

炎症与非酒精性脂肪性肝病

谢伶俐, 周力, 李丽滨

■背景资料

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发病机制尚未完全明确。近来研究发现, NAFLD与代谢综合征密切相关, 存在脂肪组织和肝脏等的天然免疫功能紊乱。来源于脂肪组织和肝脏的炎症因子可能对NAFLD的发生发展起重要作用。

谢伶俐, 周力, 李丽滨, 贵阳医学院附属医院消化内科 贵州省贵阳市 550004

作者贡献分布: 本文综述由谢伶俐完成, 周力与李丽滨审校。

通讯作者: 周力, 教授, 550004, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院消化内科。zhouligy@yahoo.com.cn

电话: 0851-6774245

收稿日期: 2009-08-16 修回日期: 2009-09-29

接受日期: 2009-10-12 在线出版日期: 2009-10-28

Inflammation and nonalcoholic fatty liver disease

Ling-Li Xie, Li Zhou, Li-Bin Li

Ling-Li Xie, Li Zhou, Li-Bin Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Professor Li Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. zhouligy@yahoo.com.cn

Received: 2009-08-16 Revised: 2009-09-29

Accepted: 2009-10-12 Published online: 2009-10-28

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic component of the metabolic syndrome. The metabolic syndrome represents a chronic inflammatory state, and individuals with the disorder demonstrate various immunologic abnormalities. Innate immune dysfunction in adipose tissue leads to abnormal production of adipose-derived factors, some of which can inhibit hepatic fat disposal and promote lipid accumulation within hepatocytes. The latter induces generation of excessive proinflammatory cytokines, particularly when the hepatic innate immune system becomes Th-1 polarized, thus promoting the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Although sustained exposure to these inflammatory mediators generally promotes the generation of various profibrogenic factors, progression from NASH to cirrhosis is actually relatively uncommon due to reduced production of other cytokines such as Th-2 cytokines.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Inflammation; Cytokine; Metabolic syndrome; Innate immunity

Xie LL, Zhou L, Li LB. Inflammation and nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(30): 3118-3122

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是代谢综合征的肝脏组分。代谢综合征代表慢性炎症状态, 代谢综合征患者会呈现不同的免疫异常。脂肪组织的天然免疫功能紊乱导致机体产生异常的脂肪源性因子。某些因子抑制肝脏脂质清除, 促进其在肝细胞内蓄积, 产生脂肪变性。后者在肝脏先天性免疫系统发生Th-1极化的基础上诱导肝脏产生更多的致炎细胞因子, 促进了非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的形成。但由于Th-2等其他细胞因子减少, 尽管肝脏持续暴露于这些可以促进多种促纤维生成因子产生的致炎因子, NASH发展成肝硬化的现象却相对少见。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 炎症; 细胞因子; 代谢综合征; 先天性免疫

谢伶俐, 周力, 李丽滨. 炎症与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2009; 17(30): 3118-3122

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3118.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致外, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括非酒精性单纯性脂肪肝以及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化^[1]。近来研究发现, NAFLD与肥胖等代谢综合征密切相关^[2], 存在脂肪组织和肝脏等的天然免疫功能紊乱^[3], 并且可能是胰岛素抵抗的并发症^[4]。有资料显示, 肥胖以及肝脂肪变性时过多的脂肪细胞可分泌多种炎症细胞因子^[3]; 肝脏天然免疫功能紊乱可导致促炎症(Th-1)和抗炎症(Th-2)细胞因子的失调^[5]; 此外, 在胰岛素抵抗状态下, 炎症反应诱导的转录因子(如NF-κB)及多

■同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院消化内科

种炎症细胞因子明显增高^[6]. 来源于脂肪组织和肝脏的炎症因子在NAFLD的形成与演变中发挥重要作用. 本文就炎症在NAFLD发病机制中的作用作一综述.

1 NAFLD与代谢综合征

NAFLD与代谢综合征密切相关. 代谢综合征的本质是剩余能量贮留引起的内脏脂肪过度蓄积, 以及由其诱导产生的以胰岛素抵抗为主的各种机体功能障碍, 包括肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症和高血压等一类相关性疾病. 研究发现, NAFLD与这些代谢综合征相关疾病相伴发生, 并且NAFLD的严重程度与这些疾病的严重程度密切相关^[2]. 因此, 多数学者认为, NAFLD是代谢综合征的肝脏组分. 近来研究发现, 代谢综合征患者具有不同程度的免疫异常; 而在脂肪组织和肝脏中, 先天免疫系统功能紊乱似乎特别明显, 除了细胞因子产生异常, 还有巨噬细胞和自然杀伤T细胞产生的变化^[3].

1.1 脂肪组织中的免疫功能紊乱与代谢综合征 脂肪组织由成熟的脂肪细胞和间质细胞构成, 后者包括与免疫相关的巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞和未成熟的脂肪细胞(如前脂肪细胞). 近来研究发现, 脂肪组织作为体内最大的能量贮库, 并不是被动贮存脂肪的惰性组织, 还可能是体内最大的内分泌器官. 内脏脂肪和少部分皮下脂肪是产生调整机体能量内环境稳态和组织重塑的相关因子的主要来源, 其衍生的因子包括: (1)激素, 如瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)和抵抗素(resistin); (2)细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和组织因子(tissue factor); (3)某些神经介质调节因子和凝血调节因子, 如血管紧张素原(angiotensinogen)和纤溶酶原活化因子抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1).

研究发现, 肥胖个体脂肪组织中往往聚集了异常增多的巨噬细胞, 脂肪组织中的间质细胞(主要是巨噬细胞)是炎症细胞因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1等)的重要来源, 而成熟的脂肪细胞是产生瘦素、脂联素的主要细胞^[3,7]. 然而, 内脏脂肪和外周脂肪库所释放出的因子在数量上和质量上存在不同, 这可能与两者的淋巴细胞群体、巨噬细胞含量和脂肪细胞分化水平的差异有关^[8]. 由内脏脂肪衍生的脂肪因子比

由皮下脂肪衍生的脂肪因子对机体更为有害. 因此, 内脏性肥胖往往伴随着代谢综合征.

目前认为, 代谢综合征的发生机制是在肥胖基础上产生的胰岛素抵抗, 脂肪组织参与的亚临床炎症反应在代谢综合征的发生发展中起重要作用^[6]. 瘦素是肥胖基因的产物, 具有抑制脂肪变性、促进炎症和致纤维化作用. 脂联素通过抗炎、胰岛素增敏和促进脂肪代谢等功能对慢性肝病起一定保护作用. 抵抗素具有促进炎症作用, 并可能参与脂肪变性和纤维生成. TNF- α 、IL-6等因子可介导巨噬细胞浸润, 使肥胖个体产生炎症反应, 进一步导致胰岛素抵抗和脂肪因子的分泌失调^[7]. 代谢综合征个体往往伴随着这些因子水平的改变, 如TNF- α 、IL-6、瘦素及抵抗素水平的升高, 以及脂联素水平的降低^[3,7]. 从某种意义上来说, 代谢综合征是一种低度的系统性炎症状态.

1.2 肝脏组织中的免疫功能紊乱与代谢综合征 肝脏是机体先天性免疫系统的主要器官. 肝脏由多种类型细胞构成, 除了成熟的肝细胞和胆管细胞以外, 还有肝祖细胞、上皮细胞、星状细胞和免疫细胞等间质细胞. 其中, 大量的巨噬细胞(即枯否细胞)、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)定居于肝脏, 这些免疫细胞是天然免疫系统的重要组成部分^[3,5].

枯否细胞是肝脏衍生性细胞因子的主要来源. 肝脏中的枯否细胞来源于骨髓中的单核细胞, 其数量占机体单核-巨噬细胞系统的80%-90%^[5]. 研究发现, 枯否细胞的数量和功能可根据病变不同而发生改变. 在肥胖动物模型中, 巨噬细胞的吞噬功能受阻并可产生过多的致炎细胞因子^[9].

NK细胞和NKT细胞是肝脏中主要的淋巴细胞, 其数量超过肝脏淋巴细胞总数的50%. NK细胞和NKT细胞通过激活其TCR或NK受体, 可以产生大量Th-1和Th-2细胞因子^[10]. 在很多肝脏疾病中, NK细胞是产生IFN- γ (促炎症因子)的主要细胞. 而NKT细胞可分泌IFN- γ 和IL-4(抗炎的因子), 但具体分泌哪种因子取决于其所处的分化状态^[5]. 研究发现, ob/ob小鼠的肝脏, 由于CD4⁺ NKT细胞的凋亡增加, 使CD4⁺ NKT细胞选择性的缺失^[11]. 而CD4⁺ NKT细胞又是重要的Th-2因子(如IL-4和IL-13)的主要来源. 因此, 这些小鼠肝脏中CD4⁺ NKT细胞的缺失, 使得肝脏中其他一些分泌细胞因子的单核细胞向Th-1

■研究前沿

炎症因子参与NAFLD疾病的发生发展, 但其具体作用机制错综复杂, 如何进一步澄清其作用机制并采取措施预防病变发生、发展是当前亟待解决的问题.

■应用要点

本文阐明了炎症与NAFLD的关系,有助于进一步澄清NAFLD的发病机制,对NAFLD疾病的防治及预后估计有一定指导意义。

极化,从而导致促炎症的细胞因子如TNF- α 、IFN- γ 过量产生。

肝脏中的非免疫细胞也具有传统意义上炎症细胞的特性。研究发现,肝星状细胞能产生TGF- β 、瘦素、脂联素及血管紧张素原等^[3,7]。肝细胞和胆道细胞也能分泌TNF- α 和IL-6等细胞因子^[12]。另外,肝细胞内聚集的脂肪可激活细胞内NF- κ B信号转导通路,进一步诱导TNF- α 产生^[13]。NF- κ B的激活还能诱导肝细胞合成IL-6等细胞因子增多,引起小鼠的胰岛素抵抗;后者可以通过中和IL-6活性得到逆转。这一现象也表明肝细胞分泌的细胞因子和胰岛素抵抗之间可能存在直接联系^[14]。

2 炎症因子在NAFLD发病机制中的作用

NAFLD包括从肝脂肪变性到肝硬化一系列的肝脏疾病。脂肪组织和肝脏天然免疫功能紊乱导致的炎症细胞因子失调在NAFLD疾病发生和发展中起重要作用。

2.1 非酒精性单纯性脂肪肝 早期NAFLD为肝脂肪变性。肥胖和代谢综合征个体引起脂肪代谢异常,所释放的游离脂肪酸大量经门静脉循环到达肝脏,当肝脏的脂质输入或生物合成远大于脂质氧化或输出时,脂质便在肝细胞内蓄积,产生脂肪变性。这一过程的启动可能与脂肪因子的失衡,如TNF- α 、瘦素、抵抗素、纤溶酶原激活物抑制因子1等增多以及脂联素不足有关。

瘦素在调节非脂肪组织的脂质平衡中起重要作用。脂质代谢紊乱是NAFLD发病的前提条件, Nielsen *et al*^[15]利用同位素示踪、动静脉插管、数学模型建立等技术,评价肥胖个体内脏游离脂肪酸的代谢改变,发现释放入门静脉的游离脂肪酸的量随着内脏脂肪含量的增加而增加,表明肝脏早期脂肪酸贮留可能与内脏脂肪组织的过量脂质沉积及其脂解释放有关。此时机体瘦素分泌增多,出现高瘦素血症。ob/ob小鼠(遗传上瘦素基因突变导致瘦素缺乏)和fa/fa大鼠(遗传上瘦素受体功能缺陷)肥胖动物模型实验和肥胖个体临床试验为瘦素的抗脂肪变性作用提供了有力证据。研究发现,该两种啮齿类动物经高脂饮食处理容易诱导出肥胖及胰岛素抵抗等,并且显示明显的肝脂肪变性^[16-17]。相比之下,肥胖患者尽管表现高瘦素血症却仍然患有脂肪肝,表明可能有肝脏瘦素抵抗的发生^[18]。

脂联素通过阻止脂肪酸摄取、增加其氧化和输出等机制减少肝细胞脂质沉积; TNF- α 可

拮抗脂联素的作用。两者比率失调影响肝脂肪变性的发生的转归。Xu *et al*^[19]通过动物实验发现, ob/ob小鼠血清中TNF与脂联素的比率升高,而采用脂联素处理ob/ob小鼠可改善动物的高糖血症和胰岛素抵抗,同时减少肝肿大、肝脂肪变性、血清丙氨酸转氨酶及TNF- α 水平。Masaki *et al*^[20]采用另一种TNF- α 升高并易患肝病的肥胖症动物模型KK-Ay小鼠进行实验,发现脂联素同样可能中和动物体内高水平TNF- α 的作用,从而保护肝脏免遭LPS诱导的损伤。

2.2 NASH 当肝脏经历脂肪变性的第1次“打击”后,由于NKT细胞的耗尽引起局部抗炎症Th-2细胞因子相对不足,使肝脏长期处于促炎反应的环境之中。贮留的脂肪酸进一步激活肝细胞内NF- κ B的信号通路,诱导NF- κ B敏感的基因,从而使多种炎症介质产生增加,包括TNF- α 、IL-8和IL-6。过量的炎症因子持续从肝脏释放导致机体胰岛素抵抗^[21]。局部增多的TNF- α 和IL-8可促使肝细胞氧化应激,最后凋亡,同时招募大量炎症细胞进入肝脏^[22]。当肝脏抗氧化和抗凋亡的防御系统不能阻止肝细胞的死亡和炎症细胞的聚集时,则预示着NASH的出现。

研究发现,持续存在的脂肪因子和肝脏衍生的炎症因子的失衡对NASH的形成起重要作用。瘦素缺乏或功能缺陷不仅可导致肝脂肪变性,而且与肝脏的脂毒性有关。高脂饮食诱导的SD大鼠NASH模型研究发现,血清瘦素和游离脂肪酸水平升高,肝脏瘦素受体表达及硬脂酰CoA去饱和酶的表达下降,表现为瘦素抵抗和非氧化的脂肪酸增多^[23]。TUNEL法检测发现NASH大鼠的肝细胞凋亡显著高于正常大鼠,而且随着肝组织脂肪变、炎症和坏死的加重,肝细胞的凋亡也越明显^[24]。

肝脏枯否细胞分泌的TNF- α 是各种原因所致肝脏损伤过程中最早出现的细胞因子,也被认为是促进NAFLD由脂肪变性发展为NASH的主要细胞因子。TNF- α 与脂联素比率的失调同样影响NASH的发病与转归。动物实验发现,不同NASH模型血清中TNF- α 与脂联素比率均升高,而且通过增加脂联素或降低TNF- α 活性以恢复两者正常比值的治疗可改善动物NASH^[25]。相反, Feldstein *et al*^[13]报道,先天TNF1型受体缺陷小鼠经高糖饮食处理后尽管可形成肥胖、胰岛素抵抗和高瘦素血症,但却不会形成NASH。TNF- α 升高和脂联素降低对人类NASH同样起作用。Hui *et al*^[26]通过多元回归分析发现,血清脂联素水平每下降5 mg/L患NASH的优势比(对照单纯肝脏

脂肪变性)升高6倍, 血清TNF- α 浓度每增加1 ng/L患NASH的风险增加1倍. 而恢复TNF与脂联素平衡的治疗也可使NASH患者病情好转^[27-28].

2.3 肝硬化 晚期NAFLD病变表现为肝硬化. 其发病机制可能是NASH肝细胞死亡和炎症状态触发了肝脏修复反应, 在多种因子调节下, 肝脏星状细胞被激活并增殖, 合成过量细胞外基质形成肝纤维化, 后者进一步发展为肝硬化. 但肝纤维化或肝硬化却并不是NASH病变发展的最终结局. 事实上, 大多数NASH患者甚至在很多年以后也不发展为肝硬化^[29]. 由脂肪性肝炎发展成肝硬化这一现象在NAFLD啮齿目动物模型中也不常见^[30]. 另外, 少数NASH患者发展为肝硬化后, 其肝脏脂肪变性和炎症反应往往减轻或消失. 这些现象表明, 除了致炎因子以外, 还有其他因子参与NASH向肝纤维化进展.

脂肪因子和肝脏衍生性因子可能也参与肝硬化的形成. 研究发现, 脂肪因子中的瘦素、TGF- β 、血管紧张素原和PAI-1等具有促纤维化作用^[31]; 而TNF- α 通过抑制脂联素(一种重要的肝纤维化抑制剂)的表达及活性, 可诱导这些促纤维化因子的生成^[32]. 这有助于解释肝脏炎症与纤维化之间的关联. 然而, 难以理解的是为什么呈现慢性炎症状态的肥胖和代谢综合征个体却很少发生肝纤维化.

肝脏天然免疫功能紊乱有助于澄清上述疑问. ob/ob小鼠可自发形成肥胖、2型糖尿病、血脂障碍和NASH, 但是, 尽管长期遭受肝损害和代谢综合征影响却不发生肝硬化^[33]. 给予瘦素治疗后, 发现ob/ob小鼠的肥胖和其他代谢综合征的表现得到改善, NASH也有所减轻, 但肝脏的炎症和纤维化却反而更加重了^[34]. ob/ob小鼠肝脏中的CD4 NKT细胞数量减少, 经去甲肾上腺素处理补充了NKT细胞群后, 致炎细胞因子产量下调, 提示瘦素在这一过程中起了间接的作用^[33]. 奇怪的是, ob/ob小鼠的NE治疗虽然可以下调促炎症的细胞因子, 但却又上调了胶原的基因表达, 并诱导细胞外周和窦状区发生了严重的纤维化^[35]. 这种纤维化的产生可能与肝脏CD4 NKT细胞的聚集有关^[3].

在其他肝纤维化动物模型和不同类型慢性肝病患者中, 肝脏CD4 NKT细胞是促纤维化细胞因子(如IL-4和IL-13)的主要来源. 如在慢性病毒性肝炎向肝硬化转变过程中, 肝脏蓄积的NKT细胞不变, 但NKT细胞的效应子作用却转为有利于Th-2细胞因子(如IL-4和IL-13)的产

生^[36]. 来源于CD4⁺ NKT细胞的条件培养基含有IL-4和IL-13, 采用其培养肝星状细胞可诱导胶原mRNA和蛋白质的合成^[37]. Th-2细胞因子的促纤维化作用不仅限于人类肝星状细胞, IL-13还能激活啮齿类动物的成纤维细胞^[38]. 对于IL-13遗传性缺陷的小鼠, 尽管有受损伤诱导的其他促纤维化因子(如TGF- β)的存在, 但却不发生肝硬化, 表明IL-13可能是诱导肝纤维化的主要介质^[39]. IL-13怎样影响代谢综合征中失调的其他促纤维化和抗纤维化因子的功能, 进而参与NASH向肝硬化的演进, 有待进一步研究证实.

3 结论

NAFLD是代谢综合征的肝脏组分. 代谢综合征是一种低度的系统性炎症状态, 往往伴随着炎症介质水平的改变. 肝脏脂肪变性和NASH的发生是脂肪因子和肝脏衍生的致炎细胞因子过量产生的结果. 因此, NAFLD的早期两种病变在代谢综合征个体中很常见. 然而, 尽管肝脏持续的暴露于具有促进多种促纤维生成因子产生的炎症介质之下, 但由NASH发展为肝硬化的现象却相对少见, 这一矛盾反映了肝硬化的发生需要另外因子的参与, 如Th-2等细胞因子. 有必要深入研究代谢性应激状态下肝脏重塑的机制, 从而进一步澄清炎症在NAFLD发病机制中的作用以及采取措施预防病变进展.

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学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 Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 185-192
- 3 Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 702-707
- 4 Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1125-1149, ix
- 5 Li Z, Diehl AM. Innate immunity in the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 565-571
- 6 Navab M, Gharavi N, Watson AD. Inflammation and metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 459-464
- 7 Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-969
- 8 Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R, Ma XH, Gabriely I, Barzilai N. Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots. *Horm Metab Res* 2002; 34: 622-628
- 9 Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;

■同行评价

本文就炎症在NAFLD发病机制中的作用进行综述, 内容新颖、全面, 具有较好的学术价值和可读性.

- 12: 57-65
- 10 Li Z, Lin H, Yang S, Diehl AM. Murine leptin deficiency alters Kupffer cell production of cytokines that regulate the innate immune system. *Gastroenterology* 2002; 123: 1304-1310
- 11 Benlagha K, Kyin T, Beavis A, Teyton L, Bendelac A. A thymic precursor to the NK T cell lineage. *Science* 2002; 296: 553-555
- 12 Strazzabosco M, Spirli C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of the intrahepatic biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 244-253
- 13 Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi 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
- 14 Cai D, Yuan M, Frantz DE, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med* 2005; 11: 183-190
- 15 Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113: 1582-1588
- 16 Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CJ, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet* 1996; 13: 18-19
- 17 Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543
- 18 Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537-556
- 19 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
- 20 Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177-184
- 21 Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180
- 22 Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1023-1031
- 23 Begriche K, Lettéron P, Abbey-Toby A, Vadrot N, Robin MA, Bado A, Pessayre D, Fromenty B. Partial leptin deficiency favors diet-induced obesity and related metabolic disorders in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E939-E951
- 24 Wang Y, Ausman LM, Russell RM, Greenberg AS, Wang XD. Increased apoptosis in high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats is associated with c-Jun NH2-terminal kinase activation and elevated proapoptotic Bax. *J Nutr* 2008; 138: 1866-1871
- 25 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
- 26 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
- 27 Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11: 1048-1054
- 28 Kopp HP, Krzyzanowska K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 766-771
- 29 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121
- 30 Koteish A, Diehl AM. Animal models of steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 89-104
- 31 Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 197-208
- 32 Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54: 133-140
- 33 Li Z, Oben JA, Yang S, Lin H, Stafford EA, Soloski MJ, Thomas SA, Diehl AM. Norepinephrine regulates hepatic innate immune system in leptin-deficient mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 434-441
- 34 Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002; 37: 206-213
- 35 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445
- 36 de Lalla C, Galli G, Aldrighetti L, Romeo R, Mariani M, Monno A, Nuti S, Colombo M, Callea F, Porcelli SA, Panina-Bordignon P, Abrignani S, Casorati G, Dellabona P. Production of profibrotic cytokines by invariant NKT cells characterizes cirrhosis progression in chronic viral hepatitis. *J Immunol* 2004; 173: 1417-1425
- 37 Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M, Kuniyoshi M, Arimura E, Morizono S, Kotoh K, Nawata H. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured L190 human hepatic stellate cells. *Liver Int* 2005; 25: 420-428
- 38 Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, Zhang Y, Elias JA. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103: 779-788
- 39 Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH, Wakefield LM, Letterio JJ, Wynn TA. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF- β independent. *J Immunol* 2004; 173: 4020-4029