

- [13] Spijker M, Strijkers RL, van Ouwkerk WJ, et al. Disappearance of spasticity after selective dorsal rhizotomy does not prevent muscle shortening in children with cerebral palsy: A case report[J]. J Child Neurol, 2009, 24(5): 625.
- [14] Grunt S, van der Knaap MS, van Ouwkerk WJ, et al. Effectiveness of selective dorsal rhizotomy in 2 patients with progressive spasticity due to neurodegenerative disease[J]. J Child Neurol, 2008, 23(7): 818.
- [15] Lundkvist Josenby A, Jarnlo GB, Gummesson C, et al. Longitudinal construct validity of the GMFM-88 Total score and goal total score and the GMFM-66 Score in a 5-Year follow-up study[J]. Phys Ther, 2009, 89(4): 342.
- [16] Carnahan KD, Arner M, Häggglund G. Association between gross motor function(GMFCS) and manual ability (MACS) in children with cerebral palsy. A population-based study of 359 children[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2007, 8: 50.
- [17] Damiano DL, Laws E, Carmines DV, et al. Relationship of spasticity to knee angular velocity and motion during gait in cerebral palsy[J]. Gait Posture, 2006, 23(1): 1.
- [18] Langerak NG, Lamberts RP, Fiegggen AG, et al. Selective dorsal rhizotomy: long-term experience from Cape Town [J]. Childs Nerv Syst, 2007, 23(3): 1003.
- [19] Langerak NG, Lamberts RP, Fiegggen AG, et al. A prospective gait analysis study in patients with diplegic cerebral palsy 20 years after selective dorsal rhizotomy[J]. J Neurosurg Pediatrics, 2008, 1(3): 180.
- [20] Soo B, Howard JJ, Boyd RN, et al. Hip displacement in cerebral palsy[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(1): 121.
- [21] Li ZY, Zhu JK, Liu XL. Deformity of lumbar spine after selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy[J]. Microsurgery, 2008, 28(1): 10.
- [22] Golan JD, Hall JA, O'Gorman G, et al. Spinal deformities following selective dorsal rhizotomy [J]. J Neurosurg, 2007, 106(6 Suppl): 441.
- [23] 高晶, 岳虹霓, 毛红梅, 等. 肌电生物反馈综合治疗促进痉挛性双瘫型脑瘫患儿下肢运动功能的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(1): 42.
- [24] 陈才, 杨少华, 洪芳芳, 等. 运动学习联合生物反馈治疗脑性瘫痪的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(7): 610.
- [25] Matthews DJ, Balaban B. Management of spasticity in children with cerebral palsy[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2009, 43(2): 81.

(收稿日期: 2010-06-13 修回日期: 2010-07-28)

• 综 述 •

膳食脂肪酸与非酒精性脂肪肝*

田晓媛 综述, 张乾勇[△] 审校

(第三军医大学营养与食品卫生学教研室, 重庆 400038)

关键词: 膳食脂肪酸; 非酒精性脂肪肝; 脂代谢

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.24.062

中图分类号: R575.4; R589.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)24-3430-03

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种无过量饮酒史而以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床综合征, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎 (NASH)、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化 4 个病理过程。随着生活方式的改变、能量和膳食脂肪摄入增加, NAFLD 的患者数量逐年增加, 且越来越年轻化。世界大约 10%~30% 的成年人有 NAFLD, 而在肥胖和糖尿病群体中, 70% 以上有 NAFLD, 更为严重的是 10%~50% 的肥胖儿童也有 NAFLD^[1-2]。NAFLD 的病因和发病机制一直争论不休, 有学者用“盲人摸象”来形容人们对 NAFLD 的认识^[3], 更为糟糕的是迄今尚未发现治疗 NAFLD 的特效药物。研究发现膳食中 n-3 多不饱和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFA) 的摄入量与 NAFLD 患病率呈负相关^[4-5], 甚至有学者提出 n-3 PUFA 可能成为治疗 NAFLD 的有效药物^[6], 但其分子

机制仍不清楚。本文综述 NAFLD 与脂代谢及膳食脂肪酸的关系的研究进展。

1 NAFLD 的流行趋势

研究显示, 在西方发达国家大约 20%~30% 的成年人有 NAFLD, 亚洲约 15% 的成年人有 NAFLD^[1]。由于有相当一部分 NAFLD 患者没有症状, 肝功能指标也完全正常, 而只有超过 1/3 的肝脏发生脂肪变性后, 超声检查才比较敏感, 因此, 有学者估计 NAFLD 的实际发病率可能更高。由于肝组织活检是惟一能确诊 NASH 的方法, 关于 NASH 的流行趋势的研究就更少。已有的研究资料表明, NASH 的发病率显著低于 NAFLD, 大约 2%~3% 的成年人患有 NASH^[2-3]。

2 NAFLD 的自然病程

尽管大多数单纯性脂肪肝患者短期内无明显肝功能损伤, 但长期的脂肪肝有发展成 NASH、肝硬化甚至肝癌的危险。

结合文献[2,7]报道,将 NAFLD 的自然病程总结如下:12%~40% 的单纯性脂肪肝在 8~13 年后会发展为 NASH 和早期肝纤维化,25% 的 NASH 和早期肝纤维化在 8 年后发展为晚期肝纤维化,15% 左右的 NASH 和早期肝纤维化在 8 年后发展为肝硬化或肝衰竭,与 NAFLD 有关的肝硬化患者在 10 年内大约 7% 发生肝癌,50% 由于肝脏原因死亡或需要肝移植。然而遗憾的是,因 NAFLD 的恶化而进行的肝移植患者,几年后 80% 以上移植肝脏会发生脂肪变性。

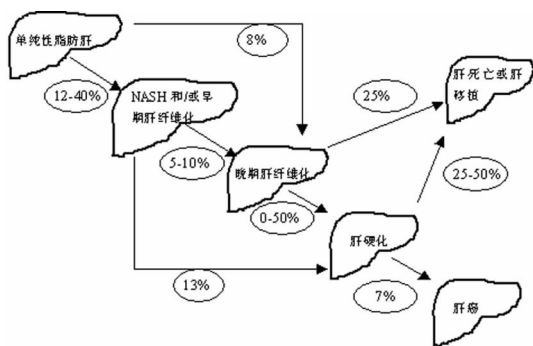


图 1 10 年以上的 NAFLD 的自然病程 (参阅文献[2-7]绘制)

3 脂代谢与 NAFLD

理论上,肝脏脂肪堆积有 4 条途径:脂肪流入增加、脂肪流出或分泌减少、脂肪合成增多、脂肪氧化减少。

3.1 肝脏脂肪流入增加 当血液中脂类浓度过高,脂肪组织可以储存高浓度的脂类。而慢性营养过剩时超负荷的脂肪细胞会采取胰岛素抵抗策略来保护自己,减少吸纳循环系统中的脂类和葡萄糖,使过剩的能量物质进入肝脏和肌肉。激素敏感性脂肪酶可使脂肪组织中的三酰甘油(TG)水解成脂肪酸和甘油。胰岛素抵抗削弱了骨骼肌和脂肪组织利用葡萄糖的能力,同时抑制激素敏感性脂肪酶的作用减弱,从而导致血中游离脂肪酸浓度升高,促进脂肪流入肝脏而诱发 NAFLD^[8]。固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)是调节脂质代谢的重要转录因子,SREBP-1c 是参与肝脏脂肪酸和 TG 合成的几乎所有基因的转录活化因子,是肝脏脂质代谢的关键调控者^[9]。激活 SREBP-1c 不仅促进肝脏脂肪酸和 TG 的合成,还抑制 TG 的转运^[10]。有学者发现,SREBP-1c 转基因小鼠有明显的脂肪细胞分化障碍,在 20 周龄时可以自然地发生 NASH^[11],说明 SREBP-1c 在 NAFLD 发生发展过程中起重要作用。

3.2 肝脏脂肪流出或分泌减少 虽然肝细胞能合成脂肪,但不能储存脂肪。合成的 TG 可以与载脂蛋白(主要是 apoB100)、胆固醇等形成极低密度脂蛋白(VLDL),以利于转运到肝外组织储存或加以利用,若肝脏合成的 TG 不能及时转运,就会形成脂肪肝。微粒体 TG 转移蛋白(MTTP)促进 apoB100 和 TG 形成 VLDL,而一些抑制 MTTP 活性的药物诱导肝细胞脂肪变性,MTTP 基因突变导致 VLDL 的组装和分泌过程阻断而发生脂肪肝^[12]。

3.3 肝脏脂肪合成增加 肝脏为适应机体代谢,可从两个来源合成内源性 TG:(1)由葡萄糖代谢衍生的乙酰辅酶 A 合成。在血浆非酯化脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平低时,此合成途径较为突出。(2)摄取血中 FFA 合成。高脂饮食、血中 FFA 水平增高时此途径占优势,这与脂肪组织动用增加和肝内脂肪酸氧化障碍有关。

3.4 脂肪氧化减少 线粒体 β 氧化是生理状态下脂肪酸代谢的主要途径,FFA 的增多可使线粒体的活性氧自由基(ROS)增加,启动 PUFA 氧化,ROS 与膜磷脂的 PUFA 反应形成脂质过氧化物,NAFLD 患者线粒体的超微结构异常,呼吸链酶复合体活性降低和氧化磷酸化缺陷,导致电子在呼吸链流动中阻断而被传递到分子氧,产生超氧化离子和过氧化氢。随着线粒体氧化能力的破坏,胞质内脂肪酸积聚,脂肪酸代谢的旁路途径经过氧化物酶体 β 氧化及微粒体 ω 氧化激活,可产生更多 ROS,加重氧化磷酸化脱耦联和线粒体功能的损伤。肝脏是脂肪酸 β 氧化的主要场所之一,当肝内脂肪酸 β 氧化障碍时,肝脏中游离脂肪酸堆积和肝细胞合成脂肪增加,导致脂肪肝的发生。

4 膳食脂肪酸与 NAFLD

膳食因素中的能量摄入过多,脂肪摄入过多,膳食脂肪酸不平衡是导致脂肪肝的主要危险因素^[4-5,13]。调查显示,我国居民近年膳食脂肪摄入量明显增加,以 n-6 PUFA 增加为主,而 n-3 PUFA 的比例仍然较低。n-3 PUFA 主要包括 α -亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)等,它们在降血脂、改善胰岛素抵抗、预防和治疗肿瘤等方面有积极作用。Geelen 等^[14]认为 n-3 PUFA 的降脂作用主要与减少肝脏脂类合成有关。在超重人群中,能量、SFA 的摄入量与 NAFLD 患病率呈正相关,n-3 PUFA 的摄入量与 NAFLD 的患病率成负相关^[4-5];NAFLD 患者血和肝组织中 PUFA 含量降低,n-6/n-3 PUFA 的比值升高^[15-16]。在临床上,n-3 PUFA 也能降低 NAFLD 患者转氨酶水平、血浆 TNF α 浓度和改善肝脏症状^[17-18]。

膳食脂肪酸摄入过多或脂肪酸不平衡,导致血浆中 SFA 升高,或 n-6/n-3 PUFA 比值升高,会激活肝脏的 SREBP-1c,促进脂肪酸和 TG 合成基因的表达,抑制 MTTP 的表达^[12,19],从而导致肝脏 TG 合成增加,流出减少,使肝脏脂肪蓄积增多。

膳食脂肪摄入过多,总能量过高,使能量的摄入与消耗失去平衡引起肥胖,是胰岛素抵抗形成的重要因素。膳食脂肪摄入过多可使血浆 FFA 水平增高,抑制 β 细胞分泌胰岛素和诱导 β 细胞的凋亡,同时抑制胰岛素刺激的外周组织葡萄糖摄取,降低肝细胞胰岛素受体对胰岛素的结合及胰岛素降解,减少肝糖利用,引起外周高胰岛素血症和胰岛素抵抗,即“脂毒性”作用^[20]。大量证据表明,胰岛素抵抗和肥胖促进 NAFLD 的发生和发展,而 n-3 PUFA 能改善胰岛素抵抗。

综上所述,影响 NAFLD 的因素很多,但膳食脂肪酸在 NAFLD 的发生发展中有重要作用。

参考文献:

[1] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204.
 [2] Delgado JS. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Eur J Inter Med, 2008, 19(2): 7.
 [3] Sanal MG. The blind men see the elephant—the many faces of fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(6): 831.
 [4] Morisco F, Vitaglione P, Amoroso D, et al. Foods and liver health[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(1/2): 144.
 [5] Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, et al. How different is

the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? [J]. Clin Nutr, 2006, 25: 816.

- [6] Xin YN, Xuan SY, Zhang JH, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: A specific liver drug for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Medical Hypotheses, 2008, 71(5): 820.
- [7] Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. Ann Epidemiol, 2007, 17(11): 863.
- [8] Herbert T, Alexander RM. Insulin resistance, inflammation and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2008, 19(10): 371.
- [9] Ahmed MH, Byrne CD. Modulation of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) as potential treatments for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Drug Discovery Today, 2007, 12(17/18): 740.
- [10] Raghov R, Yellaturu C, Deng X, et al. SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(2): 65.
- [11] Nakayama H, Otabe S, Ueno T, et al. Transgenic mice expressing nuclear sterol regulatory element-binding protein 1c in adipose tissue exhibit liver histology similar to non-alcoholic steatohepatitis [J]. Metabolism, 2007, 56(4): 470.
- [12] Rubin D, Schneider-Muntau A, Klapper M, et al. Functional analysis of promoter variants in the microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) gene [J]. Hum Mutat, 2008, 29(1): 123.
- [13] Gentile CL, Pagliassotti MJ. The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Nutr Biochem, 2008, 19(9): 567.
- [14] Geelen MJ, Schoots WJ, Bijleveld C, et al. Dietary medi-

um-chain fatty acid raise and n-3 polyunsaturated fatty acids lower hepatic triacylglycerol synthesis in rats [J]. J Nutr, 1995, 125: 24.

- [15] Araya J, Rodrigo R, Videla LA, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. Clin Sci, 2004, 106: 635.
- [16] Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study [J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 300.
- [17] Hajime I, Yasuo H, Shigetoshi O, et al. Eicosapentaenoic acid ameliorates steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in hepatocyte-specific Pten-deficient mice [J]. J Hepatol, 2009, 50(3): 562.
- [18] Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(3): 194.
- [19] Teran-Garcia M, Adamson AW, Yu G, et al. Polyunsaturated fatty acid suppression of fatty acid synthase (FASN): evidence for dietary modulation of NF- κ B binding to the Fasn promoter by SREBP-1c [J]. Biochem J, 2007, 402(3): 591.
- [20] Kharroubi I, Laurence L, Cardozo AK, et al. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic β -cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor- κ B and endoplasmic reticulum stress [J]. Endocrinol, 2004, 145(11): 5087.

(收稿日期: 2010-07-16 修回日期: 2010-08-27)

• 综 述 •

Geminin 在细胞周期中的作用研究进展

周叶萍 综述, 舒茂琴 审校

(第三军医大学西南医院心血管内科/重庆市介入心脏病学研究所, 重庆 400038)

关键词: Geminin; 细胞分裂周期蛋白-10 依赖性转录因子; 细胞周期; 再复制

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.24.063

中图分类号: R329.28

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)24-3432-03

随着生物学的飞速发展, 关于细胞周期调控的研究越来越受到人们的关注。对细胞周期相关因子 Geminin(起始特阻遏子)的研究已成为热点。Geminin 是一种定位于核内的小分子蛋白, 具有相对复杂的结构模式, 预示着它的功能多样性。它通过调节细胞周期时相中的重要事件作用于细胞增殖; 经多种途径参与 DNA 复制的调节; 抑制中心体重复制^[1]; 推进 G2/M 期和维持正常胞质分裂等; 调节胚胎发育, 尤其是神经的发生, 还可以与同源异型盒蛋白或是基因相互作用, 在细胞增殖与分化中发挥协调的功能, 近年研究还发现它可能具有癌

基因功能, 而且随着研究的深入和对 Geminin 功能的更多的发掘, 该蛋白的功能将被进一步地阐明。现对 Geminin 蛋白结构、功能、调控机制及其在细胞周期中作用的研究进展做一综述。

1 Geminin 的结构及定位

Geminin 是一种多细胞生物蛋白, 相对分子质量为 25 kD, 由 Geminin 基因编码, 存在于细胞核内^[2], 但不存在于酵母中^[3]。有研究于 1998 年在非洲蟾蜍卵的有丝分裂期中, 从 cDNA 编码的蛋白选择性地降解提取物中发现了 Geminin, 它有 2 种异构体——GemininH 和 GemininL, 分别含有 219 和 216 个氨基酸。通过检测 Geminin 氨基酸序列已经鉴定出了