

细胞因子和脂肪细胞因子在非酒精性脂肪肝中研究新进展

刘韵资¹ 陈基快² 张 懿¹ 张 婷¹ 蒋春雷^{1△}

(1 第二军医大学航海医学教研室 上海 200433 2 第二军医大学药理教研室 上海 200433)

摘要 非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢应激相关因素所致的以肝细胞脂肪变性为主的临床病理综合征,其发生、发展均与细胞因子及脂肪细胞因子密切相关。本文回顾了肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、脂联素等经典因子与NAFLD的关系研究新进展,并介绍了视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein4, RBP4)、apelin、visfatin等新脂肪细胞因子在NAFLD中的作用。

关键词 非酒精性脂肪性肝病;细胞因子;发病机制

中图分类号:R575.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)24-4787-04

Novel Insights into the Cytokines and Adipocytokines of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

LIU Yun-zi¹, CHEN Ji-kua², ZHANG Yi¹, ZHANG Ting¹, JIANG Chun-Lei^{1△}

(1 Department of Military Nautical Medicine, Laboratory of Stress Medicine, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a group of genetic-environment-metabolic clinical syndrome mainly caused by hepatic steatosis. The development of NAFLD is closely related with various cytokines and adipocytokines. This article reviewed the pivotal role of cytokines such as TNF- α , IL-6 and adiponectin in the pathological progress of NAFLD, and new adipocytokines Retinol Binding Protein 4 (RBP4); apelin and visfatin were also included in the review.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Adipocytokines; Pathogenesis

Chinese Library Classification: R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)24-4787-04

1 引言

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一组遗传-环境-炎症-代谢应激相关性疾病,其发展过程包括单纯性脂肪肝及由其演变的脂肪性肝炎和脂肪性肝硬化。其中单纯性脂肪肝是NAFLD的最早发生,也是最常见的类型,长期以来被认为是一种良性疾病。然而,近年来认为在各种因素作用下,脂肪肝较正常肝脏更易受损,并可进展到脂肪性肝炎,增加了肝脏导致的远期发病率和死亡率。由于NAFLD发生发展的确切机制还未阐明,关于NAFLD的治疗措施还较局限。因此,对NAFLD的病理机制的阐明可以改善其治疗策略。

细胞因子在肝功能和代谢中均起关键性作用,如肝炎症,肝细胞死亡,胆汁淤积,肝纤维化和肝损伤修复。其中肝脏分泌白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)(两种主要促炎细胞因子)是许多类型肝损伤的初始反应,并引起其他细胞因子的分泌,形成炎症瀑布反应。所有细胞因子一起参与炎症细胞的聚集并促进包括肝纤维化在内的肝

脏修复。脂肪组织不再认为仅仅是储存能量的组织,它被认为参与调控许多病理生理过程的主要因素。由脂肪组织产生的多种蛋白和可溶性因子统一被称为脂肪细胞因子。这些脂肪细胞因子包括脂联素、瘦素、抵抗素等,它们被认为是联系代谢综合征、肥胖症、胰岛素抵抗和相关炎症性疾病的主要因素。大量临床证据表明,内脏脂肪含量多少与肝脂肪变性和炎症的严重程度直接相关。肝炎性反应和纤维化可能与腹部脂肪量相关。腹部脂肪是导致血清ALT增加的主要因素,而ALT可反应NAFLD的病变严重程度。由此可见,脂肪组织分泌的脂肪细胞因子可能参与NAFLD的病理过程。

本文就目前发现的细胞因子和脂肪细胞因子与NAFLD的关系做一综述。

2 肿瘤坏死因子- α

TNF- α 是在急性细菌感染中可导致肿瘤细胞坏死的促炎细胞因子。多种细胞如脂肪细胞、巨噬细胞等均可合成、分泌TNF- α ,其主要功能是激活其他细胞因子和调节细胞的分化、增殖、坏死或凋亡。TNF- α 可能参与NAFLD的发展过程。临床研究发现,在NAFLD患者中,TNF- α 的表达增加^[1]。同单纯性脂肪肝的病人相比,非酒精性脂肪性肝炎(Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH)患者的TNF- α 及其型受体的表达量明显增加。而更为严重的病变肝纤维化也伴随着TNF- α 的过表达。TNF- α 介导的巨噬细胞浸润可引起肥胖病人的胰岛素抵抗、炎

作者简介:刘韵资,硕士,研究方向:应激医学。

E-mail: kekeyiran@126.com

△通讯作者:蒋春雷, Tel: 021-81871135,

E-mail: cljiang@vip.163.com

(收稿日期:2012-02-06 接受日期:2012-02-28)

症反应和脂肪因子分泌失调。

2.1 TNF- α 与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是NAFLD的重要特征。2型糖尿病患者常伴有肝细胞气球样变、凋亡、小叶或肝门炎症。饮食诱导的肥胖及ob/ob肥胖模型小鼠在TNF- α 基因缺失的情况下可以提高胰岛素敏感性^[2]。TNF- α 的多态性与胰岛素抵抗易感性有关。其主要机制为：(a)TNF- α 使胰岛素受体底物-1(IRS-1)/IRS-2丝氨酸磷酸化,抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)活性而降低胰岛素信号通路活性；(b)TNF- α 可直接抑制脂肪细胞中葡萄糖转运子(GLUT)4,使其表达量下降,从而诱发胰岛素抵抗；(c)TNF- α 可刺激脂肪组织脂解增加,使血浆中Toll样受体的天然配体FFA浓度增高。FFA可通过TLR4/NF- κ B途径使巨噬细胞分泌TNF- α 增加,同时又可通过抑制胰岛素信号转导以及对胰岛素分泌的影响从而加重胰岛素抵抗,从而出现TNF- α 与FFA相互促进、相互作用的恶性循环。

2.2 TNF- α 与肝脂肪沉积

肝细胞内脂肪沉积是发生NAFLD的标志性病理改变。肝细胞中的脂滴主要为甘油三酯组成。病理上,若超过5%的肝细胞内含有脂滴,即可诊断为NAFLD。肝细胞中脂肪沉积原因有二：(1)甘油三酯生成增加；(2)甘油三酯分解或向外转运减少。TNF- α 可抑制载脂蛋白基因的表达,促使甘油三酯在肝细胞内沉积。TNF- α 基因缺失小鼠肝微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal TG transfer protein, MTP)表达量增加, MTP可将TGs转运至初生apoB形成极低密度脂蛋白,从而将肝细胞中脂质向外转运^[3]。

2.3 TNF- α 与肝纤维化

库普弗细胞是肝内主要产生TNF- α 的细胞。在LPS诱导下,库普弗细胞分泌TNF- α 显著增加。库普弗细胞活化可激活TNF- α /TNF- α R信号转导通路,与NASH中肝纤维化形成密切相关^[4]。肝星形细胞是肝纤维化形成的关键因素,其表达的TIMP-1在肝纤维化过程中起重要作用,并且TIMP-1可通过抑制caspase-3活性来抑制肝星形细胞的凋亡,形成恶性循环。已经证明,肿瘤坏死因子受体1对肝星形细胞的增殖、细胞外基质的形成和肝纤维化均有重要作用^[5]。在MCD饮食诱导的脂肪肝小鼠中,TNF- α R1和TNF- α R2基因缺失小鼠的肝星形细胞活性降低, α 1胶原和TIMP-1 mRNA表达量减少。抑制TNF- α 信号通路可减少胶原沉积。TNF- α 的中和抗体可防止伴刀豆蛋白A诱发的肝纤维化的发展。在临床研究中,原发性胆汁性肝硬化与TNF- α -308启动子区的等位基因(可增加TNF- α 表达)多样性频率相关,从而与TNF- α 间接相关,且TNF- α 高表达与酒精性肝硬化病变严重程度相关。

由此可见,TNF- α 通过多种途径加速NAFLD的发生,在其发展全程起到重要作用。

3 白介素-6(interleukin-6, IL-6)

IL-6是由脂肪细胞和巨噬细胞等多种细胞产生的一种促炎因子,具有多向效应。一方面,IL-6可能参与肝胰岛素抵抗的发病机制。内脏脂肪被认为是人类分泌IL-6的重要器官。腹部脂肪组织产生的IL-6至少是皮下脂肪组织的三倍,可能是肝胰岛素抵抗的潜在因素。IL-6在肥胖症病人脂肪组织中过表

达。有研究证明,其脂肪组织IL-6的表达量比肝脏中高一百多倍。肝脏中IL-6增加可能与NASH、胰岛素抵抗和糖尿病有关^[6]。长期IL-6水平升高可导致高胰岛素血症,降低体重,影响骨骼肌葡萄糖的转化以及引发肝脏炎症反应。在受肥胖症治疗手术的人群中,IL-6的减少与体重减轻和胰岛素敏感性增加正相关。内脏脂肪被认为是人类分泌IL-6的重要器官。腹部脂肪组织产生的IL-6至少是皮下脂肪组织的三倍,可能是肝胰岛素抵抗的潜在因素。在饮食诱导的肥胖小鼠模型中,予以IL-6拮抗剂可引起胰岛素敏感性增加。由炎症信号转导因子如JNK1或IKK β 的抑制物所导致的胰岛素受体亚基的丝氨酸磷酸化被认为是阻断胰岛素信号的关键因素。Sabio等^[7]指出,由高脂饮食导致脂肪组织中JNK1信号通路的激活可导致高胰岛素血症、肝脂肪变性和肝胰岛素抵抗。而脂肪组织在肝上的末端效应通过依赖JNK1通路的IL-6分泌介导。另一方面,IL-6可以通过促进肝细胞的脂肪氧化、清除三酰甘油来调控肝的代谢,从而减轻肝脂肪变性^[8]。给予IL-6受体阻断剂MR16-1的小鼠可导致较为严重的肝脂肪变性。

4 脂联素

脂联素是一种主要由脂肪组织分泌的蛋白质,大小约30-kDa,人体血液浓度为5-30nm,女性的血液含量大约是男性的三倍。脂联素有两种受体:脂连素受体1和受体2。脂连素受体1可在多种器官中表达,主要表达于骨骼肌细胞。而脂连素受体2多数表达于肝脏。脂联素通过脂连素受体1和2来激活AMPK、PPAR- α 和p38MAPK信号转导通路来发挥相应作用。临床研究表明,低脂联素血症与代谢综合征密切相关,其中包括2型糖尿病、高血压、动脉硬化和非酒精性脂肪性肝炎。在NAFLD"两次打击"的发生发展全程中起显著作用。

4.1 脂联素和肝脂肪变性

腺病毒载体介导的脂联素蛋白过表达可减轻肝脂肪变性。在胆碱-L-氨基酸缺乏(CDAA)饮食诱导下,脂联素基因敲除小鼠的肝脂肪变性较野生型小鼠严重^[9]。腺病毒载体介导的脂联素蛋白过表达可减轻肝脂肪变性。脂联素缺失小鼠中的两种脂肪酸合成的限速酶(乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合酶)表达量增加。脂联素可通过两种途径来抑制肝中甘油三酯的沉积：(1)促进脂质氧化:脂联素可通过AMPK和PPAR- α 通路增加线粒体 β 氧化。激活的PPAR- α 上调脂肪酸氧化的限速酶肉碱软脂酰转移酶(CPT)-1。而且,激活的AMPK通过磷酸化ACC降低ACC活性。ACC失活导致其产物丙二酰辅酶A(CPT-1的强抑制剂)减少,引起肝脂肪氧化。(2)减少脂质生成。脂联素可下调调控脂肪酸合成的基因SREBP-1c及脂肪酸合成的限速酶(乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合酶),从而使肝细胞合成游离脂肪酸减少。

4.2 脂联素和炎症

脂联素是一种抗炎细胞因子^[9],其抗炎作用主要表现在以下几个方面：(1)减少促炎因子生成,增加抗炎因子表达:脂联素通过抑制库普弗细胞中促炎因子TNF- α 生成和诱导抗炎因子IL-10的表达来降低肝损伤。给予脂联素预处理后,LPS诱导的库普弗细胞表达TNF- α 显著减少,而IL-10增加。核转录因子NF- κ B可导致细胞因子和粘附分子的表达。脂联素可抑制

TNF- α 介导的 NF- κ B 激活并减少内皮细胞释放 TNF- α 。(2)减少单核细胞对机体损伤 生理水平的脂联素可通过降低 TNF- α 介导的粘附分子(如血管细胞粘附分子-1、内皮细胞白细胞粘附分子-1 和细胞间粘附分子-1)来减少单核细胞对内皮细胞的损伤。(3)促进清除凋亡细胞碎片 脂联素可通过肌钙蛋白受体介导通路促进巨噬细胞清除早期凋亡细胞。

4.3 脂联素和氧化应激

肥胖是一种慢性炎症状态,其相关的肝脂质沉积导致的线粒体 β 氧化损伤,可能导致 ROS 和脂质过氧化产物的生成。ROS 和脂质过氧化可以上调一系列促炎因子的表达,从而导致线粒体功能受损和氧化应激,进一步加速肝损伤过程。

脂联素可以抑制氧化应激,系统性氧化应激与低脂联素血症密切相关。且 CDAA 饮食诱导 NASH 的脂联素基因敲除小鼠的氧化应激增强^[8]。氧化应激的标志物硫代巴比土酸激活物和 DNA 氧化损伤的标志物 8-羟基脱氧鸟苷在脂联素基因缺失小鼠肝脏中表达量增加。酒精诱导的 CYP2E1 的上调可通过 ROS 产物促使脂质过氧化。在 CDAA 饮食诱导的 NASH 脂联素基因缺失小鼠中可诱导 CYP2E1 表达,且脂联素的过表达可下调 CYP2E1^[8]。因此,脂联素缺失可能通过诱导肝脏 CYP2E1 表达加重氧化应激水平,加重肝损伤。

4.4 脂联素和纤维化

脂联素具有抗纤维化作用。在 NASH 患者的临床研究中,肝纤维化程度与血清低脂联素密切相关^[10]。脂联素可减轻四氯化物诱导的肝纤维化。流行病学调查研究表明,与低脂联素血症相关的肥胖是 NASH、酒精性肝病进展成肝纤维化的危险因素。低脂联素血症可能是肥胖病人易发生肝硬化的原因之一。

脂联素抑制激活的肝星状细胞(HSC)的增殖和迁移。而肝星状细胞在肝纤维化中起重要作用,并降低 TGF- β 1 在纤维化基因表达中的作用,及 Smad2 的核转位。脂联素可引起已激活肝星状细胞的凋亡,并激活 AMPK 通路^[11,12]。由此可见,脂联素在肝脏疾病中通过抑制活化 HSC 增殖和纤维化基因功能发挥抗纤维化作用。

5 瘦素

瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素,负反馈作用于下丘脑来调节摄食和能量消耗。瘦素缺失的 ob/ob 小鼠能量消耗显著减少,并可发生脂肪肝变。瘦素主要通过以下两条途径减少 NAFLD 的发生:间接调节中枢神经系统通路和直接通过激活 AMPK^[13-15]。

NAFLD 患者中的瘦素水平分析颇具争议。一些研究表明,NAFLD 患者中,瘦素水平与病变严重程度直接相关,但与 BMI 无关^[16]。在一项儿童 NASH 病人的研究中有相似结果,TNF- α 和瘦素升高患者的 NAS 评分 ≥ 5 。在另一项研究中,瘦素水平与脂肪变性直接相关但与炎症和纤维化无关^[17]。NASH 病人和对照组的血清瘦素水平并无显著性差异。动物模型中瘦素促进纤维生成的有力证据与病人的循环水平并不相符^[15]。

由于脂肪细胞体积增大的主要原因是甘油三酯,所以瘦素的分泌也成比例增加。高瘦素血症可减少周围器官的脂肪含量。由于瘦素可使脂肪酸氧化,如果内源性瘦素分泌作用于自身,那脂肪细胞将会氧化脂肪酸而非储存脂肪。减少脂肪细胞瘦素受体的表达可抑制瘦素和脂肪细胞自分泌的关系。假如瘦

素氧化脂肪酸这一特性可以应用于肝脏,那么就可以减少脂肪异位沉积。但这一假设在 NAFLD 中是否可行仍有待证实。

6 抵抗素

啮齿类的抵抗素有脂肪组织分泌且血浆含量在饮食诱导或基因诱导的肥胖症中增加。大量啮齿类动物模型证明,抵抗素可能将肥胖症与胰岛素抵抗相关联^[14]。其在肝脏上的作用可能由中枢介导,因为将抵抗素注入第三脑室可刺激肝脏产生葡萄糖,且与循环中葡萄糖调节激素水平无关。抵抗素基因缺失可通过激活 AMPK 来减少肝胰岛素产生^[18]。且高脂饮食诱导下的抵抗素基因敲除小鼠可减少脂肪浸润和极低密度脂蛋白分泌。在人类,抵抗素的生物学效应还未清楚阐明,大多数研究证明,抵抗素主要由骨髓来源的细胞和炎性细胞分泌。

循环中抵抗素水平与 NAFLD 病情的相关性众。Pagano 等发现,NAFLD 病人同健康人相比,血浆中抵抗素含量和脂肪组织中 mRNA 表达水平显著上升,且抵抗素碎片与 NASH 评分直接相关^[19]。然而,另一篇报导指出,NAFLD 病人的抵抗素水平较正常人低,与肝内脂肪含量负相关。进行手术的肥胖症病人内脏脂肪组织的抵抗素表达量并无变化,而血清的抵抗素水平却高于患有 NASH 及胰岛素抵抗的病人。在酒精性脂肪肝和 NASH 中肝中抵抗素的表达水平均升高,并与炎性细胞浸润相关^[20]。

7 视黄醇结合蛋白 4

视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是转运维他命 A 的特殊蛋白,它主要由肝细胞分泌,少量由脂肪细胞分泌。近来研究表明,胰岛素抵抗和血清及脂肪组织中 RBP4 高表达有关^[14]。正常小鼠中诱导 RBP4 高表达,可导致胰岛素抵抗。健康人循环 RBP4 水平与胰岛素敏感性负相关,但与胰岛素抵抗和肝脂肪沉积正相关,所有 RBP4 可能是胰岛素抵抗的标志^[21]。糖尿病合并 NAFLD 病人中,RBP4 水平增高,进一步证明了 RBP4 与脂肪肝和胰岛素抵抗相关^[22]。肝脏中 RBP4 的含量增加可以加重 NASH 的肝损伤^[23]。

8 Apelin

Apelin 是脂肪组织分泌的小肽,在机体的多种组织的内皮细胞也可分泌。Apelin 是调控心血管张力和摄食的血管升压素样受体 1 的内源性配体。Apelin 与高胰岛素血症和炎症相关。肥胖及胰岛素抵抗病人和动物的脂肪细胞和血浆中 apelin 表达量较高。高脂饮食大鼠肝脏中 apelin 表达水平和瘦素、氧化应激及炎症正相关^[24]。但最近有研究指出,在无糖尿病和高血压的 NAFLD 患者中的浆 apelin 含量并无明显改变^[25]。在肝硬化患者中,Apelin 的受体在活化的肝星形细胞中过表达^[26]且它的受体拮抗剂可减少肝纤维化,改善肾功能及腹水。

9 Visfatin

Visfatin 是一种烟酰胺磷酸核糖转移酶,可催化烟酰胺单核苷酸生成。Visfatin 在内脏脂肪组织中高表达与 2 型糖尿病和代谢综合征相关^[14]。与单纯性脂肪肝或肥胖患者相比,NASH 患者的 visfatin 水平较低,但所有肥胖病人的 visfatin 水平均高于正常^[27]。在 NAFLD 病人的内脏脂肪组织中 visfatin 的表达量

与脂肪沉积程度和小叶性炎症的严重程度相关^[28]。

10 结语与展望

NAFLD 是一组多机制、多进程的代谢性疾病,其发病机制错综复杂。目前关于 NAFLD 的治疗集中在生活方式的改善及改善胰岛素抵抗的药物治疗上。胰岛素增敏剂的治疗虽在临床观察到可以降低 ALT、改善肝脂肪沉积等作用,但其效应并不持久。一旦停药,血浆 ALT 和肝脂肪变又回复到原来水平甚至恶化^[29]。到目前为止,所有药物治疗都没有对 NAFLD 确切有效的证据。虽然其发病机制尚未完全阐明,但可以肯定的是细胞因子及脂肪细胞因子在整个发病过程中起相关作用。其中研究较多的是抑制 TNF- α 的磷酸二酯酶抑制剂己酮可可碱,在 NAFLD 动物模型中具有抗细胞炎症、抗氧化应激、和抗纤维化作用,但尚无确切的临床实验支持。如能阐明各细胞因子在 NAFLD 中的确切机制,那么针对细胞因子的靶向治疗也不失为一个 NAFLD 的治疗新途径,其应用具有广泛前景。

参考文献(References)

- [1] Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. Hepatology, 2001,34(6):1158-1163
- [2] Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function[J]. Nature, 1997,389(6651):610-614
- [3] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001,409(6818):307-312
- [4] Tomita K, Tamiya G, Ando S, et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. Gut, 2006,55(3):415-424
- [5] Tarrats N, Moles A, Morales A, et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis [J]. Hepatology, 2011,54(1):319-327
- [6] Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2008,103(6):1372-1379
- [7] Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance [J]. Science, 2008,322(5907):1539-1543
- [8] Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, et al. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model[J]. J Hepatol, 2007,47(4):556-564
- [9] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011,11(2):85-97
- [10] Musso G, Gambino R, Biroli G, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2005,100(11):2438-2446
- [11] Caligiuri A, Bertolani C, Guerra CT, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulates the activated phenotype of hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2008,47(2):668-676
- [12] Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. Hepatology, 2008,47(2):677-685
- [13] Andreelli F, Foretz M, Knauf C, et al. Liver adenosine monophosphate-activated kinase-alpha2 catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin[J]. Endocrinology, 2006,147(5):2432-2441
- [14] Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and insulin resistance[J]. Mol Med, 2008,14(11-12):741-751
- [15] Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases [J]. Hepatology, 2009,50(3):957-969
- [16] Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. Am J Gastroenterol, 2000,95(12):3584-3589
- [17] Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? [J]. Hepatology, 2002,36(2):403-409
- [18] Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin[J]. Science, 2004,303(5661):1195-1198
- [19] Pagano C, Soardo G, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006,91(3):1081-1086
- [20] Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells [J]. Am J Pathol, 2006,169(6):2042-2053
- [21] Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Serum retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin concentrations are related to ectopic fat accumulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(12):4883-4888
- [22] Wu H, Jia W, Bao Y, et al. Serum retinol binding protein 4 and non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008,79(2):185-190
- [23] Petta S, Tripodo C, Grimaudo S, et al. High liver RBP4 protein content is associated with histological features in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and with nonalcoholic steatohepatitis [J]. Dig Liver Dis, 2011,43(5):404-410
- [24] Garcia-Diaz D, Campion J, Milagro FI, et al. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers[J]. Mol Cell Biochem, 2007,305(1-2):87-94
- [25] Ercin CN, Dogru T, Tapan S, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Metabolism, 2010,59(7):977-981
- [26] Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, et al. Overexpression of apelin receptor (APJ/AGTRL1) on hepatic stellate cells and sinusoidal angiogenesis in human cirrhotic liver [J]. J Gastroenterol, 2011,46(2):222-231
- [27] Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008,27(5):412-421
- [28] Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, et al. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Ann Hepatol, 2010,9(3):266-270
- [29] Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2007,46(2):424-429