

非酒精性脂肪肝分子发病机制的研究进展

钱林, 胡小宣

■背景资料

随着社会经济的发展, 非酒精性脂肪肝(NAFLD)成为常见肝病。现在定义为: 遗传-环境-代谢应激相关因素所致, 以肝细胞内脂肪堆积为主的临床病理综合征。其发病具体机制尚未清楚, 目前普遍认为与胰岛素抵抗(IR)密切相关。

钱林, 胡小宣, 湖南师范大学第一附属医院肝病内科 湖南省长沙市 410005

作者贡献分布: 本文综述由钱林完成; 审校由胡小宣完成。

通讯作者: 钱林, 410005, 湖南省长沙市解放西路61号, 湖南师范大学第一附属医院肝病内科. yoyouqianlin@163.com
电话: 0731-6686411

收稿日期: 2008-04-25 修回日期: 2008-07-18

接受日期: 2008-07-29 在线出版日期: 2008-09-08

Advance in the molecular pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Lin Qian, Xiao-Xuan Hu

Lin Qian, Xiao-Xuan Hu, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, Hunan Province, China

Correspondence to: Lin Qian, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 61 Jiefang West Street, Changsha 410005, Hunan Province, China. yoyouqianlin@163.com

Received: 2008-04-25 Revised: 2008-07-18

Accepted: 2008-07-29 Published online: 2008-09-08

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common liver disease and its incidence rate is increasing year by year. In this paper, we investigated and summarized the studies on the mechanisms of NAFLD in recent years, aiming at illustrating the roles of genes in NAFLD and their molecular mechanisms.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Molecular mechanism

Qian L, Hu XX. Advance in the molecular pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(25): 2848-2852

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种常见肝病, 且发病率有逐年增加的趋势。本文概述近年来国内外学者在NAFLD发病机制方面的主要成果和观点, 探讨在NAFLD发病中基因的作用, 旨在阐明NAFLD发病的分子机制。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 分子机制

钱林, 胡小宣. 非酒精性脂肪肝分子发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(25): 2848-2852

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2848.asp>

0 引言

随着社会经济的发展, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)成为常见肝病。其最早由Ludwig *et al*^[1]于1980年定义, 指女性肥胖症伴2型糖尿病的患者, 虽无饮酒史, 但肝脏病理类似于酒精性肝炎的综合征。现在定义为: 遗传-环境-代谢应激相关因素所致, 以肝细胞内脂肪堆积为主的临床病理综合征^[2], 包括肝细胞的脂肪沉积、脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化。其发病具体机制尚未清楚, 目前普遍认为与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关^[3]。本文对近年来在NAFLD发病中瘦素基因、细胞色素P450基因、脂联素基因、肿瘤坏死因子基因、脂肪酸转运蛋白基因和解偶联蛋白基因的作用综述如下, 旨在探讨NAFLD发病的分子机制。

1 瘦素基因

1994年, Zhang *et al*^[4]发现了肥胖基因(ob基因)及其表达产物瘦素。人类的肥胖基因位于7号染色体长臂31带的7亚带, 长20 kb, 由3个外显子和2个内含子组成。主要是由脂肪细胞分泌的肽类激素, 其前体由166-167个氨基酸组成, 分泌入血的过程中去除由21个氨基酸组成的N端21信号肽, 形成145-146个氨基酸分泌型蛋白质瘦素, 即成熟瘦素。Oral *et al*^[5]观察到脂肪肝患者血中瘦素浓度有所降低, 肝细胞脂肪沉积。经补充瘦素后, 患者症状缓解, 肝脂肪沉积好转。说明瘦素缺乏是患者发生NAFLD的原因。瘦素基因主要在白色脂肪组织中表达, 在棕色脂肪组织中表达较少, 在其他不少组织也有表达。瘦素通过转录因子SREBP^[6]或神经肽(neuropeptide Y, NPY)^[7-8]发生作用, 抑制硬脂酰CoA去饱和酶-1(stearoyl-CoA desaturase, SCD, E.C. 1.14.99.5)基因的表达。

■同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科; 王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

瘦素还可以增加外周组织的糖摄取及更新, 从而降低流入肝脏的葡萄糖. Mammès *et al*^[9]报道在肥胖人群中, 含瘦素基因-2548G/A等位基因G的血清瘦素水平比含等位基因A的明显增高, 因此等位基因A为NAFLD的保护基因. 瘦素受体的结构和功能的改变直接影响着瘦素的生物学功能. 陈韶华 *et al*^[10]通过研究发现LERP基因Lys109携带者腹壁脂肪厚度和体脂含量较Lys109Arg和Arg109Arg携带者明显升高, 而总胆固醇水平明显降低, 提示Lys109Lys基因型可能肥胖者脂质代谢起着保护性作用, 但至于瘦素受体基因Lys109Arg多态性是否与NAFLD的发病机制有关, 目前尚未明确. 另外, 与肥胖相关的基因还有编码11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(11 β HSD-1)基因. Masuzaki *et al*^[11]发现在实验中转基因鼠中过度表达11 β HSD-1, 动物血中糖皮质激素浓度明显升高, 从而引起腹型肥胖和一系列代谢综合征. SCD是单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)生物合成的限速酶, 是瘦素作用目的基因之一, 在脂肪酸代谢及能量平衡中起重要的调节作用^[12]. SCD是脂质代谢和体质量调节的关键控制点. 陆元善 *et al*^[13]发现经一段时间喂养脂饮食大鼠肝SCD-1 mRNA水平下降, SCD-1 mRNA水平下降可能与高脂喂养引起的内源性高瘦素血症有关.

2 细胞色素P450基因

细胞色素P450是一族相对非特异性酶, 广泛存在于机体内, 但主要存在于肝细胞内质网上, 负责外来物及某些体内代谢物质的生物转化, 此酶可被某些化合物(包括药物)诱导或抑制, 影响化合物在体内的代谢速度. 参与内源性和外源性物质(包括药物和环境污染物)代谢的细胞色素P450(CYP)主要有CYP1A、2E和3A. 史洪涛 *et al*^[14]利用免疫组织化学和Western blot方法测定肝细胞色素P4501A1表达变化, 逆转录聚合酶链反应测定肝细胞色素P4501A1 mRNA表达变化, 结果显示肝细胞色素P4501A1基因及蛋白表达随着脂肪肝程度的加重明显增强, 表明了NAFLD大鼠肝细胞色素P4501A1基因的表达变化与脂肪肝引起的肝脏损害程度密切相关, 肝细胞色素P4501A1参与了NAFLD的发生. 细胞色素P450 II E1(CYP II E1)是二甲基亚硝胺D-脱甲基酶, 主要在肝脏表达^[15-16], 参与许多内源性及外源性化合物的代谢. CYP II E1存在6种限制性内切酶片段长度多态性, 其中c2基因与酒精性脂肪肝发病有关^[17-19]. 细胞色素氧化酶

(cytochrome oxidase, COX)是线粒体内呼吸链电子传递的终末复合物, 是电子传递链的限速酶, 在线粒体氧化能力调节中起关键作用. COX与线粒体功能及细胞能量的产生密切相关, 其编码基因的改变、表达及酶活性的发挥对细胞在生理和病理情况下的机能、代谢和形态结构有直接影响. 已知COX有6-13个亚基, 所有哺乳动物真核细胞均由13个亚基组成, 其中最大的3个亚基(COX I、II和III)来源于线粒体. 史洪涛 *et al*^[20]研究发现NAFLD大鼠肝细胞COX I表达变化与脂肪肝引起的脂质过氧化反应以及肝脏损害程度密切相关, 肝细胞COX I可能参与了NAFLD的发生.

3 脂联素基因

脂联素(adiponectin)是Scherer *et al*^[21]近年发现的一种脂肪细胞特异性细胞因子, 其编码基因位于染色体3q27, 包括3个外显子和2个内含子, 其编码的蛋白质命名为Acrp30, 即小鼠Adiponectin. 脂联素以5-30 nmol/L的浓度存在于人类血清中, 他的空间构架有二聚体、三聚体和6个三聚体组成的多聚体高分子化合物. 脂联素是目前已知的唯一一个与肥胖呈负性相关的脂肪分泌蛋白. 肥胖者脂肪组织的脂联素基因表达明显降低^[22]. 脂联素降低与肥胖和IR存在密切联系, 可能是导致NAFLD发生的因素之一^[23]. Yamauchi *et al*^[24]发现脂联素通过降低肥胖鼠肌肉和肝脏中TG浓度, 可减轻IR. 脂联素基因敲除大鼠FFA清除率减慢, 肌肉脂肪酸转运蛋白-1的mRNA水平降低, 脂肪组织TNF- α 水平升高, IRS-1相关的PI-3K活性降低, 而给予脂联素后则可改善. Menzaghi *et al*^[25]在评价脂联素基因的变异性是否与IR相关中, 通过对413个非糖尿病的高加索患者的两种SNPs进行分析, 发现45位的T变为G, 276位的G变为T, 此脂联素多态性与IR关系密切. 而IR对于非酒精性脂肪肝(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的发生发展来说至关重要^[26]. Kaser *et al*^[27]对13个NASH和9个单纯脂肪肝的患者的脂联素及其受体RI和RII基因的mRNA表达进行FBRT-PCR分析, 结果发现相对于单纯性脂肪肝, NASH患者的脂联素及其受体RII基因的mRNA显著减少, 而患者血清中未发现; RI基因的mRNA与对照组无明显差异. 此研究显示NASH与脂联素及其受体RII基因在病理生理中存在相关性. Vuppalanchi *et al*^[28]也得出相同的结论. NAFLD原发于IR相关的超重、肥胖、2型糖尿病和高脂血症等代谢

■研发前沿

由于缺乏足够的统计数据、没有统一的表型标准以及适合人群的选择, 对于目前所研究的基因存在极大的阻碍.

■相关报道

Huang *et al*对NAFLD的一般基因标志物进行研究, 分别对编码DDX5和MTP基因的SNP进行分析, 发现DDX5和MTP在NAFLD患者发展为NASH具有相关性, 但是还是需要行进一步的大规模的人群调查。

紊乱性疾病, 所以这些因素显得越发重要。Hara *et al*^[29]对糖尿病易感轨迹进行基因扫描, 发现其定位于3q27, 而这正是脂联素基因(APM1)所在。从而证明了APM1和2型糖尿病在45和276位点上存在着相关性。间接地反映了脂联素基因和NAFLD相关。

4 肿瘤坏死因子基因

人类肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)基因属HLA-III类基因, 定位于6号染色体P21.3上, 至少包含5种多态性的微卫星。其中TNF- α 基因和TNF- β 基因片段各长约3000个碱基对, 都包含4个外显子和3个内含子。TNF- α 和TNF- β 发挥生物学效应的天然形式是同源的二聚体。TNF- α 以两种形式存在, 即结合于细胞膜的26D的TNF- α 前体和可溶性的17D TNF- α 活性型。后者以三聚体形式与细胞表面的TNF受体(TNFR)结合, 介导多种生物学活性。

TNF- α 在NAFLD的发病机制中发挥重要作用。近年来的研究发现TNF- α 参与肥胖相关的IR, 肥胖者机体过度地表达TNF- α , 并且与IR的程度呈正相关。Hui *et al*^[30]对正常肝脏、单纯脂肪肝以及NASH的标志进行测量, 发现NASH中中心性肥胖较普遍, 患者血清中TNF- α 水平较高。TNF- α 可能是初次打击(IR)发生的重要中介环节。实验发现, TNF- α 基因敲除小鼠在诱发肥胖后不能产生IR, 胰岛素受体底物1(IRS1)丝氨酸磷酸化下调IRS1信号是其潜在的作用机制^[31]。而Castro *et al*^[32]研究发现, TNF- α 可促进脂肪细胞分解和FFA释放, TNF- α 基因的促进区不同而导致脂肪组织的脂解程度不同, TNF- α 基因敲除小鼠由于体内缺乏TNF- α , 其促进脂肪分解的作用消失, FFA水平也降低。近年研究发现TNF-启动子区域中的两个位点(-238、-308)发生鸟嘌呤(G)向腺嘌呤(A)的突变, 原来可被限制性内切酶Nco I、Msp I 识别的位点缺失, 核苷酸序列不能被切断, 因此产生3种基因型: GG(无突变)、GA(突变杂合子)、AA(突变纯合子), 其直接结果就是影响TNF- α 的体表达量^[33]。在NAFLD的研究中, Valenti *et al*^[34]报道NAFLD(特别是其中NASH)患者中-238的A等位基因频率较对照组相比显著升高, 并与IR密切相关。TNF- α 为影响脂联素水平的重要因素, 导致脂联素水平下降并进一步引发NAFLD^[35]。

5 脂肪酸转运蛋白基因

脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein4,

FATP4)是跨膜转运蛋白超家族中的一员, 存在于肝细胞和小肠黏膜细胞胞膜, 对长链脂肪酸具有高度亲和力, 从而参与脂肪酸的摄取与转运^[36]。人FATP4的基因高度保守, 定位于第七号染色体的q11.2, 有15个外显子, 长32 kb, 含有471个氨基酸残基。由于糖基化不同, 在不同的细胞中具有不同的分子质量, 约为78-88 kb。大量研究报道其在肥胖、糖尿病的形成过程中具有重要的作用^[37]。

6 解偶联蛋白基因

目前发现的解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)家族共有5种, 分别为UCP1、UCPn2、UCP3、StUCP和AtUCP。UCP都是由3个U型跨膜单位组成, 每个单位由100多个氨基酸组成, 形成6个由 α 螺旋组成的跨膜结构域, 这些氨基酸结构域都有线粒体载体信号基序。UCP的功能单位是二聚体。UCP1早在1978年就被纯化, 人类UCP1基因于1985年克隆成功, 定位于4号染色体长臂。UCP1是位于线粒体内膜上的一个二聚体蛋白, 含306个氨基酸, 分子质量32 kDa, 由6个C或N末端朝向胞液的跨膜区组成。UCPn2基因位于人类11号染色体上, UCPn2基因全长8.7 kb, 由8个外显子和7个内含子组成。UCPn2在体内分布广泛, 如白色脂肪组织(WAT)、BAT、骨骼肌、心脏、脾脏、肾脏、肝、胰及淋巴结等。某些情况如肥胖患者的肝细胞^[38]以及内毒素、脂多糖刺激均可以诱导肝细胞内UCPn2 mRNA表达^[39]。UCPn2是一种位于线粒体内膜上的载体蛋白, 具有多种功能: (1)介导质子的跨膜内流, 降低线粒体内膜的电化学梯度, 使ATP合成酶催化ADP磷酸化为ATP所需要的 ΔM_H 降低, 导致线粒体合成ATP能力下降, 肝细胞线粒体ATP 储备降低; (2)调节脂肪酸的 β 氧化。介导脂肪酸的跨膜转运, 有利脂肪酸在线粒体氧化利用, 减轻蓄积脂毒性; (3)限制ROS的合成; (4)有一定的抗凋亡、促坏死作用, 线粒体能量储备降低使肝细胞对坏死敏感性增加, 易致肝细胞坏死。UCPn2具有调节脂质代谢的作用, 并受脂质的反馈调节, 从而抑制肥胖或脂质代谢障碍时脂质在肝脏沉积, 阻止肝细胞脂肪变性, 在脂肪肝的发生过程中起保护作用。但是, 顾小红 *et al*^[40]在实验中发现, 随着NAFLD的形成和程度加重, UCPn2表达逐渐增强, 其介导的酶活性显著增高, 启动脂质过氧化反应, 促进脂肪肝的形成和发展。因此, 在脂肪肝中UCPn2表达增加是一把

“双刃剑”^[41]. UCP3基因位于11q13, 与UCPn2紧密连锁, 相隔仅6000 bp.

7 结论

除上述研究较多之外, Huang *et al*^[42]对NAFLD的一般基因标志物进行研究, 分别对编码DEAD box polypeptide 5(DDX5)和microsomal triglyceride transfer protein(MTP)基因的SNP进行分析, 发现DDX5和MTP在NAFLD患者发展为NASH具有相关性, 但是还是需要行进一步的大规模的人群调查. Namikawa *et al*^[43]报道在NAFLD患者中锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)基因表现为多态性, 而这种基因在限制线粒体氧化应激反应中发挥重要作用. 基因多态性在血管紧张素原和转化生长因子- β 1这两种基因中的表现, 导致了凋亡的脂肪细胞大量纤维化. 所有的研究相当令人振奋, 但是需要大量的研究才能将其中的机制阐述清楚.

生物技术的出现和发展为医学研究领域带来了巨大变化. 基因的检测手段多种多样, 可以直接对DNA进行定性和定量分析, 也可以采用基因芯片技术. 基因表达最强大的工具就是基因芯片, 可以动态观察各相关基因在不同的时间中的表达以及各产物之间量的对比关系, 具有高信息量、并行性、集成化等优点, 但是却存在着可靠性和无法解释的变化性, 故目前很多手段是直接针对其产物进行检测的. 在RNA水平上对基因表达产物进行定性或(和)定量分析的方法主要包括Northern印迹、RT-PCR、实时RT-PCR、RNA酶保护试验和cDNA芯片技术等. 范建高 *et al*^[44]就是用免疫组化和RT-PCR的方法检测肝脏解偶联蛋白2 mRNA转录及其蛋白表达. 实时RT-PCR是目前最好的定量分析mRNA的方法, 可以检测实时积累的特异性PCR产物, 而且能够监测一个DNA分子或RNA分子, 不少学者运用这一途径进行检测. PCR、PCR-RFLP对基因多态性进行分型, 免疫组化和Western blot方法测定基因表达变化, 都是根据DNA产物采用的相关的实验手段. 而对于存在于血液中的微量产物, 则用ELISA、放射免疫法方法测定. 国内外很多学者通过ELISA、放射免疫法方法测量出血液当中瘦素、脂联素、TNF- α 的含量, 从而揭示他们与NAFLD之间的关系. 这些方法廉价、简单、直接, 值得推广.

总之, NAFLD的发病机制具有多样性, 除上述因素外, 还仍有广阔的研究空间. 但是由于缺

乏足够的统计数据、没有统一的表型标准以及适合人群的选择, 对于目前所研究的基因存在极大的阻碍. 随着对NAFLD发病机制研究的深入, 利于开发出更有效的药物, 从而进行针对性治疗.

8 参考文献

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438
- Lieber CS. CYP2E1: from ASH to NASH. *Hepatology Res* 2004; 28: 1-11
- Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 575-594, ix
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432
- Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-578
- Kakuma T, Lee Y, Unger RH. Effects of leptin, troglitazone, and dietary fat on stearoyl CoA desaturase. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 1259-1263
- Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G, Soukas AA, Kahn CR, Ntambi JM, Socci ND, Friedman JM. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest* 2004; 113: 414-424
- Wang H, Storlien LH, Huang XF. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1352-E1359
- Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 391-394
- 陈韶华, 厉有名, 姜玲玲, 虞朝辉. 瘦素受体基因 Lys109Arg多态性与非酒精性脂肪性肝病的关系. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 453-455
- Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-2170
- Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, Hudgins LC, Ntambi JM, Friedman JM. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002; 297: 240-243
- 陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆瑞. 瘦素及硬脂酰CoA去饱和酶-1在高脂饮食大鼠非酒精性脂肪肝发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2327-2331
- 史洪涛, 陈东风, 李陶. 非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞色素P450 1A1基因及表达变化的意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 265-267
- Pentiuk OO, Kachula SO, Herych OKh. [Cytochrome P4502E1. Polymorphism, physiological function, regulation, and role in pathology] *Ukr Biokhim Zh* 2004; 76: 16-28
- Plumlee CR, Lazaro CA, Fausto N, Polyak SJ. Effect of ethanol on innate antiviral pathways and HCV replication in human liver cells. *Virology* 2005; 2: 89
- Gemma S, Vichi S, Testai E. Individual susceptibility

■应用要点

国内外很多学者通过ELISA、放射免疫法方法测量出血液当中瘦素、脂联素、TNF- α 的含量, 从而揭示他们与NAFLD之间的关系. 这些方法廉价、简单、直接, 值得推广.

■同行评价

本文反映了当前较为热点的问题, 对非酒精性脂肪性肝病的分子学发病机制研究进展进行了综述, 内容较新颖, 文字表达较好, 具有较好的学术价值。

- and alcohol effects:biochemical and genetic aspects. *Ann Ist Super Sanita* 2006; 42: 8-16
- 18 Zhuge J, Luo Y, Yu YN. Heterologous expression of human cytochrome P450 2E1 in HepG2 cell line. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2732-2736
- 19 Castaneda F, Rosin-Steiner S. Low concentration of ethanol induce apoptosis in HepG2 cells: role of various signal transduction pathways. *Int J Med Sci* 2006; 3: 160-167
- 20 史洪涛, 李陶, 陈东风. 肝细胞色素氧化酶 I 在非酒精性脂肪肝大鼠形成中的作用. 第三军医大学学报 2006; 28: 160-162
- 21 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749
- 22 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
- 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 Ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 525-528
- 24 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946
- 25 Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, Trischitta V, Doria A. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2306-2312
- 26 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379
- 27 Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-121
- 28 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
- 29 Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002; 51: 536-540
- 30 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
- 31 Feldstein A, Gores GJ. Steatohepatitis and apoptosis: therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1718-1719
- 32 Castro Cabezas M, Erkelens DW, van Dijk H. [Free fatty acids: mediators of insulin resistance and atherosclerosis] *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 103-109
- 33 Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997; 34: 391-399
- 34 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, Fiorelli G, Fargion S. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-280
- 35 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
- 36 Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 28-44
- 37 Memon RA, Fuller J, Moser AH, Smith PJ, Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of putative fatty acid transporters and Acyl-CoA synthetase in liver and adipose tissue in ob/ob mice. *Diabetes* 1999; 48: 121-127
- 38 Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, Ezaki O. Mechanism for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 9562-9569
- 39 Faggioni R, Shigenaga J, Moser A, Feingold KR, Grunfeld C. Induction of UCP2 gene expression by LPS: a potential mechanism for increased thermogenesis during infection. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 75-78
- 40 顾小红, 张云东, 冯爱娟. 解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达. 世界华人消化杂志 2005; 15: 2310-2313
- 41 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
- 42 Huang H, Merriman RB, Chokkalingam AP. Novel genetic markers associated with risk of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2005; 128 suppl 2: A-694
- 43 Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR, Nozaki Y, Nemoto Y, Ono M, Akisawa N, Saibara T, Hiroi M, Enzan H, Onishi S. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 781-786
- 44 范建高, 丁晓东, 王国良, 徐正婕, 田丽艳, 郑晓英. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏解偶联蛋白2表达及其与能量贮备的关系. 中华肝病杂志 2005; 13: 374-377

编辑 李军亮 电编 何基才