

# 瘦素和脂联素在慢性肝病中的研究进展

石瑞芳, 郎振为

石瑞芳, 天津市传染病医院 天津市肝病研究所病理科 天津市 300192

郎振为, 北京市地坛医院病理科 北京市 100011

作者贡献分布: 本文文献检索分析与撰写由石瑞芳完成; 审校由郎振为完成。

通讯作者: 石瑞芳, 300192, 天津市南开区苏堤路75号, 天津市传染病医院 天津市肝病研究所病理科。

shirui Fang1979@yahoo.com.cn

电话: 022-27468193

收稿日期: 2008-08-05 修回日期: 2008-09-10

接受日期: 2008-09-17 在线出版日期: 2008-10-18

## Research progress of leptin and adiponectin in chronic liver diseases

Rui-Fang Shi, Zhen-Wei Lang

Rui-Fang Shi, Tianjin Infectious Disease Specialty Hospital; Department of Pathology, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China

Zhen-Wei Lang, Department of Pathology, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China

Correspondence to: Rui-Fang Shi, Tianjin Infectious Disease Specialty Hospital; Department of Pathology, Tianjin Institute of Hepatology, 75 Sudi Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. shirui Fang1979@yahoo.com.cn

Received: 2008-08-05 Revised: 2008-09-10

Accepted: 2008-09-17 Published online: 2008-10-18

## Abstract

Leptin and adiponectin, the main metabolic products of adipose tissues, have been implicated in a wide spectrum of human diseases. There is currently increasing interest in the role of these adipokines in the development of chronic liver diseases, mostly in patients with nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis C or cirrhosis. According to experimental data, increased leptin and decreased adiponectin serum levels have been detected initially in patients with nonalcoholic steatohepatitis and more recently in chronic HCV-infected patients compared to healthy controls in most but not all studies, while the data on the associations between these adipokine levels and the development of chronic liver disease are still rather conflicting. Therefore, we summarize the progress of leptin and adiponectin in chronic liver diseases.

Key Words: Leptin; Adiponectin; Nonalcoholic fatty

liver disease; Hepatitis C

Shi RF, Lang ZW. Research progress of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3303-3309

## 摘要

瘦素、脂联素是新发现的重要脂肪因子。近年来瘦素、脂联素在NAFLD、丙肝及肝硬化等慢性肝病中的作用已引起众多学者的关注, 多数研究发现在非酒精性脂肪肝和丙肝患者中血清瘦素水平增高而脂联素水平降低, 而这些脂肪因子在慢性肝病发生发展中的作用还未完全阐明, 各家报道不一。本文就瘦素、脂联素与慢性肝病的研究进展作一综述。

关键词: 瘦素; 脂联素; 非酒精性脂肪性肝病; 丙肝

石瑞芳, 郎振为. 瘦素和脂联素在慢性肝病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3303-3309

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3303.asp>

## 0 引言

脂肪组织的主要作用是储存与动员脂质, 而这依赖于自分泌细胞因子(即脂肪因子), 这些脂肪因子调节脂肪生成及氧化甚至参与炎症应答。肝脂变是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的标志之一, 也是其他慢性肝病中一种常见的组织学表现<sup>[1]</sup>。脂肪因子首先在NAFLD中被研究, 他代表了代谢综合症的肝脏表现; 然而最新数据显示在其他肝脏疾病中也涉及到脂肪因子<sup>[2]</sup>。本文就瘦素和脂联素这两个重要的脂肪因子在慢性肝病尤其是在NAFLD和慢性丙型肝炎中的研究进展作一综述。

## 1 瘦素和脂联素

瘦素是1994年通过定位克隆技术克隆的ob基因产物, 在循环中以游离和结合型两种形式存在。瘦素受体分为长型、短型受体两个亚型, 在所有外周组织包括肝脏都能发现瘦素受体<sup>[3]</sup>。长亚型受体为最主要的功能受体, 在下丘脑弓状核、腹背内侧核等核团高度表达, 调节瘦素的大多数生

## ■背景资料

近年来瘦素、脂联素在NAFLD、丙肝及肝硬化等慢性肝病中的作用已引起众多学者的关注, 多数研究发现在NAFLD和丙肝患者中血清瘦素水平增高而脂联素水平降低, 而这些脂肪因子在慢性肝病发生发展中的作用还未完全阐明, 各家报道不一。

## ■同行评议者

谭德明, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 陈贻胜, 教授, 福建省立医院消化内科

## ■研究前沿

在大多数研究中已经发现, NAFLD和丙肝患者中瘦素水平增高、脂联素下降, 然而他们和肝脂变或纤维化严重性的关系还存在着争议, 这两个脂肪因子间的相互作用如何、发挥作用的具体机制以及如何应用于临床等还有待于进一步研究。

物学效应, 而短亚型受体缺乏信号传导功能。瘦素主要由白色脂肪组织产生, 进入血液后, 透过血脑屏障与其长型受体结合双向激活Janus酪氨酸蛋白激酶或信号转导和转录激活蛋白途径, 影响神经肽Y分泌增加, 引起食欲下降及机体耗能增加, 使体质量下降。但是, 他不能作为一种减肥药, 因为大多数存在瘦素抵抗的肥胖患者瘦素水平平均增高。在肝脏, 瘦素通过降低肝细胞类固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)的表达达到抗脂质效[4]。在严重脂肪营养障碍的患者, 重组体瘦素显著降低肝脂变、甘油三酯、转氨酶活性及非酒精性脂肪肝的损伤[5]。瘦素也参与纤维化的形成, 并且在先天性和获得性免疫中都起了重要作用[6]。瘦素还具有调节血管增生、创伤修复及胰岛素敏感性的作用[7-8]。

脂联素是脂肪细胞分泌的由244个氨基酸组成的蛋白质, 在血浆中以低分子量和高分子量多聚体形式存在。脂联素有AdipoR1和AdipoR2两种受体, 他们的结构高度相关, 有66.7%的同源性, 均为包含7个跨膜区域的蛋白质, 两种受体在多种组织器官都有表达, 但主要分布于肌细胞和肝组织[9]。脂联素与其受体结合后, 发挥多种重要的生物学作用。脂联素具有抗糖尿病、抗肥胖、抗动脉粥样硬化及抗炎效应, 可以减少体脂肪并且改善肝脏和外周的胰岛素敏感性[10]。脂联素通过增加肝细胞内游离脂肪酸的 $\beta$ 氧化和/或降低游离脂肪酸的生成而阻止甘油三酯的蓄积从而调节脂质代谢, 通过抑制NF- $\kappa$ B的激活和阻碍TNF- $\alpha$ 的释放而调节内皮细胞的炎性反应, 还能抑制巨噬细胞功能和血管平滑肌细胞的增殖和迁移[11], 诱导白细胞抗炎因子, 调节淋巴细胞的增殖。以上证据表明脂联素是一种多功能的细胞因子, 可以发挥多种生物学作用, 同时脂联素也参与慢性肝病的发生发展。

## 2 NAFLD

NAFLD包括单纯性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝纤维化及肝硬化。他与肥胖、2型糖尿病和胰岛素抵抗(IR)密切相关[12]。IR是NAFLD发生、发展的基础, 其严重程度与NAFLD的病情进展相关[13]。NAFLD的二次打击学说认为, 第1次打击是由于外周胰岛素抵抗, 外周脂肪中激素敏感性脂肪酶活性增强, 脂肪酸由外周脂肪进入肝脏增多, 进而造成肝脏甘油三酯的蓄积; 第2次打击则在细胞因子和氧化应急的作用下胰岛素抵抗进一步加剧, 肝细胞器功能损伤, 从而导致肝细胞炎性坏死和纤维

化。在两次打击中IR起重要作用, 然而IR的分子病理学机制是多因素的。脂联素增强胰岛素活性, 而瘦素则起到抑制作用[14]。对48例不同分组患者的研究发现[15], NAFLD组空腹胰岛素水平和IRI显著高于肥胖组和对照组, NAFLD组和肥胖组的瘦素水平显著高于对照组而脂联素水平显著低于对照组; IRI与血清瘦素水平呈正相关; 而与血清脂联素水平呈负相关。NAFLD患者瘦素升高而脂联素降低, 提示瘦素和脂联素通过不同机制参与了IR的发生、发展, 进而影响NAFLD的发病。

丁效惠 *et al* 研究发现[16-17] NASH患者肝组织内瘦素水平显著高于对照, 主要表达于肝腺泡3带脂变区域及纤维化明显的汇管区及其周围的枯否细胞、单个核细胞、肝星状细胞(HSC)内; 瘦素受体的定位和分布与瘦素大体一致, 瘦素与NASH纤维化分期、脂变分级相关。NASH常伴有IR和高胰岛素血症, 并与机体对瘦素的敏感性降低有关。Cortez-Pinto *et al* [18] 观察了合并高血压和糖尿病的NASH患者, 血清瘦素水平显著高于对照组。两组均以女性略高; 血清瘦素和胰岛素相关, 二者均和BMI、体脂肪量呈正相关; 提示NASH和代谢综合征的特征明显相关, IR和瘦素敏感性降低同时存在。另有报道给瘦素缺乏的人或大鼠补充瘦素可以减少摄食量, 通过交感神经兴奋促进能量消耗, 导致肌细胞和白色脂肪细胞中脂肪酸的氧化, 增加胰岛素的敏感性[19]。提示补充瘦素可以增加瘦素缺乏个体的瘦素水平, 逆转非酒精性脂肪肝, 而具有治疗作用。Petersen *et al* [20] 对有严重IR的患有肝脂肪变性的脂代谢异常者进行瘦素治疗后, 发现肝脏的胰岛素敏感性增加, 肝脏内甘油三酯量减少约85%, 可逆转IR和肝脏脂肪变性。这也说明瘦素对脂肪肝的治疗主要以增进体内甘油三酯的分解为主。

血清脂联素具有降低血糖、TG、FFA及抗炎、减轻IR等作用, 由于血清脂联素水平下降, 导致肝细胞脂肪贮积及肝细胞炎症, 最终产生NAFLD。Yalniz *et al* [14] 报道, 不论体质量指数和糖代谢如何, NASH患者血清脂联素水平低于正常对照, 且与组织学分级和分期无关。Jarrar *et al* [21] 也报道NAFLD时脂联素表达降低, 脂联素与NASH独立相关。NAFLD患者血清脂联素水平降低且伴有明显的IR, 合并2型糖尿病或代谢综合征者IR更为严重, 脂联素水平更低; 合并ALT异常时脂联素水平下降, 而瘦素水平在ALT

增高组与正常对照组间无差异<sup>[22-23]</sup>。Kaser *et al*<sup>[24]</sup>报道, 肝脂联素蛋白主要在肝血管内皮细胞和肝窦状隙表达, 而AdipoR2在肝细胞表达。与单纯脂变组相比, NASH患者脂联素和AdipoR2 mRNA表达下降, AdipoR1 mRNA表达没有改变。AdipoR2 mRNA表达与血清AST、ALT及纤维化分期呈负相关。Musso *et al*<sup>[25]</sup>也发现脂联素的降低与炎症坏死活动性及纤维化相关, 脂联素的缺乏导致了转氨酶的升高和疾病的进展, 提示肝脂联素和AdipoR2 mRNA表达的降低可能是NAFLD发病的相关因素, 脂联素作为保护性因子在NAFLD的发生、发展中起着重要作用。

### 3 慢性丙型肝炎

脂变是一种常见的组织学改变, 在30%-70%的丙肝患者中都能检测到。脂变与基因型、纤维化程度、对治疗的反应性和血清瘦素水平均有关<sup>[26]</sup>。多项研究显示在每一种丙肝基因型宿主和病毒因素在脂变的发展中都起着相对重要的作用。慢丙肝能诱导基因型相关的IR, 因此促使脂变的形成、纤维化的进展和对于干扰素治疗的抵抗<sup>[27]</sup>。已有报道丙肝患者的血清瘦素水平明显高于对照<sup>[17]</sup>, 瘦素与BMI、高血糖有关, 与纤维化严重度显著相关<sup>[28]</sup>, 1型丙肝患者瘦素水平与脂变相关而3型患者无关, 瘦素与纤维化有弱的相关性<sup>[26]</sup>。对未经抗病毒治疗的30例慢丙肝患者及30例对照组的研究显示, 血清瘦素水平在慢丙肝患者中显著升高, 且瘦素与体脂肪、BMI、载脂蛋白B密切相关<sup>[29]</sup>, 提示丙肝病毒感染干扰丙肝患者的脂质代谢, 瘦素在肝脂变形成中起了一定的作用。对62例慢丙肝患者瘦素、代谢因素、严重肝纤维化(2-4级)及肝脂变( $\geq 30\%$ )的关系的研究显示瘦素与BMI显著相关而且在女性中表达量较高, 瘦素与严重纤维化无关而与脂变显著相关, 但是不能预测脂变的严重度<sup>[30]</sup>。Cua *et al*<sup>[31]</sup>报道, 154例未经治疗的非糖尿病的丙肝男性患者(纤维化0-2级)瘦素表达升高, 但与75例年龄、BMI及腰臀比匹配的健康志愿受试者相比无显著性差异。多元线性回归分析显示胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与血清瘦素呈正相关, 但瘦素与丙肝组织学改变无关。对47例韩国丙肝患者的研究显示仅仅女性和体质量指数大于25 kg/m<sup>2</sup>是与高瘦素水平相关的独立变量, 基线瘦素与瘦素变化在抗病毒治疗前后与治疗反应不相关<sup>[32]</sup>。提示韩国丙肝患者瘦素水平与人体测量参数相关, 与病原学或组织学特征无关, 瘦

素也不能预测抗病毒治疗的效果。而对40例经INF $\alpha$ -2a和病毒唑治疗24 wk的丙肝患者的变化研究显示<sup>[33]</sup>, 40例患者中有23例出现持续病毒应答, 17例没有出现, 出现持续病毒应答的患者瘦素水平、HOMA-IR和BMI下降。他们的持续病毒应答(SVR)与年龄、RNA载量、血清瘦素水平和IR相关, 与性别、ALT或AST无关, 瘦素水平和IR能够独立的预测丙肝患者抗病毒治疗的持续病毒应答。提示瘦素、IR与丙肝SVR相关, 且他们可作为SVR的独立预测因素。而Eguchi *et al*<sup>[34]</sup>对从1996-2000收集的139例经IFN治疗的慢丙肝患者所作的回顾性研究显示, 33例患者持续应答, 与持续抗病毒效应相关的因素包括RNA病毒载量、基因型、瘦素和纤维化分期。RNA病毒载量是一个重要的危险因素, 但是在HCV-RNA $<100$  MU/L时, 瘦素成为IFN抵抗的独立的危险因素, 瘦素水平的增高不能预测低病毒载量的丙肝患者抗病毒治疗效应。而另两项对丙肝的研究<sup>[35-36]</sup>未能显示与瘦素任何的联系。从以上几项研究我们可以看出, 尽管血清瘦素水平在丙肝患者中有所增高, 但关于瘦素与组织学损害相关的数据仍存在争议, 可能是因为研究的人群的不均一所造成的, 还需要更详尽的研究来进一步阐明这一观点。

当前, 越来越多的人开始关注丙肝中脂联素的作用。对71例未经治疗的慢丙肝患者的研究显示, 血浆脂联素降低与丙肝脂变相关, 脂变与低脂联素、年龄、丙肝基因型3相关, 提示脂联素降低可能促进肝脂变和肝损伤的进程。增加循环中的脂联素, 如减肥或服用噻唑烷二酮类药物, 可能加速丙肝脂变的发展<sup>[35]</sup>。另两项报道<sup>[37-38]</sup>也显示丙肝脂变程度与脂联素呈负相关, 低脂联素水平与脂变分级及HOMA独立相关, 且3型丙肝患者脂联素低于其他基因型。基线水平的低脂联素被认为是丙肝肝脂变的独立预测因素, 同时脂联素也被认为是治疗结束后无病毒应答的独立预测因素。Hsu *et al*<sup>[39]</sup>报道, 1型丙肝患者中HOMA-IR的增高与脂联素水平的降低相关, 组织学分析显示IR与肝脂变严重度相关。丙肝患者RNA高病毒载量与IR相关。而Liu *et al*<sup>[40]</sup>报道脂联素降低与男性、IR、高丙肝病毒载量和基因型2显著相关, 与其他临床或组织学特征没有相关性, 肝内的AdipoR2基因表达高于AdipoR1, 基线脂联素水平不能预测治疗效果, 治疗后脂变的改变也与脂联素变化无关。对194例丙肝患者的观察显示, 脂联素与男性、

### ■ 相关报道

Javor *et al*报道瘦素显著降低肝脂变、转氨酶活性及NAFLD的损伤, 且与纤维化分期、脂变分级相关。Musso *et al*发现脂联素可以减少体脂肪并且改善肝脏和外周的胰岛素敏感性, 低脂联素与炎症坏死活动性及纤维化相关, 脂联素的缺乏导致了转氨酶的升高和疾病的进展。

## ■创新盘点

本文总结了近年来关于瘦素、脂联素在慢性肝病中的研究进展,并重点探讨了这两个脂肪因子在NAFLD、慢性丙型肝炎发病中的作用,为其临床应用提供了文献参考。

BMI、胰岛素水平呈显著负相关,与纤维化分期无关,低脂联素水平仅在男性与脂变相关,随着炎症的加重脂联素水平升高<sup>[41]</sup>,提示脂联素在慢性肝病中的作用可能与性别和病原学有关。对48例丙肝(62.5%为1型丙肝)患者的研究显示,脂变与年龄大、炎症坏死活动和高胰岛素水平相关,62.5%的患者出现持续性病毒应答且这种应答与低龄、基因1型及内脏肥胖相关。与基线水平相比,IR下降,脂联素增高,且与治疗效果无关<sup>[42]</sup>。而在一项没有提供脂变和基因型信息的小型研究中,没有发现血清脂联素与肝组织学的相关性<sup>[43]</sup>,Kara *et al*<sup>[44]</sup>报道丙肝1型患者脂联素水平与正常对照组相似,脂联素与肝脂变严重程度、RNA病毒载量、HAI评分、转氨酶、纤维化之间均无相关性。丙肝患者中82%存在脂变,对50例病例资料的多元分析显示脂变的严重程度仅仅与年龄相关。综合以上的研究我们可以看出,丙肝中脂联素在大部分病例中是降低的,但与其与临床及组织学的关系还存在着争议,需要进一步深入研究,探讨HCV感染、IR、脂变与脂联素的相互影响。

## 4 肝纤维化

肝纤维化是由肝毒性因素如酒精、病毒、免疫和先天性代谢性疾病等导致的慢性或复发性肝损伤的结果。无论是静止的还是激活的肝星状细胞(HSC),在肝纤维化过程中都起到了重要的作用。HSC活化是肝纤维化发生发展的中心环节,研究发现<sup>[45]</sup>用免疫组织化学法、RT-PCR和Western blot法可以观察到在活化的HSCs中有瘦素及其功能性受体和 $\alpha$ 平滑肌蛋白(HSC激活的标志)的共同表达。Potter *et al*<sup>[46]</sup>发现大鼠HSC体外培养增殖2 wk后,即可表达瘦素mRNA及蛋白。Honda *et al*<sup>[47]</sup>在体内实验中也证实活化的HSC可以生成瘦素,他们还利用硫代乙酰胺(TAA)创建肝纤维化模型,发现ob/ob小鼠肝结构正常,无纤维化发生,而对照组肝纤维化明显,瘦素与TAA合用于ob/ob小鼠后,也出现明显肝纤维化,提示瘦素可能通过诱导HSC活化,促进HSC的增殖和抑制其凋亡,进而促进肝纤维化的形成<sup>[48]</sup>。另一方面,瘦素抵抗或瘦素缺乏大鼠<sup>[49-50]</sup>可显著降低纤维化的形成。与瘦素不同,脂联素具有保肝作用,在一个内毒素诱导的KK-Ay肥胖大鼠急性肝损伤模型中,脂联素通过抑制TNF- $\alpha$ 的合成和/或释放抑制肝损伤<sup>[51]</sup>。由于缺乏脂联素的生理性上调作用,KK-A(y)大鼠出

现严重的脂变、炎症和纤维化<sup>[48]</sup>。脂联素水平与肝纤维化指标PCm、PCIV、HA和LN呈显著负相关<sup>[52]</sup>。研究发现仅仅静止的HSCs能合成脂联素mRNA和蛋白<sup>[45]</sup>。在活化的HSCs中脂联素的过表达可以抑制血小板源性生长因子诱导的HSC的增殖和迁移、加速凋亡,减弱 $\alpha$ 平滑肌蛋白和增殖细胞核抗原的表达。无论活化的还是静止的HSCs都能监测到脂联素受体(AdipoR1 and AdipoR2),但是仅仅活化的HSCs能引起治疗后显著的凋亡。研究报道<sup>[53]</sup>脂联素敲除大鼠有广泛的纤维化,而给予重组体脂联素则能降低纤维化。提示脂联素可能逆转HSC的活化,维持HSC的静止状态,在肝纤维化的治疗上具有重要的意义。

## 5 肝硬化

肝硬化是肝病的晚期阶段,多数存在不同程度的营养不良,而瘦素在维持机体能量代谢平衡方面发挥重要作用。已有报道<sup>[54]</sup>肝炎后肝硬化(乙、丙型)血清瘦素显著升高。Campillo *et al*<sup>[55]</sup>研究证实酒精性肝硬化血清瘦素水平较正常对照组增高,但不同性别酒精性肝硬化患者瘦素调节存在差异,女性以胰岛素水平影响较大,而男性则与肝脏的炎症状况相关。对35例肝炎后肝硬化患者的研究显示<sup>[56]</sup>,不论性别如何肝硬化患者瘦素水平显著高于对照,两组中女性瘦素均高于男性。依据Child-Pugh分级,B和C级男性肝硬化患者瘦素显著高于对照组男性,而女性仅C级瘦素高于对照组。提示不论肝炎后肝硬化患者性别、机体组分如何,瘦素水平均增高,且这种增高在Child-Pugh分级C组患者更明显。Ockenga *et al*<sup>[57]</sup>报道肝硬化时结合型瘦素受体显著升高,而游离型受体未见升高。游离型受体与代谢因素如能量贮存(体脂量)、胰岛素和IR及肝糖和能量释放显著相关,结合型受体与致炎细胞因子、交感神经活性相关。瘦素受体在肝硬化患者的代谢和致炎过程中具有不同的作用,充分理解这种代谢和炎症修复反应可能为肝脏疾病和其他代谢性疾病提供新的治疗策略。

对73例肝硬化和30例对照的研究显示<sup>[58]</sup>,肝硬化患者血清脂联素、瘦素水平明显高于对照组,脂联素/瘦素比值>1;血清脂联系、瘦素水平与胰岛素、HOMA-IR呈正相关,与胰岛素敏感指数呈负相关。另有报道在20例肝硬化患者中,血清脂联素显著增高,并且与肝功能下降、肝血流动力学改变相关,与人体组分或代谢因素

无关<sup>[59]</sup>。Sohara *et al*<sup>[60]</sup>发现肝硬化患者血清脂联素水平的增高程度与Child-Pugh肝功能分级呈正相关, 另一项对111例肝硬化患者和226例对照研究中, 脂联素水平在肝硬化时显著升高且与分期、转氨酶活性及炎症相关, 而与肝合成能力、胰岛素敏感性或临床并发症无关<sup>[61]</sup>。脂联素水平在不同病原学导致的肝硬化病例中显著增高并且随着Child-Pugh分级的增高而增高, 我们推测肝硬化患者血清脂联素的升高是由于脂肪组织的产生和肝脏代谢不平衡所致; 慢性肝病中的高脂联素可能部分地反应了机体的抗炎机制之一<sup>[62]</sup>。由于在胆汁淤积性肝病中脂联素水平显著升高, 脂联素水平的升高与肝组织学上的严重胆管炎和胆汁淤积相关, 因此脂联素可能作为显示肝硬化胆汁淤积的一个新的标志<sup>[61]</sup>。

## 6 结论

在当前这个医学时代, 我们对肝损伤病理学和基础新陈代谢变化的研究已经取得了长足的进步, 开始越来越关注瘦素和脂联素这些脂肪因子在慢性肝病中的潜在作用。在大多数研究中已经发现, NAFLD和丙肝患者中瘦素水平增高、脂联素下降, 这可能导致肝内脂肪的蓄积和炎症纤维化的进展。然而这些脂肪因子在慢性肝病形成中所起的作用仍未完全阐明, 他们和肝脂变或纤维化严重性的关系还存在着争议。这两个脂肪因子间的相互作用如何、发挥作用的具体机制以及如何应用于临床等还有待于进一步研究。

## 7 参考文献

- Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; 42: 5-13
- Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti F. Adipokines and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 279-284
- Considine RV. Human leptin: an adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 15-24
- Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang Z, Pan W, Shimomura I, Unger RH. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8536-8541
- Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, DePaoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gordon P. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005; 41: 753-760
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137-3142
- Murad A, Nath AK, Cha ST, Demir E, Flores-Riveros J, Sierra-Honigsmann MR. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing. *FASEB J* 2003; 17: 1895-1897
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680
- 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
- Shklyayev S, Aslanidi G, Tennant M, Prima V, Kohlbrenner E, Kroutov V, Campbell-Thompson M, Crawford J, Shek EW, Scarpace PJ, Zolotukhin S. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14217-14222
- Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, Gravanis A, Margioris AN. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 1254-1263
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649
- Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427
- Yalniz M, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Ustundag B, Ilhan F, Poyrazoglu OK, Erensoy A. Serum adipokine and ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 34295
- 戚丽, 路中. 非酒精性脂肪肝病胰岛素抵抗及血清瘦素和脂联素水平的研究. *中国中西医结合消化杂志* 2006; 14: 167-170
- 丁效蕙, 赵景民, 孙艳玲, 周光德, 潘登, 杨建法, 赵雨来, 张玲霞. Leptin及其受体在非酒精性脂肪性肝炎患者肝组织中的表达. *解放军医学杂志* 2007; 32: 957-960
- Tungtrongchitr R, Treeprasertsuk S, Ei NN, Thepouyporn A, Phonrat B, Huntrup A. Serum leptin concentrations in chronic hepatitis. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 490-499
- Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-358
- Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 379-388
- Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gordon P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 109: 1345-1350
- Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty

## ■应用要点

补充瘦素可以增加瘦素缺乏个体的瘦素水平, 逆转非酒精性脂肪肝, 而具有治疗作用; 脂联素可能逆转HSC的活化, 维持HSC的静止状态, 在肝纤维化的治疗上具有重要的意义。

# 同行评价

本文较全面的综述了瘦素、脂联素在非酒精性脂肪肝、慢性丙型肝炎和肝硬化患者发病中的作用,基本上反映了目前这一领域的研究现状,条理清楚,具有较好的临床参考价值。

- liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-421
- 22 王中丽, 夏冰, 陈青松, 程金童, 文斌, 胡正国, 曹萍. 非酒精性脂肪肝合并代谢综合征患者血清脂联素水平及其与胰岛素抵抗程度的相关性分析. *临床内科杂志* 2007; 24: 620-623
- 23 Lee YS, Cho YK, Pae JC, Oh SY, Kang MS, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Lee WY, Oh KW, Yun EJ, Oh ES. [The relationship between serum adiponectin level and serum alanine aminotransferase elevation in Korean male with nonalcoholic fatty liver disease] *Korean J Hepatol* 2006; 12: 221-229
- 24 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
- 25 Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà 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
- 26 Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlés JA, Cruz M, Nogales MC, Alcón JC, Robles A. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1135-1141
- 27 Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008; 47: 2127-2133
- 28 Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, Calle G, Giudicelli J, Ferrua B, Laffont C, Benzaken S, Tran A. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 91-96
- 29 Liu ZW, Zhang N, Han QY, Zeng JT, Chu YL, Qiu JM, Wang YW, Ma LT, Wang XQ. Correlation of serum leptin levels with anthropometric and metabolic parameters and biochemical liver function in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3357-3362
- 30 Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 289-294
- 31 Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, McCaughan GW, George J. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology* 2007; 46: 66-73
- 32 Gwak GY, Kim TH, Yu SJ, Yoon JH, Yong JJ, Park SC, Lee HS. Lack of association between serum leptin levels and hepatic steatosis, fibrosis or response to antiviral therapy in Korean chronic hepatitis C patients. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 844-848
- 33 Zhu B, Zhang P, Wang XH, Sun LH, Jiang ZY. [A virological response study of serum leptin level and insulin resistance on the antiviral effect in patients with chronic hepatitis C] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2006; 14: 887-889
- 34 Eguchi Y, Mizuta T, Yasutake T, Hisatomi A, Iwakiri R, Ozaki I, Fujimoto K. High serum leptin is an independent risk factor for non-response patients with low viremia to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 556-560
- 35 Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvillard L, Verges B, Olsson NO, Gambert P, Hillon P. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2240-2243
- 36 Wang AY, Hickman IJ, Richards AA, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald GA. High molecular weight adiponectin correlates with insulin sensitivity in patients with hepatitis C genotype 3, but not genotype 1 infection. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2717-2723
- 37 Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, Cioffi M, Ruggiero G, Adinolfi LE. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor- $\alpha$  in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1349-1357
- 38 Zografos TA, Liaskos C, Rigopoulou EI, Togousidis E, Makaritsis K, Germentis A, Dalekos GN. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN- $\alpha$  treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 605-614
- 39 Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, Wang CC, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28: 271-277
- 40 Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43: 235-242
- 41 Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AD, Powell EE, Tilg H. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43: 929-936
- 42 Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, Mineo C, De Lisi S, Di Marco V, Rodolico V, Amato M, Ferraro D, Giordano C, Almasio PL, Craxi A. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1181-1191
- 43 Sato S, Furuta K, Mishihiro T, Miyake T, Kohge N, Akagi S, Adachi K, Kinoshita Y. Serum adiponectin concentration in patients with hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 744-745
- 44 Kara B, Gunesacar R, Doran F, Kara IO, Akkiz H. Correlation of serum adiponectin levels and hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 1 infection. *Adv Ther* 2007; 24: 972-982
- 45 Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005; 166: 1655-1669
- 46 Potter JJ, Rennie-Tankesley L, Mezey E. Influence of leptin in the development of hepatic fibrosis produced in mice by *Schistosoma mansoni* infection and by chronic carbon tetrachloride administration. *J Hepatol* 2003; 38: 281-288
- 47 Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin



- is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002; 36: 12-21
- 48 Ikejima K, Okumura K, Kon K, Takei Y, Sato N. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S87-S92
- 49 Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 1399-1410
- 50 Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002; 35: 762-771
- 51 Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177-184
- 52 潘峰, 崔建和, 周传文, 任建国, 李东海. 脂联素与非酒精性脂肪性肝病肝纤维化及胰岛素抵抗的关系. *徐州医学院学报* 2007; 27: 713-716
- 53 Chuang JH, Wang PW, Tai MH. An adipocentric view of liver fibrosis and cirrhosis. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 855-868
- 54 Manolakopoulos S, Bethanis S, Liapi C, Stripeli F, Sklavos P, Margeli A, Christidou A, Katsanika A, Vogiatzakis E, Tzourmakliotis D, Theocharis S. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 17
- 55 Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 980-988
- 56 Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, Gumus M, Erdogan M, Zeyrek F, Yayla A, Ovunc O. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 23
- 57 Ockenga J, Tietge UJ, Böker KH, Manns MP, Brabant G, Bahr MJ. Distinct roles of free leptin, bound leptin and soluble leptin receptor during the metabolic-inflammatory response in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1301-1309
- 58 田怡, 刘建生, 刘进, 付极, 马铭, 张晓红. 肝硬化患者血清脂联素与瘦素的相关性. *临床消化病杂志* 2007; 19: 360-361
- 59 Tietge UJ, Böker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E82-E89
- 60 Sohara N, Takagi H, Kakizaki S, Sato K, Mori M. Elevated plasma adiponectin concentrations in patients with liver cirrhosis correlate with plasma insulin levels. *Liver Int* 2005; 25: 28-32
- 61 Tacke F, Wüstefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, Trautwein C, Brabant G. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol* 2005; 42: 666-673
- 62 Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, Jaschke W, Patsch JR, Tilg H. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med* 2005; 258: 274-280

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志被收录情况

**本刊讯** 世界华人消化杂志被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMbase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录. (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-18)