

非酒精性脂肪性肝炎与细胞因子

王征, 刘东戈

■背景资料

非酒精性脂肪性肝炎(NASH)在我国和世界发达国家中的发病率有上升趋势, 已引起各国学者高度重视。就其发病机制的研究涉及胰岛素抵抗、细胞因子、氧化应激等。

王征, 刘东戈, 卫生部北京医院病理科 北京市 100730
通讯作者: 王征, 100730, 北京市, 卫生部北京医院病理科.
wangzheng813@hotmail.com
电话: 010-85133881
收稿日期: 2006-09-29 接受日期: 2006-10-16

Relationship between cytokines and non-alcoholic steatohepatitis

Zheng Wang, Dong-Ge Liu

Zheng Wang, Dong-Ge Liu, Department of Pathology, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China
Correspondence to: Zheng Wang, Department of Pathology, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China. wangzheng813@hotmail.com
Received: 2006-09-29 Accepted: 2006-10-16

Abstract

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a kind of hepatic lesion that related to metabolism and its development and progression are closely associated with cytokines. Three categories of cytokines, including Th1/Th2 cytokines, chemokines and adipocytokines, are involved in the physiopathological process of NASH. In order to elucidate the significances of cytokines in the pathogenesis, serological diagnosis, and treatment efficacy evaluation of NASH, we reviewed the documents on the relationship between cytokines and non-alcoholic steatohepatitis.

Key Words: Non-alcoholic steatohepatitis; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Adipocytokine; Chemokine

Wang Z, Liu DG. Relationship between cytokines and non-alcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(3):266-271

摘要

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是一种与代谢相关的肝脏病变, 其发生、发展均与细胞因子有密切的关系。参与NASH病理生理过程的细胞因子归纳起来有3类, 即Th1、Th2细胞因子和趋化因子及脂肪细胞因子, 本文回顾了3类细胞因子与NASH发生、发展关系的最新研究进展, 从而阐明细胞因子在NASH发病机制、血清学诊断和治疗效果评价等方面的意义。

关键词: 非酒精性脂肪性肝炎; 肿瘤坏死因子- α ; 趋化因子; 白细胞介素-6; 脂肪细胞因子

王征, 刘东戈. 非酒精性脂肪性肝炎与细胞因子. 世界华人消化杂志 2007;15(3):266-271

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/266.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是无过度饮酒史, 与脂质及糖代谢紊乱有关的肝脏疾病。在病理组织学上表现为: 肝细胞脂肪变性; 肝实质炎症反应, 主要是肝腺泡三区 and 门管区混合性炎症细胞浸润、肝细胞气球样变性及Mallory小体形成; 各种形式的肝纤维化^[1]。随着生活方式、行为方式的改变, NASH的发病率呈逐年升高的趋势, 日本的一项流行病学调查结果显示, 20 a来NASH发病率上升3-20倍^[2]。我们国家也同样存在这种情况。

细胞因子与NASH的发生、发展密切相关。参与NASH病理生理过程的细胞因子归纳起来有以下3种: (1)Th-1和Th-2细胞因子, 包括TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10等; (2)趋化性细胞因子, 包括CC家族的CCL2/MCP-1(CC-chemokine ligand(CCL)-2/monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), CCL19, CCL21和RANTES. IL-8属于CXC家族的趋化因子; (3)脂肪因子也称脂肪细胞因子(adipocytokines), 包括瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)和新近发现的内脏脂肪素(visfatin)。

1 NASH与Th-1和Th-2细胞因子

人类的CD4⁺T细胞存在Th-1和Th-2两类细胞应答, Th-1细胞分泌的细胞因子为Th-1细胞因子, 被称为致炎因子(proinflammatory), 包括TNF- α , IL-1和IL-12. Th-2细胞分泌Th-2细胞因子, 为抗

炎因子(anti-inflammatory), 有IL-4, IL-10等. 有研究证实, Th-1和Th-2细胞因子均参与NASH的发生和发展.

1.1 NASH与TNF- α 在关于NASH的发病机制研究中, 几乎每一种假说都提及TNF- α 参与: (1)胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与TNF- α ^[3]: IR被认为是NASH重要的病因和发病机制, TNF- α 在以下3个方面参与IR的形成: 首先, TNF- α 通过JNK信号转导通路抑制肝细胞胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-1和-2的磷酸化, 导致肝细胞IR形成; 其次, 由于脂联素可以直接作用于肝细胞, 抑制脂肪酸的合成, 刺激脂肪酸氧化从而增强肝细胞对胰岛素的敏感, TNF- α 可以抑制脂联素的活性, 降低肝细胞对胰岛素的敏感性, 形成IR; 第三, 在IR状态下, 白色脂肪组织能释放TNF- α , 而出现TNF- α 表达增高与IR状态相互作用、相互促进的恶性循环. (2)脂质过氧化与TNF- α ^[4]: TNF- α 分为膜型及分泌型两种, 分泌型TNF- α 可以活化神经鞘磷脂酶, 抑制线粒体呼吸链电子传递, 使线粒体活性氧(ROS)升高, 产生脂质过氧化, 导致肝细胞坏死. 从另一方面ROS又可促使TNF- α 合成增加, 并形成循环, 成为NASH形成的“第二次打击”. (3)肠源性内毒素血症与TNF- α : 近一半以上的NASH患者出现肠源性内毒素血症, 发现血清中TNF- α 与血清内毒素水平升高呈显著正相关^[5]. 内毒素可以诱导单核吞噬细胞产生多量TNF- α , 参与NASH的发生、发展. (4)其他细胞因子与TNF- α : TNF- α 不仅能直接损伤肝细胞-膜型TNF- α 与肝细胞膜上受体结合, 活化Caspase-8, 进而活化Caspase-3, 导致肝细胞凋亡, 而且能活化其他细胞因子如IL-6, IL-8和一些黏附分子, 形成炎症瀑布反应, 诱发肝脏炎症.

TNF- α 生物学活性是通过两个高亲和性的受体-TNFR1和TNFR2介导而发挥作用. TNFR1在NASH患者血清中含量显著高于单纯性脂肪肝和正常组, 而且与转氨酶升高显示明显正相关^[6]. 最近的研究证实, 将TNFR1基因定向破坏后, 再用酒精, 则不能诱发小鼠的脂肪性肝炎^[7].

NASH患者TNF- α 和TNFR1血清含量和肝组织中mRNA表达水平均增高. 最新的一篇报道比较25例NASH、22例单纯性脂肪肝患者及30例正常人血清TNF- α 含量变化, NASH患者组比正常对照组和单纯性脂肪肝组均有显著增高, 而单纯性脂肪肝患者血清TNF- α 较正常对照组含量降低^[8]. 对我国人的研究资料显示, TNF- α

的水平与NASH患者肝脏炎症分级及纤维化分期呈正相关^[33]. 干预治疗, 包括节食、运动和服用Vit E后, NASH患者TNF- α 血清含量未见显著降低^[9]. 2006年另一篇文献报道, 用匹格列酮治疗NASH患者48 wk后, 对比前后肝脏穿刺病理组织学, 显示肝细胞脂肪变性程度、肝实质炎症、肝纤维化等有明显改善, 但治疗前后TNF- α 血清水平未见显著变化^[10].

动物实验和临床资料研究均证实TNF- α 与NASH发生关系密切, 但干预治疗却不能取得反证证据, 同时可以看出TNF- α 血清含量在提示NASH治疗效果方面意义有限. 在酒精性肝炎患者循环中高水平TNF- α 预示患者死亡率增加, TNFR1的血清水平反映肝细胞受损的严重程度, 那么TNF- α 及其受体能否作为诊断NASH和提示病变进展和预后的血清学指标?

1.2 NASH与IL-6 更多的证据证实, IR是NASH的诱因, 而非结果. IL-6与IR的关系密切, 在生理水平胰岛素的调节过程中, IL-6可以使IRS-1的酪氨酸磷酸化, 从而降低IRS-1与磷脂腺肌醇-3-激酶(PI-3K)底物P85的联系, 对胰岛素的水平进行生理调节. 实际上IL-6能抑制肝脏胰岛素的信号, 造成IR^[11]. 高胰岛素血症可以通过阻断线粒体的脂肪酸氧化, 导致肝脏的脂肪酸的聚集, 形成肝脂肪变性. IL-6也可能与NASH的“第一次打击”有关.

NASH患者IL-6和IL-6的受体(IL-6R)血清水平较单纯性脂肪肝和正常人均有显著升高. 有人认为, IL-6R在区别单纯性脂肪肝和NASH的鉴别诊断中有一定意义^[6]. 除此, 在干预治疗后和药物治疗后, IL-6的血清学水平随NASH肝脏组织学改善而降低或显著降低. IL-6可能可以作为NASH治疗效果的评价指标^[9-10].

1.3 NASH与IL-10 IL-10是Th-2细胞因子, 可以抑制Th-1细胞分泌致炎因子, 有抗炎作用, 可能的机制: (1)NF- κ B是体内广泛存在对氧化应激敏感的一种转录因子, 调节着关键免疫和炎症因子的表达, IL-10可以抑制NF- κ B的活性^[12]; (2)抑制TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-2(MIP-2)的表达, 从而减轻肝内中性粒细胞浸润和肝内水肿^[13]. 感染血吸虫的野生型小鼠, 在定向破坏IL-10和IL-4两个Th-2细胞因子基因后, 肝组织出现严重的炎症反应, 而没有肝纤维化, 相反破坏IL-4和IL-12(为Th-1细胞因子)后, 则出现严重的肝纤维化, 而炎症反应很轻^[14]. IL-10虽是抗炎因子, 但在肝纤维化形成过程中有一定作用. NASH患者

■研发前沿
NASH血清学诊断是一直备受关注的问题, 目前临床上用ALT, AST的血清水平做为NASH的辅助诊断指标.

■创新盘点

有许多综述性的文章将重点放在发病机制方面, 本文重点讨论NASH患者血清学的变化。

血清IL-10的含量变化, 研究结果不明确. 有研究者发现在正常人血清中未能检测到IL-10^[6].

2 NASH与趋化因子

趋化性细胞因子家族分为CC, CXC, C和CX₃C四个亚族. 趋化性细胞因子均可与内皮细胞表面的硫酸肝素糖蛋白结合, 对黏附在血管内皮细胞上的白细胞发挥趋化作用.

2.1 IL-8 IL-8是CXC亚族趋化因子, 由单核巨噬细胞产生, 对中性粒细胞有很强趋化能力, 并使之活化. 在肝脏内由肝细胞和Kupffer细胞产生. 在酒精性肝病(AH)患者中, IL-8血清含量升高, 戒酒后6 mo IL-8血清含量仍未见下降^[15]. 但在Abiru *et al*^[6]报道的研究资料中, NASH患者IL-8的血清含量与NAFLD患者和正常人比较, 未见显著改变.

2.2 NASH和CC家族趋化因子 与NASH发生、发展可能相关的CC家族趋化因子有CCL2/MCP-1, CCL19, CCL21和RANTES. CCL-2/MCP-1在一些炎症性疾病的病理生理过程中起重要作用, 他不仅是炎症部位单核细胞重要的募集者, 而且是生理活性的激活者. CCL2/MCP-1还可以诱发氧化应激和间质降解^[16-17]. 在趋化因子受体(CCR)-2(CCL2/MCP-1的受体)基因缺陷的肥胖型小鼠, 脂肪组织中炎症细胞和巨噬细胞数量减少, 胰岛素敏感性提高, 肝纤维化明显减轻^[18]. Haukeland *et al*^[18]发现, CCL2/MCP-1的血清含量从正常人到单纯性脂肪肝再到NASH患者逐渐增高, 再经过对性别、BMI和代谢综合征多元线性回归分析后, 仍然显示各组之间的显著性差异. 提示, CCL2/MCP-1可能在从单纯性脂肪肝向NASH转变时起重要作用, 至少部分地促进了白细胞在肝组织内的聚集.

CCL19和CCL21是(CCR)-7的配体, 在多发性肌炎、哮喘和间质性肺炎等疾病中表达增加. CCL19和CCL21是淋巴细胞性趋化因子并且与树状突细胞(DC)的迁移有密切关系. 利什曼原虫感染、缺乏CCL19和CCL21分泌的plt/plt基因突变小鼠, 与野生型小鼠相比对寄生虫更加易感, 肝脏的肉芽肿反应时间延迟^[19]. 在NAFLD患者CCL19的血清含量增高, 作者认为, 对NAFLD诊断有预警的价值, 而CCL21的血清含量未见明显变化^[8].

RANTES由成纤维母细胞、T淋巴细胞、单核细胞和内皮细胞产生, 主要趋化T淋巴细胞. RANTES基因上游序列有一些顺式转录因子

激活元件, NF- κ B为其中之一. 在酒精性肝炎中, TNF- α 诱导RANTES表达, 在肝脏损伤中起关键作用. Hirano *et al*^[20]报道, 在人肝细胞系HLE, TNF- α 可以诱导RANTES基因表达增加, 而降脂类药物-苯扎贝特可以通过抑制NF- κ B的活性, 降低TNF- α 诱导的RANTES基因表达. RANTES与NASH的关系还未见明确描述.

3 NASH与脂肪细胞因子(adipocytokine)

过去几年间, 发现脂肪组织不仅具有内分泌功能, 同样具有免疫活性. 脂肪组织分泌产生的、有致炎作用或抗炎作用的蛋白产物, 称为脂肪细胞因子, 包括瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)和新近发现的内脏脂肪素(visfatin). 脂肪组织还可以分泌TNF- α , IL-6等细胞因子. 所有这些脂肪细胞因子均直接参与肥胖相关的炎症反应(包括NASH)、IR和2型糖尿病的进展.

3.1 瘦素(leptin) 瘦素是肥胖基因的产物, 是体质量和能量消耗的调节因子. 在生理情况下, 瘦素可抑制胰岛素分泌, 同时具有抗脂肪变性作用. NASH患者会出现高瘦素血症和瘦素抵抗, 瘦素抵抗时, 其抑制胰岛素分泌的作用减弱, 出现高胰岛素血症, 高胰岛素血症又可增加脂肪组织瘦素基因表达, 加剧瘦素抵抗. 高瘦素血症可以促进巨噬细胞分泌TNF- α , IL-6及IL-12等细胞因子, 激活肝星状细胞, 也可以使肝脏Kupffer细胞及窦内皮细胞产生氧化应激, 并且可能是激活JAK-STAT信号通路, 刺激肝脏星状细胞活化, 促进肝纤维化发展. 瘦素可能是NASH发生肝纤维化的重要调节因子^[21].

NASH患者血清瘦素含量升高, 而且有报道: 瘦素是肝脂肪变性严重程度的独立标志. 虽然认为瘦素参与NASH肝纤维化发生, 但是并非预示肝脏炎症和纤维化的指标^[22-23].

3.2 NASH与adiponectin 脂联素由脂肪组织分泌, 对维持胰岛素敏感性具有一定作用^[34-37]. 脂联素的受体为adiponectin receptors I and II (adipoR I and adipoR II), 脂联素与受体结合后, 通过激活AMP激酶和PPAR- α 配体的活性而增加肌肉和肝脏的脂肪酸氧化和胰岛素的敏感性^[24]. 脂联素能促进IL-10和金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达, 具有抗炎作用.

脂联素通过其增加胰岛素敏感性功能以及所具有的抗炎能力, 对NASH起全面的保护作用.

实际上, 有人认为NASH发生的原因就是脂联素的相对缺乏所致. 检测NASH患者的血清脂联素含量研究发现, NAFLD组脂联素的含量显著低于正常人^[38-40], 而NASH患者脂联素的水平又是处于NAFLD组的最低值. Targher *et al*^[25]的研究结果显示, NAFLD患者不仅脂联素水平显著低于正常组, 且经过对数回归分析后低水平的脂联素与肝脏脂肪变性和炎症坏死程度相关, 但与纤维化的程度无关. Abiru *et al*^[6]的研究结果提示, 脂联素对NASH的预警作用仅存在于女性患者.

3.3 抵抗素(resistin) 抵抗素是抵抗素样分子家族(resistin-like molecule, RELM)的成员, 其富含半胱氨酸, 包括: RELM- α , RELM- β 和RELM-g. 对啮齿类动物的研究结果提示, 抵抗素的主要作用器官首先是肝脏, 引起肝脏的IR, 其次是骨骼肌和脂肪组织. 除脂肪组织外, 人类的巨噬细胞分泌的抵抗素是循环中的主要来源, 所以也有人认为肥胖状态下, 脂肪组织中的抵抗素表达增加的原因是巨噬细胞浸润脂肪组织所致^[26]. 抵抗素与IR和糖耐量受损所致的肥胖和糖尿病有关. 抵抗素在肥胖和IR动物模型的循环中含量升高, 灌喂降脂类药物可以使其水平下降^[41-42]. 最近证明, 人类抵抗素通过激活NF- κ B的信号通路, 刺激巨噬细胞分泌致炎因子, 如TNF- α , IL-6和IL-12等, 而具有致炎因子的特性^[27]. 抵抗素与IR、糖尿病有关^[43-45], 但在T2DM患者血清中含量未见显著变化, 与NASH的关系尚待研究^[46].

3.4 内脏脂肪素(visfatin) 内脏脂肪素是新近发现的具有类胰岛素作用的脂肪细胞因子, 主要由内脏脂肪组织分泌, 能促进脂肪形成, 同时可能通过激活并结合胰岛素受体发挥降低血糖的作用^[28]. 细胞内内脏脂肪素的分泌调节机制尚不清楚, 对脂肪细胞系3T3-L1研究证实, 内脏脂肪素的释放受激素和细胞因子调节. 脂肪细胞释放内脏脂肪素的量受葡萄糖作用的量和持续强度的影响, 并且这种作用是通过激活PI3-K和AKT(protein kinase B)细胞间信号转导通路而实现的. 抑制PI3-K和AKT的活性可以降低内脏脂肪素的分泌^[29].

研究证实, 肥胖人群和T2DM患者内脏脂肪素的表达和释放增加^[46-50], 血清浓度高于正常青年人, 在减肥后其浓度有所下降^[30]. 但是也有相反的研究结果, 一组来自我国的研究资料证实: 中国人2型糖尿病和糖耐量异常患者和正常人血清含量没有显著差异, 与正常人相比肥胖

者血清内脏脂肪素的量反而有所下降^[31]. 在妊娠糖尿病患者血清中内脏脂肪素的含量下降^[32]. 与NASH的关系还未见到相关的报道, 内脏脂肪素在NASH体内和体外研究中的表现值得期待.

就其发病机制来看, 细胞因子参与非酒精性脂肪性肝炎的发生、发展, 不仅直接参与“第一次打击”-脂肪肝的形成, 而且在“第二次打击”-脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化的启动、发生和进展中起重要作用. 但细胞因子作为NASH诊断的血清学标志物和预警指标方面, 还未形成完全一致的研究结果, 其中包括种族间的差异问题, 但是已经有倾向性的研究结果, 这些与NASH相关的细胞因子作为诊断指标的特异性和敏感性, 还需要更广泛、更规模化的研究予以证实.

4 参考文献

- 1 Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 330-338
- 2 Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 124-138
- 3 Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-945
- 4 Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 169-183
- 5 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211
- 6 Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, Nagaoka S, Matsumoto T, Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 39-45
- 7 Yin M, Gabele E, Wheeler MD, Connor H, Bradford BU, Dikalova A, Rusyn I, Mason R, Thurman RG. Alcohol-induced free radicals in mice: direct toxicants or signaling molecules? *Hepatology* 2001; 34: 935-942
- 8 Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, Loberg EM, Haaland T, Goverud I, Torjesen PA, Birkeland K, Bjoro K, Aukrust P. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol* 2006; 44: 1167-1174
- 9 Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E.

■同行评价

本文总结了近年三类细胞因子与NASH发病关系的最新研究进展, 着重阐明细胞因子在NASH发病机制、血清学诊断指标和治疗效果评价等方面的意义, 有一定参考价值, 综述撰写条理清楚, 语句通顺, 可读性强.

- Hepatology* 2003; 38: 413-419
- 10 Lutchman G, Promrat K, Kleiner DE, Heller T, Ghany MG, Yanovski JA, Liang TJ, Hoofnagle JH. Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1048-1052
 - 11 Kim HJ, Higashimori T, Park SY, Choi H, Dong J, Kim YJ, Noh HL, Cho YR, Cline G, Kim YB, Kim JK. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action *in vivo*. *Diabetes* 2004; 53: 1060-1067
 - 12 Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine* 2000; 12: 1437-1440
 - 13 Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-306
 - 14 Hoffmann KF, McCarty TC, Segal DH, Chiamonte M, Hesse M, Davis EM, Cheever AW, Meltzer PS, Morse HC 3rd, Wynn TA. Disease fingerprinting with cDNA microarrays reveals distinct gene expression profiles in lethal type 1 and type 2 cytokine-mediated inflammatory reactions. *FASEB J* 2001; 15: 2545-2547
 - 15 McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 205-219
 - 16 Robinson SC, Scott KA, Balkwill FR. Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF-alpha. *Eur J Immunol* 2002; 32: 404-412
 - 17 Aukrust P, Berge RK, Ueland T, Aaser E, Damas JK, Wikeby L, Brunsvig A, Muller F, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 485-491
 - 18 Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, Charo I, Leibel RL, Ferrante AW Jr. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006; 116: 115-124
 - 19 Ato M, Maroof A, Zubairi S, Nakano H, Kakiuchi T, Kaye PM. Loss of dendritic cell migration and impaired resistance to Leishmania donovani infection in mice deficient in CCL19 and CCL21. *J Immunol* 2006; 176: 5486-5493
 - 20 Hirano F, Kobayashi A, Makino I. Inhibition of TNF-alpha-induced RANTES expression in human hepatocyte-derived cells by fibrates, the hypolipidemic drugs. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 225-232
 - 21 Bethanis SK, Theocharis SE. Leptin in the Field of Hepatic Fibrosis: A Pivotal or an Incidental Player? *Dig Dis Sci* 2006
 - 22 Lydatakis H, Hager IP, Kostadelou E, Mpousmpoulas S, Pappas S, Diamantis I. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 864-871
 - 23 Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403-409
 - 24 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769
 - 25 Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 679-683
 - 26 Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808
 - 27 Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092-1101
 - 28 Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430
 - 29 Sautin YY, Lu M, Gaugler A, Zhang L, Gluck SL. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated effects of glucose on vacuolar H⁺-ATPase assembly, translocation, and acidification of intracellular compartments in renal epithelial cells. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 575-589
 - 30 Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-299
 - 31 Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, Han JF, Zhao Y, Li G, Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23: 967-973
 - 32 Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, Tsai EM. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Invest* 2006; 13: 364-367
 - 33 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
 - 34 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 adipose tissue of obese patients with non-alcoholic Fatty liver disease and insulin resistance. *Obes Surg* 2006; 16: 1118-1125
 - 35 Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, De Micheli 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
- 36 Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, De Michieli F, Rabbione L, Premoli A, Cassader M, Pagano G. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 1175-1183
 - 37 Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935
 - 38 Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-118
 - 39 Vuppalanchi R, Marri S, Kolwankar D, Considine RV, Chalasani N. Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 237-242
 - 40 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
 - 41 Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005; 52: 519-524
 - 42 Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 457-468
 - 43 Chanchay S, Tungtrongchitr R, Harnroongroj T, Phonrat B, Rungseesakorn O, Paksanont S, Pooudong S, Saowakontha S, Varongchayakul C. Plasma resistin, insulin concentration in non-diabetic and diabetic, overweight/obese Thai. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76: 125-131
 - 44 Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, McTernan PG, Barnett AH, Kumar S. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 10
 - 45 Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, Jurakova R, Proskova J. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147: 63-69
 - 46 Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti F. Adipokines and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 279-284
 - 47 Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ 3rd, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipid and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006
 - 48 Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S, Wolzt M. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 548-549
 - 49 Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Fernandez-Real JM. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes* 2006; 55: 2871-2875
 - 50 Wen Y, Wang HW, Wu J, Lu HL, Hu XF, Cianflone K. Effects of fatty acid regulation on visfatin gene expression in adipocytes. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 1701-1708

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国科学技术信息研究所情报方法研究中心关于 2005年世界华人消化杂志指标检索报告

本刊讯 2005年度《世界华人消化杂志》的总被引频次为2079, 位居全部1652种中国科技论文统计源期刊的第51位, 内科医学类28种期刊的第4位。2005年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.485, 位居全部1652种中国科技论文统计源期刊的第449位, 内科医学类28种期刊的第14位。《世界华人消化杂志》的即年指标0.070, 他引率0.66, 地区分布数26, 基金论文比0.43, 国际论文比0.02, 学科影响指标0.46。(世界胃肠病学杂志社2006-10-27)