绝经对女性非酒精性脂肪性肝病作用的研究进展

蔡泓 陈赞 张治芬

摘要 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前全球最常见的慢性肝病,可能导致肝硬化及肝细胞癌等严重后果。临床研究表明绝经是女性非酒精性脂肪性肝病的重要危险因素之一。近年来临床和基础研究发现绝经不仅增加女性胰岛素抵抗和中心性肥胖的风险,还可在血脂成分、前炎性细胞因子表达、肝细胞脂质抗氧化作用等多方面对 NAFLD 的发生起促进作用。本文从 7 个方面就绝经与女性 NAFLD 发生机制的相关研究进展做一综述。

关键词 绝经 非酒精性脂肪性肝病

中图分类号 R711.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.003

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是目前全世界最常见的慢性非传染性肝脏疾病,定义为除外酒精和其他明确的肝损因素所致的、以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要病理表现的遗传-代谢-病理综合征,其疾病谱包括单纯性非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪性肝纤维化和肝硬化。NAFLD 的发病机制目前尚未完全明确,由 Day 等研究者于 1998 年首次提出的“二次打击”学说是目前较为广泛接受的发病机制假说。这一学说认为初次打击始于胰岛素抵抗——各种原因导致的胰岛素抵抗通过促使外周脂肪分解增加和高胰岛素血症引起肝细胞内脂质储积增加及肝脏对内、外源性损害因子敏感度增高造成初次打击;此后反应性氧化代谢产物增多,导致脂质过氧化,并伴随着细胞因子、线粒体解偶联蛋白以及肿瘤坏死因子受体超家族 6 基因配体(FasL)等活化,进一步诱导脂肪变性的肝细胞发生炎症和坏死,是为二次打击^[1]。NAFLD 的发病是持续存在的胰岛素抵抗-脂质储积-炎症-坏死的恶性循环的结果。临床研究显示,NAFLD 的发生率和临床表现存在相当程度的性别及年龄差异,育龄期女性发生率显著低于男性及绝经后女性,而女性自围绝经早期开始至绝经后数年,NAFLD 发生率逐渐升高至与男性发生率相当,提示绝经是女性 NAFLD 的重要危险因素之一。进一步的临床研究证

实,适宜水平的雌激素补充对绝经后女性 NAFLD 可能起预防和保护作用^[2]。

一、绝经增加胰岛素抵抗风险

雌二醇通过经典膜受体激活 Src/MAPK 通路,促使调控胰岛素基因表达的转录因子——胰岛素促进因子 1 磷酸化,并加固影响胰岛素合成的神经分化因子 1 的核定位,从而上调胰岛素基因转录,促进胰岛素合成。此外,雌二醇还具有在胰岛 β 细胞中抗凋亡、抑制脂质合成/脂肪聚集及预防脂毒性的作用。绝经后随着雌激素水平下降,以上作用均出现不同程度减弱。研究发现在去势动物模型中胰岛素敏感度逐步下降,雌激素缺乏状态下胰岛 β 细胞的胰岛素分泌减少,肌肉的糖原摄入减少,而肝脏糖原合成增加。其次,绝经后雌二醇水平下降导致性激素结合球蛋白水平下降,使得循环中游离睾酮相对增加、雄激素活性增高,雄激素作用增强可通过下调肝脏对胰岛素的降解作用,减少外周组织对胰岛素的结合和降解,诱导脂肪组织腺苷酸环化酶活性增强,促进脂肪动员和提高血浆游离脂肪酸浓度,同时刺激胰岛 β 细胞过度释放胰岛素从而诱发胰岛素抵抗^[3]。一项动物实验通过给予去势 C57BL/6 小鼠 C14 标记的甘油三酯饮食观察到,去势诱发的胰岛素抵抗作用呈现通路选择性,即胰岛素虽然失去了对肝糖原生成的抑制作用,但仍能降低肝载脂蛋白 B(apoB)水平,保持乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)活性并抑制甘油三酯分泌入血。

二、绝经改变体脂分布、增加肥胖风险

雌激素既可通过受体 α 抑制脂肪代谢调控的重要转录因子——过氧化物酶增殖激活受体 γ (PPAR- γ)的活性、直接抑制脂肪合成,也能够通过

基金项目:浙江省重大科技专项计划项目(2014C03044-1)

作者单位:310000 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院(蔡泓、陈赞); 310008 杭州市妇产科医院(张治芬)

通讯作者:张治芬,教授,博士生导师,电子信箱:zhangzf@zju.edu.cn

竞争性结合抑制 PPAR- α 的功能,从而促进脂肪和脂蛋白分解代谢。但在绝经后,由于雌激素水平下降,上述调控作用减弱。另外对绝经后女性脂肪组织的研究还显示,部分与肥胖相关的酶如 ACC、长链乙烷还原酶,酰基辅酶 A 脱氢酶和激素敏感性脂肪酶等表达水平均呈不同程度下调^[4]。如一项为期 6 年的前瞻性观察性研究显示,进入绝经期女性的体脂含量和腰臀比增加幅度均高于同年龄未绝经女性。体外研究发现,在前脂肪细胞株 3T3-L1 细胞中,细胞质中的雌激素硫酸转移酶(estrogen sulfotransferase, EST)可以通过对其羟基硫酸盐化而活化雌激素从而抑制脂肪细胞分化。同样,动物实验发现雌性小鼠脂肪组织中 EST 过表达会导致脂肪细胞缩小,细胞内脂质含量减少。此外,多个临床研究显示,雌激素可以通过减少脂肪生成而直接抑制脂肪沉积^[5-7]。这些研究显示雌二醇是调节脂肪细胞中脂质摄入限速酶(fasting lipoprotein lipase, LPL)的主要抑制因子,雌二醇可通过与 LPL 促进子上的雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)相结合,在转录水平抑制 LPL 的表达^[6]。在中枢方面,雌激素受体 α 与瘦素受体共同定位于下丘脑弓状核,雌激素水平下降影响了瘦素受体的表达,从而下调瘦素敏感度,并导致瘦素抵抗,导致进食增加和能量消耗减少。总之,绝经后雌激素作用减弱,脂肪代谢稳态打破,绝经后女性内脏脂肪增加,呈现出中心性肥胖。

三、绝经影响循环血脂水平和脂蛋白类型

女性在绝经前低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、apoB 和甘油三酯(TG)水平低于男性,但绝经后循环中 TC、LDL-C、VLDL-C、apoB、TG 水平均升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)轻度降低。Auro 等对 26065 名北欧原住民的研究发现,绝经后女性酯化胆固醇和 apoB/apoA-1 比例均较绝经前升高,这一改变主要发生在 45~50 岁女性。最近研究发现这种变化不仅发生在绝经后期,血脂代谢和脂蛋白异常早在 STRAW+10 标准中的晚绝经过渡期即有升高,提示绝经对循环中脂质水平的影响在性激素波动的初始阶段就开始产生效应^[8]。

四、绝经促进肝脏脂质沉积

啮齿类去势动物模型的研究发现,在雌激素缺乏情况下,肝内 VLDL-C 介导的脂质输出和脂肪酸氧化减少,脂肪酸合成抑制作用减弱^[9]。Minji 等^[10]对 387 例女性根据 STRAW+10 分期分组研究其肝酶指

标,发现与肝脏甘油三酯储积呈正相关的谷草转氨酶/谷丙转氨酶(AST/ALT)比值自绝经后早期开始呈现显著升高的特征性模式。绝经后雌激素受体 α (ER α)表达下降,雌激素经由 ER α 介导对脂联素水平调控减弱,在正常饮食情况下脂联素分泌减少,游离脂肪酸增加^[11]。Fu 等^[12]的动物和体外试验研究结果也表明,应用雌激素拮抗剂他莫昔芬能够在 mRNA 水平下调对脂肪生成关键酶如甘油 3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT)的抑制作用,从而促进肝脏脂质沉积,此外雌激素还能够通过调节水通道蛋白 7(aquaporin 7, AQP7)来控制肝细胞膜表面的甘油三酯的通透性,起到调控肝细胞内脂滴的大小的作用。还有研究证实,雌激素通过 ER α 在肝内对 TG 合成和蓄积的作用独立于其他组织如白色脂肪组织和中枢神经系统等^[13]。

五、绝经影响炎性细胞因子的表达

生理浓度的雌激素可以抑制白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等前炎性因子的自发分泌^[14]。多项啮齿类动物模型和人体的研究均显示在雌激素缺乏状态下,前炎性细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 分泌和表达增加^[15]。体外实验证实,给予雌二醇后巨噬细胞和全血培养基中上述细胞因子表达和释放减少^[16]。动物实验也发现接受雌二醇补充治疗的去势雌性小鼠比未接受治疗的对照组血浆 IL-6 水平更低。临床实验中同样可观察到在接受激素补充治疗的绝经后女性中血浆 IL-6 水平更低。以上多种实验观察结果均提示雌激素可抑制 IL-6 表达和释放^[17]。且动物实验表明雌激素对 IL-6 等炎性因子的调控独立于下丘脑-垂体-性腺轴的作用^[18]。除此之外,绝经后过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)活性降低,也显示出绝经后肝脏炎症反应的抑制状态被减弱^[19]。

六、绝经下调肝脏脂质抗氧化作用

脂质过氧化是肝细胞炎性反应的重要部分,也是 NAFL 向 NASH 进展的主要启动因素之一。超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽 S 转移酶(glutathione-S-transferases, GST)是肝脏中消除过氧化应激和保护细胞的关键酶。动物实验发现,去势大鼠肝脏中 SOD 和 GST 等关键酶减少;相应的,血浆中以丙二醛、谷胱甘肽为主的氧化应激产物明显增多^[20]。绝经后女性肝脏中三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,

ATP)酶和 Ca^{2+} ATP 酶活性下降,对信号转导通路和细胞功能均产生不利影响,上述限速酶的活性改变与肝脏中脂质过氧化的终产品如脂褐素等水平升高直接相关^[21]。此外,绝经后肝星状细胞活性增强,活化的肝星形细胞产生更多细胞外基质成分,能够促进甘油三酯的蓄积和纤维化。一项对 488 例绝经后女性肝脏活检病理结果的分析认为,长期雌激素缺乏状态促进了肝脏氧化应激反应,加快肝纤维化进程,且这一生理病理的改变和发展不仅与绝经状态相关,还取决于绝经开始的年龄与临床观察时距离绝经的年限,这一结果提示过早绝经会加重这一病理进程。

七、绝经影响肝脏免疫反应

由于性激素水平和比例不同,肝脏免疫应答成分和免疫反应存在男女性别差异。女性在绝经后失去以性激素为主介导的免疫反应的优势,体内单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞数量下降且功能减弱。研究发现而这一改变在绝经过渡期就以出现,围绝经期女性体内 CD4^{+} 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞的细胞毒性作用下降^[22]。另一项大鼠模型的研究则显示,去势后孕酮水平降低会增加 CD8^{+} 细胞的输出并扰乱 CD8^{+} 细胞体内稳态调节,通过激素补充可以逆转这一效应,显示出绝经状态下不同类型激素改变对免疫系统的广泛影响^[23]。

综上所述,绝经不仅影响肝脏功能,还作用于全身能量代谢,从局部到整体,均促进了 NAFLD 的发生、发展,且这一作用不仅出现于绝经后,在绝经过渡期和绝经早期已开始发挥效应。绝经对 NAFLD 的影响主要源于雌激素水平的下降,同时还有 FSH 升高、雌激素成分比例失调、睾酮活性增强,性激素结合球蛋白功能失调等多方面原因。绝经起始年龄和绝经状态持续时间也是 NAFLD 的影响因素之一^[24]。以雌激素为主的绝经激素补充治疗可能对 NAFLD 起保护作用。近年来,随着对绝经相关疾病研究的不断发展和深入探索,女性绝经后非酒精性脂肪肝将会获得新的早期预防和治疗策略。

参考文献

- 1 Trevino LS, Katz TA. Endocrine disruptors and developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(1): 20 - 31
- 2 Tawfik SH, Mahmoud BF, Saad MI, *et al.* Similar and additive effects of ovariectomy and diabetes on insulin resistance and lipid metabolism. [J]. *Biochem Res Int*, 2015, 2015(5): 567945 - 567945
- 3 Kelly D, Akhtar S, Sellers DJ, *et al.* Testosterone differentially regulates targets of lipid and glucose metabolism in liver, muscle and adi-

- pose tissues of the testicular feminised mouse[J]. *Endocrine*, 2016, 54(2): 504 - 515
- 4 Soleilhavoup C, Riou C, Tsikis G, *et al.* Proteomes of the female genital tract during the oestrous cycle [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15(1): 93 - 108
- 5 Papadakis G, Hans D, Rodriguez EG, *et al.* Menopausal hormone therapy is associated with reduced total and visceral adiposity, the OsteoLaus cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(5): 1948 - 1957
- 6 Stefano B, Fabio N, Enrica B, *et al.* NAFLD as a sexual dimorphic disease: role of gender and reproductive status in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and inherent cardiovascular risk[J]. *Adv Ther*, 2017, 2017(34): 1291 - 1326
- 7 Dakin RS, Walker BR, Seckl JR, *et al.* Estrogens protect male mice from obesity complications and influence glucocorticoid metabolism. [J]. *Int J Obesity*, 2015, 39(10): 1539 - 1547
- 8 Matsui S, Yasui T, Kasai K, *et al.* Changes of liver enzymes and triglyceride during the menopausal transition in Japanese women[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2016, 36(6): 806 - 811
- 9 Chung GE, Yim JY, Kim D, *et al.* The influence of metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease in women[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 4(20): 131528
- 10 Choi M, Harmesh N, Chaudhari, *et al.* Effect of estrogen on expression of prohibitin in white adipose tissue and liver of diet - induced obese rats[J]. *Mol Cel Biochem*, 2015, 2015(407): 181 - 196
- 11 Gawrieh S. Sex hormones, sex hormone - binding globulin, and liver fat: which came first, the chicken or the egg? [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(9): 1694 - 1696
- 12 Fu X, Xing L, Xu W, *et al.* Treatment with estrogen protects against ovariectomy - induced hepatic steatosis by increasing AQP7 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 425 - 431
- 13 Ghosh M, Galman C, Rudling M, *et al.* Influence of physiological changes in endogenous estrogen on circulating PCSK9 and LDL cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 463 - 469
- 14 Go H, Ryuk JA, Lee HW, *et al.* Palmiwon attenuates hepatic lipid accumulation and hyperlipidemia in a menopausal rat model [J]. *Menopause*, 2015, 22(8): 872 - 884
- 15 Navarro G, Allard C, Xu W, *et al.* The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females[J]. *Obesity*, 2015, 23(4): 713 - 719
- 16 Roberta SS, Thiago MB, Rafael LC, *et al.* Lack of estradiol reduces insulin exocytosis from pancreatic β - cells and increases hepatic insulin degradation[J]. *Steroids*, 2016, 2016(114): 16 - 24
- 17 Starr AE, Lemieux V, Noad J, *et al.* β - Estradiol results in a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 - dependent increase in low - density lipoprotein receptor levels in human hepatic HuH7 cells [J]. *FEBS J*, 2015, 282(14): 2682 - 2696
- 18 Shivers K, Amador N, Abrams L, *et al.* Estrogen alters baseline and inflammatory - induced cytokine levels independent from hypothalamic - pituitary - adrenal axis activity[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2): 121 - 129

(下转第 163 页)

有望成为新的药物治疗靶点。

参考文献

- 1 田真, 蔡鑫, 唐碧. 双孔钾通道 TASK-1 与缺氧性肺血管收缩的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(4): 236-239
- 2 Shinoda K, Luijten IH, Hasegawa Y, et al. Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes[J]. Nat Med, 2015, 21(4): 389-394
- 3 Buckler KJ. TASK channels in arterial chemoreceptors and their role in oxygen and acid sensing[J]. Pflugers Arch, 2015, 467(5): 1013-1025
- 4 Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2013, 369(4): 351-361
- 5 Liang B, Soka M, Christensen AH, et al. Genetic variation in the two-pore domain potassium channel, TASK-1, may contribute to an atrial substrate for arrhythmogenesis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 67: 69-76
- 6 Graham JM Jr, Zadeh N, Kelley M, et al. KCNK9 imprinting syndrome - further delineation of a possible treatable disorder[J]. Am J Med Genet A, 2016, 170(10): 2632-2637
- 7 Meuth SG, Kleinschnitz C, Broicher T, et al. The neuroprotective impact of the leak potassium channel TASK1 on stroke development in mice[J]. Neurobiol Dis, 2009, 33(1): 1-11
- 8 Ehling P, Bittner S, Bobak N, et al. Two pore domain potassium channels in cerebral ischemia: a focus on K2P9.1 (TASK3, KCNK9)[J]. Exp Transl Stroke Med, 2013, 5(1): 3
- 9 Na B, Zhang H, Wang G, et al. The effect of mechanical ventilation on TASK-1 expression in the brain in a rat model[J]. Canadian Respirat J, 2017, 2017: 8530352
- 10 Meuth SG, Budde T, Kanyshkova T, et al. Contribution of TWIK-related acid-sensitive K channel 1 (TASK1) and TASK3 channels to the control of activity modes in thalamocortical neurons[J]. J Neurosci, 2003, 23(16): 6460-6469
- 11 Conway KE, Cotten JF. Covalent modification of a volatile anesthetic regulatory site activates TASK-3 (KCNK9) tandem-pore potassium channels[J]. Mol Pharmacol, 2012, 81(3): 393-400
- 12 张成, 王菁, 王广发, 等. 钾离子通道 TASK-1、TASK-3 在大鼠脑干的表达与睡眠呼吸暂停的关系[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(41): 2929-2931
- 13 Buehler PK, Bleiler D, Tegtmeier I, et al. Abnormal respiration un-

- der hyperoxia in TASK-1/3 potassium channel double knockout mice [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2017, 244: 17-25
- 14 Bayliss DA, Barhanin J, Gestreau C, et al. The role of pH-sensitive TASK channels in central respiratory chemoreception[J]. Pflugers Arch, 2015, 467(5): 917-929
- 15 Schmidt C, Wiedmann F, Voigt N, et al. Upregulation of K(2P)3.1 K⁺ current causes action potential shortening in patients with chronic atrial fibrillation[J]. Circulation, 2015, 132(2): 82-92
- 16 Harleton E, Besana A, Chandra P, et al. TASK-1 current is inhibited by phosphorylation during human and canine chronic atrial fibrillation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(2): H126-H134
- 17 Lambert M, Boet A, Rucker-Martin C, et al. Loss of KCNK3 is a hallmark of RV hypertrophy/dysfunction associated with pulmonary hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(6): 880-893
- 18 Kiper AK, Rinné S, Rolfes C, et al. Kv1.5 blockers preferentially inhibit TASK-1 channels; TASK-1 as a target against atrial fibrillation and obstructive sleep apnea? [J]. Pflugers Arch, 2015, 467(5): 1081-1090
- 19 Bandulik S, Tauber P, Lalli E, et al. Two-pore domain potassium channels in the adrenal cortex[J]. Pflugers Arch, 2015, 467(5): 1027-1042
- 20 Li HJ, Li NF, Wang MH, et al. Clinical analysis of 224 patients with hypertension and normokalemic primary aldosteronism[J]. Chin J Hypertens, 2012, 20(4): 363-367
- 21 Guagliardo NA, Yao J, Hu C, et al. TASK-3 channel deletion in mice recapitulates low renin essential hypertension[J]. Hypertension, 2012, 59(5): 999-1005
- 22 E Hachmane MF, Rees KA, Veale EL, et al. Enhancement of TWIK-related acid-sensitive potassium channel 3 (TASK3) two-pore domain potassium channel activity by tumor necrosis factor α [J]. J Biol Chem, 2014, 289(3): 1388-1401
- 23 Leithner K, Hirschmugl B, Li Y, et al. TASK-1 Regulates apoptosis and proliferation in a subset of non-small cell lung cancers[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157453
- 24 Sun H, Luo L, Lal B, et al. A monoclonal antibody against KCNK9 K⁺ channel extracellular domain inhibits tumour growth and metastasis[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10339

(收稿日期: 2018-06-03)

(修回日期: 2018-06-26)

(上接第 12 页)

- 19 Wang X, Lu Y, Wang E, et al. Hepatic estrogen receptor α improves hepatosteatosis through upregulation of small heterodimer partner[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 183-190
- 20 Zhang ZC, Liu Y, Xiao LL, et al. Upregulation of miR-125b by estrogen protects against non-alcoholic fatty liver in female mice[J]. J Hepatol, 2015, 63(6): 1466-1475
- 21 Gui Y, Chu N, Qiu X, et al. 17- β -estradiol up-regulates apolipoprotein genes expression during osteoblast differentiation in vitro [J]. Biosci Trends, 2016, 10(2): 140-151
- 22 Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, et al. Patient sex, reproductive status, and synthetic hormone use associate with histologic severity of

nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(1): 1479

- 23 Lepasovic G, Nanut MP, Pilipovic I, et al. Reshaping of T-lymphocyte compartment in adult prepubertal ovariectomized rats: a putative role for progesterone deficiency[J]. Immunobiology, 2014, 219(2): 118-130
- 24 Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 85-91

(收稿日期: 2018-06-30)

(修回日期: 2018-07-19)