

胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病研究进展

窦爱霞, 陆伦根

窦爱霞, 陆伦根, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科, 上海市消化疾病研究所 上海市 200001

通讯作者: 陆伦根, 200001, 上海市, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科上海市消化疾病研究所.

lunghenlu1965@yahoo.com

电话: 021-63364118 传真: 021-63112874

收稿日期: 2006-02-27 接受日期: 2006-03-15

摘要

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是现在临床上最为常见的肝病之一, 其病因及发病机制均相当复杂, 至今尚未完全阐明. 目前认为, 胰岛素抵抗(IR)不仅是NAFLD的触发因素, 而且还可能间接促进单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎(NASH)乃至肝纤维化转变的过程. 至于IR是否直接参与NASH的发生、发展尚存在争议. 此外, NAFLD本身也可能诱发及加重IR, 比如肝细胞内蓄积的脂肪、TNF- α 、瘦素抵抗等都参与这一过程. 随着二者关系及相关因素的发展, NAFLD在诊疗方面也取得了较大的进展. 近年来, 有关这方面的研究很多, 本文对此作阐述.

关键词: 胰岛素抵抗; 非酒精性脂肪性肝病; TNF- α ; 脂联素; 瘦素

窦爱霞, 陆伦根. 胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(12):1197-1202
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1197.asp>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的概念是1980年代由Schaffner首次提出的, 是指一种肝组织病理学改变与酒精性肝病相类似, 但无过量饮酒史的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(NASH)和NASH相关性肝硬化3种病理类型^[1]. 根据病因可将NAFLD分为原发性和继发性2种, 前者主要是由胰岛素抵抗(IR)和遗传易感性引起, 而后者则主要是由于某些特殊原因引起的. 本文所讨论的特指原发性NAFLD. 近年来, 随着该病发病率的不断增高, 尤其是1998年Day *et al*^[2]报道, 15%-50% NASH患者可发生不同程度纤维化和肝硬化以来, NAFLD受到了广

泛关注, 相关的病因、发病机制及治疗等方面的研究随之展开, 现重点就IR和NAFLD关系及临床诊疗方面的进展作一综述.

1 IR与NAFLD的关系

1.1 IR和NAFLD 大量流行病学资料显示, NAFLD与肥胖、2型糖尿病(T2DM)、血脂异常以及高血压等代谢综合征相关疾病密切相关, 由于IR是代谢综合征的“共同土壤”^[3], 故而推测IR可能也是NAFLD的发病基础. 这是目前为广大学者普遍接受的观点, 但却较少有资料直接证实这一点, 可能与缺乏大规模的前瞻性研究有关, 大部分资料都从一定程度上提供了相应的证据. Marchesini *et al*^[4]研究发现, NAFLD(包括NASH)与IR和高胰岛素血症有较强的相关性. 并有研究显示, 大约98%的NAFLD患者存在IR^[5]; 国内的许多临床研究也发现, 与正常对照组相比, NAFLD组的稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显增加. 还有学者研究了IR相关的遗传代谢性疾病(如Bardet-Biedl综合征、Alstrom综合征、多囊卵巢综合征、脂质萎缩综合征等), 发现NAFLD在患有这些疾病的人群中的发病率明显增高; 近来, Adams *et al*^[6]还研究发现存在严重代谢紊乱(如糖耐量下降、血脂异常等)的下丘脑功能障碍患者, 患NAFLD的比例也很高, 提示IR在NAFLD发病中的作用. 此外, IR在NAFLD发病中的作用也为临床上对该病进行治疗的研究所支持^[7-8].

1.2 NAFLD和IR 尽管IR可能作为原发病因参与NAFLD的发生、发展, 越来越多的研究也表明NAFLD状态本身也可能诱发和加剧IR. 甚至Marchesini *et al*^[4]曾提出IR或许是NAFLD的一个早期表现或是其原发病理改变.

1.2.1 肝脏脂肪蓄积致IR 曾有学者利用¹³C核磁共振光谱学及2-[1, 2-³H]脱氧葡萄糖摄取方法(用于肌肉糖原合成率及葡萄糖氧化率的测定)来研究小鼠FFA诱导IR的机制, 表明血浆FFA浓度的升高与肌肉胰岛素反应性降低明显相关^[9]. 后来, Kim *et al*^[10]通过控制小鼠局部脂蛋白脂酶

■背景资料

NAFLD是目前临床上的常见病和多发病, 严重威胁着人类的健康. 然而其病因和发病机制尚未完全阐明, 这给临床诊疗带来了较大的困难. 研究发现其常与代谢综合征相关疾病并存, 因而IR也被认为是他的发病基础.

■研究前沿

研究的热点仍然是针对NAFLD的病因和发病机制,尤其是在IR和NAFLD之间“鸡与蛋”的关系研究方面;此外,NAFLD的临床诊疗则一直是研究重点。

(LPL)过度表达的方法,使大量FFA积聚于肝脏和肌肉,结果显示这两个部位均存在明显IR。其机制可能为:脂肪酸代谢产物的蓄积能够激活包括蛋白激酶C- θ (PKC- θ)、c-Jun氨基端激酶(JNK-1)和抑制体 κ B激酶 β (IKK β)等在内的丝氨酸激酶级联反应,从而使胰岛素受体底物(肌肉为IRS-1,肝脏为IRS-2)的丝氨酸磷酸化,导致磷脂酰肌醇-3激酶(PI-3K)不能活化,进而阻断了胰岛素信号的传导^[10-12]。此外,软脂酸还能抑制胰岛素受体 β 亚单位酪氨酸的磷酸化,并且随着作用时间的延长抑制作用更明显,从而阻断胰岛素在细胞内的信号传导;脂肪酸氧化的增加还可使糖原合成酶亚单位分离,失去活性,抑制糖原生成;而且还竞争性地抑制外周葡萄糖的利用。

1.2.2 相关激素和细胞因子等与IR NAFLD患者体内相关激素及细胞因子的紊乱也可能加剧了IR程度。目前研究较多的有TNF- α 、脂联素、瘦素等。(1)TNF- α :与正常对照相比,NAFLD患者血清中TNF- α 及其受体明显增多。有研究显示:肝脏内增多FFA,尤其是N-6多不饱和脂肪酸可通过氧化机制激活Kupffer细胞的核因子- κ B(NF- κ B),从而致Kupffer细胞生成TNF- α 增多。大量研究表明,TNF- α 的过度表达会诱导和加重IR,其机制可能为:①TNF- α 作用于肝细胞及脂肪细胞等的P55 TNF- α 受体上,可以激活细胞膜上的结合蛋白神经鞘磷脂酶,将神经鞘磷脂水解为酰基桥氨醇和胆碱,研究表明二者均是TNF- α 影响胰岛素受体活性的重要物质。酰基鞘氨醇具有第二信使的作用,可激活多种蛋白激酶。一方面,他可以激活丝/苏氨酸激酶,使胰岛素受体底物的丝/苏氨酸磷酸化,从而阻断胰岛素信号传导^[13];另一方面,其还可激活磷酸蛋白磷脂酶(PP-2A),从而导致丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)激酶(MEK)去磷酸化,使之失活,导致MAPK磷酸化活性下降,受体后IR随之发生^[14]。②TNF- α 还可通过增加脂肪动员促使FFA升高以及通过瘦素的表达等来影响胰岛素的敏感性。Li *et al*^[15]给NASH模型ob/ob小鼠注射抗TNF- α 抗体,结果显示其明显地增加了肝脏胰岛素的敏感性并减轻了NASH的程度,提示TNF- α 在IR及NASH发生、发展中的促进作用。(2)脂联素:脂联素是一类 M_r 30 000的脂肪细胞补体相关蛋白,肝脏和肌肉均存在其受体。目前认为其具有抗肝脏脂肪蓄积及抗炎作用^[16-17]。然而在NAFLD患者,脂联素水平显著降低。研究表明,

IR、TNF- α 、糖皮质激素、 β 肾上腺素等可抑制其表达;且低脂联素血症也会加剧IR的程度,形成不良循环^[18]。Matsubara *et al*^[19]以486例非糖尿病日本妇女为观察对象进行横断面研究,并在将HOMA-IR分层后分析与脂联素的关系,在去除了其他影响因素后,脂联素与HOMA-IR呈负相关($r = -0.37, P < 0.001$),从而推断在非糖尿病患者中低脂联素血症与IR的发生有关。此外,将重组脂联素用在动物模型中可显著增加胰岛素的敏感性,改善糖耐量的异常,进一步表明低脂联素血症在促使IR发生、发展中的作用。(3)瘦素:瘦素主要由脂肪细胞产生,HSC等也可参与其生成,其主要作用是增加机体耗能、降低体脂及控制体质量。在NAFLD患者中,很大一部分存在瘦素抵抗和高瘦素血症,其发生机制尚不十分清楚。目前认为二者也参与IR的发生、发展。关于这一点,“脂肪-胰岛素轴反馈调节”假说^[20-21]可作出解释。有研究显示在正常情况下,脂肪堆积可引起瘦素分泌增加,瘦素通过其受体作用于胰岛 β 细胞引起其超极化,从而抑制胰岛素分泌以减少脂肪合成及储存。而在病理状态下,瘦素发生抵抗时,其抑制胰岛素分泌的作用减弱,正常反馈轴被破坏,从而引起高胰岛素血症和IR的发生。

2 IR致NAFLD的机制

2.1 IR在肝细胞脂肪堆积中的作用 众所周知,胰岛素是体内调节物质代谢的最重要激素之一,当其发生抵抗时,将引起肝脏、外周脂肪组织及肌肉组织等对其生物反应活性下降,出现代偿性高胰岛素血症及多元代谢紊乱。其中脂代谢紊乱和高胰岛素血症在NAFLD发病中最为关键。具体表现为胰岛素发生抵抗时,其对激素敏感性脂肪酶的抑制作用减弱,脂肪组织大量动员,血清中游离脂肪酸(FFA)浓度迅速升高,导致肝脏摄取的FFA随之增加。在正常情况下,比如餐后,机会通过升高血清中胰岛素水平来应对肝中FFA的大量摄入,将大部分FFA用于三酰甘油(TG)的合成并以极低密度脂蛋白(VLDL)的形式运至外周脂肪组织贮藏,另一小部分则被线粒体摄入进行 β 氧化而合成酮体以供特定组织利用。然而在IR状态下,伴随着FFA的大量涌入,早期代偿性高胰岛素血症尚能促使其大量转变成TG,但由于载脂蛋白B(ApoB)合成相对减少以及肝细胞的损伤导致大量TG无法运出而在肝细胞中贮积;随着IR的发展,高胰岛素血症不足以实现其

代偿作用时, 增多的FFA则主要被摄入线粒体及过氧化物酶体中参加 β 氧化, 这必将导致他们 β 氧化的超载, 如此, 多余的FFA便在肝脏中蓄积, 进一步加重肝细胞的脂肪变^[22]. 这也就是目前“二次打击”学说^[2]的初次打击.

2.2 IR在NASH发生、发展中的作用 有关IR直接参与NASH发生、发展的观点尚存在争议. 有研究显示, 与单纯性脂肪肝患者相比, NASH患者的HOMA-IR程度明显增加($OR = 1.7$, $CI = 1.3-2.3$, $P = 0.001$)^[23]. 而且Bugianesi *et al*^[24]研究认为IR不仅是肝脏脂肪变性的触发因素, 而且也是NASH发生的危险因子, 即表明IR不仅参与初次打击, 亦直接参与二次打击. 不管怎样, 他间接参与了NASH的发生、发展是肯定的, 在初次打击过程中, 由于 β 氧化速度代偿性增加, 以及部分FFA进入微粒体进行 ω 氧化, 导致了大量活性氧(ROS)的产生, 而后者不仅能与膜磷脂不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应直接损伤线粒体膜, 而且其产物可直接损伤线粒体DNA从而抑制其正常的电子传递通路, 进一步促进了ROS的产生, 从而形成了氧应激损伤的恶性循环, 促进了NASH的发生、发展^[2]. 另外, IR还可能通过相关的激素及细胞因子间接地导致NASH的发生、发展. 曾有研究显示约15%-20% NASH患者最终可能会发展为肝硬化, 目前认为IR也参与了此过程. IR及其相关的ROS、脂质过氧化产物、细胞因子、瘦素等可通过激活Kuppfer细胞、肝星状细胞(HSC)及肝窦内皮细胞释放转化生长因子- β_1 (TGF β_1)增多及直接刺激HSC产生细胞外基质(ECM)增多, 促进肝纤维化的形成. 另外, 葡萄糖和胰岛素也可直接刺激HSC合成并分泌结缔组织生长因子, 参与肝纤维化的发生^[25].

3 NAFLD的临床进展

3.1 诊断

3.1.1 何时应当考虑到NAFLD的存在 单从肝病的角度来看, 大部分NAFLD患者(45%-100%)没有临床症状^[26-27], 即使有症状者也多为乏力、不适、肝区隐痛等非特异性症状; 体征也是如此, 如常见的肥胖和肝大对NAFLD的诊断也并无特异性. 这就要求临床医师能够适时地考虑到NAFLD存在的可能性. 一般而言, 对那些ALT持续升高的患者, 在排除病毒感染、饮酒、药物等已知因素后, 应首先考虑到NAFLD存在的可能性; 此外, 对于那些伴有NAFLD危险因素(肥

胖、T2DM、高血压、血脂异常等)的患者, 更应考虑到NAFLD的可能, 毕竟他是多元代谢紊乱患者肝功能异常最常见的原因^[28].

3.1.2 诊断NAFLD的检查方法 要确诊疑似NAFLD患者, 按其定义至少需要满足3个条件^[28].

(1)需确诊脂肪肝的存在, 临床常用影像学方法和(或)肝组织活检来完成这一步. 对肝脏来说, US、CT和MRI是最常用的影像学检查技术. 与CT相比, US诊断脂肪肝(尤其是对弥漫性肝脂肪变)的敏感性较高^[29]; 但对局限性肝脂肪变或其他局灶性病变, CT和MRI往往更占优势. 此外, 他们还可检测出是否存在胆管疾病等以利于鉴别诊断. 然而这3种检测手段均不能作出NASH的诊断, 即不能对单纯性脂肪肝与NASH作出区分^[30]; 同时他们也不能提供有关纤维化程度的相应信息. 而肝组织活检可以做到这些, 而且是目前诊断NAFLD的金标准. 但由于他本身存在创伤性及一定的危险性, 而且现在临床也缺乏对NASH的有效治疗方法, 故其临床应用率较低^[31]. 有关“有无必要进行肝活检”、“什么患者需要肝活检”、“何时适合肝活检”等问题仍存在争议. 不过, 对其在评价预后及指导治疗等方面的作用倒无争议. 最近Sorbi *et al*^[32]研究了肝活检在临床中的作用, 他们对36例ALT持续升高但无明确病因可寻的患者进行肝活检, 并于活检前给出预诊断及处理方案, 实施活检后约14%患者的诊断与预诊断不符. 由此可见, 医师需对获取的信息进行综合评判并权衡肝活检的利弊, 从而为患者提供科学而明智的指导. (2)确定“非酒精性”的性质. 目前对于诊断NAFLD的最高酒精摄入量的标准仍存在争议, 一般认为酒精摄入水平 <20 g/d(女性)和 <30 g/d(男性)不会形成脂肪肝^[33], 这与国内由中华医学会肝病学会于2006-02修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》实行的标准稍有出入. 此外, 每位患者实际酒精摄入量的评定也比想象中困难. 首先, 患者自诉的饮酒量往往不够准确, 有时询问家属可能更有益^[31]; 其次, 随机测定血中酒精含量的方法曾被倡导, 但实际操作过程中也存在很多问题; 再次, 几个反映饮酒量的生化指标也被检测, 诸如AST水平、AST/ALT、线粒体AST等, 但他们均缺乏特异性及敏感性, 且诊断价值也不高. (3)需排除一些已知病因的常见肝病, 如酒精性脂肪肝、药物性肝炎、病毒性肝炎及自身免疫性肝炎等, 这些可根据需要做相应的检查^[34].

■创新盘点

本文较全面地阐述了IR致NAFLD及NAFLD致IR发生、发展的机制, 而在临床诊疗方面则重点就诊断思路和治疗策略作了阐述, 并就相关方面提出了一些见解.

■同行评价

选题具有先进性,文字流畅,层次分明,可读性强.

3.2 预后 单就疾病本身而言, NAFLD的预后与其病理类型及纤维化的程度有关. 在未出现肝硬化的临床特征(如门脉高压性腹水)或肝衰竭的特征(如黄疸、高胆红素血症、低白蛋白血症及凝血酶原时间延长等)时, 肝活检是唯一能够评估预后的方法. 另外, 疾病的预后还应考虑到患者机体所处的状态, 如伴发代谢综合征的相关疾病或者有饮酒史、肝毒性药物服用史等, 这些都将影响NAFLD的预后. 而要全面综合地评价疾病预后的情况, 还应考虑到其并发症的预后, 即需考虑到NAFLD相关的心血管疾病、胆结石疾病及一些癌症的发病率和死亡率^[28].

3.3 治疗 由于NAFLD的病因和发病机制尚未完全阐明, 故临床上仍缺乏行之有效的治疗方法. 目前的治疗策略主要包括: (1)防治原发病或相关危险因素; (2)NASH的治疗.

3.3.1 相关危险因素的防治 如前所述, T2DM、高血压均是NAFLD的危险因素, 皆与其发生、发展密切相关, 因而对他们进行有效地防治可减缓NAFLD的发展并可延长患者的寿命. 庆幸的是, 目前临床上均有相应的治疗方法能够对他们进行有效的防治.

NAFLD最常见的危险因素是肥胖, 因而减肥的意义更为深远. (1)节食和运动减肥. 已知食物中的碳水化合物可转变成脂肪, 尤其是其中的果糖可优先转变为三酰甘油, 并被认为是与肥胖的现代流行有关^[35]. 几项研究显示限制饮食中糖分摄入能够明显改善超质量患者的脂质状况^[36-37], 而且限制饱和脂肪酸的摄入还有助于降低冠心病及糖尿病等的发病率. 完备的减肥计划的另一重要组分为运动, 研究显示中高强度(30 min, 3-5 次/wk)的锻炼能有效地降低肥胖并发症及NAFLD危险因素的发病率^[38-40]. (2)药物和手术减肥. 尽管均有报道显示他们能有效地降低血清ALT水平并能减轻肝脂肪变^[41-42], 但是体质量下降的最适速度及程度均未确定^[43], 若体质量下降过快将可能引发NASH的恶化甚至肝衰竭的发生^[44]. 而且有报道称若体质量下降超过1.5 kg/wk, 胆囊结石的发病率将呈指数上升^[45]. 所以选择药物或手术减肥应严格遵循其适应征.

3.3.2 NASH的治疗

3.3.2.1 胰岛素增敏剂 (1)噻唑烷二酮类药物(TZDs)是一类新型的胰岛素增敏剂, 他们主要通过激活PPAR γ 调控脂代谢某些通路相关基因的转录来增加胰岛素敏感性、抑制脂质过氧化及TNF- α 的活性, 从而起到改善NAFLD的作用.

曲格列酮是较早应用的TZDs, 研究显示其能显著降低血清ALT水平, 使肝脏炎症积分下降, 并可预防内脏性肥胖的发生^[46]; 然而他可造成明显的肝功能损害(包括引起肝衰竭甚至死亡), 因此目前此药已停用. 新型罗格列酮因其还具有促脂肪细胞分泌脂联素的作用, 故其较适合应用于IR所致的NAFLD的治疗. 研究发现他能改善NASH患者的肝功能及病理学指标, 并可直接下调炎症和纤维化的形成; 但其有较易引起体质量增加等副作用, 且疗效仅限于用药期间^[47], 故此药的应用仍在探索之中. 最近也有几项吡格列酮治疗NASH的临床研究, 其中一项研究中, 18例NASH患者口服吡格列酮48 wk, 结果显示血清ALT水平和HOMA-IR显著下降, 而且肝脂肪变和肝组织损伤也明显改善. 但研究同时也发现他们能使BMI升高、致外周脂肪重新分布以及造成肝细胞损伤等; 4 wk后开始的随访还发现ALT缓慢升高, HOMA-IR迅速反弹^[7]. 因此, 吡格列酮在NASH治疗中的有效性和安全性仍需进一步的临床对照研究. (2)二甲双胍为另一类改善胰岛素敏感性的药物, 一项研究显示, 患者用药4 mo后血清转氨酶水平明显降低、肝脏体积明显减小伴体质量下降^[8], 但部分患者可出现乳酸蓄积等副作用, 故在应用时需注意.

3.3.2.2 肝保护性药物 (1)熊去氧胆酸(UCDA): 他是一种亲水性胆酸, 主要用于胆汁淤积性肝病的治疗, 其作用机制是通过增加其在总胆酸中的比例, 从而降低疏水性胆酸的肝毒性作用^[48]. 有研究显示, 他不但能使血清ALT水平下降而且能改善肝脂肪变^[49]. 但最近一项对100例NASH患者进行的双盲、随机化、安慰剂对照的试验发现, 试验组与对照组在肝脏生化及组织学指标改善方面并无显著差异^[50]. 不过最近有学者提出, 该试验的方法学问题可能掩盖了UCDA的真正疗效. (2)维生素E: 是一种抗氧化剂, 最初发现他能够显著降低NASH患者血清转氨酶水平^[51]. 近来的一项小型II期临床试验也证实了这一点, 而且同步肝活检还显示肝脂肪变也明显改善^[52]. 然而Harrison *et al*^[53]对45例NASH患者进行的双盲、随机化、安慰剂对照的试验发现, 服用维生素E及维生素C半年后, 肝纤维化评分与治疗前相比明显降低, 但与对照组并无显著差异; 而且试验组肝脏坏死性炎症活动度及血清ALT水平均无改善. (3)甜菜碱: 是S-腺苷蛋氨酸的前体, 因后者能够影响几种基因的表达而被认为具有肝保护作用^[52]. 几项研究显示他能

明显改善NASH患者的肝酶水平及组织学状况^[54], 然而这些结果仍需大规模临床研究的证实。

总之, 关于IR和NAFLD的关系尽管近来有不少研究报道, 但有关“IR促进NAFLD发生、发展的直接证据”、“IR是否直接参与NASH的发生、发展”、“由单纯性脂肪肝向NASH乃至纤维化进展的影响因素”以及“各细胞因子在疾病过程中的相互作用”等问题均尚待进一步解决。相信在不久的将来, 随着大规模前瞻性研究的实施以及基础与临床研究的发展, 可为阐明这些难题提供新的突破口; 而这同时也将会极大地推动临床诊疗方面相关问题的解决。

4 参考文献

- 1 Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16
- 2 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845
- 3 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192
- 4 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455
- 5 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41
- 6 Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004; 39: 909-914
- 7 Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196
- 8 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894
- 9 Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999; 48: 1270-1274
- 10 Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, Lutz EP, Kako Y, Velez-Carrasco W, Goldberg IJ, Breslow JL, Shulman GI. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7522-7527
- 11 Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336
- 12 Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, Yuan M, Li ZW, Karin M, Perret P, Shoelson SE, Shulman GI. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001; 108: 437-446
- 13 Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1996; 271: 13018-13022
- 14 Begum N, Ragolia L, Srinivasan M. Effect of tumor necrosis factor-alpha on insulin-stimulated mitogen-activated protein kinase cascade in cultured rat skeletal muscle cells. *Eur J Biochem* 1996; 238: 214-220
- 15 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350
- 16 Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010
- 17 Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732
- 18 Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-474
- 19 Matsubara M, Katayose S, Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 343-350
- 20 Fehmann HC, Berghofer P, Brandhorst D, Brandhorst H, Hering B, Bretzel RG, Goke B. Leptin inhibition of insulin secretion from isolated human islets. *Acta Diabetol* 1997; 34: 249-252
- 21 Fehmann HC, Peiser C, Bode HP, Stamm M, Staats P, Hedetoft C, Lang RE, Goke B. Leptin: a potent inhibitor of insulin secretion. *Peptides* 1997; 18: 1267-1273
- 22 Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-723
- 23 Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54
- 24 Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179-187
- 25 Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 738-744
- 26 Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26
- 27 Youssef W, McCullough AJ. Diabetes mellitus,

- obesity, and hepatic steatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 17-30
- 28 Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: S2-S12
- 29 Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D, Pillegand B. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* 1998; 28: 785-794
- 30 Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750
- 31 Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725
- 32 Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Thorneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3206-3210
- 33 Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 171-180
- 34 Clouston AD, Powell EE. Interaction of non-alcoholic fatty liver disease with other liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 767-781
- 35 Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 537-543
- 36 Archer WR, Lamarche B, Deriaz O, Landry N, Corneau L, Despres JP, Bergeron J, Couture P, Bergeron N. Variations in body composition and plasma lipids in response to a high-carbohydrate diet. *Obes Res* 2003; 11: 978-986
- 37 Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *J Pediatr* 2003; 142: 253-258
- 38 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
- 39 Kriska A. Can a physically active lifestyle prevent type 2 diabetes? *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31: 132-137
- 40 Rollins G. Moderate exercise reduces the risk of heart disease and death in men with type 2 diabetes. *Rep Med Guidel Outcomes Res* 2003; 14: 10, 12
- 41 Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 189-192
- 42 Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C, Thiry A, Lefebvre PJ. Parallel reversibility of biological markers of the metabolic syndrome and liver steatosis after gastropasty-induced weight loss in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4293
- 43 Alba LM, Lindor K. Review article: Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 977-986
- 44 Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefebvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-226
- 45 Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995; 98: 115-117
- 46 Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-525
- 47 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017
- 48 Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 37-44
- 49 Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467
- 50 Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778
- 51 Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738
- 52 Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, Capuano G, Migliaro F. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 48-55
- 53 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-2490
- 54 Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-2717

电编 张敏 编辑 张海宁