

# 非酒精性脂肪性肝病患者血清TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1及hs-CRP的检测及意义

朱庆曦, 邓长生

## ■背景资料

炎症因子在NAFLD发病中起着重要的作用。已有研究表明, NAFLD患者血清中hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1水平明显升高, 但在NAFLD病程发展中的意义少见报道。

朱庆曦, 邓长生, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市430071

作者贡献分布: 此课题由朱庆曦与邓长生设计; 研究过程由朱庆曦操作完成; 研究所用试剂及分析工具由朱庆曦提供; 数据分析及论文写作由朱庆曦完成; 邓长生审核。

通讯作者: 邓长生, 430071, 湖北省武汉市东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科。dengcs06@yahoo.com.cn

电话: 027-67813079

收稿日期: 2008-09-19 修回日期: 2008-10-22

接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-12-08

## Detection of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and hs-CRP and its clinical significance in non-alcoholic fatty liver disease

Qing-Xi Zhu, Chang-Sheng Deng

Qing-Xi Zhu, Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Dr. Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuhan 430071, Hubei Province, China. dengcs06@yahoo.com.cn

Received: 2008-09-19 Revised: 2008-10-22

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-12-08

## Abstract

**AIM:** To examine expression and clinical significance of serum TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and hs-CRP in non-alcoholic fatty liver disease.

**METHODS:** A total of 51 cases with simple steatosis, 48 cases with non-alcoholic steatohepatitis and 32 controls were enrolled from department of gastroenterology in the third hospital of Wuhan. Serum level of hs-CRP was determined and serum TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 levels were detected using ELISA method.

**RESULTS:** Results showed that TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and hs-CRP were independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. The levels of serum hs-CRP and TNF- $\alpha$  were significantly higher in non-alcoholic steatohepatitis patients than in simple steatosis patients ( $3.92 \pm 1.41$  vs  $2.01 \pm 0.39$ ,  $8.13 \pm 4.21$  vs  $3.97 \pm 0.94$ , both  $P < 0.05$ ).

However, no significant difference was observed in serum level of TGF- $\beta$ 1 between simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis groups.

**CONCLUSION:** TNF- $\alpha$  and hs-CRP could be used to differentiate patients with non-alcoholic steatohepatitis from simple steatosis.

**Key Words:** Non-alcoholic fatty liver disease; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Transforming growth factor- $\beta$ 1; High-sensitivity C-reactive protein

Zhu QX, Deng CS. Detection of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 and hs-CRP and its clinical significance in non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3910-3912

## 摘要

**目的:** 探讨TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、hs-CRP在非酒精性脂肪性肝病患者中的表达及临床意义。

**方法:** 选择武汉市第三医院消化内科单纯性脂肪肝51例, 非酒精性脂肪性肝炎48例及健康对照者32例, 测定血清hs-CRP水平, 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定血清中TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1水平。

**结果:** TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1及hs-CRP是非酒精性脂肪性肝病的独立危险因素。脂肪性肝炎血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平显著高于单纯性脂肪肝( $3.92 \pm 1.41$  vs  $2.01 \pm 0.39$ ,  $8.13 \pm 4.21$  vs  $3.97 \pm 0.94$ , 均 $P < 0.05$ ); 而脂肪性肝炎和单纯性脂肪肝两组TGF- $\beta$ 1水平差异无显著性。

**结论:** TNF- $\alpha$ 和hs-CRP可作为判断非酒精性脂肪性肝病病程发展的指标。

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 转化生长因子- $\beta$ 1; 超敏C反应蛋白

朱庆曦, 邓长生. 非酒精性脂肪性肝病患者血清TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1及hs-CRP的检测及意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16(34): 3910-3912

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3910.asp>

## ■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; 宣世英, 教授, 山东省青岛市市立医院肝病内科

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, 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肝病。其临床分型包括单纯性脂肪肝,非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化。近年来研究表明,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)等炎症因子,在NAFLD发病中起着很重要的作用。本研究通过检测NAFLD患者血清TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1及hs-CRP水平,探讨其在单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎的表达差异及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选用武汉市第三医院消化内科2006-05/2008-05门诊及病房患者。非酒精性脂肪性肝病患者共99例,其中单纯性脂肪肝51例,男28例,女23例,年龄28-57岁;脂肪性肝炎48例,男26例,女22例,年龄27-54岁。健康对照者32例,男18例,女14例,年龄25-50岁。根据2006年中华医学会肝脏病学分会非酒精性脂肪肝诊疗指南<sup>[1]</sup>,确定纳入标准:(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量男<140 g/wk,女<70 g/wk;(2)除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)除原发病临床表现外,可有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等非特异性症状及体征;此外,非酒精性单纯性脂肪肝还必须满足:(1)肝生物化学检查基本正常;(2)影像学表现符合脂肪肝诊断标准。非酒精性脂肪性肝炎还必须满足:(1)存在代谢综合征或不明原因性血清ALT水平升高持续4 wk以上;(2)影像学表现符合弥漫性脂肪肝诊断标准。

**1.2 方法** 所有研究对象均录入身高、体质量等一般资料,并行肝脏B超检查。抽取清晨空腹血,测定血糖、血脂、肝功能、hs-CRP等。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定血清中TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1水平。

**统计学处理** 采用SPSS11.5软件进行统计分析,数据以mean $\pm$ SD表示。多因素分析采用Logistic回归,多组间比较采用方差分析。

## 2 结果

**2.1 非酒精性脂肪肝危险因素分析** 将所有非酒精性脂肪肝(99例)作为因变量,以体质量指数、

表 1 非酒精性脂肪肝危险因素的Logistic回归分析结果

变量	回归系数	P值	比值比(OR)	95% CI
体质量指数	0.654	0.012	1.763	1.324-2.241
hs-CRP	0.832	0.009	2.132	1.435-3.147
TNF- $\alpha$	2.921	0.004	18.368	1.798-185.230
TGF- $\beta$ 1	0.754	0.029	1.921	1.137-2.549

表 2 单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和对照组hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 之间的差异

分组	hs-CRP (mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	TGF- $\beta$ 1 (mg/L)
对照组(32)	1.16 $\pm$ 0.31	1.91 $\pm$ 0.32	41.45 $\pm$ 10.23
单纯性 脂肪肝组(51)	2.01 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	3.97 $\pm$ 0.94 <sup>a</sup>	75.21 $\pm$ 15.67 <sup>a</sup>
脂肪性 肝炎组(48)	3.92 $\pm$ 1.41 <sup>bc</sup>	8.13 $\pm$ 4.21 <sup>bc</sup>	77.65 $\pm$ 18.32 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组; <sup>b</sup> $P<0.05$  vs 单纯性脂肪肝。

ALT、甘油三脂、总胆固醇、空腹血糖、平均血压、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1为自变量,行多因素Logistic回归分析,结果显示体质量指数、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1为脂肪肝形成的独立危险因素(表1)。

**2.2 单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和对照组hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1之间的差异** 单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1水平均显著高于对照组( $P<0.05$ );脂肪性肝炎血清hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平显著高于单纯性脂肪肝( $P<0.05$ );而脂肪性肝炎和单纯性脂肪肝两组TGF- $\beta$ 1水平差异无显著性(表2)。

## 3 讨论

炎症因子在NAFLD发病中起着重要的作用<sup>[2-5]</sup>。肝枯否细胞是炎症细胞产生的一个主要来源,游离脂肪酸在肝细胞的聚集能刺激NF- $\kappa$ B依赖的TNF- $\alpha$ 等炎症因子的表达。TNF- $\alpha$ 可引起全身和肝脏胰岛素抵抗,后者被认为是NAFLD重要的致病因素。研究表明,NASH的动物模型和患者中,可见肝脏组织和血清TNF- $\alpha$ 表达含量增加<sup>[6-7]</sup>。TGF- $\beta$ 1与肝纤维化的形成关系密切。在NASH的大鼠模型中,TGF- $\beta$ 1表达明显增高<sup>[8]</sup>。Hs-CRP是一种急性期反应蛋白及全身炎症的标志物,与C反应蛋白相比,hs-CRP更有助于低级别炎症的诊断。Yoneda *et al*研究显示,血清hs-CRP表达含量的增高与NAFLD患者的发病相

## ■研发前沿

炎症因子在NAFLD发病中的作用及机制是当前的研究热点。而炎症因子在NAFLD病程发生发展中的作用是本研究关注的问题。

## ■相关报道

张炜 *et al*研究非酒精性脂肪肝糖代谢异常与超敏C反应蛋白的关系。林克荣 *et al*研究了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。

### ■应用要点

TNF- $\alpha$ 和hs-CRP在临床上可作为区别NASH和单纯性脂肪肝非侵入性的辅助指标,有助于评估NAFLD的发病过程。

关<sup>[9]</sup>。我们的研究进一步证实了TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、hs-CRP在NAFLD患者中血清表达含量增高,是NAFLD的独立危险因素。

NAFLD的临床分型包括单纯性脂肪肝、NASH和肝硬化。由于临床上治疗单纯性脂肪肝和NASH的策略有很大不同,因此采用有效的方法鉴别单纯性脂肪肝和NASH非常重要。寻找相关的生化指标并明确其在两者之间的表达差异,对临床上判断NAFLD病程发展具有重要的意义。我们的研究结果显示,脂肪性肝炎血清TNF- $\alpha$ 、hs-CRP水平显著高于单纯性脂肪肝。表明TNF- $\alpha$ 、hs-CRP可能是NASH发生的重要因素。TNF- $\alpha$ 可引起全身和肝脏胰岛素抵抗,肝细胞损害和凋亡,中性粒细胞趋化和肝星状细胞活化;TNF- $\alpha$ 还能激活凝血系统,导致血栓形成,影响肝脏血液循环,增强脂质过氧化,以及促进细胞外基质合成,从而促进NASH的发生发展<sup>[10-12]</sup>。且TNF- $\alpha$ 的抗体治疗能减少NAFLD动物模型中的组织炎症和纤维化过程<sup>[13]</sup>。近年研究表明,血清hs-CRP升高是预测未来心血管事件的一个非常有用的指标<sup>[14]</sup>。胰岛素抵抗综合征可能与血清hs-CRP升高和内脏肥胖相关。Hs-CRP可能与IL-6共同作用促进NASH的发生<sup>[9]</sup>。Hs-CRP还可作为NASH治疗效果的一个预测指标。有研究显示,通过减轻体重、锻炼及应用罗格列酮等药物治疗可降低血清hs-CRP的水平<sup>[15]</sup>。尽管TGF- $\beta$ 1在NAFLD患者中血清表达含量增高,但在单纯性脂肪肝和NASH间两者表达无差异性。

总之, TNF- $\alpha$ 和hs-CRP在临床上可作为区别NASH和单纯性脂肪肝非侵入性的辅助指标,有助于评估NAFLD的发病过程,并有可能为临床治疗NASH提供新思路。

### 4 参考文献

- 1 中华医学会肝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. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 2 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 liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412-421
- 3 张炜, 范钰, 朱丽群, 程兆明. 非酒精性脂肪肝糖代谢异常与超敏C反应蛋白的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 319-3213
- 4 林克荣, 杨慧莹, 张志坚, 王雯, 乐乔良, 朱金照, 李达

### ■同行评价

本研究证明TNF- $\alpha$ 、hs-CRP在脂肪性肝炎患者血清中含量高于单纯性脂肪肝及健康人群,提示TNF- $\alpha$ 、hs-CRP可以作为鉴别脂肪性肝炎与单纯性脂肪肝的实验室指标,有一定的临床意义。

周, 刘建强, 柳刚. 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. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2613-2618

- 5 陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆瑞. 非酒精性脂肪肝大鼠肝脏硬脂酰CoA去饱和酶-1表达与ATP浓度之间的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3450-3456
- 6 Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, Fernández-Escalante JC, Pons-Romero F. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158-1163
- 7 Solís-Herruzo JA, Solís-Muñoz P. [Genetic factors in non-alcoholic fatty liver disease] *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 195-201
- 8 Stärkel P, Sempoux C, Leclercq I, Herin M, Deby C, Desager JP, Horsmans Y. Oxidative stress, KLF6 and transforming growth factor-beta up-regulation differentiate non-alcoholic steatohepatitis progressing to fibrosis from uncomplicated steatosis in rats. *J Hepatol* 2003; 39: 538-546
- 9 Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Abe Y, Kubota K, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo S, Maeyama S, Nakajima A. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007; 42: 573-582
- 10 Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191-198
- 11 Nagai H, Matsumaru K, Feng G, Kaplowitz N. Reduced glutathione depletion causes necrosis and sensitization to tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in cultured mouse hepatocytes. *Hepatology* 2002; 36: 55-64
- 12 Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4539-4550
- 13 Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation* 2008; 31: 91-98
- 14 Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565
- 15 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

编辑 李军亮 电编 何基才