

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.031

血清 IL-1RA 水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性及无创诊断的临床价值*

杨 美 郭晓东 郭超楠 刘 元 朱 莉 赵景民[△]

(解放军第 302 医院 北京 100039)

摘要 目的:探究血清白介素-1 受体拮抗剂(IL-1RA)与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)进展的相关性,以及无创性预测诊断 NASH 的临床价值。**方法:**选取确诊 NAFLD 病例 60 例,配套肝穿活检组织标本及肝穿前一周血清。经 B 超检查无脂肪肝症状的正常健康人群 30 例,作为对照。测量身高、体重、腰围等生理指标,计算 BMI;检测 ALT、AST、AST/ALT、ALP、GGT、TC、TG、HDL、LDL 等生化指标;双抗夹心法测定血清中 IL-1RA 浓度水平。**结果:**血清 IL-1RA 与 ALT、AST 及 GGT 具有相关性 ($P < 0.05$),与肝细胞脂肪变性、气球样变、小叶内炎症、汇管区炎症及纤维化程度呈高度相关($P < 0.01$);随 NAS 评分增高其浓度增大,呈高度正相关($r = 0.915, P < 0.01$);NASH 患者血清中 IL-1RA 明显高于 Non-NASH 患者($t = 2.88, P < 0.01$),经 ROC 曲线分析,曲线下面积 AUROC = 0.986,利用 Youden 指数确定最佳敏感性为 89.7%,特异性为 97.9%,最佳 cut-off 值为 171.8 ng/L。**结论:**NASH 患者血清 IL-1RA 水平明显升高,血清 IL-1RA 可作为评价 NASH 及其严重程度的独立预测因子,可以作为一个无创性诊断指标对 NASH 进行诊断。

关键词: IL-1RA; NASH; 无创诊断

中图分类号: R575.5 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2014)28-5520-05

Study of Serum Level of IL-1RA Level with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Non-invasive Diagnostic*

YANG Mei, GUO Xiao-dong, GUO Chao-nan, LIU Yuan, ZHU Li, ZHAO Jing-min[△]

(302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To research the correlation between IL-1RA in serum and the progression of NAFLD, and to discuss the clinical significance of non-invasively diagnosis. **Methods:** 60 cases with the NAFLD who were confirmed by the liver biopsy tissue samples and serum were selected as the study group, and another 30 cases who were examined no fatty liver symptoms by B-ultrasound were chosen to be the controls. Then the height, weight, waist circumference and other physiological indicators were measured, the BMI was calculated, the ALT, AST, AST/ALT, ALP, GGT, TC, TG, HDL, LDL and other biochemical markers were detected; dual-antibody sandwich ELISA was used to determine the concentration level of serum IL-1RA. **Results:** Serum levels of IL-1RA is associated with ALT, AST and GGT($P < 0.05$); hepatic steatosis, ballooning degeneration, lobular inflammation, periportal inflammation and fibrosis were highly correlated ($P < 0.01$); the correlation was high when the NAS rating increased its concentrations($r = 0.915, P < 0.01$); serum levels of IL-1RA in NASH patients was significantly higher than that of the Non-NASH patients ($t = 2.88, P < 0.01$); ROC curve analysis area under the curve AUROC = 0.986, the optimum sensitivity was 89.7% determined by Youden index, and the specificity was 97.9%, the best cut-off value of 171.8 ng/L. **Conclusion:** Patients with NASH serum levels of IL-1RA were significantly increased. Serum levels of IL-1RA can be used as an independent predictor to evaluate NASH, and used as a non-invasive diag levels of nostic indicators to diagnose NASH.

Key words: IL-1RA; NASH; Non-invasive diagnostic

Chinese Library Classification(CLC): R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5520-05

前言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其病理学改变与

酒精性肝病相似,但患者无过量饮酒史的临床病理综合征。NAFLD 患者患肝硬化、肝癌等相关并发症、2 型糖尿病、心血管疾病、慢性肾炎等疾病的风险增加,严重危害人类身体健康^[1-3]。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是 NAFLD 病程进展的关

* 基金项目:中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金(CFHPC20131020)

作者简介:杨美(1986-),女,硕士,技师,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝病无

创诊断及治疗、致病机制研究。E-mail: yangmei224@163.com

△ 通讯作者:赵景民, E-mail: gxd302@163.com

(收稿日期:2014-03-11 接受日期:2014-04-08)

键阶段^[47], NASH 的持续存在已成为肝硬化甚至肝癌的重要致病因素之一^[48]。统计资料显示 15%~20% 的 NASH 患者在 10-20 年内可进展为肝硬化^[49-50]。因此,临床上及时确诊 NASH 就显得尤为重要。

由于肝穿刺活检属于有创性检查,具有一定风险,往往不被患者所接受^[51]。因此,寻找简便易行的无创性检查方法对于 NAFLD 的临床诊治具有重要意义。研究显示,NASH 患者中以脂肪变及小叶内炎症表现较突出,而白介素-1 受体拮抗剂(Interleukin-1 Receptors Antagonist, IL-1RA)作为体内唯一一种天然拮抗剂,具有抗炎作用,能够减轻 IL-1 引起的一系列生理和病理反应,但与 NAFLD 炎症程度及病程进展的相关性尚不明确。

本研究通过对正常人群及 NAFLD 患者血清中 IL-1RA 水平的测定,探究血清 IL-1RA 与 NAFLD 病理特征及病程进展的相关性,预测诊断 NASH,为无创性检测 NASH,预测 NAFLD 病程进展提供血清学无创诊断指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择解放军第 302 医院 2006~2008 年收治的 NAFLD 患者肝穿组织标本 60 例,女性 13 例,男性 47 例,平均年龄为 26.18±14.01 岁。所有病例血清学检测甲、乙、丙、戊、巨细胞病毒、EB 病毒等病毒学指标为阴性,自身抗体检测阴性,排除淤胆性肝病,无长期用药史,无长期饮酒病史(女性 > 20 g/day,男

性 > 40 g/day)^[52],近期无胃肠道手术史及怀孕史,配套收集肝穿刺活检前 1 周内的血清。另收集经 B 超检查无脂肪肝症状的正常健康人群血清 30 例,作为对照。

1.2 方法

1.2.1 生理生化指标及血清 IL-1RA 水平检测 所有病例及对照测量身高、体重,计算体重指数(BMI),BMI=体重(kg)/身高(米)²(m²)。检测指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、胆碱酯酶、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)。检测方法:抽取受检者晨起空腹 12 h 肘静脉血 3~4 mL,3000 r/min,离心 10 min,分离血清置 -80℃ 冰箱冻存。采用双抗夹心 ELISA 法测定血清 IL-1RA 水平(Human IL-1RA, ELISA KIT, R&D)。

1.2.2 肝穿刺组织评分标准 肝穿刺组织的获取由经验丰富的医师在 B 超引导下进行穿刺。活检组织取出后立即用 10% 福尔马林固定。经 HE 染色后由两个经验丰富的病理学医师对组织进行半定量评分后按 NAS 积分进行分组。NAS 积分 (0~8 分):(1) 肝细胞脂肪变:0 分(<5%);1 分(5%~33%);2 分(34%~66%);3 分(>66%)。(2) 小叶内炎症(20 倍镜计数坏死灶):0 分(无);1 分(<2 个);2 分(2~4 个);3 分(>4 个)。(3) 肝细胞气球样变:0 分,无;1 分,少见;2 分,多见。NAS 为半定量评分系统,将肝细胞脂肪变、小叶内炎症及肝细胞气球样变得分累加得到 NAS 积分,0~2 分为单纯性脂肪肝,3~4 分为可能的 NASH,>5

表 1 不同分组病例临床特征及生化、病理指标比较

Table 1 Clinical characteristics of different groups

	Control	NAS 0~2	NAS 3~4	NAS≥ 5
Age (yr)	31.3± 11.6	37.4± 11.3	30.3± 11.6	33.6± 12.3
Gender(male/female)	17/13	2/0	15/4	30/9
BMI(kg/ m ²)	19.36± 3.1	25.59± 2.9	26.9± 3.6	28.7± 3.6
ALT(U/L)**	27.2± 10.3	65.9± 26.1	108.8± 36.7	160.6± 28.5
AST(U/L)**	29.6± 5.9	33.8± 16.5	50.1± 20.3	89.6± 25.2
AST/ALT	0.89± 0.26	0.53± 0.15	0.65± 0.18	0.64± 0.21
ALP(U/L)	93.3± 16.2	100.8± 18.6	115.4± 17.3	157.5± 13.7
GGT(U/L)	36.3± 17.6	150.3± 20.5	90.1± 16.7	87.5± 18.6
Cholinesterase	9025.8± 1231.2	8651.4± 1253.2	9239.0± 1478.2	9742.8± 1576.3
TC	4.75± 0.86	4.87± 0.94	4.69± 0.78	4.78± 1.13
TG**	1.83± 0.49	2.31± 0.67	2.01± 0.56	1.95± 0.36
HDL	0.91± 0.34	1.06± 0.22	0.95± 0.17	1.06± 0.25
LDL	2.88± 0.31	3.61± 0.67	3.35± 0.63	3.24± 0.59
Steatosis grade1/2/3**		2/0/0	4/11/4	0/7/32
Lobular inflammation 0/1/2/3**		0/2/0/0	1/18/0/0	0/24/14/1
Ballooning 0/1/2**		2/0/0	5/12/2	1/28/10
Fibrosis 0/1/2/3/4**		0/2/0/0/0	1/14/4/0/0	0/10/16/9/4
Periportal inflammation(mild/moderate/severe)		2/0/0	18/1/0	29/7/3

Note: ** Between Non-NASH and NASH groups, significant at P<0.01.

分为肯定的 NASH。规定不伴有小叶内炎症、气球样变和纤维化但肝脂肪变 > 33% 者为单纯性脂肪肝,脂肪变达不到此程度者仅称为肝细胞脂肪变。

肝纤维化分期(0~4):0:无纤维化;1 a:肝腺泡 3 区轻度窦周纤维化;1 b:肝腺泡 3 区中度窦周纤维化;1 c:仅有门脉周围纤维化;2:腺泡 3 区窦周纤维化合并门脉周围纤维化;3:桥接纤维化;4:高度可疑或确诊肝硬化,包括 NASH 合并肝硬化、脂肪性肝硬化以及隐源性肝硬化。

汇管区炎症:以镜下视野所见汇管区炎症细胞数量分级,少量为轻度,中等数量为中度,多数大量为重度。

1.3 统计方法

所有数据均用 SPSS18.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间均数比较采用单因素方差分析,多组两两比较采用 LSD 检验,两组比较运用 t 检验。各变量之间的关系用 Spearman 相关分析。ROC 曲线判断 IL-1RA 诊断 NASH/NAFLD 的能力,计算曲线下面积 AUROC,利用 Youden 指数确定最佳 cut-off 值(Youden 指数 = 敏感性 + 特异

性 -1)。P<0.05 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 不同分组病例的临床特征及生化指标、病理特征比较

通过对 NAS 0~2、NAS 3~4、NAS $\geq$ 5 及对照组各临床特征及生化、病理指标比较发现,以 NAS 评分等级及 Non-NASH、NASH 组比较,ALT、AST 及 TG 水平具有明显的差异,具有统计学意义(P<0.01)。病理特征比较发现,肝细胞脂肪变性、小叶内炎症、肝细胞气球样变及纤维化程度具有明显的差异,具有统计学意义(P<0.01)。见表 1。

2.2 血清 IL-1RA 水平与生化指标、病理特征的相关性

利用双夹心 ELISA 法检测血清中 IL-1RA 浓度,与 ALT 等生化指标及病理特征进行相关性分析。血清 IL-1RA 与 ALT、AST 及 GGT 具有相关性,差异具统计学意义(P<0.05);与肝细胞脂肪变性、气球样变、小叶内炎症、汇管区炎症及纤维化程度高度相关,差异具统计学意义(P<0.01)。见表 2。

表 2 血清 IL-1RA 水平与生化指标、病理特征的相关性

Table 2 Correlation between serum IL-1RA and biochemical indicator & pathology diagnosis

Index	Correlation index(rho)	P
ALT	0.343	0.007
AST	0.486	0.000
GGT	0.27	0.039
Steatosis	0.833	0.000
Ballooning	0.718	0.000
Lobular inflammation	0.807	0.000
Periportal inflammation	0.787	0.000
Fibrosis	0.803	0.000

2.3 血清 IL-1RA 在 NAS 不同分组中浓度的差异比较

依据 NAS 评分进行分组,患者血清中 IL-1RA 水平随 NAS 积分增大而增高,确定 NASH(NAS $\geq$ 5)患者血清 IL-1RA 明显高于其余各组,NAS 3~4 组与对照组血清 IL-1RA 有显著差异,P<0.01,具有统计学意义。与 NAS 评分相关系数 r = 0.915,极高度相关,P<0.01,具统计学意义。见图 1、2、3。

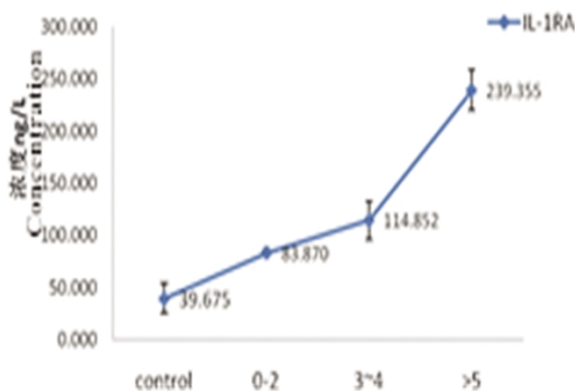


图 1 血清 IL-1RA 浓度趋势图

Fig.1 The tendency of serum IL-1RA

2.4 NAFLD 患者中 Non-NASH 与 NASH 患者血清 IL-1RA 水平比较

将 NAS 0~2 及 NAS 3~4 组合并为 Non-NASH 组,与确定 NASH 的 NAS $\geq$ 5 组血清 IL-1RA 浓度比较发现,NASH 组血清 IL-1RA 明显高于 Non-NASH 组,P<0.01,具有统计学意义。见表 3,图 4。

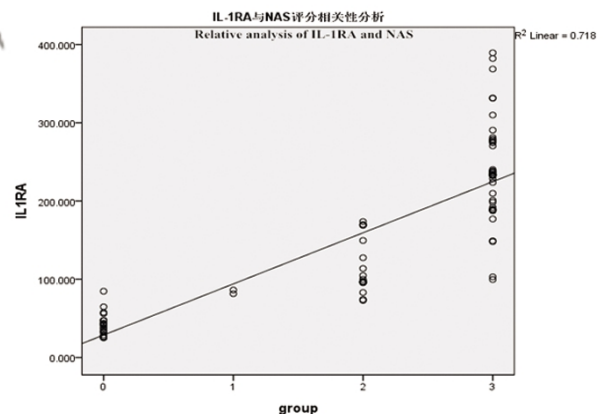


图 2 血清 IL-1RA 与 NAS 评分的相关性

Fig.2 Correlation between serum IL-1RA levels and NAS

Multiple Comparisons

		IL1RA LSD				
(I) group	(J) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
control	NAS0-2	-44.194815	35.463409	.216	-114.73011	26.34048
	NAS3-4	-75.177288*	14.491008	.000	-103.99932	-46.35526
	NAS5	-199.680097*	12.115355	.000	-223.77705	-175.58314
NAS0-2	control	44.194815	35.463409	.216	-26.34048	114.73011
	NAS3-4	-30.982474	35.974620	.392	-102.53455	40.56960
	NAS5	-155.485282*	35.085122	.000	-225.26818	-85.70239
NAS3-4	control	75.177288*	14.491008	.000	46.35526	103.99932
	NAS0-2	30.982474	35.974620	.392	-40.56960	102.53455
	NAS5	-124.502808*	13.538896	.000	-151.43113	-97.57449
NAS5	control	199.680097*	12.115355	.000	175.58314	223.77705
	NAS0-2	155.485282*	35.085122	.000	85.70239	225.26818
	NAS3-4	124.502808*	13.538896	.000	97.57449	151.43113

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

图3 NAS评分分组血清 IL-1RA 水平方差分析表

Fig.3 Variance analysis of serum IL-1RA in NAS groups

表3 Non-NASH 与 NASH 患者血清 IL-1RA 水平比较

Table 3 Comparison of serum IL-1RA level between Non-NASH and NASH

Groups	number	IL-1RA (ng/L)
Non-NASH	21	71.27
NASH	39	239.36
t		2.88
P		0.000

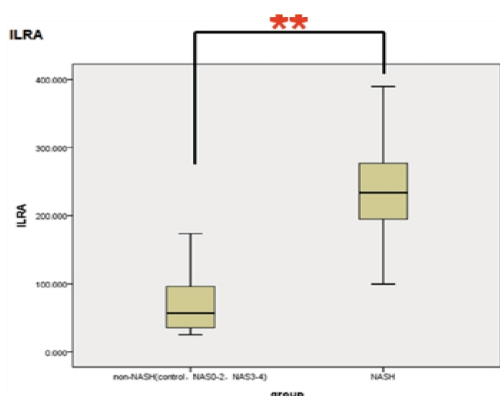


图4 Non-NASH 与 NASH 患者血清 IL-1RA 水平比较

Fig.4 Comparison of serum IL-1RA level between Non-NASH and NASH

** Non-NASH 与 NASH 相比, $P < 0.01$

** Between Non-NASH and NASH groups, significant at $P < 0.01$.

2.5 ROC 曲线确定血清 IL-1RA 诊断 NASH 敏感性、特异性

将对照组、NAS 0~2 及 NAS 3~4 组合并为 Non-NASH 组,与确定 NASH 的 NAS $\geq$ 5 组进行 ROC 曲线分析,曲线下面积 AUROC = 0.986, 利用 Youden 指数确定最佳敏感性为 89.7%, 特异性为 97.9%, 最佳 cut-off 值为 171.8 ng/L。见图 5。

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为 21 世纪全球最重要的公共健康问题之一, 亦是我国愈加严重的慢性肝病问题。NAFLD 的关键步骤 NASH 的发病机制较大家所接受的是以脂肪酸沉积及氧应激炎症因子作用的“二次打击学说”。非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 尤其是其关键阶段非酒精性脂肪性肝

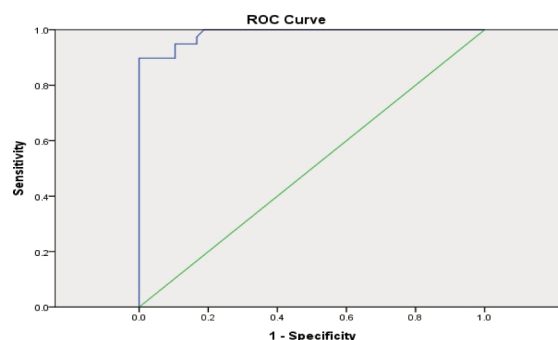


图5 血清 IL-1RA--ROC 曲线

Fig.5 ROC Curve of serum IL-1RA

炎 (NASH) 已成为全球最重要的公共健康问题之一。鉴于 NASH 检测“金标准”的肝穿刺活检的局限性, 简便可重复的血清学无创性检测成为近年来预测诊断 NASH 的研究热点。无创诊断是 NASH 诊治的必然发展方向, 但目前缺乏令人满意的无创诊断、预测 NASH 指标。

IL-1RA 是细胞因子中唯一的一种天然拮抗剂^[13], 是由单核巨噬细胞分泌的分子量为 22-25KD 的酸性糖蛋白^[14]。在结构上, IL-1RA 与 IL-1 有同源性, 能够竞争性地与 IL-1 受体结合且不激活靶细胞, 能够消除或减轻 IL-1 的生物活性从而影响机体的病理生理现象^[15], 能够在 NAFLD 病程进展中炎症发生发展中发挥抵抗抗炎的作用。

据 Meier 等^[16]的研究显示, 在肥胖患者血清中 IL-1RA 水平显著升高, 与瘦素抵抗可能有相关联系, 肥胖相关的 IL-1RA 的升高可能促成肥胖病人主要的瘦素抵抗, 同时这一结论与啮齿类动物 IL-1RA 介导的下丘脑瘦素抵抗相类似。Petrasek 等^[17]

的研究证明,在酒精性脂肪肝小鼠体内重组的 IL-1RA 能够抑制 IL-1 的活性,减轻肝脏炎症、脂肪化及损伤水平^[18-21],说明在肝脏炎症中 IL-1RA 起到了显著抗炎作用。

本研究发现,NAFLD 患者血清中 IL-1RA 水平与 ALT、AST 及 GGT 具有相关性;与肝细胞脂肪变性、气球样变、小叶内炎症、汇管区炎症及纤维化程度高度正相关,具统计学意义 ($P < 0.01$),说明血清中 IL-1RA 水平与 NAFLD 病理特征之间具有相关性,病理程度越重,血清 IL-1RA 水平越高。通过对 NAFLD 患者进行 NAS 评分后,经 NAS 分组为 NAS 0~2(单纯性脂肪肝组)、NAS 3~4(边缘 NASH 组)、NAS ≥ 5 (NASH 组),检测各组血清中 IL-1RA 发现,随着 NAS 评分的增高,血清 IL-1RA 浓度也随之增高,NASH 患者血清中 IL-1RA 远远高于正常对照组;边缘 NASH 组患者与正常健康人群、确切 NASH 患者血清 IL-1RA 差异显著,具有统计学意义 ($P < 0.01$);经 Spearman 相关分析发现,血清 IL-1RA 水平与 NAS 评分独立正相关($r=0.915, P < 0.01$),表明血清 IL-1RA 水平与 NAFLD 病程进展及病变严重程度有关,提示 IL-1RA 可作为 NAFLD 进展程度的指标。同时通过对病例是否为 NASH 的分组研究,发现 NASH 组血清 IL-1RA 明显高于 Non-NASH 组,差异具有显著性($P < 0.01$),表明血清 IL-1RA 水平能够成为鉴别 NAFLD 病程是否发展为 NASH 的指标。通过对血清 IL-1RA 水平进行 ROC 曲线分析,曲线下面积 AUROC 为 0.986,最佳敏感性、特异性分别为 89.7% 及 97.9%,cut-off 为 172.8 ng/L,结果表明,血清 IL-1RA 水平能够特异性准确诊断 NASH,成为预测 NASH 的指标。

综上所述,血清学指标检测具有简便易行且可反复动态检测的优点,能够对 NAFLD 发展进程进行动态观察,直观反映临床治疗效果。血清 IL-1RA 水平与 NAFLD 及 NASH 病程进展及程度密切相关,可作为鉴定 NASH 的生物标志物,对于 NAFLD 的临床诊治、评价药物疗效乃至预防具有重要的意义。

参考文献(References)

- [1] Lonardo A, Sookoian S, Chonchol M, Loria P, Targher G. Cardiovascular and Systemic Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease -Atherosclerosis As a Major Player in the Natural Course of NAFLD [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(29): 5177-5192
- [2] Musso G, Anty R, Petta S. Antioxidant Therapy and Drugs Interfering with Lipid Metabolism: Could They Be Effective in NAFLD Patients? [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(29): 5297-5313
- [3] Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? [J]. *J Obes*, 2012:483135
- [4] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845
- [5] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2006, 43(2):99-112
- [6] Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75:733-739
- [7] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(6): 1413-1419
- [8] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines [J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9:299-314
- [9] Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(3): 320-327
- [10] Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2008; 28(4): 396-406
- [11] Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver function tests? An old question revisited [J]. *J Hepatol*, 2001, 35(2):290-294
- [12] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(3):164-166
Chinese Medical Association Hepatology fatty liver and alcoholic liver disease. Alcoholic liver disease treatment guidelines[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2006;14(3): 164-166
- [13] 刘书院, 钟小理, 杨正林, 等. IL-1Ra/IL-1 β 及 IL-10/IL-6 比值在冠心病的作用及其意义[J]. *新医学*, 2012, 43(6):379-381
Liu Shu-yuan, Zhong Xiao-li, Yang Zheng-lin, et al. The role and significance of IL-1Ra/IL-1 β and IL-10/IL-6 ratio in coronary heart disease [J]. *New Medicine*, 2012, 43(6):379-381
- [14] Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism [J]. *Blood*, 1991, 77(8):1627-1652
- [15] 庞旭, 惠延年, 王雨生, 等. IL-1ra 及地塞米松对 IL-1 β 诱导的人 RPE 增生的抑制[J]. *国际眼科杂志*, 2007, 7(1):55-56
Pang Xu, Hui Yan-nian, Wang Yu-sheng, et al. The inhibition of IL-1ra and dexamethasone on IL-1 β -induced proliferation of human RPE [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2007, 7(1): 55-56
- [16] Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, et al. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1184-1188
- [17] Petrasko J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10):3476-3489
- [18] 尹娟, 韩继武. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制及治疗进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(23):4555-4559
Yin Juan, Han Ji-wu. Pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012, 12(23): 4555-4559
- [19] 张秀梅, 胡长军, 崔兆辉, 等. 2 型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(7): 1389-1391
Zhang Xiu-mei, Hu Chang-jun, Cui Zhao-hui, et al. Advances in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(7): 1389-1391
- [20] 李小翠, 孙丹莉, 张予蜀, 等. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏 PPAR- γ 的表达 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(14): 2620-2623
Li Xiao-cui, Sun Dan-li, Zhang Yu-shu, et al. Expression of PPAR- γ in rat liver non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(14): 2620-2623
- [21] 郭晓东, 杨美, 皋月娟, 等. 实时定量 PCR 检测 miRNA-29a 在肝癌中的变化 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(8):1484-1485,1589
Guo Xiao-dong, Yang Mei, Gao Yue-juan, et al. The changes of real-time quantitative PCR miRNA-29a in hepatocellular carcinoma [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(8):1484-1485,1589