

脂肪细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用

沈红, 郑培永, 季光, 邢练军

■背景资料

随着人们不断认识到脂肪组织的内分泌功能, 其分泌的脂肪细胞因子对于人体的调节作用也越来越受到重视。在NAFLD的发生发展过程中, 细胞因子扮演着非常重要的角色。其发病机制都与细胞因子息息相关。脂肪细胞因子可通过胰岛素的信号转导等途径诱发IR, 最终导致NAFLD的发生、发展, 但其在NAFLD形成中所起的作用仍未完全阐明。

沈红, 郑培永, 季光, 邢练军, 上海中医药大学附属龙华医院
上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032
教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No. NCET07-0563
国家自然科学基金资助项目, No. 30772802, 30873260
上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305
作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析由沈红完成; 选题、指导、审校由郑培永, 季光及邢练军完成。
通讯作者: 邢练军, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院肝病科, xingdoctor@163.com
电话: 021-64385700-4308 传真: 021-64385700
收稿日期: 2009-02-25 修回日期: 2009-03-20
接受日期: 2009-03-23 在线出版日期: 2009-04-28

Roles of adipocytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Hong Shen, Pei-Yong Zheng, Guang Ji, Lian-Jun Xing

Hong Shen, Pei-Yong Zheng, Guang Ji, Lian-Jun Xing,
Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: the Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET07-0563; National Natural Science Foundation of China, No.30772802, 30873260; and the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. J50305

Correspondence to: Lian-Jun Xing, Liver Section, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. xingdoctor@163.com
Received: 2009-02-25 Revised: 2009-03-20
Accepted: 2009-03-23 Published online: 2009-04-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely associated with obesity, abnormal lipid metabolism and insulin resistance. Adipocytokines, which secrete leptin, adiponectin, tumor necrosis factor, peroxisome proliferator-activated receptor, resistin, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), visfatin, plasminogen activator inhibitor-1, play important roles in the pathogenesis and development of NAFLD. This paper tries to further discuss the roles of adipocytokines in the purpose of providing new ideas and methods for clinical research.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Adipocytokines; Pathogenesis

Shen H, Zheng PY, Ji G, Xing LJ. Roles of adipocytokines in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(12): 1212-1217

摘要

非酒精性脂肪性肝病的发生与肥胖、脂代谢异常和胰岛素抵抗密切相关。脂肪细胞具有内分泌功能, 其分泌的瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子、过氧化物酶体增殖物激活受体、抵抗素、白介素-6、白介素-8、内脏脂肪素、纤溶酶原激活抑制物-1等在非酒精性脂肪性肝病的发生发展中起重要作用。本文对其深入研究为临床治疗提供新的思路与方法。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 细胞因子; 发病机制

沈红, 郑培永, 季光, 邢练军. 脂肪细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(12): 1212-1217
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1212.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与肥胖、高胰岛素血症、2型糖尿病密切相关的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎和脂肪性肝硬化3种类型^[1]。NAFLD已成为目前仅次于慢性病毒性肝炎和酒精性肝病的肝硬化前期病变。但其发病机制仍不完全清楚, 较为流行的是Day *et al*提出的“二次打击”学说, 初次打击主要为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)促使肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)蓄积, 导致肝细胞对内外源性损害因子的敏感性增强。而炎症因子产生, 游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增多, 肝细胞内TG氧化增多, 肝细胞能量储备不足, 内毒素、铁蓄积等因素则通过诱发氧化应激导致脂质过氧化损伤, 对肝脏进行第二次打击。除非能及时阻止炎症坏死循环, 否则将进展为肝纤维化和肝硬化^[2-4]。

1 脂肪细胞的内分泌功能

脂肪组织不仅主动参与能量平衡, 而且脂肪细

■同行评议者

高泽立, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院周浦分院消化科

胞具有内分泌功能,通过自分泌、内分泌、旁分泌等形式,可分泌多种细胞因子^[5]。脂肪细胞分泌产生的具有血管活性的激素和细胞因子统称为脂肪细胞因子(adipocytokine),主要包括瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、抵抗素(resistin)、纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、白介素-8(interleukin 8, IL-8)、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、内脏脂肪素(visfatin)、过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPARs)等。从已知的脂肪组织内分泌功能中发现,其分泌依赖于以下几个因素:(1)TG贮存的大小:与其他脂肪库相比,腹内的脂肪库产生的脂肪细胞因子数量更大;(2)近期全身能量平衡和胰岛素/葡萄糖信号;(3)来自交感神经和其他诸如下丘脑-垂体轴和生长激素轴等内分泌系统的“下传式”的影响^[6]。脂肪组织通过这些分泌因子与许多器官、组织,如肝脏、肌肉、胰腺、下丘脑等进行对话,从而广泛影响和调节机体能量代谢及各种功能。已知许多脂肪细胞因子与NAFLD有关,现将其在NAFLD中的作用研究综述如下。

2 脂肪细胞因子与NAFLD

2.1 瘦素与NAFLD 瘦素是1994年首次通过定向克隆技术成功克隆的一种代谢性激素^[7],主要由白色脂肪组织分泌合成,通过与瘦素受体(ob-R)结合发挥作用,瘦素受体主要在下丘脑表达,在人和啮齿类动物的心、肝、脂肪、肌肉、肾等组织也有少量表达。女性血清瘦素浓度远高于男性,这可能与性激素、脂肪分布部位有关^[8]。瘦素由脂肪组织释放入血,通过血液循环分布到全身各种组织,与相应受体结合,通过Janus家族酪氨酸激酶/信号传导与转录激活因子(JAK/STAT,其中最主要是JAK/STAT3)途径产生生物学效应^[9]。Saxeua *et al*^[9]发现活化的肝星状细胞能够表达ob-Rb,与瘦素结合后通过JAK/STAT途径介导瘦素信号转导。活化的肝星状细胞还大量表达瘦素mRNA和蛋白,通过自分泌促进自身活化,参与肝纤维化的发展。

瘦素主要作用于下丘脑受体,抑制增食欲肽及刺激抑制食欲肽,导致摄食减少,耗能增加及交感神经活性增高以消耗脂肪。其调节体脂

的途径主要有3种:抑制食欲、减少能量摄取并抑制脂肪合成和增加能量消耗。另外瘦素通过调控磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)基因的表达,抑制丙酮酸羧基酶活性,减少TG合成,影响肝脏脂质代谢。瘦素可通过:(1)刺激脂肪组织内的巨噬细胞分泌TNF- α 及IL-6、IL-12,并促进肝星状细胞分化及内脏脂肪积聚,从而促进单纯性脂肪肝向非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝纤维化转变^[10]。(2)激活肝内星状细胞释放TGF,激活肝实质细胞增殖及I型胶原表达,同时抑制前者凋亡,激活的星状细胞又可分泌瘦素。(3)促进星状细胞产生去甲肾上腺素,并激活血管紧张素系统发挥致纤维化作用。故瘦素不仅能引起肝的脂肪变性,且可促进纤维的发生和发展。Leclercq *et al*^[11]发现瘦素缺乏的ob/ob小鼠脂肪肝没有发展成纤维化,但给小鼠补充外源性瘦素至生理水平,则发生肝纤维化,I型胶原增生,提示瘦素是肝纤维化发生的不可少因素。而另一种观点则认为瘦素可以通过长型瘦素受体上调肝星状细胞II型胶原基因的表达,促进肝纤维化的发生^[9,12]。有研究报道,血清瘦素水平不是NAFLD肝损害严重度的独立预测因子^[10]。

2.2 脂联素与NAFLD 脂联素最早由Scherer *et al*^[13]发现,是肝脂肪组织分泌的血浆蛋白质,具有参与血脂血糖代谢、炎症等病理生理过程,有胰岛素增敏、抗高血糖、抗动脉粥样硬化等作用。最近的研究表明脂联素在循环中以多种多聚体形式存在^[14-15],其中高分子质量的聚合体是脂联素降低血糖活性最强的形式^[16]。Yamauchiet *et al*^[17]研究发现,脂联素受体1(AdipoR 1)在骨骼肌有丰富表达,脂联素受体2(AdipoR 2)主要在肝脏表达。

脂联素的分泌与其他脂肪因子不同,随着脂肪容量增大,其分泌反而减少。脂联素在肥胖儿童NAFLD的发生中起到保护作用,脂联素水平的测定可能作为肥胖儿童评估的一项指标,同时有助于预测NAFLD的发生^[18]。在NAFLD患者中,脂联素水平降低和IR相关,且独立于体质量和腹部体脂分布^[19]。脂联素与体质量指数、谷丙转氨酶负相关,控制体质量后,脂肪肝得到改善^[20]。Xu *et al*^[21]喂小鼠高脂食物后,血浆脂联素下降,再将脂联素注射给肥胖小鼠后肝肿大、脂肪变性得到改善,炎症程度减轻。推测脂联素抑制脂肪合成的两个关键酶:乙酰辅酶A和脂肪

■研究前沿

脂肪细胞因子在非酒精性脂肪性肝病的发生发展中起关键作用,但其具体作用机制错综复杂。进一步深入研究脂肪细胞因子对非酒精性脂肪性肝病的作用机制,可望为临床防治非酒精性脂肪性肝病提供新的途径。

■相关报道

最近的研究还发现,四氯化碳诱导的NASH大鼠模型肝脏中有脂联素表达,且其表达的上调是被四氯化碳打击所诱导,提示在NASH发病过程中,脂联素可能具有一定作用。

合成酶,抑制肝脏合成TNF- α ,促进肝脏脂肪氧化。因此,脂联素可能在NAFLD治疗领域有较好的前景。

已知脂联素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)途径影响糖脂代谢。脂联素和受体结合刺激AMPK的磷酸化,激活PPAR α ,促进肝脂肪酸氧化,抑制脂肪合成酶活性,上述这种作用可以被抵抗素抑制^[20,22]。脂联素改善糖代谢和IR的作用源于他能增加骨骼肌脂肪酸氧化,并抑制肝糖异生,抑制TNF- α 的合成,减少肝脏中脂肪堆积和炎症介质作用,发挥抗炎作用,对肝细胞有保护作用。Hotta *et al*^[23]发现血浆脂联素水平的下降与IR的发展相平行,血浆脂联素水平,与体质量、体脂质量和剩余胰岛素呈负相关,而与M-代谢率呈强正相关,提示脂联素与胰岛素敏感性降低密切相关。最近的研究还发现,四氯化碳诱导的NASH大鼠模型肝脏中有脂联素表达,且其表达的上调是被四氯化碳打击所诱导的,提示在NASH发病过程中,脂联素可能是具有一定作用。

2.3 TNF- α 与NAFLD TNF- α 是肿瘤坏死因子家族中的重要一员,除脂肪细胞外,多种细胞如单核细胞、巨噬细胞等均可合成、分泌TNF- α ,并且TNF- α 也可以引起其他细胞因子的释放。其主要功能是激活其他细胞因子和调节细胞的分化、增殖、坏死或凋亡,对脂肪代谢有重要作用。

肝脏是TNF- α 重要的靶器官,TNF- α 通过肝细胞上TNF- α 受体影响肝脂肪代谢,降低胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,从而加重IR,并与NAFLD的发生密切相关^[24]。TNF- α 作为IR发生的中心环节之一,其主要机制包括:(1)TNF- α 通过胰岛素受体底物-1(IRS-1)/IRS-2丝氨酸磷酸化,抑制IRS-1/IRS-2酪氨酸磷酸化,抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)活性而损害胰岛素信号通路;(2)TNF- α 可直接抑制脂肪细胞中葡萄糖转运子(GLUT)4,使其表达下降,从而诱发IR;(3)TNF- α 可刺激脂肪组织脂解增加,使血浆FFA浓度增高,FFA又可通过抑制胰岛素信号转导以及对胰岛素分泌的影响从而加重IR;(4)TNF- α 通过下调脂肪细胞过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)、脂联素、IRS-1等损害胰岛素敏感性;(5)由TNF- α 诱生的其他细胞因子,如IL-6等可加重IR。可见TNF- α 引发的肝损伤是一多因素,多机制的复杂过程。其既能直接损伤肝细胞,

与肝细胞膜上的受体结合,诱导肝细胞死亡,又能增加肝内活性氧(ROS)产生,通过诱发炎症介质激活中性粒细胞等产生间接作用,加重肝细胞的炎症、损伤。另外,破坏TNF- α 受体则能恢复胰岛素的敏感性和糖耐量。研究表明,NAFLD患者TNF- α 与脂联素、胰岛素敏感性指数呈显著负相关,与IR显著正相关,TNF- α 作为损害因子在NAFLD的发生、发展中起着重要作用^[25]。

2.4 抵抗素与NAFLD 抵抗素是Steppan *et al*^[26] 2001年首次发现的一种脂肪细胞因子,因其可影响与胰岛素作用相关的葡萄糖代谢以及脂代谢,具有对抗胰岛素的作用而被命名。

Palanivel的研究显示抵抗素可使胰岛素刺激条件下的葡萄糖摄取降低50%,糖原合成酸激酶3(GSK3)、IRS-1、Akt、Akt1的表达产物减少,从而推测抵抗素可通过IRS-1/Akt1的途径与胰岛素建立联系,通过降低GLUT4的转运功能,影响糖的摄取^[27]。体外实验结果显示,抵抗素可以抑制前体脂肪系3T3L1向成熟脂肪细胞的分化,提示抵抗素是一种抑制脂肪组织形成的反馈信号^[28]。NASH患者血浆抵抗素水平较单纯性脂肪肝患者升高,反映疾病严重程度的NASH分值(由肝活检病理评价坏死、炎症、纤维化的程度)同抵抗素水平呈正相关,但抵抗素水平和脂肪变性分值(评价肝脂积聚的指标)之间未发现具有相关性。多数研究认为抵抗素是一种潜在的致炎因子,借助于不良的生活模式所导致的其他炎症因子IL-6、TNF- α 和某些肝细胞因子的作用,参与NAFLD发病。

2.5 PPARs与NAFLD 人类PPARs有三种亚型,即PPAR α , PPAR β , PPAR γ ,其中分别由不同基因编码、结构、功能各异,共同的激活配体是过氧化物酶体增殖物、胰岛素、多不饱和脂肪酸和非甾体抗炎药。PPAR α 的配体包括天然配体和合成配体,PPAR α 的天然配体包括油酸、软脂酸、亚油酸、花生四烯酸等许多饱和、不饱和脂肪酸及炎症介质白三烯(LTB₄),其中与PPAR α 亲和力最高的是不饱和脂肪酸。PPAR α 经由这些生理浓度的天然配体活化后,能够促进脂肪酸的氧化,酮体合成和降低血糖,调节脂质的摄取和贮存。PPAR α 还减轻促炎症反应基因的激活后与视黄酸类受体(RXR)结合形成异二聚体,然后与靶基因启动子上游的过氧化物酶体增殖物反应元件(PPRE)结合,使靶基因活化,从而调节转录表达^[29]。Sanyal *et al*^[30]用高胰岛素正常葡

葡萄糖钳夹试验研究证实, NAFLD存在IR. PPAR α 被激活后, 通过改善IR, 可以延缓或控制NAFLD的发生. PPAR α 和腺苷酸激酶(AMP kinase)被活化后, 脂肪酸氧化作用加强, 从而可以调节脂联素提高胰岛素敏感性作用^[31]. 目前普遍认为, PPAR α 活化对控制NAFLD的发生、发展是有益的. 其主要的可能机制是通过改善IR和高脂血症来达到预防和治疗的目的, 包括: (1)增加肝脏线粒体内脂肪酸的 β 氧化, 并能降低TG和FFA的水平, 从而减少躯干和骨骼肌的脂肪含量^[32]; (2)可降低某些参与IR的细胞因子合成, 如脂肪组织分泌的TNF- α 、IL-6、补体C3^[33]; (3)降低体质量^[34], 因体质量与胰岛素敏感性呈负相关, 从而改善胰岛素敏感性.

2.6 IL-6与NAFLD IL-6是一种多效能的细胞因子, 他不仅参与炎症, 还是能量代谢平衡中重要的调节因子. 血液循环中的IL-6有25%系由皮下脂肪组织分泌, 是肥胖者IL-6血清水平升高的一个重要来源. 并且内脏的脂肪组织产生的IL-6较皮下脂肪多3倍, 从网膜组织分离的脂肪细胞分泌的IL-6也较来自皮下脂肪组织的脂肪细胞多. 有研究显示胰岛素依赖的AKT的激活, 明显被IL-6抑制^[35]. Senn和Mooney *et al*证明细胞因子信号抑制剂(SOCS-3、SOCS-1和SOCS-6)和胰岛素受体相关, SOCS的表达被细胞因子如IL-6、TNF- α 等调控, 因此SOCS蛋白质可能作为细胞因子诱导IR的候选基因^[36-37]. Rotter *et al*发现在3T3L1脂肪细胞、小鼠肝细胞和人HEPG细胞, IL-6可抑制IRS-1, GLUT4和PI3K的表达, 因而影响胰岛素受体后信号转导, 引发IR, 后者进一步介导NAFLD的发生.

2.7 PAI-1与NAFLD PAI-1首先发现主要由血管内皮细胞产生, 1996年证实内脏脂肪也分泌相当量的PAI-1. PAI-1是组织型纤溶酶原激活物抑制物, 作为主要的纤溶抑制物, PAI-1通过抑制组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)和尿激酶型纤溶酶原活化剂(u-PA)从而抑制细胞外基质蛋白的降解和基质降解蛋白的激活, PAI-1的增加可使血液纤溶活性降低, 血栓形成, 加重肝细胞缺氧, 不利于对抗二次打击, 进而促进NAFLD进一步向不良病理方向进展.

2.8 内脏脂联素与NAFLD 内脏脂联素(Visfatin)由脂肪组织分泌, 是一种新发现的具有结合并激活胰岛素受体, 模拟胰岛素作用的肽类激素. Sethi *et al*^[38]指出内脏脂联素可能拥有双重功能,

一是作用于内脏脂肪组织的自分泌/旁分泌功能, 有利于脂肪组织的分化和脂肪积累; 二是内分泌功能, 可以调节外周组织的胰岛素敏感性. 但因这种因子刚发现不久, 增加内酯素的利弊尚有待于更深入的研究来验证.

2.9 IL-8与NAFLD IL-8能活化中性粒细胞, 并对中性粒细胞有很强的趋化作用, 造成肝细胞的炎症反应. 脂类物质在肝细胞内积聚可以刺激IL-8的产生, 参与肝细胞的炎症反应, 进而导致肝细胞的损伤^[39]. Bahcecioglu *et al*^[40]研究发现, 在NAFLD组, IL-8的水平明显高于健康对照组, 并且其水平和实验室检查、肝脏组织学的改变以及肝损伤的严重程度正相关.

3 结论

随着人们不断认识到脂肪组织的内分泌功能, 其分泌的脂肪细胞因子对于人体的调节作用也越来越受到重视. 在NAFLD的发生发展过程中, 细胞因子扮演着非常重要的角色. 其发病机制都与细胞因子息息相关. 脂肪细胞因子可通过胰岛素的信号转导等途径诱发IR, 最终导致NAFLD的发生、发展, 但其在NAFLD形成中所起的作用仍未完全阐明. 进一步深入研究脂肪细胞因子对NAFLD的作用机制, 可望为临床防治NAFLD提供新的途径.

4 参考文献

- 1 丁效蕙, 赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的发病机制及治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 371-375
- 2 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845
- 3 范建高. 非酒精性脂肪肝的病因和发病机制. 胃肠病杂志 2003; 8: 363-365
- 4 曾民德. 脂肪肝病发病机制及其“二次打击”假设. 中华消化杂志 2002; 22: 167-168
- 5 You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E741-E747
- 6 Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 875-888
- 7 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
- 8 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.

■创新盘点

本文对脂肪细胞因子如瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子、过氧化物酶体增殖物激活受体、抵抗素、白介素-6、白介素-8、内脏脂肪素、纤溶酶原激活抑制物-1在非酒精性脂肪性肝病中的作用进行了逐一说明.

■同行评价

本文紧扣当前肝病研究热点, 引用参考文献较新, 值得医学基础研究者及临床医师阅读。

- 9 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
- 10 Kim KO, Park SH, Park CH, Han TH, Yoo KS, Kim JH, Lee MS, Kim DJ, Park CK, Cho HD. [Relationship between the severity of liver damage and the serum leptin level for nonalcoholic fatty liver disease.] *Korean J Hepatol* 2005; 11: 51-58
- 11 Leclercq IA, Field J, Farrell GC. Leptin-specific mechanisms for impaired liver regeneration in ob/ob mice after toxic injury. *Gastroenterology* 2003; 124: 1451-1464
- 12 Saxena NK, Saliba G, Floyd JJ, Anania FA. Leptin induces increased alpha2(I) collagen gene expression in cultured rat hepatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 311-320
- 13 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
- 14 Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085
- 15 Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363
- 16 Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-12162
- 17 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
- 18 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
- 19 Yoon D, Lee SH, Park HS, Lee JH, Park JS, Cho KH, Kim SM. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 421-426
- 20 Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, Seker M, Uygur-Bayramicli O. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5874-5877
- 21 Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100
- 22 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556
- 23 Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133
- 24 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91
- 25 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血清肿瘤坏死因子- α 、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
- 26 Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312
- 27 Song H, Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Fukushima Y, Kikuchi M, Shimano H, Yamada N, Oka Y, Asano T. Resistin is regulated by C/EBPs, PPARs, and signal-transducing molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299: 291-298
- 28 Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255: 439-447
- 29 Duez H, Lefebvre B, Poulain P, Torra IP, Percevault F, Luc G, Peters JM, Gonzalez FJ, Gineste R, Helleboid S, Dzavik V, Fruchart JC, Fiévet C, Lefebvre P, Staels B. Regulation of human apoA-I by gemfibrozil and fenofibrate through selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 585-591
- 30 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192
- 31 McPherson R, Jones PH. The metabolic syndrome and type 2 diabetes: role of the adipocyte. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 549-553
- 32 Lee HJ, Choi SS, Park MK, An YJ, Seo SY, Kim MC, Hong SH, Hwang TH, Kang DY, Garber AJ, Kim DK. Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 293-299
- 33 Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9: 414-417
- 34 Idzior-Waluś B. [Fibrate influence on lipids and insulin resistance in patients with metabolic syndrome] *Przegl Lek* 2001; 58: 924-927
- 35 Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391-3399
- 36 Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003;

- 278: 13740-13746
- 37 Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, Furlanetto RW. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276: 25889-25893
- 38 Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005; 11: 344-347
- 39 Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Gobejishvili L, Hill D, Cave M, Hote P, McClain CJ. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology* 2007; 46: 823-830
- 40 Bahcecioglu IH, Yalniz M, Ataseven H, Ilhan N, Ozercan IH, Seckin D, Sahin K. Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1549-1553

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文章代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (常务副总编辑: 张海宁 2009-04-28)