

脂肪细胞因子与非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗关系的研究进展

周婷婷, 秦波

背景资料
脂肪细胞因子是近年来的研究热点之一, 目前认为脂肪细胞因子与胰岛素抵抗(IR)关系密切, 并在非酒精性脂肪肝(NAFLD)的发生发展中起了重要作用, 然而脂肪因子种类繁多, 其对IR和NAFLD的作用机制仍不太明了, 因此有必要对脂肪细胞因子与NAFLD及IR关系进行进一步研究。

周婷婷, 秦波, 重庆医科大学附属第一医院感染科 重庆市400016
作者贡献分布: 本文综述由周婷婷完成; 秦波审校。
通讯作者: 秦波, 400016, 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院感染科. cqjinbo@126.com
电话: 023-89012056
收稿日期: 2009-06-08 修回日期: 2009-09-29
接受日期: 2009-10-12 在线出版日期: 2009-10-18

Recent advances in understanding the relationship of adipocytokines with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance

Ting-Ting Zhou, Bo Qin

Ting-Ting Zhou, Bo Qin, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
Correspondence to: Bo Qin, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. cqjinbo@126.com
Received: 2009-06-08 Revised: 2009-09-29
Accepted: 2009-10-12 Published online: 2009-10-18

Abstract

A growing number of studies have demonstrated that adipocytokines are closely associated with insulin resistance and play an important role in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. The research on the relationship among adipocytokines, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease is attracting wide attention. In this article, we will review the recent advances in understanding the relationship of adipocytokines with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease.

Key Words: Adipocytokine; Non-alcoholic fatty liver disease; Insulin resistance

Zhou TT, Qin B. Recent advances in understanding the relationship of adipocytokines with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(29): 3014-3018

摘要

越来越多的研究表明脂肪细胞因子与胰岛素抵抗关系密切, 并在非酒精性脂肪肝的发生、发展中起了重要作用, 日益受到学者的重视。本文就脂肪细胞因子与非酒精性脂肪肝及胰岛素抵抗的关系研究进展作一综述。

关键词: 脂肪细胞因子; 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗

周婷婷, 秦波. 脂肪细胞因子与非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(29): 3014-3018
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3014.asp>

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指由肝细胞脂肪变性发展到炎症、纤维化的一组疾病, 患者无过量饮酒史^[1]. 其发病机制至今尚未完全阐明, 大量研究表明, NAFLD的发生与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关^[2], 是IR在肝脏中的一种表现^[3], 并作为代谢综合征(metabolism symptom, MS)的一个组成部分日益受到关注. 2004年世界胰岛素抵抗研讨会将NAFLD列入构成MS的主要条件之一^[4].

近年研究发现, 脂肪组织不仅参与能量代谢, 还通过分泌多种脂肪细胞因子参与脂肪肝的发生发展. 其中包括瘦素(leptin)、脂联素、抵抗素(resistin)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor-21, FGF-21)、Apelin、Vaspin、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)等. 本文就TNF- α 、脂联素、FGF-21等与NAFLD和IR关系的研究进展作一综述。

1 TNF- α 与NAFLD及IR的关系

TNF- α 是由激活的单核-巨噬细胞产生的一种相对分子质量为17 kDa的多肽, 具有多种生物学效

同行评议者
王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

应. 他不仅可以增加肝脏内的脂质合成, 还可以通过增加激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)活性来促进脂肪动员, 通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的活性使脂肪组织贮存脂肪酸减少. 另外, TNF- α 可促进IR, 使血浆中的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)升高, 而FFA的升高又可以通过溶酶体途径使TNF- α 的表达增加, 形成恶性循环, 从而引起线粒体结构和功能异常、氧化应激、脂肪酸 β 氧化超载, 最终导致脂肪在肝脏中沉积.

临床研究发现几乎所有的NAFLD患者均存在IR^[5], 而TNF- α 参与肥胖相关的IR, 肥胖者机体过度地表达TNF- α , 并与IR的程度呈正相关^[6]. Li *et al*^[7]研究显示ob/ob鼠脂肪肝局部及血中TNF- α 增高, 用TNF- α 抗体可改善肝脏脂肪浸润, 改善IR, 证明了TNF- α 对肝脏的损害作用. 还有研究显示TNF- α 与空腹血糖、空腹胰岛素、IR呈显著正相关, TNF- α 水平随着脂肪肝由轻度、中度到重度的加重而逐渐升高, 也提示TNF- α 在NAFLD的发生、发展中起重要作用.

TNF- α 可通过多种途径参与IR的发生、发展, 并在NAFLD的发生中起重要作用. 就目前研究发现, 其机制主要包括: (1)TNF- α 的升高可增强胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)和胰岛素受体底物2(insulin receptor substrate-2, IRS-2)的丝氨酸磷酸化, 抑制胰岛素受体酪氨酸自身磷酸化及IRS-1酪氨酸的磷酸化^[8]. 他还可通过激活鞘磷脂酶, 引起神经酰胺的生成, 激活磷脂酰肌醇-3激酶, 增强丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 从而阻碍胰岛素信号下传^[9]. (2)TNF- α 可抑制葡萄糖转运子4(glucose transport 4, GLUT4)的表达, 降低胰岛素刺激的葡萄糖转运, 刺激可反馈抑制GLUT4跨膜转运的葡萄糖转运子1(glucose transport 1, GLUT1)的合成, 从而使胰岛素刺激的细胞摄取葡萄糖能力下降. (3)TNF- α 可促进脂肪分解, 使FFA释放增多. 而另一方面, FFA的升高又可以通过TNF- α 、组织过氧化物酶体增生物活化受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)、细胞色素P450、瘦素和肝细胞解耦连蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)等介导肝细胞的损伤, 还可通过信号传导使TNF- α 的表达增加, 促进肝细胞损伤或凋亡, 加重脂肪肝的损伤^[10]. 如此恶性循环, 进一步加重脂肪在肝脏中的沉积. (4)TNF- α 还可作用于其他与IR密切相关的脂肪细胞因子, 如刺激白介素6(interleukin

6, IL-6)的生成, 抑制脂联素、瘦素和过氧化物酶体增殖活化受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的产生, 共同介导IR的发生. (5)TNF- α 还促进肾上腺皮质激素、胰高血糖素、儿茶酚胺、皮质醇等升糖激素的升高, 这些激素分别或共同参与了TNF- α 介导的IR, 从而影响了NAFLD的发生发展.

2 脂联素与NAFLD及IR的关系

脂联素是由脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽, 能与细胞外基质相互作用, 由apM-1基因编码, 定位于3q27, 全基因组扫描显示该区域是2型糖尿病和MS的易感位点^[11]. 研究表明, 脂联素受体1在骨骼肌有丰富表达, 而脂联素受体2主要在肝脏表达^[12]. 他主要参与能量调节、炎症等病理生理过程, 具有胰岛素增敏、抗炎、保护肝脏、抗动脉粥样硬化等作用.

脂联素的分泌与其他脂肪细胞因子不同, 随着脂肪容量增大其分泌反而减少, 肥胖、NAFLD、糖尿病患者血清脂联素水平较正常低. 研究表明, ob/ob小鼠所形成的NAFLD模型中, 血清脂联素水平均下降; 而在补充脂联素2 wk后, 血清甘油三酯和FFA较对照组明显下降, 血清丙氨酸氨基转移酶显著下降, 肝脏与体重之比也下降, 肝脏脂肪沉积明显减少^[13].

肝脏脂肪沉积是IR综合征的一个重要特征, 而低脂联素血症与胰岛素敏感性降低和NAFLD都密切相关^[14-15], 并且是NASH、肝脏脂肪变性以及炎症的独立影响因素^[16]. 有研究显示TNF- α 是影响脂联素水平的重要因素, 体内损害性因子的升高是导致脂联素水平降低进而引发NAFLD的重要因素之一^[17]. 补充脂联素可减轻肝组织损伤及肝脂肪变性, 其机制与脂联素可抑制肝细胞脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)的活性, 抑制脂肪酸合成; 并使肝脏TNF- α 分泌下降, 降低减少TNF- α 等炎症介质的作用, 减轻肝脏炎症反应等有关^[18]. 大量研究表明, 脂联素与TNF- α 在胰岛素敏感性和炎症方面的作用是相互拮抗的, 该两种细胞因子的失衡是引起NAFLD发生的关键因素之一.

3 FGF-21与NAFLD及IR的关系

FGF-21是一种新近发现的脂肪细胞因子, 是FGFs超家族成员之一, 由210个(鼠, 人由209个)氨基酸残基组成的多肽, 主要在肝脏和脂肪细胞中表达^[19-20]. 肝脏FGF-21基因表达受PPAR α

研究前沿
脂肪细胞因子在IR关系和NAFLD的发生发展中起了重要作用, 目前已有越来越多与IR及NAFLD相关的脂肪细胞因子被发掘, 如FGF-21, vaspin等. 进一步深入研究各个脂肪细胞因子对IR、NAFLD的作用机制及相互关系, 可望为临床有效地预防和治疗NAFLD提供新的思路, 该领域有广阔的研究前景.

应用要点
本文初步探讨了部分脂肪细胞因子与NAFLD和IR的关系,能反映该领域研究的最新成果,并为今后进一步深入研究、预防和治疗NAFLD提供新的思路。

的调节,已知PPAR α 是一种核受体,主要负责协调肝脏中的脂质氧化和生酮作用,尤其是对饥饿时全身信号的反应.当缺乏PPAR α 的鼠禁食时,将出现脂肪肝,被认为是由于脂肪氧化所需要的基因受损或至少部分生酮作用的限速基因活性受损致生酮作用减弱所致^[21].在肥胖的ob/ob小鼠中,PPAR α 水平增加,肝FGF-21 mRNA水平增加12倍,当禁食或用PPAR α 增敏剂Wy-14643治疗的实验鼠,FGF-21 mRNA的表达分别增加10倍和8倍;相反,在PPAR α 缺陷鼠,FGF-21 mRNA的表达降低,且禁食或用Wy-14643治疗不能诱导FGF-21的表达^[22].在敲除FGF-21基因的情况下,可引起脂肪肝,其原因可能是肝脏氧化脂质底物的能力降低,或是继发于FGF-21对其他组织(包括脂肪组织)的作用所致^[21].

另有研究发现直接给予ob/ob和db/db肥胖小鼠和糖尿病猴子模型重组FGF-21,可以缓解高血糖、高胰岛素血症和血脂异常^[23-24],还可逆转肝脏脂肪变性、降低血液中的胰岛素水平,增强机体对胰岛素的敏感性,尤其是可选择性降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇,升高高密度脂蛋白胆固醇的作用.肝脏甘油三酯水平的明显减少与FGF-21能抑制核固醇调节元件结合蛋白-1的作用以及一系列参与脂肪酸和甘油三酯合成的基因表达有关.对于正常小鼠和肥胖小鼠,FGF-21也显著提高肝脏和外周胰岛素敏感性,这种作用独立于体质量和肥胖的减轻^[25].Coskun *et al*^[26]对饮食诱导肥胖的ob/ob鼠用FGF-21全身性给药治疗2 wk后,发现其平均体质量下降20%,并且能量消耗、脂肪的利用、脂质的排泄均增加,肝脏脂肪减少,血糖亦有所改善.认为FGF-21能改善胰岛素及瘦素的抵抗,增加脂肪氧化,抑制肝脏中的脂肪生成并激活脂肪的无效循环,抑制肝脏纤维化进程,提示FGF-21具有治疗肥胖和脂肪肝所必需的特性.

Zhang *et al*^[20]研究显示,超重/肥胖患者血清FGF-21水平明显高于非肥胖者.血清FGF-21水平与肥胖、空腹胰岛素、IR指数(HOMA-IR)和甘油三酯呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关.Logistic回归分析显示血清FGF-21与MS独立相关,并认为高血清FGF21是人类MS的一个独立危险因素,其影响超过了MS的单个组成成分.肥胖患者血清FGF-21增高,被认为是FGF-21的代偿性反应或抵抗反应所致.

4 Vaspin与NAFLD及IR的关系

Vaspin是一种具有胰岛素增敏效应的新脂肪细胞因子,是丝氨酸蛋白酶抑制剂基因家族的成员之一,与 α 抗胰蛋白酶有40%的同源性.研究表明Vaspin的mRNA仅在自发肥胖大鼠的内脏脂肪组织和人白色脂肪组织中表达,且其表达与身体质量指数(body mass index, BMI)及胰岛素敏感性有关,他可能在肥胖和代谢紊乱的发展进程中扮演了重要角色.有研究表明,在大量高糖高脂饮食的同时,ICR小鼠被喂食重组Vaspin,过度表达Vaspin的Tg小鼠(使用重组人Vaspin蛋白制作转基因小鼠)胰岛素敏感性增高,肝脏重量减少.Vaspin通过使白色脂肪组织基因表达恢复正常而改善胰岛素敏感性,这可能是防治NAFLD的一个新靶点^[27].

5 其他 PPAR α 与NAFLD及IR的关系

PPARs是一类由配体调节的核转录因子,属核激素受体超家族成员之一,有PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ 3种亚型^[28].其中,PPAR α 主要分布在分解代谢和糖异生活跃的组织中,与脂肪细胞因子的表达具有密切关系,高表达于肝脏,在心、肾、褐色脂肪细胞和骨骼肌也有丰富的表达,具有促进脂肪酸的氧化,降低血糖,调节脂质的摄取和贮存等功能^[29].脂肪酸配体可激活这种核受体,一旦被激活,活化的PPAR α 可与许多基因的催化剂结合并激活他们,其中包括脂质氧化和生酮作用所需的那些基因^[30].Everett *et al*用PPAR α 基因敲除鼠模型研究发现,该种鼠出现了严重的脂质代谢紊乱,在禁食状态时脂代谢紊乱尤其明显,这是由于脂肪氧化需要的基因受损,致生酮作用的限速基因活性受损,影响了肝组织线粒体和过氧化物酶体的 β 氧化,从而致脂肪酸氧化、生酮作用减弱,肝脏微血管周围出现明显的脂肪沉积及炎症反应^[31-32].

PPAR α 的功能状态与脂肪肝、肝炎、肝硬化以及肝癌的发生密切相关^[33].目前普遍认为,PPAR α 活化对NAFLD的发生、发展是有益的.其机制可能是通过改善IR和高脂血症来达到预防和改善的目的,包括:(1)增加肝细胞线粒体内脂肪酸的 β 氧化,使肝内脂肪酸的分解增加,合成降低;(2)降低血浆甘油三酯含量;(3)抑制细胞内脂质积累有关的细胞凋亡的发生;(4)上调编码氧化脂肪酸相关蛋白基因的表达和下调编码脂质合成蛋白的基因的表达;(5)降低某些参与IR的细胞因子的合成,如TNF- α 、IL-6、补体

C3^[34]等; (6)由于体质量与胰岛素敏感性呈负相关, PPAR α 可降低体质量, 从而改善胰岛素敏感性. 以上这些机制都有利于抑制NAFLD的发生, 但也有相反的报道, 认为PPAR α 活化可导致脂肪肝^[35].

6 结论

脂肪细胞因子可通过参与IR等途径来影响NAFLD的发生、发展, 但其对NAFLD的具体的作用机制尚未完全阐明. 随着研究方法的不断进步以及研究水平的不断深入, 越来越多与IR及NAFLD相关的脂肪细胞因子被发掘, 进一步深入研究脂肪细胞因子对IR、NAFLD的作用机制, 可望为临床有效地预防和治疗NAFLD提供新的思路, 该领域有广泛的研究前景.

7 参考文献

- 1 Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905
- 2 McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S17-S29
- 3 Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761
- 4 Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824-830
- 5 Lofgren P, Van Harmelen V, Reynisdottir S, Naslund E, Ryden M, Rossner S, Arner P. Secretion of tumor necrosis factor- α shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue. *Diabetes* 2000; 49: 688-692
- 6 杨生, 岳桂英. 2型糖尿病合并脂肪肝患者血清肿瘤坏死因子- α 水平增高与胰岛素抵抗指数相关分析. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1485-1487
- 7 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
- 8 Miura A, Ishizuka T, Kanoh Y, Ishizawa M, Itaya S, Kimura M, Kajita K, Yasuda K. Effect of tumor necrosis factor- α on insulin signal transduction in rat adipocytes: relation to PKC β and zeta translocation. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1449: 227-238
- 9 Brindley DN, Wang CN, Mei J, Xu J, Hanna AN. Tumor necrosis factor- α and ceramides in insulin resistance. *Lipids* 1999; 34 Suppl: S85-S88
- 10 Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Gucciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, Burgart LJ, Gores GJ. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40: 185-194
- 11 Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-868
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54
- 16 Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, De Michieli 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
- 17 Hector J, Schwarzlöh B, Goehring J, Strate TG, Hess UF, Deuretzbacher G, Hansen-Algenstaedt N, Beil FU, Algenstaedt P. TNF- α alters visfatin and adiponectin levels in human fat. *Horm Metab Res* 2007; 39: 250-255
- 18 Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300
- 19 Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1492: 203-206
- 20 Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, Wong RL, Chow WS, Tso AW, Lam KS, Xu A. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008; 57: 1246-1253
- 21 Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007; 5: 426-437
- 22 Lundåsen T, Hunt MC, Nilsson LM, Sanyal S, Angelin B, Alexson SE, Rudling M. PPAR α is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 437-440
- 23 Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005; 115: 1627-1635
- 24 Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, Hansen BC, Shanafelt AB, Etgen GJ. The metabolic state of

同行评价

本文对脂肪细胞因子与非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗关系近年来的研究进展进行了综述, 内容有一定的新颖性.

- diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology* 2007; 148: 774-781
- 25 Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, Chen JL, Jung DY, Zhang Z, Ko HJ, Kim JK, Véniant MM. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009; 58: 250-259
- 26 Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE, Kharitonov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology* 2008; 149: 6018-6027
- 27 Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313-325
- 28 Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 159-166
- 29 Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 1: S43-S50
- 30 Chakravarthy MV, Pan Z, Zhu Y, Tordjman K, Schneider JG, Coleman T, Turk J, Semenkovich CF. "New" hepatic fat activates PPARalpha to maintain glucose, lipid, and cholesterol homeostasis. *Cell Metab* 2005; 1: 309-322
- 31 Everett L, Galli A, Crabb D. The role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in health and disease. *Liver* 2000; 20: 191-199
- 32 Reddy JK. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1333-G1339
- 33 戚晓红, 张昭萍, 李晓宇, 阚伶俐, 吴翠贞. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 在实验性大鼠脂肪肝中的表达. *中国病理生理杂志* 2003; 19: 1206-1209
- 34 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
- 35 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

汤姆森—路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology*(WJG)的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, WJG的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-10-18)