

睡眠剥夺与高果糖饮食诱导 MAFLD 机制的研究进展及其协同作用

陆妍, 宋吉涛

哈尔滨医科大学附属第二医院 消化内科, 黑龙江 哈尔滨 150086

DOI:10.61369/MRP.2026090029

摘要 : 代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 已成为全球公共卫生的严峻挑战。现代生活方式中, 睡眠稳态破坏与高果糖饮食伴随出现, 二者存在潜在的非线性协同致病作用。本文系统综述了这两种环境应激在脂质从头合成、胰岛素信号传导及肠道微环境稳态中的交互作用机制, 重点阐述“肠道氧化应激累积 – 屏障功能崩溃 – 菌群代谢物易位”这一轴线在连接环境压力与系统性炎症中的核心地位, 并基于“生物钟 – 代谢耦合”理论, 探讨恢复昼夜节律与调整饮食习惯的联合干预策略。

关键词 : 睡眠剥夺; 高果糖饮食; MAFLD; 肠道 – 肝脏轴; 胰岛素抵抗; 氧化应激

Research Progress and Synergistic Effects of Sleep Deprivation and High-Fructose Diet in the Induction of MAFLD

Lu Yan, Song Jitao

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086

Abstract : Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) has evolved into a severe global public health challenge. Disturbances of sleep homeostasis and high-fructose diets concurrently prevail amid modern lifestyles, and the two exert potential non-linear synergistic pathogenic effects. This paper systematically reviews the interactive mechanisms underlying these two environmental stressors in de novo lipogenesis, insulin signaling transduction, and intestinal microenvironmental homeostasis. It elaborates emphatically on the central role of the cascade axis of "cumulative intestinal oxidative stress – disrupted intestinal barrier function – translocation of gut microbial metabolites" in bridging environmental stress and systemic inflammation. Based on the circadian clock-metabolism coupling theory, this work further discusses combined intervention strategies targeting circadian rhythm restoration and dietary pattern modification.

Keywords : sleep deprivation; high-fructose diet; MAFLD; gut-liver axis; insulin resistance; oxidative stress

引言

代谢相关脂肪性肝病 (Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, MAFLD) 是 21 世纪最具挑战性的非传染性疾病之一, 全球患病率已突破 25%。MAFLD 是以代谢障碍为核心、累及多器官的综合征, 易进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化及肝细胞癌, 且合并 2 型糖尿病、心血管疾病等风险显著升高。传统学说强调饮食结构剧变是其发病的关键诱因, 特别是高果糖玉米糖浆的广泛应用直接驱动了肝脏脂肪异位沉积。然而, “热量盈余”无法完全解释个体间的代谢表型差异。近年来时间生物学研究表明, 睡眠剥夺和昼夜节律紊乱常态化与新发 MAFLD 风险呈独立正相关。在现代生活中, 熬夜 (常伴随夜间进食) 与高糖摄入常互为因果、伴随发生。本文旨在整合模式生物基础研究及临床数据, 系统解析双重应激通过重塑脂质代谢网络、阻断胰岛素信号传导以及破坏肠道微环境稳态, 最终诱导系统性代谢障碍的协同致病机制。

一、“合成亢进”与“分解受阻”：脂质分配的病理失衡

在睡眠障碍与高果糖饮食双重作用下，肝脏脂质稳态调节失衡，呈现“合成亢进、分解受阻”的恶性代谢状态。

1. 果糖的代谢特权：从头合成的失控引擎 果糖代谢绕过了葡萄糖代谢中磷酸果糖激酶（PFK）的严格负反馈调控。果糖进入肝细胞后，由果糖激酶（KHK，又称 Ketohexokinase）迅速磷酸化生成 1- 磷酸果糖，该过程不仅消耗大量 ATP，且不受细胞能量状态的限制。果糖碳骨架随后转化为乙酰辅酶 A，为肝脏从头脂合成（De Novo Lipogenesis, DNL）提供充足底物；同时在转录水平上激活碳水化合物反应元件结合蛋白（ChREBP）和固醇调节元件结合蛋白-1c（SREBP-1c），上调乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）和脂肪酸合酶（FAS）等生脂酶的表达，从而促进内脏脂肪沉积并降低外周胰岛素敏感性。

2. 睡眠剥夺对脂解机制的遏制：关闭输出阀门 正常的昼夜节律精细调控着脂肪代谢时序：觉醒期以合成储存为主，睡眠期则是脂质动员（Lipolysis）和 β -氧化的关键时段。睡眠剥夺削弱核心时钟基因（Clock、Bmal1）的振荡幅度，导致肝脏脂质关键调控因子核受体 HNF4（Hepatocyte Nuclear Factor 4）及其下游靶基因表达显著下调，从转录源头抑制脂肪酸氧化。同时，睡眠剥夺降低了去乙酰化酶 SIRT1 的活性，使 FOXO1 乙酰化水平升高、转录活性受阻，直接导致脂肪甘油三酯脂肪酶（ATGL）表达下调，致使肝细胞内脂滴无法有效分解，最终异常融合形成巨型脂滴。

3. 神经内分泌调节的崩溃：食欲与奖赏的失衡 睡眠剥夺会打破瘦素与胃饥饿素的平衡，并涉及中枢奖赏系统的多巴胺能信号增强，从而破坏“能量需求-摄入”偶联。即使在增加觉醒期能量消耗的情况下，也远远无法抵消中枢奖赏增强引发的过度热量摄入。当高果糖饮食驱动的 DNL 合成风暴遇上节律紊乱导致的脂解受阻，肝脏脂质贮存容量彻底失控。

二、信号通路的“代谢僵直”：胰岛素抵抗的分子汇聚

在分子层面，高果糖与睡眠剥夺通过截然不同但最终殊途同归的上游路径汇聚于胰岛素/IGF 样信号通路（IIS），导致机体丧失代谢灵活性，诱发严重传导阻滞。

1. 糖毒性与 JNK（c-Jun 氨基末端激酶）通路的异常激活 长期暴露于高果糖环境中引发“糖毒性”，过量底物导致线粒体电子传递链过载，产生大量活性氧（ROS）并引发线粒体氧化应激。异常蓄积的 ROS 是 JNK 通路的强效激活剂，活化的 JNK 磷酸化胰岛素受体底物-1（IRS-1）的丝氨酸位点，阻碍其与胰岛素受体结合并促进其降解，从而阻断了胰岛素信号的胞内级联放大，诱发系统性胰岛素抵抗。

2. 睡眠剥夺与内质网应激的级联反应 睡眠剥夺则表现为一种蛋白稳态应激，长期睡眠限制导致内质网（ER）处理蛋白负荷超

载，触发未折叠蛋白反应（UPR）。其介导的三条分支被异常激活：① IRE1 经肿瘤坏死因子受体相关因子 2（TRAF2）激活下游 JNK 通路，与糖毒性路径协同；② PERK 激活使 eIF2 α 磷酸化，通过诱导假激酶 TRB3 等抑制蛋白表达，直接抑制 PI3K/Akt 信号轴活性，使细胞丧失对胰岛素的响应；③ ATF6 过度激活入核，异常上调成脂转录因子（如 SREBP-1c），驱动甘油三酯病理理性沉积。

3. 信号协同抑制与 FOXO 的核滞留 在双重应激作用下，JNK 激活与 ER 应激产生协同效应，导致关键效应激酶 Akt 的磷酸化水平急剧下降。去磷酸化的 FOXO 异常滞留在细胞核内，持续驱动糖异生关键酶（如 PEPCK、G6Pase）的过度表达。这导致肝脏在高血糖状态下仍持续产糖，加剧高血糖和高胰岛素血症，使机体陷入深度的系统性胰岛素抵抗。

三、肠道-肝脏轴：连接环境压力与代谢炎症的桥梁

肠道-肝脏轴是环境应激转化为全身性代谢炎症的关键枢纽，其屏障功能和微生态平衡的破坏是核心驱动力。

1. ROS 累积与物理屏障的崩溃：致命的氧化风暴 睡眠剥夺破坏肠道氧化还原平衡，导致肠上皮细胞内 ROS 致死性积累并诱导细胞凋亡；而高果糖在肠道内的代谢本身亦会消耗大量 ATP 并诱导氧化应激。双重打击严重削弱了肠上皮细胞的能量代谢适应性，导致紧密连接蛋白（如 Occludin、Claudin）断裂和降解，引发“肠漏”（Leaky Gut）。随后，革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖（LPS）和肽聚糖（PGN）等病原相关分子模式（PAMPs）病理性易位进入宿主循环。抵达肝脏后，LPS 被巨噬细胞（Kupffer 细胞）及肝细胞表面的 TLR4 特异性识别，强烈激活下游 NF- κ B 和 MAPK 信号通路，大量释放 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子，推动单纯性脂肪肝变性向 NASH 及纤维化恶化。

2. 菌群重塑：从共生到致病 高果糖饮食重塑肠道菌群，主要表现为多样性下降、厚壁菌门与变形菌门比例失调，产生有益短链脂肪酸（SCFAs）的乳杆菌属受抑制，而机会致病菌醋酸杆菌属增加。同时，睡眠剥夺独立导致拟杆菌门、具有屏障保护和抗炎作用的阿克曼菌及双歧杆菌大量丢失，而与炎症高度相关的条件致病菌则发生病理性扩增。粪菌移植（FMT）及临床受试实验均证实，这种由睡眠剥夺引起的菌群功能漂移能独立引起受体发生系统性炎症、肠黏膜通透性增加及脂质代谢紊乱。

3. “代谢性内毒素”易位与代谢性炎症 微生态失调与物理屏障受损共同引发“内毒素泄漏”。肠道细菌细胞壁成分（如 PGN 和 LPS）大量进入循环系统。PGN 作为关键的“代谢性内毒素”穿透肠壁，被外周组织（如脂肪体/肝脏等）内的模式识别受体（如 PGRP-LE）识别，启动下游 Imd/NF- κ B 天然免疫信号通路。这一高度保守的固有免疫激活机制模拟了 MAFLD 早期阶段的“代谢性炎症”启动过程，大量释放的炎性介质不仅直接交叉干扰 IRS 的正常磷酸化以加重系统性胰岛素抵抗，还会彻底打破靶器官的免疫耐受，促使单纯脂肪蓄积向伴有实质损伤的 NASH 阶段恶化。

四、生存代价与“生物钟 – 代谢耦合”理论

要宏观解释二者的协同毒性，必须引入时间生物学视角。细胞的核苷酸切除修复系统核心因子（如 XPA）受生物钟基因严格调控并呈现昼夜振荡特性，这意味着 DNA 修复、内质网蛋白折叠修复及代谢废物清除等关键机制主要发生在睡眠的静息阶段。在双重应激模型中，机体面临“高负荷代谢输入”与“零修复时间窗口”的根本冲突：一方面高糖代谢产生大量线粒体 ROS 与脂质过氧化物；另一方面睡眠剥夺破坏了生物钟网络，导致抗氧化酶系统（如 SOD、Catalase）和 DNA 修复机制无法在静息期高效运转。当氧化损伤的累积速度持续超过机体的修复阈值，便确立了“氧化应激累积→屏障功能崩溃→系统性代谢衰竭”的致死链条，导致生物体寿命显著缩短。

五、公共卫生启示与展望

在 24 小时全天候运转的现代社会中，单一维度的生活方式干

预（仅控制饮食或仅改善睡眠）已不足以阻断已经启动的病理进程，未来的防治策略应向“睡眠卫生重塑 + 饮食习惯优化”的综合模式转变。具体包括：（1）时间营养学（Chrononutrition）干预：限制每日进食时间窗口，避免夜间光照下的不规律进食，以恢复外周生物钟节律；（2）生物钟重置：通过晨间光照疗法或褪黑素受体激动剂，重建中枢与外周生物钟的同步性；（3）靶向肠道 – 肝脏轴：开发新型益生菌、益生元或肠道屏障保护剂（如锌制剂、谷氨酰胺），阻断代谢性内毒素的易位，降低系统性炎症水平。综上所述，深入理解睡眠剥夺与高果糖饮食非线性协同致病网络的交互逻辑，将为制定多靶点、多层次的 MAFLD 综合防治策略提供坚实的理论依据。

参考文献

-
- [1]Byrne C D, Targher G. NAFLD: a multisystem disease[J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(1 Suppl): S47–S64.
- [2]Softic S, Cohen D E, Kahn C R. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2016, 61(5): 1282–1293.
- [3]Vaccaro A, Kaplan Dor Y, Nambara K, et al. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut[J]. Cell, 2020, 181(6): 1307–1328.e15.
- [4]Tilg H, Adolph T E, Trauner M. Gut–liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metabolism, 2022, 34(11): 1700–1718.