

# 非酒精性脂肪性肝病与认知功能的相关研究

刘婵<sup>1</sup> 梁灿灿<sup>2\*</sup>

(1 新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830054 2 新疆医科大学第二附属医院消化内科 乌鲁木齐 830018)

**摘要:** 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是世界范围内最常见的慢性肝病,通常被认为是代谢综合症的肝脏表现。研究表明 NAFLD 和代谢综合症相关的特征通常与认知功能障碍有关,NAFLD 患者会出现空间学习、记忆力及执行能力等认知功能的下降,其机制可能包括神经炎症、胰岛素抵抗、高氨血症及肠道菌群失调等。本文针对 NAFLD 与认知功能的相关性及发生机制进行综述,旨在提高临床认识。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; 认知功能

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是世界范围内最常见的肝脏疾病<sup>[1]</sup>,是指在排除过量饮酒其他肝损因素外,肝细胞弥漫性脂肪变性为特征临床病理综合征。研究表明代谢综合症组分如糖尿病、肥胖、高脂血症等会增加老年人认知功能障碍风险。NAFLD作为代谢综合症的组分之一,与认知障碍密切相关<sup>[2]</sup>。目前研究数据表明,NAFLD患者在学习、记忆和集中注意力等相关认知测试中表现更差。鉴于肥胖和代谢综合症的发病率不断上升,因此,对NAFLD患者早期进行认知功能障碍评定,有利于改善患者的疾病预后、提高患者的生存质量。

## 1. NAFLD与认知功能障碍的相关性研究

越来越多的研究表明NAFLD与认知功能障碍存在相关性。Elliott等的研究观察到NAFLD认知功能独立相关<sup>[3]</sup>。Seo等的一项横断面研究显示在韩国成年人中NAFLD与认知功能障碍独立相关,且独立于心血管疾病及其危险因素<sup>[4]</sup>。一项针对美国人群的大样本横断面研究中,在控制心血管等混杂因素后,NAFLD与认知功能障碍的关联仍然存在<sup>[5]</sup>。日本的一项横断面研究报告得出NAFLD患者在言语流畅性测试(VFL)中得分显著偏低<sup>[6]</sup>。然而也有研究证明NAFLD与认知功能障碍并不相关,Weinstein等研究发现仅NAFLD诊断与任何认知测试的表现无关,而NAFLD合并2型糖尿病(T2DM)与视空间功能受损(DSST)有关<sup>[7]</sup>。Felipo等报道仅少数合并高氨血症和全身炎症的NASH患者存在轻度认知功能障碍,而单纯脂肪变性的患者无任何认知功能障碍<sup>[8]</sup>。

## 2. NAFLD与认知功能障碍发生的可能机制

### 2.1 神经炎症

NAFLD与认知功能障碍之间的潜在机制可能与微循环的改变相关。高血糖与高血压引起代谢失衡,影响脑内小血管的结构和功能,破坏血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的完整性与功能加剧

认知功能障碍。一些促炎细胞因子如白细胞介素1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等被证实与认知功能下降有关<sup>[9]</sup>。随着肝内脂肪蓄积和肝细胞的损伤诱导巨噬细胞向肝脏聚集并产生大量促炎细胞因子,使得小胶质细胞激活,增加BBB的通透性,导致神经毒性因子的传递<sup>[10]</sup>。Balzano等研究了NASH患者死后的小脑,发现NASH患者的存在神经元损伤、淋巴细胞浸润和小胶质细胞及星形胶质细胞的激活增加<sup>[11]</sup>。这些促进了慢性神经炎症和大脑 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )的形成,导致神经元细胞损伤或死亡从而导致认知功能障碍。因此,NAFLD引起的血管内皮损害、以胶质细胞激活为核心的神经炎症可能是NAFLD发生认知功能障碍的机制。

### 2.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗作为代谢综合症的病理表现,有研究发现,胰岛素抵抗是NAFLD与认知功能障碍共同的病理机制。动物实验研究表明胰岛素抵抗阻断胰岛素信号传导通路如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(P13K / AKT)通路及糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3 $\beta$ )的活性,阻碍A $\beta$ 的清除和tau蛋白的过度磷酸化<sup>[12]</sup>,导致难以维持神经元的存活、生长和功能。此外胰岛素信号通路受损、A $\beta$ 清除障碍及tau蛋白的异常表达三者形成恶性循环,导致神经细胞退行性改变,加速认知功能障碍。有研究表明,胰岛素信号通路降低可引起乙酰胆碱等神经递质分泌异常、突触重塑受损及认知功能障碍,很大程度上与认知障碍的进展相关<sup>[13]</sup>,这可能是NAFLD患者发生认知功能障碍的机制。

### 2.3 高氨血症

研究表明NAFLD会降低体内尿素合成的能力,影响单纯性脂肪变性阶段的尿素循环酶的表达和功能,最终导致高氨血症。氨作为一种神经毒性分子,通过BBB在肝性脑病的发病机制中起到关键作

用,但对于神经认知障碍主要受到全身炎症反应的影响<sup>[14]</sup>。Balzano等通过喂养大鼠含氨饮食诱导慢性高氨血症,并通过测定前列腺素E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、TNF $\alpha$ 、IL-6和IL-10来分析外周炎症,结果显示高氨血症大鼠表现出可逆的外周炎症诱导,而神经炎症又通过改变海马区 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA受体)GluA1和GluA2亚基的膜表达,损害大鼠的空间学习能力<sup>[15]</sup>。在另一项研究中,饮食诱导的NASH大鼠出现神经行为变化,同样伴随着全身性高氨血症和大脑区域神经递质浓度的改变<sup>[16]</sup>。因此,根据NAFLD患者发生尿素循环障碍及高氨血症,可以猜测全身炎症与高氨血症协同作用于认知功能。

#### 2.4 肠道菌群失调

肠道菌群失调诱导的NASH可能影响认知功能。一项动物实验证实了肠道菌群失调诱导的NASH大鼠肝脏、海马Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)表达增加,脑源性神经营养因子BDNF表达和蛋白下降,影响了大鼠空间学习及记忆功能,然而通过补充益生菌(LP EMCC-1039),大鼠的认知缺陷可以得到改善<sup>[17]</sup>。同样Luo等用NS8乳酸菌治疗高氨血症大鼠,研究发现大鼠在训练日和测试日寻找隐藏平台的逃避潜伏期显著降低,表明益生菌治疗增强了大鼠的学习和能力<sup>[18]</sup>。此外,也有研究表明单链脂肪酸不仅可以模拟迷走神经信号,还可以改变神经化学物质如5-羟色胺的水平,在脑相关神经退行性变中发挥作用<sup>[19]</sup>。虽然一些临床前研究已经证实肠道菌群与NAFLD认知功能障碍之间存在显著关联,但并不清楚这种相互作用是通过肠道-肝轴介导的,还是通过对大脑的直接影响来调节的。

#### 3. 结论与展望

目前研究表明,NAFLD患者出现认知功能障碍是一种多因素的代谢性脑病,NAFLD患者容易出现记忆力、注意力和执行功能的受损<sup>[20]</sup>,其原因可能与高氨血症、肠道菌群失调、代谢和全身炎症密切相关。因此,除了改进诊断方法以正确识别这种新的代谢性脑病外,未来的研究应侧重于它对日常生活的影响,有必要对活证实的NAFLD进行纵向研究,以评估认知功能障碍的严重性,包括肝病严重程度和全身炎症的影响,以及阐明治疗方案并确定可逆性。

#### 参考文献:

[1]Ewsome P N, Sasso M, Deeks J J, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study[J]. *The Lancet. Gastroenterology &*

*Hepatology*, 2020, 5(4): 362 - 373.

[2]Colognesi M, Gabbia D, De Martin S. Depression and Cognitive Impairment—Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH[J]. *Bio medicines*, 2020, 8(7): 229.

[3]George E S, Sood S, Daly R M, et al. Is there an association between non-alcoholic fatty liver disease and cognitive function? A systematic review[J]. *BMC Geriatrics*, 2022, 22(1): 47.

[4]Seo S W, Gottesman R F, Clark J M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults[J]. *Neurology*, 2016, 86(12): 1136 - 1142.

[5]Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt G. Cognitive assessment of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 30(8): 944 - 950.

[6]Takahashi A, Kono S, Wada A, et al. Reduced brain activity in female patients with non-alcoholic fatty liver disease as measured by near-infrared spectroscopy[J]. K. Hashimoto. *PLOS ONE*, 2017, 12(4): e0174169.

[7]Weinstein A A, de Avila L, Paik J, et al. Cognitive Performance in Individuals With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and/or Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Psychosomatics*, 2018, 59(6): 567 - 574.

[8]Felipo V, Urios A, Montesinos E, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2012, 27(1): 51 - 58.

[9]McAfoose J, Baune B T. Evidence for a cytokine model of cognitive function[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2009, 33(3): 355 - 366.

[10]Yang Q, Zhou J. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells[J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1017 - 1035.

[11]Balzano T, Forteza J, Borreda I, et al. Histological Features of Cerebellar Neuropathology in Patients With Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2018, 77(9): 837 - 845.

[12]Sun Y, Ma C, Sun H, et al. Metabolism: A Novel Shared Link between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 2020: 1 - 12.

[13]Bhalla S, Mehan S, Khan A, et al. Protective role of IGF-1 and

GLP-1 signaling activation in neurological dysfunctions[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2022, 142: 104896.

[14]Rose C F, Amodio P, Bajaj J S, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 73(6): 1526 - 1547.

[15]Balzano T, Dadsetan S, Forteza J, et al. Chronic hyperammonemia induces peripheral inflammation that leads to cognitive impairment in rats: Reversed by anti-TNF- $\alpha$  treatment[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 73(3): 582 - 592

[16]Higarza S G, Arboleya S, Gueimonde M, et al. Neurobehavioral dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis is associated with hyperammonemia, gut dysbiosis, and metabolic and functional brain regional deficits[J]. F. Reichmann. *PLOS ONE*, 2019, 14(9): e0223019.

[17]Mohammed S K, Magdy Y M, El-Waseef D AA, et al. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model[J]. *Physiology & Behavior*, 2020, 214: 112762.

[18]Luo J, Wang T, Liang S, et al. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat[J]. *Science China Life Sciences*, 2014, 57(3): 327 - 335.

[19]Li Z, Yi C-X, Katiraei S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit[J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1269 - 1279.

[20]Labenz C, Huber Y, Michel M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases the Risk of Anxiety and Depression[J]. *Hepatology Communications*, 2020, 4(9): 1293 - 1301.

通讯作者：梁灿灿、1982、博士、研究方向：消化内科