

脂肪性肝病防治的研究进展

栾新明, 负建蔚

栾新明, 负建蔚, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710061

栾新明, 教授, 主任医师, 主要从事慢性肝病的防治研究.

通讯作者: 栾新明, 教授, 主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科.
cxm218@163.com

电话: 029-85323924

收稿日期: 2009-10-16 修回日期: 2009-11-10

接受日期: 2009-11-23 在线出版日期: 2009-12-18

Advances in the prevention and treatment of fatty liver disease

Xin-Ming Chang, Jian-Wei Yun

Xin-Ming Chang, Jian-Wei Yun, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Professor Xin-Ming Chang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, 227 Yanta West Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. cxm218@163.com

Received: 2009-10-16 Revised: 2009-11-10

Accepted: 2009-11-23 Published online: 2009-12-18

Abstract

In recent years, lifestyle changes have resulted in a rising prevalence rate of fatty liver disease (FLD). Even worse, there are some misunderstandings concerning the prevention and treatment of FLD. Therefore, it is necessary to improve our understanding of FLD and explore and summarize effective countermeasures for prevention and treatment of FLD. In this article, we will review the recent advances in research of FLD from five aspects: epidemiology, pathogenesis, relationship with metabolic syndrome, misunderstandings concerning prevention and treatment and countermeasures, and highlight the necessity and urgency for prevention and treatment of FLD.

Key Words: Fatty liver disease; Prevention and treatment; Misunderstandings; Countermeasures

Chang XM, Yun JW. Advances in the prevention and treatment of fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(35): 3573-3578

摘要

近年来, 随着人们生活水平的提高, 脂肪肝的患病率呈上升趋势, 同时其防治也存在不少误区, 因此有必要提高对脂肪肝的认识, 并在实践中探索总结一套行之有效的防治策略. 本文从脂肪肝的流行病学、发病机制、与代谢综合征的关系、防治误区和防治策略等五个方面进行了探讨, 指出防治脂肪肝的必要性和迫切性.

关键词: 脂肪肝; 防治; 误区; 策略

栾新明, 负建蔚. 脂肪性肝病防治的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(35): 3573-3578

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3573.asp>

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD), 简称脂肪肝, 是指多种因素导致的肝脏脂肪代谢障碍, 脂类物质的动态平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多, 肝脏发生弥漫性脂肪浸润(脂肪变性)及一系列病理生理变化的一种临床病理综合征. 按病理变化的进展程度分为单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、脂肪性肝硬化四个阶段. 就其病因而言, 按有无饮酒分为酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver, AFL)和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 后者又分为原发性和继发性两类, 原发性NAFLD主要与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)有关^[1], 继发性NAFLD又按不同病因分为药物相关性脂肪肝、病毒相关性脂肪肝和代谢相关性脂肪肝等类型.

1 脂肪肝的流行病学

近年来, FLD患病率有逐渐上升趋势. 在欧美和日本等发达国家, 其患病率逐年上升, 并呈现低龄化趋势, 已成为发达国家慢性肝病的首要原因^[2]. 20世纪80年代欧美及日本成人FLD经B超普查的患病率约为10%, 其中合并肥胖和糖尿病等MS的患者为50%; 目前欧美成人FLD的患病率约为20%, 日本儿童FLD的患病率约

背景资料

脂肪性肝病(FLD), 简称脂肪肝, 是指多种因素导致的肝脏脂肪代谢障碍, 脂类物质的动态平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多, 肝脏发生弥漫性脂肪浸润(脂肪变性)及一系列病理生理变化的一种临床病理综合征. FLD的研究在我国尚处于起步阶段, 准确的发病机制和完备的治疗手段尚未确立, 因此, 防治FLD还有很多工作要做.

同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

研究前沿
FLD的形成是多种途径之间相互交错形成复杂的网络化、协同化作用的结果, 相关研究涉及多个方面并达到分子水平, 但其发病机制尚未系统阐明。

为2.6%, 低龄化趋势明显^[3]。也有文献报道目前发达国家成人FLD患病率约为17%-33%, 其中1/3-1/2为NAFLD。脂肪性肝炎约有15%-25%于10-15年左右进展为脂肪性肝硬化, 后者则有30%-40%于10年左右死于肝癌、肝衰竭和肝移植术后复发^[4-5]。国内关于FLD流行病学方面的报道较少且差异较大, 北京、上海和杭州报道的FLD患病率分别为11.0%(116/1050)、12.8%(513/4 009)和5.2%(157/3015)^[6]。但国内外流行病学研究均显示其患病率呈不断上升趋势。可以预测, 未来十年或二十年以后, FLD将成为我国肝病防治的主要对象, 充分说明了对FLD防治的迫切性和必要性。

2 脂肪肝的发病机制

FLD的形成是多种途径之间相互交错形成复杂的网络化、协同化作用的结果, 相关研究涉及多个方面并达到分子水平, 但其发病机制尚未系统阐明。目前为多数学者所接受的理论为Day *et al*提出并在其他学者后续研究中不断完善的“二次打击”学说^[7-8]。“一次打击”是FLD发病的基础, 为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等因素引起的肝内脂质大量沉积导致单纯性脂肪肝的发生; “二次打击”指脂肪沉积导致氧化应激和脂质过氧化、免疫和炎症损伤等一系列分子、细胞水平乃至病理生理学方面的变化, 最终随着病变的阶段性的进展而表现为脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化。下面就肝内脂质异常沉积的原因及其导致的异常变化作一简述。

2.1 肝内脂质异常沉积的原因 当各种原因导致肝细胞内脂质[主要为甘油三酯(triglyceride, TG)、游离胆固醇、总多不饱和脂肪酸等]^[9]异常沉积时便形成FLD。目前认为, 肝细胞内脂肪酸(fatty acid, FA)增多、TG合成增加、输出障碍导致脂质大量沉积主要与以下3方面因素有关^[10]:(1) FA的摄入或合成增加: IR、高胰岛素血症、碳水化合物摄入过多、瘦素(leptin)缺乏或抵抗、肥胖等因素导致过多FA在肝脏积聚, 合成脂肪增多, 超过肝脏将其氧化利用和合成脂蛋白输出的能力;(2)蛋白合成障碍: IR、毒物或药物及遗传因素导致极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的合成和分泌减少, 肝细胞脂肪不能运输, 导致脂肪沉积;(3)脂肪酸氧化减少: 致病因素引起FA氧化障碍, 肝细胞通过加速合成TG以防细胞内FA蓄积中毒, 从而促进脂肪沉积。

2.2 肝内脂质沉积引起的异常变化

2.2.1 氧化应激与脂质过氧化作用: 氧化应激是机体在遭受各种有害刺激时, 体内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)等高活性分子产生过多, 超出抗氧化物的清除能力, 是氧化系统和抗氧化系统的动态失衡。脂质过氧化是指ROS与多不饱和脂肪酸起脂质过氧化反应生成过氧化脂质(lipid peroxides, LPO)。正常肝内存在具有保护性抗氧化物质, 如还原型谷胱甘肽(GSH)和维生素A、C及E等。乙醇、缺血再灌注、胆淤、铁、铜及许多伴有ROS产生的药物等, 均可通过氧化应激作为重要的致病因子。该过程生成的自由基可引起生物膜脂质过氧化、细胞内蛋白及酶变性、DNA氧化修饰等一系列毒性作用, 最终导致肝细胞坏死或凋亡。其中LPO不仅使内源性ROS增加、毒性增强, 同时还抑制抗氧化系统, 增加细胞和机体对外源性ROS(如过氧化物)毒性的敏感性^[9]。目前多数学者认为氧化应激和脂质过氧化反应可能是单纯性脂肪肝进展为脂肪性肝炎和肝纤维化的重要机制之一。^[7,10-12]

2.2.2 免疫和炎症机制: 该机制主要通过内毒素介导的Kupffer细胞活化, 进而大量释放细胞因子和炎症介质等一系列生物活性物质引起肝脏损害^[7]。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等部分细胞因子和炎症介质也可来源于脂肪细胞^[13]。Kupffer细胞是肝脏炎症和纤维化细胞因子产生的主要场所。酒精等多种致病因素可以通过内毒素或肠道内细菌产生内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)而导致内毒素血症, 可以直接损伤肝细胞。内毒素还通过激活Kupffer细胞, 进而激活参与许多细胞因子和炎症介质调控的重要基因的转录因子, 如核转录因子kappa B(NF-κB)等, 从而释放大量细胞因子和炎症介质, 如TNF、IL、转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)、一氧化氮(NO)、急性期反应蛋白(CRP)等, 他们可加重肝细胞炎症、坏死、凋亡和肝纤维化形成。以TNF-α为例, 该因子被认为是单纯性脂肪肝进展为脂肪性肝炎的主要细胞因子, 其产生伴随着FA合成的增加和IR的出现。Koteish *et al*^[14]对大鼠肝炎模型的研究表明抑制TNF-α有望成为防治人类早期NAFLD的新途径之一。

2.2.3 脂肪因子的释放和调节: 近10年来, 随着脂肪因子的发现, 人们逐渐认识到脂肪组织(主要

是白色脂肪组织, WAT)除了储能外, 同时也具有内分泌功能. 脂肪因子是脂肪细胞根据肥胖或其他相关代谢信号分泌的可发挥多种生物学活性的蛋白质. 目前认为他们在FLD发病机制中的作用主要与调节IR有关, 但具体机制有待进一步研究. 脂联素(adiponectin)是研究较多的脂肪因子^[13,15], 具有提高胰岛素敏感性、增加肌肉中的FA氧化并降低血清FA水平、抗炎、抗动脉粥样硬化等多种生物学活性. 其血清水平与体质量指数(BMI)成反比. 血清脂联素水平在高胰岛素血症、肥胖、IR和FLD患者明显下降, Nahum *et al*分别认为低脂联素水平是FLD^[16]、2型糖尿病(T₂DM)和心血管疾病^[17]的独立危险因子. 抵抗素(resistin)是在研究噻唑烷二酮衍生物(TZDs)的作用位点时发现的, 又称为脂肪组织特有的分泌因子, 具有增加肝糖产生、调节IR等作用. 在肥胖人群及IR动物模型血清中抵抗素水平增加. Yagmur *et al*^[18]研究表明, 肝硬化患者血循环中抵抗素水平升高, 可能是肝硬化中IR的主要调节因子. 瘦素(leptin)由肥胖基因(ob基因)编码、具有减少摄食和增加能量消耗等功能, 可能参与对脂肪合成和分解代谢动态平衡的调节^[13]. Oral *et al*^[19]研究表明补充瘦素可使NAFLD患者肝脏脂肪沉积减轻、症状缓解, 提示瘦素缺乏是发病机制之一. 也有学者认为瘦素抵抗与FLD的发病关系更为密切, 依据是血清瘦素水平与患者BMI成比例增长.

3 脂肪肝与MS的关系

目前研究表明, FLD与MS具有明显的相关性. FLD患者多有肥胖、高血压病、高脂血症、糖尿病等其他代谢异常性疾病. FLD与MS可能是局部与整体的关系, FLD有可能是MS的一部分. 因为二者有共同的发病基础和协同的相互作用, 提示二者具有密切的内在联系^[8,15,20]. Roland *et al*分别认为FLD是早期IR和MS的标志^[21-22].

IR是FLD(尤其是NAFLD)和MS最为主要的共同发病基础, 胰岛素在脂肪代谢、糖代谢、肾素-血管紧张素系统等多种途径中发挥重要的生物学作用. 一方面各种致病因素所致的肝细胞脂肪沉积可诱发和加剧IR, IR又进一步促进肝细胞脂肪变性, 从而形成“一次打击”, 导致单纯性脂肪肝的发生; 另一方面, 各种原因引起的IR是MS发生、发展的核心环节, IR超过机体增加胰岛素分泌的代偿功能时便形成T₂DM; IR可通过脂肪动员, 使血游离FA升高, 从而促进

TG合成最终形成高甘油三酯血症; IR可使血管紧张素原、血管紧张素转换酶和肾素结合蛋白等基因的表达升高, 导致高血压病. FLD(尤其是NAFLD)和MS中IR的共同调节主要是通过脂肪因子实现的.

FLD(尤其是NAFLD)和MS协同性的相互作用主要体现在: 一方面, NAFLD人群中MS的发病率和患病率非常高; 另一方面, MS患者中NAFLD的发病率高于无MS人群, 且这种NAFLD患者更易发生肝硬化等严重的病理学变化. Cali *et al*^[23]对118例肥胖、糖代谢障碍的青少年FLD患者的研究表明MS可加重FLD的病情进展.

国内陈国生 *et al*^[24]对老年人群进行的一项回顾性分析显示, MS和饮酒等众多危险因素与FLD的相关性顺序如下: 肥胖>饮酒>高甘油三酯血症>高胆固醇血症>糖尿病>高血压. 可见肥胖和饮酒与FLD的相关性最强. 肥胖者有60%属于内脏型肥胖(又称中心性肥胖、代谢性肥胖, visceral obesity, VO), 是MS的始动因素之一, 是与FLD关系最密切的独立性危险因素. 饮酒也是FLD的独立危险因素, 是酒精性肝病(ALD)的直接病因, 肝损害程度与饮酒量直接相关, 是肝病患者死亡的主要原因之一, 英国2005年死于慢性肝病的患者有2/3死于ALD^[25].

4 脂肪肝防治的误区

4.1 不需治疗, 或无药可治 这是目前FLD防治过程中的两个极端. 尽管近年来对FLD的发病机制、病理变化及与MS等疾病的相关性等方面的研究日渐深入, 但仍有人认为FLD不是真正的疾病, 只是一种亚健康状态, 根本无需治疗. 还有人认为FLD不可治愈. 因此, 首先对FLD要有正确的认识, 分不同病因、病变的不同阶段采取不同的治疗措施, 而且贵在坚持. 例如单纯性脂肪肝是肝损害的早期阶段, 根据不同病因进行减肥、戒酒、脱离毒物药物、补充营养等病因治疗后可完全恢复, 而当病变进展到脂肪性肝炎时积极治疗可能需要半年甚至数年时间才可康复, 若发展为肝硬化则难以逆转.

4.2 过度依赖药物, 忽视基础治疗 主要表现为保肝药物、减肥药物或降脂药物的依赖或滥用, 而忽视饮食、运动等基础治疗. 应当指出, 药物不是治疗FLD的唯一措施, 也非首选措施, 应采取因病、因人而异, 充分重视基础治疗、结合必要的药物辅助或强化治疗的综合方案. 例如

相关报道
国内关于FLD流行病学方面的报道较少且差异较大, 北京、上海和杭州报道的FLD患病率分别为11.0%(116/1050)、12.8%(513/4009)和5.2%(157/3015). 但国内外流行病学研究均显示其患病率呈不断上升趋势.

同行评价
有关脂肪性肝病(FLD)的研究和综述国内外已发表很多文章,该综述包括了最近的研究进展,并对FLD的防治提出自己的一些观点和建议,有一定的参考价值。

对单纯性肥胖患者坚持饮食控制和运动锻炼减肥比任何保肝药物和减肥药物更为有效,但应该注意减肥速度不宜过快,体质量下降超过5 kg/m²可导致肝病恶化。关于降脂药物,因应用不当容易导致药物性肝损伤,故主要用于有高脂血症的FLD患者。

4.3 瘦人不患脂肪肝,多食水果肯定有益 前者笼统的认为只有肥胖者才会患FLD,后者习惯性的认为像保健一样多吃水果对FLD具有防治作用。事实上,35%的NAFLD患者并不肥胖,5%的患者没有肥胖、IR、高脂血症等危险因素,正因其如此复杂,FLD的发病机制目前尚未系统阐明。至于长期摄食富含糖类的水果,则有可能导致血糖血脂升高,体质量增加。因此,合并糖尿病、高脂血症和肥胖的FLD患者应尽可能摄食含糖量低的水果,且量不宜过多。新鲜蔬菜含糖量低,富含各种维生素,应是脂肪肝患者理想的选择。

4.4 只见脂肪肝,不见MS 这是长期以来、截至目前FLD防治过程中易被忽视的一个误区。为此本文第三部分专门讨论FLD与MS的关系。目前微观的分子生物学乃至宏观的流行病学研究均表明,FLD与MS可能是局部与整体的关系,FLD可能是MS的一部分。因此对有MS表现的FLD的防治,要充分重视对MS的干预。

5 脂肪肝的防治策略

5.1 基础治疗 应该充分重视并长期坚持基础治疗,主要包括以下4个方面: (1)饮食治疗: 合理控制热量摄入是饮食治疗的首要原则,对于肥胖者,蛋白质、脂肪和碳水化合物分别可按摄入总热量的15%-20%、20%-25%、50%-60%调整饮食结构,坚持高蛋白、低脂肪、低糖饮食^[26];其次尽可能多食新鲜蔬菜以提高膳食纤维的摄入量;再次应该合理分配三餐,对合并糖尿病患者可按1/5、2/5、2/5的比例分配; (2)运动治疗: 运动减肥比节食更为有效,中度以上的有氧运动每日60 min左右、每周至少5次,如每天散步20-40 min或骑自行车、游泳45-60 min,可减少热量1673.6 KJ,从而促进减肥。St George *et al*^[27]对141例NAFLD的研究表明保持或增加体育运动是FLD不依赖于体质量变化的独立受益因素; (3)行为治疗: 主要通过行为干预纠正诱发肥胖的心理和生活方式偏差来建立正常的思维、饮食和运动习惯。该疗法可提高饮食、运动和药物的治疗效果,但需以医患双方的互信合作作

为保障; (4)戒酒疗法: 戒酒是治疗ALD的最主要措施,是其他治疗措施起效的前提。因此及时并长期坚持戒酒是治疗ALD的关键。对于AFL而言,戒酒是唯一有效的治疗方法,病变甚至可在数周或数月后完全逆转。

5.2 药物治疗 目前用于FLD治疗的药物有很多种。但由于FLD的病因复杂、发病机制尚未完全阐明,目前尚没有美国食品药品监督管理局(FDA)批准的用于FLD治疗的特效药物^[28]。可试用的药物有: (1)减肥药物: 适用于BMI>30 kg/m²或者BMI>27 kg/m²伴肥胖相关并发症或基础治疗失败者。慎用于妊娠妇女和青少年,用药过程中警惕减肥过快或药物引起肝损害。常用药物有: 以奥利司他(Orlistat)为代表的胃肠道脂酶抑制剂和以西布曲明(sibutramine)为代表的中枢性食欲抑制剂; (2)改善胰岛素抵抗药物: 适用于NAFLD合并T₂DM、空腹血糖调节受损(IFG)、糖耐量减低(IGT)或VO的患者。常用药物有二甲双胍^[29]为代表的双胍类药物和以罗格列酮(发生心衰风险性增高)^[30]、吡格列酮为代表的噻唑烷二酮类(TZDs)胰岛素增敏剂; (3)调脂、降压及控制血糖药物: 合并高脂血症、高血压病或T₂DM应分别给与相关治疗。调脂药物常用的有以阿托伐他汀(atorvastatin)为代表的他汀类药物和以氯贝特为代表的贝特类药物。降压药物以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)应用较多; 胰岛素等降糖药剂种类较多不再赘述; (4)以抗炎为主的药物: 是主要针对免疫和炎症的治疗,主用于重症脂肪性肝炎,常用药物有糖皮质激素、己酮可可碱(pentoxifyllin, PTX)和抗TNF- α 抗体(infliximab),但疗效尚有争议,且缺乏大规模的临床随机对照试验,安全性仍待评估; (5)以抗氧化为主的药物: 是主要针对氧化应激和脂质过氧化的治疗。许多抗氧化剂在动物实验中对FLD的治疗取得了良好的效果,但目前抗氧化剂有效防治人类FLD的临床报道依然较少。常用的药物有多烯磷脂酰胆碱(PPC)、还原型谷胱甘肽(GSH)、水飞蓟素(Silymarin)、S-腺苷-L-蛋氨酸(SAME)、丙硫氧嘧啶(PTU)、甜菜碱(betaine)、锌、硒、维生素E等。

5.3 手术治疗 对药物治疗无效、BMI>40 kg/m²或BMI>35 kg/m²伴肥胖相关并发症的重症病态性肥胖可考虑胃成形手术、肠道旁路术、去脂术^[31]等减肥手术; 对急性肝衰竭和终末期肝病者则可考虑肝移植术。目前关于脂肪肝作为供体的研究争议较多,最近国内一项以中度脂肪

肝(脂肪含量30%-60%)和轻度脂肪肝(脂肪含量小于30%)作为供体的对照研究认为, 行肝移植后1 wk内二者在肝衰竭和肾损害等严重并发症方面并无明显差异^[32]。

6 结论

FLD的研究在我国尚处于起步阶段, 准确的发病机制和完备的治疗手段尚未确立, 因此, 防治FLD还有很多工作要做: (1)提高医务工作者和患者对FLD的正确认识, 藉此消除防治过程中的误区; (2)强化和深入对FLD发病机制及与MS关系等方面的研究, 以期用明确的发病机制有效地指导治疗; (3)鼓励并开展药物治疗的临床研究, 筛选对FLD疗效确切的药物, 最终提高疗效。

7 参考文献

- 1 Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 293-303
- 2 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med* 2006; 6: 19-25
- 3 Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26
- 4 Shneider BL, González-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: Hepatitis B, C and NAFLD: Summary of a single topic conference. *Hepatology* 2006; 44: 1344-1354
- 5 Dasarathy S, Dasarathy J, Thirupathi S, Howard R, Dodig M, Campbell J, McCullough AJ. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: a prospective study. *Gastroenterology* 2005; 128: 543-543
- 6 范建高. 非酒精性脂肪肝的临床流行病学研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 106-107
- 7 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845
- 8 Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13: 9-19
- 9 Kapoor A, Puri P, Cheung O, Contos MJ, Luketic VA, Shiffman ML, Sterling R, Stravitz RT, Sanyal AJ. Patterns of fat distribution and its relationship to liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gastroenterology* 2007; 132: 813-814
- 10 Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291-302
- 11 Tsukamoto H, Rippe R, Niemelä O, Lin M. Roles of oxidative stress in activation of Kupffer and Ito cells in liver fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 Suppl 1: S50-S53
- 12 Yan M, Zhu P, Liu HM, Zhang HT, Liu L. Ethanol induced mitochondria injury and permeability transition pore opening: role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2352-2356
- 13 刘金波, 邓华聪. 脂肪细胞因子及其研究进展. *重庆医学* 2005; 34: 607-609
- 14 Koteish A, Mae Diehl A. Animal models of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 679-690
- 15 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299-314
- 16 Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Medina-Santillán R, Villa AR, Sánchez-Lara K, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M. The efficacy of adipokines and indices of metabolic syndrome as predictors of severe obesity-related hepatic steatosis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1716-1722
- 17 Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Schäffler A. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett* 2003; 545: 103-104
- 18 Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1244-1252
- 19 Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gordon P, Garg A. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-578
- 20 Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 539-564
- 21 Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 3115-3124
- 22 Kim NH, Lee JW. Anterior interbody fusion versus posterolateral fusion with transpedicular fixation for isthmic spondylolisthesis in adults. A comparison of clinical results. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 812-816; discussion 817
- 23 Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, Dziura J, Taksali SE, Kursawe R, Shaw M, Savoye M, Pierpont B, Constable RT, Caprio S. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009; 49: 1896-1903
- 24 陈国生, 丁宏建, 许震宁. 老年人脂肪肝与代谢综合征的相关性分析. *浙江预防医学* 2009; 21: 27-28
- 25 Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008; 13 Suppl 2: 40-44
- 26 York LW, Puthalapattu S, Wu GY. Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 365-379
- 27 St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 68-76
- 28 Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 249-266
- 29 Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K.

- Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 5-13
- 30 Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2008; 48: 174-176
- 31 Sanal MG. Adipose tissue transplantation may be a potential treatment for diabetes, atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Med Hypotheses* 2009; 72: 247-249
- 32 Gao F, Xu X, Ling Q, Wu J, Zhou L, Xie HY, Wang HP, Zheng SS. Efficacy and safety of moderately steatotic donor liver in transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 29-33

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 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5)致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(科学编辑: 李军亮 2009-12-18)