

# 非酒精性脂肪肝患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性

林克荣, 杨慧莹, 张志坚, 王雯, 乐乔良, 朱金照, 李达周, 刘建强, 柳刚

林克荣, 张志坚, 王雯, 乐乔良, 朱金照, 李达周, 刘建强, 柳刚, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化内科 福建省福州市 350025  
杨慧莹, 中国人民解放军第180医院消化内科 福建省泉州市 362000  
林克荣, 1999年第二军医大学硕士研究生, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床及消化内镜的研究。  
通讯作者: 杨慧莹, 362000, 福建省泉州市花园路180号, 中国人民解放军第180医院消化内科. doctoryhy@sina.com  
电话: 0595-22292209  
收稿日期: 2007-05-25 修回日期: 2007-08-17

## Pilot study correlating tumor necrosis factor- $\alpha$ , adiponectin and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver

Ke-Rong Lin, Hui-Ying Yang, Zhi-Jian Zhang, Wen Wang, Qiao-Liang Le, Jin-Zhao Zhu, Da-Zhou Li, Jian-Qiang Liu, Gang Liu

Ke-Rong Lin, Zhi-Jian Zhang, Wen Wang, Qiao-Liang Le, Jin-Zhao Zhu, Da-Zhou Li, Jian-Qiang Liu, Gang Liu, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Area Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China  
Hui-Ying Yang, Department of Gastroenterology, 180 Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Dr. Hui-Ying Yang, Department of Gastroenterology, 180 Hospital of Chinese PLA, 180 Huayuan Road, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. doctoryhy@sina.com

Received: 2007-05-25 Revised: 2007-08-17

## Abstract

**AIM:** To measure serum tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and adiponectin (APN) levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to explore the relationship between this and insulin resistance.

**METHODS:** Forty-two normal controls (NCs) and 120 patients with NAFLD were recruited. According to fasting plasma glucose (FPG), patients were divided into a group with NAFLD and type 2 diabetes (DFL;  $n = 32$ ) and a simple NAFLD group (FL;  $n = 88$ ). All patients with

NAFLD were divided into mild ( $n = 59$ ), moderate ( $n = 37$ ) and severe ( $n = 24$ ) categories, according to the results of B type ultrasound. Body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), FPG, fasting insulin level in serum (FINS), serum APN and TNF- $\alpha$  were measured. Homeostasis model assessment (HOMA), insulin sensitive index (ISI) and insulin secretion (HOMA-IS) were applied to the status of insulin resistance (IR). Correlation analysis among these factors was analyzed.

**RESULTS:** Compared with the NC group, FINS and HOMA-IR levels in the DFL and FL groups were significantly increased, and ISI was significantly decreased (all  $P < 0.01$ ). Compared with the FL group, FINS and HOMA-IR levels in the DFL group were significantly increased, and ISI and HOMA-IS were significantly decreased (all  $P < 0.01$ ). The difference in HOMA-IR level was not significantly different between the mild and moderate NAFLD groups ( $P > 0.05$ ), which were both lower than the severe group (all  $P < 0.01$ ). TNF- $\alpha$  level in the DFL and FL groups was significantly higher, while serum APN was significantly lower than that in the NC group ( $P < 0.01$ ). Correlation analysis showed that APN was significantly negatively correlated with HOMA-IR and TNF- $\alpha$ , and positively correlated with ISI. TNF- $\alpha$  was significantly negatively correlated with APN and ISI, and positively correlated with FPG, FINS and IR. Multiple stepwise regression analysis showed that BMI, FPG, FINS and TNF- $\alpha$  were the main risk factors for IR. ISI and APN were the main risk factors for TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  was the main risk factor for APN.

**CONCLUSION:** Insulin resistance is uniformly present in subjects with NAFLD and is more obvious in patients with type 2 diabetes. There is a significant negative correlation between APN and TNF- $\alpha$ , and both have close correlations with IR. APN has a protective role, while TNF- $\alpha$  causes impairment, and both have important roles in the pathogenesis and progression of NAFLD.

## ■背景资料

近年来,随着人民生活水平提高和饮食结构的改变,NAFLD的发病率呈逐年上升趋势.在美国,脂肪肝已成为慢性肝脏疾病的主要原因,在普通人群患病率大约10%-40%(平均20%).我国及亚太地区也明显升高,报道结果不一,在7%-40%左右,日趋超过病毒性肝炎和酒精性肝病. NAFLD的自然发展结局一般为良性,但也会导致肝硬化等严重后果,应该引起广大医务工作者对该病的重视并深入研究.

## ■相关报道

Maeda *et al*就TNF- $\alpha$ , APN的相互作用机制从分子生物学角度做了详细的阐释;杨辉 *et al*通过检测脂肪组织的APN基因表达论证了在NAFLD的发病过程中APN与IR的密切关系;而Hui *et al*颠覆了以往认为的TNF- $\alpha$ , APN等细胞因子与IR密切相关的理论,得出“在NASH的发生、发展过程中,低脂联素血症是不依赖于IR的独立特征”的结论。

**Key Words:** Non-alcoholic fatty liver; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Adiponectin; Insulin resistance

Lin KR, Yang HY, Zhang ZJ, Wang W, Le QL, Zhu JZ, Li DZ, Liu JQ, Liu G. Pilot study correlating tumor necrosis factor- $\alpha$ , adiponectin and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(24): 2613-2618

## 摘要

**目的:** 探讨非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、脂联素水平与胰岛素抵抗等指标的相互关系。

**方法:** 120例NAFLD患者根据空腹血糖水平分为合并2型糖尿病(T2DM)者32例(DFL组), 不伴T2DM者88例(FL组), 所有NAFLD患者根据B超结果分为轻度、中度、重度3组。测定NAFLD患者及42例健康对照者的体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、脂联素(APN)水平; 采用稳态模式计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感性指数(ISI)、反应胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能的指标(HOMA-IS)等指标。

**结果:** NAFLD患者的FINS, HOMA-IR均显著升高, ISI显著低于NC组( $P < 0.01$ ); FPG, FINS, ISI, HOMA-IS是IR抵抗的主要相关因素; DFL组的FINS, HOMA-IR较FL组为高, ISI, HOMA-IS较FL组为低, 均有显著性差异( $P < 0.01$ ); NAFLD患者轻、中度两组间HOMA-IR无显著差异( $P > 0.05$ ), 而重度脂肪肝患者的HOMA-IR明显升高( $P < 0.01$ )。NAFLD患者血清TNF- $\alpha$ 显著升高, APN显著降低( $P < 0.01$ ); APN与TNF- $\alpha$ , IR呈显著负相关, 与ISI呈显著正相关; TNF- $\alpha$ 是影响APN水平的重要因素; TNF- $\alpha$ 与APN, ISI呈显著负相关, 与FPG, FINS, IR呈显著正相关, ISI, APN是其主要的影响因素。

**结论:** NAFLD患者普遍存在IR, 合并2型糖尿病的NAFLD患者体内胰岛素抵抗现象更为明显; TNF- $\alpha$ 与APN呈显著负相关, 且均与IR密切相关。APN作为保护性因子而TNF- $\alpha$ 作为损害性因子在NAFLD的发生、发展中起着重要作用。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 脂联素; 胰岛素抵抗

林克荣, 杨慧莹, 张志坚, 王雯, 乐乔良, 朱金照, 李达周, 刘建强,

柳刚. 非酒精性脂肪肝患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性. *世界华人消化杂志* 2007; 15(24): 2613-2618  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2613.asp>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。研究表明NAFLD患者普遍存在胰岛素抵抗(IR)<sup>[1]</sup>。近年来发现脂肪组织不仅贮藏能量, 还能分泌多种影响胰岛素敏感性的细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、脂联素(APN)等均可导致肌肉组织及全身性IR<sup>[2]</sup>。本研究旨在通过检测NAFLD患者血清APN, TNF- $\alpha$ 水平, 分析他们与IR等指标的相关性, 探讨APN, TNF- $\alpha$ 在IR和NAFLD的发生、发展中的作用, 以期为临床防治脂肪肝提供有益参数。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 门诊和住院患者120例, 按照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组2006-02修订的非酒精性脂肪性肝病的诊断标准<sup>[3]</sup>, 经询问病史、体格检查、相关实验室检查并由2位B超医师经B超检查确诊, 年龄在18-70岁, 根据空腹血糖水平, 分为合并T2DM者32例(DFL组), 其中男22例, 女10例, 平均年龄( $45.59 \pm 13.35$ )岁; 不伴T2DM者88例(FL组), 其中男55例, 女33例, 平均年龄( $46.19 \pm 13.70$ )岁; 正常对照组42例, 来自本院体检中心, 其中男25例, 女17例, 平均年龄( $45.02 \pm 8.88$ )岁, B超检查排除脂肪肝, 同时肝功能、血脂、肝炎标志物、体质量指数均在正常范围, 无饮酒史, 无任何肝病史。观察组与对照组平均年龄、性别构成比较, 差异无显著意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 所有入选者在脱鞋、免冠、清晨空腹的相同条件下由专人测量身高、体质量、腰围(肋弓下缘和髂骨棘最高点连线的中点)、臀围(股骨大转子水平)。计算体质量指数:  $BMI = \text{体质量(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 和腰臀比( $WHR = \text{腰围(cm)} / \text{臀围(cm)}$ )(正常男性 $< 0.9$ , 女性 $< 0.85$ ); 所有患者均在禁食8-12 h后, 于次日清晨外周静脉采集空腹血10 mL, 以1000 g离心力转10 min, 取5 mL血清即送生化检验室检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)及乙肝病毒标志物; 其余血清冻存于-20℃冰箱中, 所有血清标本收集后统一测定。APN试剂盒由上海麦莎科技生物有限公司

表 1 各组间年龄、性别、BMI、WHR比较(mean  $\pm$  SD)

分组	<i>n</i>	年龄(岁)	男女比( <i>n</i> / <i>n</i> )	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	WHR
NC	42	45.02 $\pm$ 8.88	25/17	22.09 $\pm$ 1.07	0.83 $\pm$ 0.05
DFL	32	45.59 $\pm$ 13.35	22/10	25.63 $\pm$ 2.80 <sup>b</sup>	0.93 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>
FL	88	46.19 $\pm$ 13.70	55/33	25.70 $\pm$ 2.91 <sup>b</sup>	0.94 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>*P* < 0.01 vs NC.表 2 各组间空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗、TNF- $\alpha$ 、APN的比较(mean  $\pm$  SD)

分组	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	FINS ( $\mu$ g/L)	HOMA-IR	ISI	HOMA-IS	APN ( $\mu$ g/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)
NC	42	5.02 $\pm$ 0.76	8.15 $\pm$ 2.09	1.78 $\pm$ 0.36	-1.60 $\pm$ 0.08	2.10 $\pm$ 0.37	15.66 $\pm$ 6.86	34.48 $\pm$ 8.71
DFL	32	8.00 $\pm$ 1.65 <sup>b</sup>	14.04 $\pm$ 4.96 <sup>b</sup>	4.94 $\pm$ 1.93 <sup>b</sup>	-2.02 $\pm$ 0.16 <sup>b</sup>	1.80 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup>	6.20 $\pm$ 3.69 <sup>b</sup>	74.49 $\pm$ 27.57 <sup>b</sup>
FL	88	5.16 $\pm$ 0.48 <sup>d</sup>	11.02 $\pm$ 4.36 <sup>bd</sup>	2.55 $\pm$ 1.15 <sup>bd</sup>	-1.73 $\pm$ 0.16 <sup>bd</sup>	2.11 $\pm$ 0.18 <sup>d</sup>	7.21 $\pm$ 3.96 <sup>b</sup>	62.46 $\pm$ 39.64 <sup>b</sup>

ISI, HOMA-IS取自然对数值统计; <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs NC; <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs DFL.表 3 NAFLD患者脂肪肝严重程度与BMI, HOMA-IR, APN, TNF- $\alpha$ 的关系(mean  $\pm$  SD)

分组	<i>n</i>	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HOMA-IR	APN ( $\mu$ g/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)
轻度	59	25.07 $\pm$ 2.29	2.79 $\pm$ 1.77	9.29 $\pm$ 3.30	47.73 $\pm$ 30.88
中度	37	26.09 $\pm$ 3.05	2.93 $\pm$ 1.12	5.70 $\pm$ 3.26 <sup>b</sup>	75.99 $\pm$ 34.26 <sup>b</sup>
重度	24	26.56 $\pm$ 3.57 <sup>a</sup>	4.58 $\pm$ 1.83 <sup>bd</sup>	3.06 $\pm$ 1.53 <sup>bd</sup>	93.83 $\pm$ 32.41 <sup>bd</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 轻度; <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs 中度.

提供; TNF- $\alpha$ 试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司, 均采用ELISA方法测定. 采用稳态模式评估法<sup>[4]</sup>(homeostasis model assessment, HOMA)计算胰岛素抵抗指数(IR)、胰岛素敏感指数(ISI)和胰岛素分泌指数(HOMA-IS), 其中HOMA-IR = (FPG  $\times$  FINS)/22.5; ISI = 1/(FPG  $\times$  FINS); HOMA-IS = 20  $\times$  FINS/(FPG-3.5). 因为数据呈非正态分布, 统计时取其自然对数.

**统计学处理** 采用SPSS11.5统计软件, 计量资料采用(mean  $\pm$  SD)表示, 行正态性 $D$ 检验, 非正态数据进行自然对数转换, 多组数据比较采用单因素方差分析, 多组间比较采用最小显著差异法(LSD), 对双变量相关分析采用Pearson相关分析, 多因素变量采用多元逐步回归分析, *P* < 0.05为有显著性差异.

## 2 结果

**2.1 年龄、性别、BMI、WHR比较** 3组之间年龄、性别差异无显著性(*P* > 0.05); 脂肪肝患者BMI, WHR明显高于NC组, 有显著性差异(*P* < 0.01); DFL组和FL组之间BMI, WHR无显著

性差异(*P* > 0.05)(表1).

**2.2 胰岛素抵抗等指标及血清TNF- $\alpha$ 、APN水平比较** DFL组和FL组FINS, HOMA-IR显著高于NC组, DFL组ISI, HOMA-IS显著低于NC组, 有显著性差异(*P* < 0.01); DFL组FPG, FINS, HOMA-IR显著高于FL组和NC组, ISI, HOMA-IS显著低于FL组和NC组, 有显著性差异(*P* < 0.01); DFL组和FL组TNF- $\alpha$ 均显著高于NC组; APN均显著低于NC组, 有显著性差异(*P* < 0.01); 但两组间无显著性差异(*P* > 0.05)(表2).

**2.3 脂肪肝严重程度与BMI, HOMA-IR, APN, TNF- $\alpha$ 的关系** 120例NAFLD患者中, 轻度59例, 中度37例, 重度24例; 从轻度、中度到重度NAFLD, BMI, TNF- $\alpha$ 逐渐增高, APN逐渐降低, 有显著性差异(*P* < 0.01). 轻度与中度之间BMI, HOMA-IR无显著性差异(*P* > 0.05)(表3).

**2.4 APN, TNF- $\alpha$ 与其他指标的相关分析** Pearson相关分析显示: TNF- $\alpha$ 与FPG(*r* = 0.214, *P* = 0.019)、FINS(*r* = 0.441, *P* = 0.000)、IR(*r* = 0.397, *P* = 0.000)呈显著正相关, 与ISI(*r* = -0.463, *P* = 0.000)、APN(*r* = -0.399, *P* = 0.000)呈显著负

## ■创新盘点

本文就IR与TNF- $\alpha$ 、APN的相互关系及在NAFLD发病过程中的作用做了初步探讨, 国内外已有一些关于TNF- $\alpha$ 、APN的基因型及其在NAFLD, T2DM, CHD等代谢综合征的发病过程中具体分子生物学机制的报道. 本文的创新点在于: (1)是收集的病例数量较多, 涵盖不同程度的NAFLD患者; (2)是按照不同的分组标准多角度地进行分析.

## ■应用要点

本文通过分析NAFLD患者中不同组群人的血清TNF- $\alpha$ 、APN浓度与IR等指标的相关性, 得出结论, 合并2型糖尿病的NAFLD患者体内IR现象更为明显; 血清TNF- $\alpha$ 、APN浓度随着脂肪肝严重程度呈现逐渐升高与逐渐降低的梯度变化, 对指导临床有一定意义.

## ■名词解释

1 非酒精性脂肪肝病(NAFLD):是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。

2 胰岛素抵抗(IR):是指胰岛素作用的组织、器官对一定量的胰岛素不能产生正常的生理生物学反应作用,即胰岛素敏感性降低;是众多临床慢性代谢疾病,如2型糖尿病、高血压、脂质代谢紊乱等的共同代谢缺陷;高胰岛素血症是胰岛素抵抗的重要标志。

表 4 APN和TNF- $\alpha$ 为因变量的多元逐步回归分析(stepwise法)

因变量	变量	B	SE	$\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>
APN	常数	12.283	1.382	—	8.888	0.000
	TNF	-0.042	0.009	-0.396	-4.760	0.000
	ApoA	-2.177	1.021	-0.177	-2.133	0.035
TNF- $\alpha$	常数	-91.529	27.620	—	-3.314	0.001
	ISI	-70.023	13.292	-0.392	-5.268	0.000
	APN	-2.539	0.698	-0.267	-3.641	0.000
	TG	4.274	2.057	0.152	2.078	0.040

相关; APN与IR( $r = -0.205$ ,  $P = 0.025$ )、TNF- $\alpha$ ( $r = -0.399$ ,  $P = 0.000$ )呈显著负相关, 与ISI( $r = 0.216$ ,  $P = 0.018$ )呈显著正相关。

2.5 APN, TNF- $\alpha$ 与其他指标的多元逐步回归分析 分别以APN, TNF- $\alpha$ 为因变量, 年龄, 性别, BMI, WHR, FPG, FINS, TG, TC, HDL-C, LDL-C, ApoA, ApoB, APN, TNF- $\alpha$ 为自变量, 多元逐步回归分析显示: ApoA, TNF- $\alpha$ 为影响APN的主要因素(表4)。ISI, APN, TG为影响TNF- $\alpha$ 的主要因素(表4)。

## 3 讨论

IR是指胰岛素作用的组织、器官对一定量的胰岛素不能产生正常的生理生物学反应作用, 是众多临床慢性代谢疾病, 如2型糖尿病、高血压、脂质代谢紊乱等的共同代谢缺陷<sup>[5]</sup>; 高胰岛素血症是胰岛素抵抗的重要标志。近年来, 越来越多研究表明NAFLD与IR关系密切, NAFLD是IR在肝脏的一个表现<sup>[6]</sup>, 但两者的相关关系及何为原发因素尚存在争论<sup>[7]</sup>。本研究结果显示, 脂肪肝患者的FINS, HOMA-IR均显著高于NC组, ISI和HOMA-IS显著低于NC组; DFL组的FINS, HOMA-IR显著高于FL组, ISI, HOMA-IS显著低于FL组, 提示脂肪肝患者不仅存在明显的胰岛素高分泌状态和胰岛素抵抗, 且合并2型糖尿病的NAFLD患者体内IR现象更为明显。有资料表明NAFLD伴有T2DM患者比不伴T2DM患者具有更高的总体死亡率和肝病相关死亡率<sup>[8]</sup>。因此, 对NAFLD患者的OGTT检查对发现早期DM, IGT具有重要意义<sup>[9]</sup>。NAFLD患者轻、中度两组间HOMA-IR无显著差异, 而重度脂肪肝患者的HOMA-IR却明显升高, 说明在脂肪肝形成的初始阶段, IR可能是NAFLD形成的始动因素; 随着脂肪肝程度的加重, IR也会进一步加重, 而与脂肪肝形成互为因果的恶性循环。早期研究认为肥胖者脂肪细胞体积增大, 胰岛素受体数目下

降、密度减少、亲和力减弱, 胰岛素敏感性下降。近年来研究表明脂肪组织还是一个重要的内分泌代谢器官, 可分泌几十种生物活性因子<sup>[10]</sup>, 其中包括TNF- $\alpha$ , APN等, 他们在脂肪肝的发病中起着重要作用<sup>[11-12]</sup>。

TNF- $\alpha$ 是由单核-巨噬细胞分泌的细胞因子, 一般在机体炎症免疫反应时表达增加。近年来的研究发现TNF- $\alpha$ 参与肥胖相关的IR, 肥胖者机体过度地表达TNF- $\alpha$ , 并且与IR的程度呈正相关<sup>[13]</sup>。研究显示ob/ob鼠脂肪肝局部及血中TNF- $\alpha$ 增高, 输入TNF- $\alpha$ 抗体可改善肝脏脂肪浸润, 改善IR, 证明了TNF- $\alpha$ 对肝脏的损害作用<sup>[14]</sup>。本研究相关分析表明TNF- $\alpha$ 与FPG, FINS, IR呈显著正相关, 逐步回归分析表明ISI, APN是其主要的影响因素, 提示TNF- $\alpha$ 与胰岛素敏感性指数及APN浓度降低密切相关, 因各组患者体内均无炎症、肿瘤、应激等导致其升高的情况, 故可推测NAFLD患者血清TNF- $\alpha$ 升高可能是由脂肪组织分泌过多引起及APN因子的保护作用降低所致; DFL组和FL组TNF- $\alpha$ 水平明显高于NC组, 且TNF- $\alpha$ 水平随着脂肪肝由轻度、中度到重度程度的加重而逐渐升高, 提示TNF- $\alpha$ 在NAFLD发生、发展中起重要作用。深入研究TNF- $\alpha$ 的致病机制, 改善IR, 对预防、治疗NAFLD具有重要意义<sup>[15]</sup>。

APN是一种由脂肪细胞分泌、由APM1基因编码、具有脂肪组织特异性的血浆蛋白<sup>[16]</sup>。APN可以在血管壁受损处聚集, 并可以抑制TNF- $\alpha$ 诱导的黏附分子在血管内皮细胞的表达; APN能抑制骨髓单核细胞的增殖, 并抑制吞噬细胞活化和巨噬细胞产生TNF- $\alpha$ 等炎性因子, 从而发挥抗动脉硬化和抗炎作用<sup>[17]</sup>, 在2型糖尿病、代谢综合征等与肥胖相关的IR中起重要作用<sup>[18]</sup>。APN是目前已知的唯一1个与肥胖呈负性相关的脂肪分泌蛋白, 肥胖者脂肪组织的



APN基因表达明显降低<sup>[19]</sup>。本研究经多元逐步回归分析显示TNF- $\alpha$ 为影响APN水平的重要因素,提示体内的损害性因子的升高是导致APN水平下降并进一步引发NAFLD的重要原因,与国外报道相同<sup>[20]</sup>。APN水平与IR的关系十分密切,APN在一定程度上是一种依赖于糖浓度的胰岛素促泌剂。他通过抑制胰岛素在低糖环境下的胰岛素分泌和促进高糖时的胰岛素分泌,从而起到对胰岛 $\beta$ 细胞的保护作用<sup>[21]</sup>。相关性分析发现,APN与IR呈显著负相关,与ISI呈显著正相关,提示APN可直接或间接提高胰岛素的敏感性。低脂联素血症是NAFLD及NASH的重要特征,在胰岛 $\beta$ 细胞功能损害发展过程中起重要作用<sup>[22]</sup>。APN的降低与肥胖和IR存在密切联系,可能是导致NAFLD发生的因素之一<sup>[23]</sup>。但也有研究认为在NASH的发生、发展过程中,低脂联素血症是不依赖于IR的独立特征<sup>[24]</sup>。已有的研究表明:APN, TNF- $\alpha$ 在基因水平相互抑制彼此的表达,表现出许多相反的作用<sup>[25]</sup>。TNF- $\alpha$ 是IR的原因,而APN增加胰岛素敏感性;APN有抗动脉粥样硬化的作用<sup>[26]</sup>,而TNF- $\alpha$ 有助于动脉硬化的起始。本研究结果显示APN与TNF- $\alpha$ 显著负相关,提示APN与TNF- $\alpha$ 可能有相互抑制的作用。研究表明APN与TNF- $\alpha$ 在三维结构上具有相似性使他们能在受体结合水平上互相竞争,并且两者共享最后的信号转导通路NF- $\kappa$ B信号通路, TNF- $\alpha$ 通过抑制APN基因启动子的活性抑制脂肪细胞分泌APN<sup>[27]</sup>,且其抑制作用呈时间剂量依赖性<sup>[28]</sup>。因此APN和TNF- $\alpha$ 在胰岛素敏感性和炎症方面的作用是相互拮抗的,这两种脂质因子系统的失衡是NAFLD发病机制的一个关键因素。

总之,NAFLD普遍存在肥胖、IR、高TNF- $\alpha$ 血症及低APN血症,但TNF- $\alpha$ 的升高和APN的降低与IR究竟何为因,何为果?其发生、发展的内在具体机制是怎样的?有待于更进一步的深入研究。

#### 4 参考文献

- 1 Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 575-594, ix
- 2 Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 2004; 23: 177-182
- 3 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝病杂志 2006; 14: 161-163
- 4 李光伟, 潘孝仁, Stephen Lillioja, Peter H. Bennett. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志

- 1993; 32: 656-660
- 5 Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3540-3553
- 6 Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761
- 7 Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 165-173
- 8 Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 262-265
- 9 Su CC, Wang K, Hsia TL, Chen CS, Tung TH. Association of nonalcoholic fatty liver disease with abnormal aminotransferase and postprandial hyperglycemia. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 551-554
- 10 Juge-Aubry CE, Somm E, Chicheportiche R, Burger D, Pernin A, Cuenod-Pittet B, Quinodoz P, Giusti V, Dayer JM, Meier CA. Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon-beta, and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2652-2658
- 11 Wong VW, Hui AY, Tsang SW, Chan JL, Tse AM, Chan KF, So WY, Cheng AY, Ng WF, Wong GL, Sung JJ, Chan HL. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1154-1161
- 12 Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427
- 13 杨生, 岳桂英. 2型糖尿病合并脂肪肝患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平增高与胰岛素抵抗指数相关分析. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1485-1487
- 14 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
- 15 Diehl AM. Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 619-638, x
- 16 Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Lepretre F, Dupont S, Hara K, Clement K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2607-2614
- 17 Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300
- 18 Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792
- 19 Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, Elariny H, Collantes R, Afendy A, Ong JP, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white

#### ■同行评价

本文对非酒精性脂肪肝患者血清中TNF- $\alpha$ 、脂联素与胰岛素抵抗的相关性进行了初步分析,行文流畅,设计合理,统计方法正确,对临床有一定的指导意义。

- adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obes Surg* 2006; 16: 1118-1125
- 20 Hector J, Schwarzloh B, Goehring J, Strate TG, Hess UF, Deuretzbacher G, Hansen-Algenstaedt N, Beil FU, Algenstaedt P. TNF-alpha alters visfatin and adiponectin levels in human fat. *Horm Metab Res* 2007; 39: 250-255
- 21 宁光, 顾卫琼, 徐敏, 杜鹏飞, 洪洁, 张翼飞, 李小英. 脂联素: 从胰岛素抵抗到胰岛 $\beta$ 细胞功能. *中华内分泌代谢杂志* 2004; 20: 4a5-4a6
- 22 Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, De Michieli F, Cassader M, Durazzo M, Rizzetto M, Pagano G. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2438-2446
- 23 Yang H, Li YY, Nie YQ, Zhou YJ, DU YL, Sha WH, Hong Y. The relationship between insulin resistance and adiponectin gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2007; 15: 525-528
- 24 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
- 25 Marchlewska A, Stenvinkel P, Lindholm B, Danielsson A, Pecoits-Filho R, Lonnqvist F, Schalling M, Heimburger O, Nordfors L. Reduced gene expression of adiponectin in fat tissue from patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 66: 46-50
- 26 Haluzik M. Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 988-993
- 27 Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099
- 28 Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-1050

编辑 何燕 电编 张敏

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 欢迎订阅 2008 年《世界华人消化杂志》

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用。

《世界华人消化杂志》2008年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号 CN 14-1260/R,邮发代号82-262,出版日期每月8, 18, 28日,月价72.00,年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址: 100023,北京市2345信箱。联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; <http://www.wjgnet.com>。