

非酒精性脂肪性肝病患者瘦素与肝纤维化的关系

张 姮, 黄晓东, 范 彦, 吴 杰, 王 萍

张姮, 黄晓东, 范彦, 吴杰, 王萍, 武汉市中心医院消化内科
湖北省武汉市 430014

作者贡献分布: 张姮与黄晓东对此文所作贡献均等; 此课题由张姮、黄晓东、范彦、吴杰及王萍设计; 研究过程由张姮、黄晓东及范彦操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄晓东提供; 数据分析由张姮与范彦完成; 本论文写作由张姮、黄晓东及范彦完成。

通讯作者: 黄晓东, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市胜利街26号, 武汉市中心医院消化内科, huangxiaodong88@163.com
电话: 027-82211211

收稿日期: 2010-03-24 修回日期: 2010-06-03

接受日期: 2010-06-07 在线出版日期: 2010-07-08

Relationship between leptin and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Heng Zhang, Xiao-Dong Huang, Yan Fan, Jie Wu, Ping Wang

Heng Zhang, Xiao-Dong Huang, Yan Fan, Jie Wu, Ping Wang, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao-Dong Huang, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China. huangxiaodong88@163.com

Received: 2010-03-24 Revised: 2010-06-03

Accepted: 2010-06-07 Published online: 2010-07-08

Abstract

AIM: To explore the role of leptin in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) by exploring the relationship between leptin and liver fibrosis in NAFLD patients.

METHODS: Blood samples were collected from 33 NAFLD patients and 30 normal controls. Serum leptin, hyaluronic acid (HA), laminin (LN), type III procollagen (PC-III), and type IV collagen (IV-C) were determined by radioimmunoassay. Fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), fasting insulin (FINS), and body mass index (BMI) were also routinely measured.

RESULTS: The levels of leptin, BMI, FINS and HOMA IR were significantly higher in NAFLD patients than in normal controls ($11.07 \mu\text{g/L} \pm$

$3.40 \mu\text{g/L}$ vs $5.45 \mu\text{g/L} \pm 1.86 \mu\text{g/L}$, 27.33 ± 2.98 vs 6.32 ± 1.76 , $14.19 \text{ mU/L} \pm 2.65 \text{ mU/L}$ vs $8.71 \text{ mU/L} \pm 1.79 \text{ mU/L}$ and 3.48 ± 0.65 vs 1.93 ± 0.37 , respectively; all $P < 0.05$). No significant differences were noted in the levels of PC-III, IV-C, LN and HA between mild NAFLD patients and normal controls (all $P > 0.05$). However, the levels of PC-III, IV-C, LN and HA were significantly higher in moderate and severe NAFLD patients than in normal controls (all $P < 0.05$). Serum leptin was correlated with the degree of liver fibrosis in moderate and severe NAFLD patients ($P < 0.05$) but not in mild NAFLD patients ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Leptin is closely correlated with the progression of liver fibrosis in NAFLD patients.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Leptin; Liver fibrosis

Zhang H, Huang XD, Fan Y, Wu J, Wang P. Relationship between leptin and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(19): 2055-2057

摘要

目的: 研究非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者血清瘦素水平与肝纤维化指标的相关性, 来探讨瘦素在NAFLD发展进程中的作用。

方法: 应用放射免疫法(RIA)测定33例NAFLD患者及30例对照组的瘦素、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C), 并测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹胰岛素(FINS)、体质指数检测(BMI)等临床指标。

结果: NAFLD患者的瘦素、BMI、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数(HOMA IR)分别为 $11.07 \mu\text{g/L} \pm 3.40 \mu\text{g/L}$ 、 27.33 ± 2.98 、 $14.19 \text{ mU/L} \pm 2.65 \text{ mU/L}$ 、 3.48 ± 0.65 , 显著高于对照组($P < 0.05$); 血清PCⅢ、Ⅳ-C、LN、HA在轻度NAFLD患者分别为 $68.17 \mu\text{g/L} \pm 19.31 \mu\text{g/L}$ 、

■背景资料

瘦素是由白色脂肪细胞分泌的肽类激素, 参与摄食行为和能量代谢的调节, 与NAFLD关系密切。近年来瘦素在肝纤维化形成过程中的作用越来越受关注, 本文通过研究血清瘦素水平与肝纤维化指标的相关性, 来探讨瘦素在NAFLD发展进程中的作用。

■同行评议者

徐可树, 教授, 华中科技大学同济医学院协和医院消化内科

■研究前沿

瘦素作为一种促纤维化因子正在被人们逐步认识,但在NAFLD中的作用机制尚不明确,有待进一步认识。

39.06 $\mu\text{g/L} \pm 13.84 \mu\text{g/L}$ 、62.51 $\mu\text{g/L} \pm 21.37 \mu\text{g/L}$ 、44.52 $\mu\text{g/L} \pm 14.73 \mu\text{g/L}$, 与对照组比较无显著性差异($P>0.05$), 在中、重度NAFLD患者分别为164.62 $\mu\text{g/L} \pm 18.47 \mu\text{g/L}$ 、83.32 $\mu\text{g/L} \pm 24.73 \mu\text{g/L}$ 、152.22 $\mu\text{g/L} \pm 20.74 \mu\text{g/L}$ 、212.51 $\mu\text{g/L} \pm 19.62 \mu\text{g/L}$, 明显高于对照组($P<0.05$), 以HA最为显著($P<0.01$); 轻度NAFLD患者, 其血清瘦素与肝纤维化指标无相关关系($P>0.05$); 中、重度NAFLD患者血清瘦素水平与肝纤维化指标有相关关系($P<0.05$).

结论: 瘦素与NAFLD患者肝纤维化进程密切相关。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 瘦素; 肝纤维化

张姮, 黄晓东, 范彦, 吴杰, 王萍. 非酒精性脂肪性肝病患者瘦素与肝纤维化的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 2055-2057
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2055.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的, 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, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化, NAFLD是隐源性肝硬化的重要病因之一。瘦素是由白色脂肪细胞分泌的肽类激素, 参与摄食行为和能量代谢的调节, 与NAFLD关系密切。近年来瘦素在肝纤维化形成过程中的作用越来越受关注, 本文通过研究血清瘦素水平与肝纤维化指标的相关性, 来探讨瘦素在NAFLD发展进程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 武汉市中心医院消化内科2007-03/09收治NAFLD患者33例, 诊断标准符合非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[1]。其中男18例, 女15例, 平均年龄45.87岁 \pm 9.35岁; 根据非酒精性脂肪性肝病诊疗指南标准分为: 轻度脂肪肝($n=10$)、中度脂肪肝($n=15$)、重度脂肪肝($n=8$)。选择健康体检者30例作为对照组, 其中男16例, 女14例, 平均年龄46.46岁 \pm 8.72岁。病例组与对照组性别、年龄没有显著性差异。所有入选者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 体质量指数检测: 过夜禁食14 h, 于清晨空腹, 仅留宽松内衣, 测量升高、体质量, 计算体

质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 实验室检查: 过夜禁食14 h, 于清晨卧位时取肘静脉血4 mL, 不抗凝, 分离血浆, -20°C 低温冰箱保存。全自动生化分析仪测定常规生化指标, 包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)。空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)用北京北方生物技术研究生产的试剂盒, 用化学荧光法测定, C-肽(C-P)用北京北方生物技术研究生产的试剂盒, 用放射免疫法(RIA)测定。

1.2.3 胰岛素抵抗评价方法: 采用胰岛素抵抗指数(HOMA IR) = $\text{FBG}(\text{mmol/L}) \times \text{FINS}(\text{mU/L}) / 22.5$ 。

1.2.4 血清瘦素测定: 采用RIA测定, 试剂盒由北方生物技术研究所提供。

1.2.5 肝纤维化指标检测: 采用RIA检测血清学指标透明质酸(hyaluronic acid, HA), 层粘连蛋白(laminin, LN), III型前胶原(type III procollagen, PCIII), IV型胶原(type IV collagen, IV-C), 试剂盒由上海海研医学生物技术有限公司提供。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件, 根据研究目的和数据类型不同分别进行 t 检验、 χ^2 检验等, 各变量间相关关系采用多元逐步回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD组与对照组的一般情况 NAFLD患者的BMI、空腹胰岛素及HOMA IR水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。以瘦素(Y)为因变量, 以BMI、HOMA IR、C-肽、TC及TG为自变量, 进行多元逐步回归分析, 结果BMI、HOMA IR入选, 得到回归方程: $Y = 0.159\text{BMI} + 1.570\text{HOMA IR} - 10.731$ ($P<0.05$)。

2.2 NAFLD组与对照组瘦素、肝纤维化指标的变化 血清PCIII、IV-C、LN、HA在轻度NAFLD患者与对照组比较无显著性差异($P>0.05$), 在中、重度NAFLD患者明显高于对照组($P<0.05$), 并以HA最为显著($P<0.01$, 表2)。

2.3 血清瘦素水平与肝纤维化指标的相关性 轻度NAFLD患者, 其血清瘦素与肝纤维化指标无相关关系($P>0.05$); 中、重度NAFLD患者血清瘦素水平与肝纤维化指标有相关关系($P<0.05$, 表3)。

3 讨论

NAFLD是指除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

表 1 NAFLD组与对照组瘦素及实验检测 (mean \pm SD)

分组	NAFLD	对照组	P值
BMI	27.33 \pm 2.98	16.32 \pm 1.76	<0.05
TC(mmol/L)	4.33 \pm 0.95	3.89 \pm 0.59	>0.05
TG(mmol/L)	1.61 \pm 0.38	1.29 \pm 0.41	>0.05
C肽(mmol/L)	1.72 \pm 0.30	1.37 \pm 0.88	>0.05
FBG(mmol/L)	5.41 \pm 0.92	5.01 \pm 0.68	>0.05
FINS(mU/L)	14.19 \pm 2.65	8.71 \pm 1.79	<0.05
HOMAIR	3.48 \pm 0.65	1.93 \pm 0.37	<0.05
瘦素(μ g/L)	11.07 \pm 3.40	5.45 \pm 1.86	<0.05

的临床病理综合征。瘦素又称脂肪抑素,是由肥胖基因编码的代谢性激素,主要在白色脂肪组织特异性表达,能抑制脂肪合成,进而调节机体脂肪沉积及能量平衡。本研究NAFLD患者血清瘦素水平明显高于对照组,且以瘦素为因变量,多项指标作为自变量,进行多元逐步回归分析,发现BMI及HOMA IR与瘦素关系密切,提示NAFLD患者瘦素升高与肥胖、胰岛素抵抗等因素有关,与文献报道一致^[2,3]。

NASH患者中有20%-40%进展至肝纤维化或者肝硬化^[4],肝脏纤维化是NAFLD进展的重要病理过程。研究均表明HA、PCIII、IV-C、LN的变化水平与肝纤维化的程度成正相关^[5]。本研究发现,比较不同程度NAFLD患者,发现轻度NAFLD患者肝纤维化四项指标与对照组相比无显著性差异($P>0.05$),而在中、重度NAFLD患者明显高于对照组($P<0.05$),并以HA最为显著,且中、重度非酒精性脂肪肝患者血清瘦素水平与肝纤维化血清学指标呈正相关,提示瘦素与NAFLD肝纤维化进程相关。

目前认为,肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是引起肝纤维化的主要细胞,在非酒精性脂肪性肝病发生发展中,瘦素的作用机制可能有以下几个方面:(1)活化的HSC能够表达ob2Rb,与瘦素结合后通过Janus酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)途径介导瘦素信号转导。活化的HSC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^[6]。(2)转化生长因子 β 1(transforming growth factor beta-1, TGF- β 1)是肝纤维化过程中的关键因子,有研究发现,在NASH患者,特别是肝纤维化患者肝组织中,瘦素受体表达增加,TGF- β 1基因表达明显增加,二者呈正相关,瘦素可能通过上调TGF- β 1的含量促进肝纤维化的形

表 2 各组患者血清瘦素与肝纤维化指标的变化 (mean \pm SD, μ g/L)

分组	HA	LN	PC III	IV-C	瘦素
对照组	38.93 \pm 14.62	60.20 \pm 20.2	59.89 \pm 24.6	32.11 \pm 12.6	5.45 \pm 1.86
轻度	44.52 \pm 14.73	62.51 \pm 21.37	68.17 \pm 19.31	39.06 \pm 13.84	7.57 \pm 3.79
中、重度	212.51 \pm 19.62	152.22 \pm 20.74	164.62 \pm 18.47	83.32 \pm 24.73	13.01 \pm 2.56

表 3 血清瘦素水平与肝纤维化指标的关系

分组	HA	LN	PC III	IV-C
轻度NAFLD	0.301	0.142	0.296	0.363
中、重度NAFLD	0.603	0.598	0.557	0.626

成^[7,8];(3)瘦素可能通过其他炎性反应促进肝纤维化作用。

总之,瘦素作为一种促纤维化因子正在被人们逐步认识,但其在NAFLD中的作用机制尚不明确,有待进一步认识。

4 参考文献

- 1 中华医学会肝脏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 Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 493-505
- 3 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379
- 4 Jansen PL. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1079-1085
- 5 Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003; 37: 493-503
- 6 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
- 7 Cayón A, Crespo J, Mayorga M, Guerra A, Pons-Romero F. Increased expression of Ob-Rb and its relationship with the overexpression of TGF- β 1 and the stage of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1065-1071
- 8 Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, Enomoto N, Takei Y, Sato N. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33: 151-154

■同行评价

本文源于临床,探讨非酒精性脂肪性肝病患者瘦素与肝纤维化相关的多项指标之间的关系,具有一定的科学意义及临床价值。