、运输相关的囊泡蛋白、一些酶类及脂滴蛋白等。

微粒体甘油三酸酯转运蛋白(MTTP)对含有 ApoB 的脂蛋白的组装和分泌至关重要,以此可调控 VLDL-TG 的分泌。在人类和小鼠中,MTTP 缺乏导致低脂血症和 NAFLD;高脂肪饮食通过降低 SREBP 与 MTTP 启动子的结合来增加肝脏 MTTP 表达,而高碳水化合物饮食通过激活 SREBP 和 ChREBP 增加 DNL,同时上调 MTTP 以增加 VLDL-TG 的分泌^[37]。

细胞死亡诱导 DNA 断裂因子相似蛋白(CIDE)家族成员蛋白 Cideb 能推动 VLDL 在高尔基体中脂化成熟,促进肝脏分泌 VLDL-TG。与之相反,脂肪分化相关蛋白(ADRP)则能抑制 VLDL

在 Golgi 体中脂化成熟,而使肝脏脂肪的分泌减少。Cideb 和 ADRP 有可能通过调节脂滴中的 TG 向 VLDL-TG 的流动、转运来调控脂滴大小和 VLDL 脂化成熟^[38]。

有研究显示,在肝脏特异性敲除 MEA6 小鼠模型可导致严重脂肪肝,而血浆中各种脂类显著降低,提示 MEA6 与 VLDL-TG 分泌有关。高脂食物可诱导 MEA6 表达,发现 MEA6 可与内质网 COP II 复合体(COP II 负责内质网至高尔基体分泌的囊泡运输)中的多个组分相互作用,从而调控 COP II 复合物组装,为形成大的囊泡提供支撑,从而利于 VLDL-TG 从肝细胞分泌,但总体上 VLDL-TG 分泌增加无法抵消肝脏脂肪生成增加,最终导致 NAFLD 发生^[-39]。

2.2 肝脏脂肪酸 β 氧化

脂肪酸 β 氧化是肝脏脂质代谢的重要过程之一,若肝脏中脂肪酸不能被完全氧化分解,将会造成脂质过度堆积,进而引发肝脏脂肪变性或 NAFLD。脂质氧化关键调节因子是一组孤核受体,包括过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、视黄醇 X 受体(RXR)、肝 X 受体和法尼醇 X 受体。PPAR 与 RXR 形成异二聚体,然后与过氧化物酶体增殖物反应元件中的特异性 DNA 结合,诱导下游基因表达。PPAR- α 主要在肝脏中表达,在调节脂质代谢方面起着重要的作用,禁食时 PPAR- α 表达升高,PPAR- α 激活促进参与脂肪酸氧化、脂肪酸转运和酮生成的基因转录^[40]。使用特异性 PPAR- α 激动剂激活可降低血浆 TG 水平,减少肥胖的发生,改善肝脏脂肪变,改善胰岛素敏感性^[41]。

转录激活因子 6(ATF6)能与 PPAR- α 相互作用,促进肝脏脂肪酸 β 氧化,调节肝脏脂质代谢。研究发现在肝脏过表达的活性 ATF6(nATF6)能与 PPAR- α 直接结合,促进 PPAR- α /RXR 复合体的转录活性,提高肝细胞中 PPAR- α 的下游基因 CPT1 α 和 MCAD 的表达水平,增加肝脏脂肪酸 β 氧化,显著改善饮食诱导的肥胖小鼠肝脏脂肪变,而过表达失活 ATF6(dnATF6)时肝细胞脂肪酸 β 氧化能力下降,导致 NAFLD 发生^[42]。

3 总结

热量摄入增加和运动减少所导致的能量正平衡是肥胖和 NAFLD 发生的先决条件。高脂高糖的膳食打破了肝脏脂肪输入、生成、消耗与输出的平衡,导致 NAFLD 发生。高脂高糖饮食情况下,体内

血浆 FFA 酯化、肝脏 DNL 和饮食摄入增加,而 VLDL-TG 输出和脂肪酸 β 氧化并未成比例增加,导致肝脏脂肪储存,促进了 NAFLD 的发生、进展。因此,预防 NAFLD 可从以下方面着手:(1)减少来源,即减少肝脏 DNL,减少脂肪组织供应 FFA,降低患者对甜食和脂肪饮食的欲望;(2)增加肝脏输出和机体能量消耗^[43]。

参 考 文 献

- 1 Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.
- 2 Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms[J]. Liver Int, 2017, 37(7): 936-949.
- 3 Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(10): 1578-1583.
- 4 Kechagias S, Ernersson A, Dahlqvist O, et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects[J]. Gut, 2008, 57(5): 649-654.
- 5 Vilar L, Oliveira CP, Faintuch J, et al. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects[J]. Nutrition, 2008, 24(11-12): 1097-1102.
- 6 Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1529.
- 7 Chanmugam P, Guthrie JF, Cecilio S, et al. Did fat intake in the United States really decline between 1989-1991 and 1994-1996? [J]. J Am Diet Assoc, 2003, 103(7): 867-872.
- 8 朱亚伟,徐雪. “十二五”中国食糖消费回顾与“十三五”展望[J]. 农业展望, 2016(9): 78-81, 89.
- 9 Chan TF, Lin WT, Huang HL, et al. Consumption of sugar-sweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents[J]. Nutrients, 2014, 6(5): 2088-2103.
- 10 Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism [J]. Nutrients, 2017, 9(3). pii: E230.
- 11 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.
- 12 Jang C, Hui S, Lu W, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids[J]. Cell Metab, 2018, 27(2): 351-361. e353.
- 13 Macedo RCO, Boeno FP, Farinha JB, et al. Acute and residual effects of aerobic exercise on fructose-induced postprandial lipemia on lean male subjects[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(6):

- 2293-2303.
- 14 Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, et al. An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 559-571. e555.
- 15 World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children[EB/OL]. <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars-intake/en/>.
- 16 国家卫生和计划生育委员会, 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[EB/OL]. <http://dg.cnsoc.org/article/2016b.html>.
- 17 Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1343-1351.
- 18 Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, et al. Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1732-1739.
- 19 Luo H, Jiang M, Lian G, et al. AIDA selectively mediates downregulation of fat synthesis enzymes by ERAD to retard intestinal fat absorption and prevent obesity[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 843-853. e846.
- 20 Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 2863-2871.
- 21 Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1389-1397.
- 22 Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R, et al. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3902-3910.
- 23 Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1282-1293.
- 24 Garbow JR, Doherty JM, Schugar RC, et al. Hepatic steatosis, inflammation, and ER stress in mice maintained long term on a very low-carbohydrate ketogenic diet [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(6): G956-G967.
- 25 Schugar RC, Crawford PA. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(4): 374-380.
- 26 曹海霞, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的饮食治疗[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(5): 452-455.
- 27 Diraison F, Beylot M. Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(2): E321-E327.
- 28 Marques-Lopes I, Ansorena D, Astiasaran I, et al. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(2): 253-261.
- 29 Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 726-735.
- 30 Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(4): 727-734.
- 31 查锡良, 药立波. 生物化学与分子生物学[M]. 第 8 版, 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- 32 McLaren DG, Han S, Murphy BA, et al. DGAT2 Inhibition Alters Aspects of Triglyceride Metabolism in Rodents but Not in Non-human Primates [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1236-1248. e1236.
- 33 Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2007, 46(4): 1081-1090.
- 34 Sondergaard E, Nellemann B, Sorensen LP, et al. Lean body mass, not FFA, predicts VLDL-TG secretion rate in healthy men[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(7): 1379-1385.
- 35 Santosa S, Jensen MD. The sexual dimorphism of lipid kinetics in humans[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 103.
- 36 Sondergaard E, Nielsen S. VLDL triglyceride accumulation in skeletal muscle and adipose tissue in type 2 diabetes[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(1): 42-47.
- 37 Niwa H, Iizuka K, Kato T, et al. ChREBP rather than SHP regulates hepatic VLDL secretion[J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): pii: E321.
- 38 李炬赫. Cideb 和 ADRP 调控肝脏 VLDL 脂化成熟及脂稳态的作用研究[D]. 北京: 清华大学, 2012.
- 39 Wang Y, Liu L, Zhang H, et al. Mea6 controls VLDL transport through the coordinated regulation of COP II assembly [J]. *Cell Res*, 2016, 26(7): 787-804.
- 40 Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, et al. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1): 36-49.
- 41 Zhao Z, Xu D, Wang Z, et al. Hepatic PPARalpha function is controlled by polyubiquitination and proteasome-mediated degradation through the coordinated actions of PAQR3 and HUWE1[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 289-303.
- 42 Chen X, Zhang F, Gong Q, et al. Hepatic ATF6 increases fatty acid oxidation to attenuate hepatic steatosis in mice through peroxisome proliferator-activated receptor alpha[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7): 1904-1915.
- 43 Linden AG, Li S, Choi HY, et al. Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(3): 475-487.

(收稿日期:2018-11-29)

(本文编辑:林磊)