

糖尿病合并肝病机制研究及中药干预

魏军平 郑慧娟 赵 静 魏 璠

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院内分泌科主任医师,教授,博士生导师。兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员,中华医学会内分泌学会中西医结合学组委员,北京中医药学会糖尿病专业委员会常务委员,北京中西医结合学会糖尿病专业委员会常务委员,中华医学会医疗鉴定专家库成员。长期从事中西医结合防治糖尿病、甲状腺等内分泌代谢疾病临床与基础研究。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金等研究项目 29 项。获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 2 项、三等奖 2 项,中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项,首都职工优秀技术创新成果奖 1 项,中国中医科学院科技进步二等奖 1 项,中国中医药研究促进会一等奖 1 项,首届中国中西医结合学会中西医结合优秀青年贡献奖。首届中国中医科学院中青年名中医。主参编书籍 27 部,发表科研学术论文 96 篇。培养博士、硕士研究生 26 名。

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.001

糖代谢紊乱是糖尿病(diabetes mellitus, DM)发生、发展的关键,葡萄糖体内平衡的调节对维持正常的糖代谢至关重要。肝脏是通过糖原合成和分解代谢来调节葡萄糖体内平衡的重要器官,一旦肝脏发生损伤,如病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝癌等,均可影响糖代谢紊乱,导致糖耐量异常和 DM 的发生。研究显示,慢性肝病患者中 50% ~ 80% 伴有糖耐量异常,而直接发展为肝源性糖尿病者 20% ~ 30%^[1]。肝损伤亦是 DM 常见的并发症之一,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和血糖升高可促进病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病等纤维化进程,且肥胖和 2 型糖尿病又是原发性肝癌的独立危险因素,使肝脏相关发生率和病死率增加 10 倍^[2,3]。总之,IR 是 DM 合并肝病的病理生理基础,不仅使胰岛 β 细胞超负荷分泌胰岛素而使其功能受损,引起 DM 的发生;还可使肝脏脂肪性变及纤维化进展,进一步增加肝病人群的不良结局,形成恶性循环。可见,DM 的代谢状态与肝病的病理之间存在着复杂的相互作用,因此有必要探讨两者之间的发病机制,对早期精确诊断、及早干预及改善患者的预后具有重要意义

义^[4]。

一、肝损伤与糖代谢异常

慢性肝病如慢性肝炎、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、失代偿期肝硬化、肝移植术后等时肝脏糖代谢紊乱和胰岛素敏感度改变导致 IR 或血糖调节受损,从而引起 DM 的发生。此类继发于慢性肝功能损伤后发生的 DM 称为肝源性糖尿病^[5]。T2DM 和肝损伤之间有着相同的发病机制,涉及 IR、高胰岛素血症、脂质代谢异常、线粒体功能、氧化应激和炎症反应等。

1. 肝炎病毒与 DM:肝炎病毒除了直接损伤肝脏组织之外,在许多肝外组织如胰腺组织中被检测到病毒,侵犯胰腺可破坏胰岛细胞引起胰岛素分泌减少,发生糖代谢失调;同时因病毒感染时病毒基因与胰岛脱氧核糖核酸整合产生的假性胰岛素竞争性抑制真正发挥作用的胰岛素,从而出现 IR 和高胰岛素血症,甚则继发产生免疫性损害^[6]。乙型肝炎病毒(hepadnaviridae, HBV)在肝外组织如胰腺中发现 DNA 复制,从而破坏 β 细胞。HBV 相关的肝损伤和炎症引起葡萄糖代谢紊乱,同时炎症可以减少胰岛素对肝脏的影响,从而导致肝功能障碍及 IR。肝功能障碍所导致的胰岛素水平异常,降低肝脏血液供应并抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取,使得血糖升高。诱导型一氧化氮合酶的出现使 HBV 感染加重。相较而言,感染丙型肝炎病毒(hepatitis C, HCV)患者糖尿病发病风险增加。HCV 引起胰腺损伤的机制可能与 HCV 核心蛋白诱导细胞因子信号转导抑制因子 3(suppress-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573961);北京中医药“薪火传承 3+3 工程”名医传承工作站建设项目(2014-SZ-C-49);中国中医科学院“名医名家传承”项目(CM2014GD1003)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:郑慧娟,电子信箱:345835708@qq.com

sors of cytokine signaling 3, SOCS-3) 的产生, 增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 表达, 靶向胰岛素受体底物的丝氨酸磷酸化, 促进胰岛素底物 1 的蛋白酶降解, 从而阻断胰岛素信号传递机制而引发 IR^[7]; HCV 也可引起机体免疫炎症反应, TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎症因子聚集破坏胰岛 β 细胞功能衰竭和凋亡, 使胰岛素分解血糖机制受阻, 引发血糖的升高。T2DM 与 IR 密切相关, DM 使得患有肝炎的患者预后转归较差, 且感染 HCV 又可增加肝纤维化、肝硬化及肝癌恶化的风险, 增加肝病相关病死率。

2. NAFLD 与 DM: NAFLD 被认为是代谢综合征的肝脏表现, 常伴随 T2DM、IR、中枢性肥胖、血脂异常、动脉高血压等表现。越来越多的流行病学证据表明, NAFLD 的肝脏脂肪变性和肝损伤是 T2DM 发生、发展的早期预测因子和决定因素, 这可能对 T2DM 及其慢性并发症的诊断、预防和治疗具有重要意义。而 DM 患者肝脏长期处于糖脂代谢紊乱的状态, 其产生的“糖毒性”和“脂毒性”易导致肝细胞脂肪变性, 肝糖原转化为脂质而沉积。然而, 由于 NAFLD、IR 和慢性高血糖之间复杂和双向的关系, 故难以区分 NAFLD 是 IR 和 T2DM 的发病因素或不良结局^[8]。NAFLD 包括了单纯性肝脂肪变性、NASH、肝硬化及肝癌。目前认为 NAFLD 的发生、发展与肝脏及外周 IR 密切相关。肝脏中 IR 时胰岛素抑制肝脏内源性葡萄糖的产生能力发生障碍, 减少肝糖原的合成, 从而增加糖原异生, 使血糖升高。肝脏中脂质储存负荷增加, 使肝脏内游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 沉积, 导致肝脏甘油三酯合成和分泌增加, 引起胰腺 β 细胞的脂毒性, 启动肝脏 IR。短期高脂肪饮食选择性诱导肝脂肪变性, 使 FFA 及葡萄糖、碳水化合物转运至肝脏, 通过固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c) 和碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate response element binding protein, ChREBP) 刺激肝脏甘油三酯沉积和脂质新生, 导致肝脏脂肪沉积。FFA 和甘油在分解代谢中通过与乙酰辅酶 A 结合, 与肝细胞长链脂肪酸合成脂肪酰辅酶 A, 使糖异生增加, 促进肝脏内源性葡萄糖的产生, 引发血糖升高, 加速 DM 的发生、发展^[9]。

NAFLD 患者发生 IR 机制与胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 2 的酪氨酸磷酸化受损及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) ϵ 和 c-Jun N-末

端激酶 1 (c-Jun amino-terminal kinase1, JNK1) 的活性增加有关。通过对肥胖和 NAFLD 患者肝活检研究发现肥胖患者肝脏二酰甘油水平升高与患者的胰岛素敏感质呈负相关, 提示由二酰基甘油-PKC 途径介导的脂毒性加重肝胰岛素抵抗的发生。同时因 NAFLD 患者肝细胞内大量脂肪酸积聚, 刺激机体产生过量的瘦素、抵抗素等脂肪因子, 脂联素减少, 进一步诱发肝细胞内线粒体功能氧化, 通过激活肝核因子 NF- κ B 和 Toll 受体 4 产生大量活性氧自由基等, 增加局部及全身的炎症反应, 引起氧化应激和内质网应激反应加剧, 导致胰岛 β 细胞功能障碍, 抑制胰岛 β 细胞中胰岛素信号的转导, 从而引起 DM 的发生^[10]。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)- γ 在脂肪细胞中高表达, 参与调节糖脂代谢, 是脂肪细胞与胰岛细胞间信息传递因子, 故 PPAR- γ 上调可增加胰岛素敏感度, 影响肝脏脂肪变性。研究证实, 胆汁酸受体及转运蛋白的活性与 IR 相关, 如法尼酯 X 受体和 G 蛋白偶联的胆汁酸受体及胆酸转运蛋白的激活改善了 IR^[11]。

3. 肝硬化与 DM: DM 是肝硬化患者常见的疾病, DM 与肝硬化之间存在着双向关系。DM 是一种危险因素, 与肝硬化患者肝并发症和死亡风险增加有关, 也可能是肝硬化的并发症^[12]。高血糖和高胰岛素血症使肝星状细胞促发生纤维化改变, 并通过脂肪细胞因子介导线粒体氧化应激反应, 促进炎症和纤维化导致肝损伤。肝硬化患者 DM 的存在不仅与肝硬化患者的不良预后有关, 而且与肝硬化的主要并发症有关。肝硬化患者由于门腔静脉分流, 建立侧支循环, 使得部分胰岛素及胰岛素拮抗物绕过肝脏直接体循环, 从而引起 IR 和高胰岛素血症。另失代偿期肝硬化患者肝功能减退, 引起肝脏对糖原合成酶、葡萄糖激酶等灭活减弱, 胰岛素受体结合力下降, 引起糖原合成障碍及糖异生增加, 从而诱发 DM。且该类患者可能因长期应用噻嗪类及呋塞米利尿剂引起电解质紊乱, 从而激发胰岛细胞功能受损而引发血糖代谢异常。肝脏、骨骼肌、胰腺等组织中胰岛素受体减少, 引起 IR 又进一步诱导释放脂肪因子和增加炎症反应, 使胰岛功能恶化。当肝功能异常出现失代偿期, 影响糖脂代谢, 使糖原合成障碍, 并发糖耐量异常。同时, 糖代谢紊乱引发炎症和纤维化增加, DM 又可升高肝硬化患者的肝并发症和死亡危险。DM 可能通过脂肪因子介导的线粒体氧化应激增加而促进炎症和纤

维化,从而加重肝损伤。DM有助于肝星状细胞的活化,引发炎症和细胞凋亡,血管生成和肝窦毛细血管瘤化,进而发展为肝纤维化和肝硬化。

4. 肝细胞癌与DM:2型DM的存在显著增加肝癌的发病风险,而二甲双胍治疗可降低风险。肝脏在体内葡萄糖代谢中起着重要作用,故DM可能是肝病疾病如肝硬化、肝衰竭、脂肪肝、慢性肝炎和肝细胞癌等引起的代谢紊乱^[13]。有报道指出,DM患者分子水平的酶结构广泛变化可能导致肝功能损害,从而增加肝癌的发生。T2DM、肥胖和NASH均与IR密切相关,也与低度慢性炎性状态有关,这些因素可以通过促进细胞生长和增殖来促进肝癌的发展。IR改变肠道菌群,增加循环中FFA,促进肝脂肪变性。FFA从脂肪细胞中释放出来,伴有促炎细胞因子如IL-6、TNF- α 、抵抗素、瘦素的释放增加,而脂肪细胞因子脂联素的释放减少,这些因素造成的内环境改变导致肝脏内炎症反应和脂肪变性。同时,血液中胰岛素浓度刺激血清胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及IRS产生,诱导细胞过度增殖,抑制细胞凋亡,促进胰岛素分泌,与肝纤维化发展为肝细胞癌有关。脂联素是脂肪因子分泌的一种胰岛素增敏剂,胰岛素信号通路受脂联素的影响,脂联素与其受体结合下降,从而减少血管生成和调节细胞凋亡反应,这些因素均会促进肝细胞生长增殖和抑制细胞凋亡,甚则有助于癌变。NASH的细胞环境与氧化应激和产物活性氧有关,这也可能是导致肿瘤发展的因素之一^[14]。另一因素JNK1可能是在代谢综合征、IR和异位脂肪增加等基础上激发癌变的重要因素。

5. 肝移植后与DM:移植后新发糖尿病(new-onset diabetes mellitus after renal transplantation, NODAT)是实体器官移植常见的并发症,约占30%。NODAT和糖尿病前期病变是移植和移植后患者低存活率和相关并发症的预测因素之一。术前肝硬化并发症如腹腔积液、食管静脉曲张和肝昏迷,均为肝移植后期NODAT的危险因素,在西方国家NODAT的三大危险因素是HCV感染、肥胖和酒精性肝硬化,而在中国NODAT的主要危险因素是病毒性肝炎。在接受肝移植的患者中DM发生率大大降低^[15]。肝移植后服用的免疫抑制剂是与DM发病相关,类固醇增加IR和降低 β 细胞分泌。肠道菌群参与碳水化合物代谢的调节,并影响葡萄糖代谢紊乱的发病机制。研究指出,肝移植可以通过多种因素如免疫抑制等影响

肠道微生物群^[16]。同时,血糖控制的NODAT也是肝细胞癌复发的独立危险因素。与没有治疗的患者相比,接受低血糖治疗的NODAT患者预后较差,肝癌复发较高。

二、糖尿病肝损伤的中药干预

糖尿病合并肝损害在中医学中无明确记载,当属于“消渴”、“消瘴”、“肝癖”、“胁痛”、“积聚”等范畴,多因饮食不节或肥甘厚腻、情志因素等导致肝失疏泄、脾失健运,形成肝郁脾虚、湿阻痰凝、瘀阻血络、郁积化毒之证。中医学肝主疏泄,调畅气机,助脏腑气化及调节气血津液代谢的作用。“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,则水谷乃”(《血证论》)说明中医学中肝具有脾胃的部分功能;又肝郁伤脾,肝病极易影响他脏。从消渴与肝相关,自《灵枢》中记载:“肝脆则善消瘴易伤”及清代黄元御在《四圣心源》曰“消渴者,足厥阴之病也”即言之。故目前医家多认为本病为肝郁脾虚、湿热内阻、痰瘀互结所致,其中脾气亏虚是发病基础,肝郁郁滞的加重发展的重要环节,而湿热、痰瘀互结是主要的致病因素则贯穿始终^[17]。

1. 中药复方治疗:研究采用中药配方糖肾方(黄芪、生地黄、三七、大黄、枳壳、山萸肉等)观察对DM db/db自发小鼠模型脂质分布和肝脂肪变性的影响,发现该方可通过诱导AMP激活的蛋白激酶磷酸化,并抑制SREBP-1的活性,同时抑制脂质新生代谢和糖异生的基因表达,增加脂肪酸氧化等,从而降低肝脏指数(肝/体重),改善小鼠肝脂肪积累和脂肪变性^[18]。柴黄益肾颗粒(柴胡、黄芪、石韦、猪苓、水蛭、穿山龙、当归)具有益气疏肝、化痰利湿的作用,研究显示该方能够显著减轻大鼠肝组织糖原沉积、炎症聚集,抑制胶原蛋白在肝组织中的表达,进而对大鼠肝损伤具有保护作用^[19]。芪蓝糖脂宁胶囊(黄芪、绞股蓝、葛根、黄精、何首乌)具有益气养阴、化痰降浊的功效,研究显示该方可使DM合并高脂血症大鼠肝细胞促凋亡蛋白Bax表达下调,而抗凋亡蛋白Bcl-2表达上调,抑制肝细胞凋亡,从而发挥调节糖脂代谢的作用^[20]。

2. 中药单体治疗:研究显示,当归多糖对高脂饮食和链脲霉素诱导的肝损伤DM BALB/c小鼠的血糖、血脂异常和肝损伤具有改善作用,其机制可能与增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,增加谷胱甘肽含量,导致肝活性氧(reactive oxygen species, ROS)和丙二醛

降低,并降低蛋白肝脏 $\text{IKK}\alpha/\text{NF} - \kappa\text{B}/\text{p} - \text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 的表达水平与 $\text{TNF} - \alpha/\text{IL} - 6$ 的浓度发挥抗炎和抗氧化作用有关^[21]。木槿花萼水提取物可作为抗 DM 和抗氧化剂对 DM 大鼠氧化性肝损伤具有保护作用^[22]。人参皂苷 Rg1 通过抗细胞凋亡、抑制 JNK 活性和炎性反应,降低 DM 大鼠血糖水平和 IR 指数,另对血脂和肝功能均有改善作用^[23]。女贞子提取物能显著降低 DM 大鼠的血糖水平,提高肝脏组织中 SOD 和丙二醛的活性,减少脂质过氧化造成的肝损害,起到了降糖保肝作用^[24]。

三、展 望

糖尿病与肝脏之间是一种双向的关系,DM 可引起肝损害,反之肝脏疾病患肝源性糖尿病的风险增加。慢性肝病增加 IR,在一些发病风险群体中促进了 DM 的发生、发展;同时慢性肝损伤又大大限制抗 DM 药物的使用。故深入探究两者之间的相互关系及机制研究具有重要意义,亟待对 DM 与肝病之间病理机制开展系统及更深层次的研究,其临床相关性及流行病研究提示需要综合的、优化的干预方法。随着现代药理学研究的快速发展,尤其要重视中药及方剂的临床疗效及作用机制研究。

参考文献

- 1 Porepa L, Ray J G, Sanchezromeu P, *et al.* Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease[J]. Canadian Medical Association J, 2010, 182(11):526 - 531
- 2 Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(4):765
- 3 Bhala N, Jouness R I, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD[J]. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19(29):5169
- 4 Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action[J]. Diabetes Care, 2017, 40(3):419
- 5 García-compeán D, Lavallegonzález FJ, Gonzálezmoreno EI. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10):2869 - 2874
- 6 Gill K, Ghazianian H, Manch R, *et al.* Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver[J]. Hepatol Int, 2016, 10(3):415 - 423
- 7 Arab JP, Barrera F, Gallego C, *et al.* High prevalence of undiagnosed liver cirrhosis and advanced fibrosis in type 2 diabetic patients [J]. Anna Hepatol, 2016, 15(5):721
- 8 Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? [J]. Liver Int, 2016,36(11):1563 - 1579
- 9 Roden M. The liver in focus[J]. Diabetologia,2016,59(6):1095 -

1097

- 10 Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2017,14(1):32 - 42
- 11 Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, *et al.* Bile acids & nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. [J]. Hepatology, 2016,65(1):350 - 362
- 12 Wlazlo N, Beijers HJBH, Schoon EJ, *et al.* High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis [J]. Diabetic Med, 2010, 27(11):1308 - 1311
- 13 Fujita K, Iwama H, Miyoshi H, *et al.* Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma[J]. World Gastroenterol, 2016, 22(27):6100
- 14 Wainwright P, Scorletti E, Byrne CD. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: risk factors and pathogenesis[J]. Curr Diabetes Rep, 2017, 17(4):20
- 15 Yadav AD, Chang YH, Aqel BA, *et al.* New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: analysis of the UNOS/OPTN database [J]. Transplantat, 2013, 2013(5):269096
- 16 Jiménez - Pérez M, González - Grande R, Omonte G E, *et al.* Metabolic complications in liver transplant recipients[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(28):6416 - 6423
- 17 张兆和. 浅谈糖尿病与肝的密切关系[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(2):110 - 111
- 18 Kong Q, Zhang H, Zhao T, *et al.* Tangshen formula attenuates hepatic steatosis by inhibiting hepatic lipogenesis and augmenting fatty acid oxidation in db/db mice[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(6):1715 - 1726
- 19 韩文兵, 李平, 张浩军, 等. 柴黄益肾颗粒对糖尿病肾病大鼠肝损伤保护作用的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 11: 2813 - 2817
- 20 张德芹, 张建军, 钟赣生, 等. 芪蓝糖脂宁胶囊对糖尿病合并高脂血症大鼠肝细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(4):211 - 213
- 21 Wang K, Tang Z, Wang J, *et al.* Polysaccharide from Angelica sinensis ameliorates high - fat diet and STZ - induced hepatic oxidative stress and inflammation in diabetic mice by activating the Sirt1 - AMPK pathway[J]. J Nutr Biochem, 2017, 43:88 - 97
- 22 Nazratun Nafizah AH, Budin SB, Zaryantey AH, *et al.* Aqueous calyxes extract of Roselle or Hibiscus sabdariffa Linn supplementation improves liver morphology in streptozotocin induced diabetic rats[J]. Arab J Gastroenterol, 2017, 18(1):13 - 20
- 23 Tian W, Chen L, Zhang L, *et al.* Effects of ginsenoside Rg1 on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin - induced type 2 diabetic rats [J]. Genet Mol Res, 2017, 16(1), DOI: 10. 4238/gmr16019463
- 24 王利萍, 王琛, 赵艳红, 等. 女贞子提取物对糖尿病大鼠早期肝损伤的干预研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 1:236 - 238

(收稿日期:2016 - 05 - 31)

(修回日期:2016 - 06 - 07)