

血清CK18-M65、M30与非酒精性脂肪肝病的相关性

蔡雯, 宋江美, 米合日古丽·热西提, 王利芳, 郭子双, 李格, 丁燕, 姚华

■背景资料

随着生活习惯和饮食结构的改变, 我国非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率增长迅速, NAFLD严重危害人类健康。肝活检是诊断NAFLD的金标准, 但其作为一项有创性检查。探索非创伤性诊断方法是当前诊治NAFLD所必需。细胞角蛋白18(cytokeratin-18, CK18)等细胞因子均是目前研究的热点。

蔡雯, 米合日古丽·热西提, 王利芳, 郭子双, 李格, 丁燕, 新疆医科大学 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
宋江美, 姚华, 新疆医科大学第一附属医院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
蔡雯, 讲师, 主要从事代谢性疾病的研究。

国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, Nos. 2012CB722400, 2012CB722403

作者贡献分布: 蔡雯与宋江美对此文所作贡献均等; 此课题由蔡雯设计; 研究过程由蔡雯、宋江美、米合日古丽·热西提、王利芳、郭子双、李格及丁燕完成; 研究所用试剂与分析工具由姚华提供; 数据分析由蔡雯完成; 本文写作由蔡雯与宋江美共同完成。

通讯作者: 姚华, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路1号, 新疆医科大学第一附属医院。

yaohua01@sina.com

收稿日期: 2013-05-05 修回日期: 2013-07-03

接受日期: 2013-07-15 在线出版日期: 2013-08-28

Association of serum CK18-M65 and -M30 with non-alcoholic fatty liver disease

Wen Cai, Jiang-Mei Song, Miheriguli Rexiti, Li-Fang Wang, Zi-Shuang Guo, Ge Li, Yan Ding, Hua Yao

Wen Cai, Miheriguli Rexiti, Li-Fang Wang, Zi-Shuang Guo, Ge Li, Yan Ding, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jiang-Mei Song, Hua Yao, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the National Basic Research Program of China (973 Program), Nos. 2012CB722400, 2012CB722403

Correspondence to: Hua Yao, Professor, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 1 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. yaohua01@sina.com

Received: 2013-05-05 Revised: 2013-07-03

Accepted: 2013-07-15 Published online: 2013-08-28

Abstract

AIM: To analyze the association of serum CK18-M65 and -M30 with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to discuss the possible mechanisms responsible for the formation of NAFLD.

METHODS: Three hundred and nine patients with NAFLD treated from June 2011 to January 2013 at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were included in this study.

Two hundred and ninety healthy people served as normal controls. The average age of all subjects was $44.09 \text{ years} \pm 9.99 \text{ years}$. Questionnaire surveys, physical examination, abdominal ultrasound examination and blood biochemical examination were completed in all subjects. The levels of serum CK18-M65 and -M30 were determined using ELISA.

RESULTS: Serum levels of CK18-M30 were significantly higher in the NAFLD group than in the control group in both Uyghur and Han Chinese populations ($249.03 \text{ ng/L} \pm 133.58 \text{ ng/L}$ vs $142.30 \text{ ng/L} \pm 31.89 \text{ ng/L}$, $244.06 \text{ ng/L} \pm 73.76 \text{ ng/L}$ vs $143.16 \text{ ng/L} \pm 93.31 \text{ ng/L}$, both $P < 0.05$). There were no significant differences in serum levels of CK18-M65 between the NAFLD group and control group in both Uyghur and Han Chinese populations ($154.69 \text{ ng/L} \pm 138.07 \text{ ng/L}$ vs $160.70 \text{ ng/L} \pm 134.19 \text{ ng/L}$, $222.08 \text{ ng/L} \pm 170.52 \text{ ng/L}$ vs $239.52 \text{ ng/L} \pm 196.16 \text{ ng/L}$, both $P > 0.05$). After adjusting for age, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), neutrophil count, lymphocyte count, hemoglobin concentration, fasting plasma glucose, serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL), serum levels of CK18-M30 were still significantly higher in the NAFLD group than in the control group, although no significant difference was noted in serum levels of CK18-M65. Logistic regression analysis showed that serum CK18-M30 level was a risk factor for NAFLD ($\text{OR} = 1.300$, $P < 0.01$), after adjusting for gender, age, BMI, SBP, DBP, TG, TC, HDL, and LDL.

CONCLUSION: Elevation of serum CK18-M30 levels is closely associated with NAFLD, and is an independent risk factor for NAFLD. Serum levels of CK18-M65 are unrelated to NAFLD.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Cytokeratin 18; Apoptosis

■同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院
消化内科

Cai W, Song JM, Miheriguli Rexiti, Wang LF, Guo ZS, Li G, Ding Y, Yao H. Association of serum CK18-M65 and -M30 with non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(24): 2378-2384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2378.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i24.2378>

摘要

目的: 分析血清CK18-M30、M65与非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的相关性, 探讨其在NAFLD形成过程中的可能作用机制, 为预防NAFLD的向严重肝病发展提供临床依据。

方法: 选取2011-06/2013-01在新疆医科大学第一附属医院选择非酒精性脂肪肝患者309例, 选择健康对照人群290例; 平均年龄44.09岁 \pm 9.99岁; 对所有研究对象进行问卷调查、体格检查、腹部超声检查以及血液生化指标; 同时采用酶联免疫吸附法检测血清中细胞角蛋白18-M30和细胞角蛋白18-M65浓度。

结果: 维吾尔族、汉族人群NAFLD组CK18-M30水平分别为249.03 ng/L \pm 133.58 ng/L、244.06 ng/L \pm 73.76 ng/L, 对照组CK18-M30水平分别为142.30 ng/L \pm 31.89 ng/L、143.16 ng/L \pm 93.31 ng/L, 病例组高于对照组且差异具有统计学意义($P<0.05$); 维吾尔族、汉族人群NAFLD组CK18-M65水平分别为154.69 ng/L \pm 138.07 ng/L、222.08 ng/L \pm 170.52 ng/L, 对照组CK18-M65水平分别为160.70 ng/L \pm 134.19 ng/L、239.52 ng/L \pm 196.16 ng/L, NAFLD与对照组CK18-M65水平差异无统计学意义。在校正年龄、体质质量指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LY)、血红蛋白浓度、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清甘油三酯(serum triglyceride, TG)、血清胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)等后, NAFLD组CK18-M30水平高于对照组, 而NAFLD组与对照组间CK18-M65水平差异无统计学意义。多因素Logistic回归分析结果提示在校正了性别、年龄、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL、LDL等因素影响的情况下, 血清CK18-M30水平是患NAFLD危险因素, OR值为1.300($P<0.01$)。

结论: CK18-M30水平升高与NAFLD密切相关,

且是NAFLD独立危险因素, 而CK18-M65水平与NAFLD无相关性。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 细胞角蛋白18; 细胞凋亡

核心提示: 新疆维吾尔族、汉族人群CK18-M30水平升高与非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)密切相关, 且控制血糖、血脂、肝肾功能等指标后, CK18-M30为NAFLD独立危险因素, 但在两民族人群中CK18-M65水平与NAFLD无相关性。

蔡雯, 宋江美, 米合日古丽·热西提, 王利芳, 郭子双, 李格, 丁燕, 姚华. 血清CK18-M65、M30与非酒精性脂肪肝病的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21(24): 2378-2384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2378.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i24.2378>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢-应激相关性肝脏疾病, 是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征^[1,2]。NAFLD疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌^[3-6]。近年来, NAFLD已经成为危害人类健康的三大肝病之一, 对人类健康构成了严重威胁^[7]。NAFLD的发病机制涉及到肝脏内脂肪堆积、细胞凋亡、氧化应激、炎症以及纤维化^[8-12]。细胞角蛋白18(cytokeratin-18, CK18)片段作为肝细胞凋亡生物标志物, 与NAFLD的发病机制及疾病进展有密切关系^[13,14]。本研究旨在探讨CK18-M65和CK18-M30在NAFLD患者中检测的临床意义, 为预防NAFLD的诊治提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-06/2013-01在新疆医科大学第一附属医院选择NAFLD患者309例, 健康对照290例(正常对照组), 其中男273例, 女326例, 汉族301例, 维吾尔族298例; 平均年龄44.09岁 \pm 9.99岁, 所有患者均为初诊, 未接受任何治疗措施, 包括饮食、运动及药物治疗。NAFLD诊断标准参照2010年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(修订版)》的临床诊断标准^[15], 丙氨酸氨基转移酶

■ 研发前沿

寻找NAFLD无创的诊断的实验室指标和影像学检查手段是目前的研究热点。氧化应激途径、细胞凋亡途径、肿瘤坏死因子及CK18等细胞因子均是目前研究的热点。今后的研究迫切需要开发出诊断准确性接近于肝活检的新系统。对于目前小规模研究提出的可行性较高的方案需要进一步大规模研究来证实。

■相关报道

有研究表明CK18在肝脏炎症程度的鉴别中具有一定作用。本研究选择汉族和维吾尔族NAFLD为研究对象,由于NAFLD患病因素性本研究控制了血糖、血脂等常见生化指标外,还控制中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白浓度影响后,仍表明血清CK18-M30水平升高为NAFLD危险因素,更证实CK18-M30与NAFLD密切相关。

(alanine transaminase, ALT) < 70 U/L; 血清肌酐 (serum creatinine, SCr) < 133 μ mol/L; 乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体均为阴性; 排除体检信息不全, 有大量饮酒史, 慢性肝病史、癌症病史、肾病史、肝胆疾病史患者。入选标准: 无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 < 140 g, 女性 < 70 g; 肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 标本和资料数据收集标准: 受试者空腹抽取前臂静脉血约 5 mL, 其中 2 mL 用于检测肝肾功能、血糖、血脂等, 另 3 mL 立即加入抑肽酶, 离心分离血清, 于 -20 $^{\circ}$ C 保存待测空腹 CK18-M65 以及 CK18-M30。

按统一标准进行体格检查, 测量身高、体质量指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、并详细记录。身高体重测定: 受检者脱鞋、帽、外衣测量。腰围测定: 腰围测量时受检者直立, 用软皮尺在受检者腰部肋下缘与髂骨上缘中点处水平测量。血压测量: 采用全自动电子血压计测量静息 10 min 以上后右上臂血压, 连续 2-3 次取平均值。

所有研究对象均禁食水 12 h 后接受腹部超声波检查, B 超检查均由两名资深影像学专科医师用同一台超声诊断仪 (美国通用公司的 LOGQ-I500Pro 彩色多普勒超声诊断仪), 操作检查并出具报告。影像学医师检查时不了解受检查者病史及该研究。

1.2.2 实验室检测: 采用希森美康全自动血常规分析仪 XE2100 检测血红蛋白浓度, 采用日立 7060 全自动生化分析仪检测血液生化指标血尿酸、血清甘油三酯 (serum triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、ALT、谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、血尿素氮、血肌酐、乙型肝炎病毒标志物等指标。采用酶联免疫吸附法测定血清 CK18-M65 以及 CK18-M30, 试剂盒购于美国 Enzo 公司。

统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料用 mean \pm SD 表示, 以检验水准 $\alpha = 0.05$ 。计量资料两组比较采用 *t* 检验, 计数

资料两组比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 汉族、维吾尔族人群 NAFLD 组和对照组 CK18-M65 和 CK18-M30 水平 维吾尔族、汉族人群 NAFLD 组 CK18-M30、腰围、BMI、SBP、DBP、HGB、FPG、TC、LDL 低于对照组, CK18-M65 水平 NAFLD 组与对照组间的差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 NAFLD 组和对照组间 CK18 片段水平协方差分析 为进一步了解 NAFLD 组、对照组间血清 CK18 水平的差异是否独立于其他因素, 采用协方差分析, 校正性别、年龄、BMI、SBP、DBP、TC、HDL、LDL、TG、FPG 两组间 CK18-M30 水平的差异仍有统计学意义, 但两组间 CK18-M65 水平的差异无统计学意义 (表 2, 3)。

2.3 血清 CK18-M30 与非酒精性脂肪肝的 Logistic 回归分析结果 为进一步了解血清 CK18-M30 水平和 NAFLD 的关系是否独立于其他因素, 采用 Logistic 回归以是否患脂肪肝为应变量, 而性别、年龄、BMI、SBP、DBP、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NEUT)、淋巴细胞计数 (lymphocyte count, LY)、血红蛋白浓度、FPG、TG、胆固醇、HDL、LDL、尿素氮、血肌酐、AST、ALT、CK18-M30、CK18-M65 为自变量建立回归模型, 结果血清 CK18-M30 水平升高作为 NAFLD 危险因素, OR 值为 1.300 ($P < 0.01$) (表 4)。

3 讨论

目前普遍认为肥胖、糖尿病、高血脂、高血压等代谢相关疾病在 NAFLD 发生中起重要作用^[16-20]。II 型糖尿病的患者中, NAFLD 的患病率在 10%-75%, 高 TG 血症患者中 NAFLD 患病率为 50%-70%, 多种代谢紊乱并存者的患病率更高^[21,22], 肥胖已被认为是脂肪肝的代谢症候群的诱发因素^[23]。从全球来看, 各国 NAFLD 的流行都较为严重, 成为欧美国家慢性肝病中的第一大病种^[24], 在我国 NAFLD 的流行现状相对较严重且呈逐年上升的趋势。对人类健康和社会发展构成了严重威胁, 已成为当代医学领域的新挑战。维吾尔族为新疆的主要少数民族之一, 他们具有独特的遗传背景和饮食生活方式, 其 NAFLD 的患病率较高^[25]。本研究为进一步研究

表 1 汉族、维吾尔族人群NAFLD及对照组各临床指标的比较 (mean ± SD)

	汉族			维吾尔族		
	NAFLD组	对照组	# χ^2 值	NAFLD组	对照组	# χ^2 值
年龄(岁)	45.62 ± 11.40	44.21 ± 10.31	1.126	43.07 ± 8.94	43.53 ± 9.04	-0.433
腰围(cm)	91.90 ± 9.70	79.04 ± 9.26	11.223 ^a	97.49 ± 10.08	86.37 ± 10.15	7.433 ^a
体质量指数(kg/m ²)	26.80 ± 3.37	22.69 ± 2.91	8.607 ^a	28.99 ± 3.41	25.06 ± 3.60	9.342 ^a
收缩压(mmHg)	125.78 ± 14.98	114.93 ± 15.31	6.086 ^a	125.50 ± 17.79	118.60 ± 16.92	3.283 ^a
舒张压(mmHg)	80.54 ± 11.02	75.33 ± 10.75	4.070 ^a	78.78 ± 12.69	73.90 ± 10.85	3.402 ^a
中性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	4.19 ± 1.24	3.55 ± 1.21	4.563 ^a	4.20 ± 1.39	3.85 ± 1.62	1.972
淋巴细胞计数(10 ⁹ /L)	2.13 ± 0.59	1.84 ± 0.59	4.378 ^a	2.31 ± 0.58	2.14 ± 0.59	2.441 ^a
血红蛋白浓度(g/L)	145.53 ± 13.28	141.53 ± 14.78	2.464 ^a	142.46 ± 16.26	136.88 ± 19.85	2.562 ^a
空腹血糖(μmol/L)	5.31 ± 0.83	5.04 ± 0.51	3.301 ^a	5.63 ± 2.16	4.87 ± 0.47	4.338 ^a
甘油三酯(mmol/L)	2.50 ± 1.60	1.48 ± 1.41	5.032 ^a	1.85 ± 1.52	1.06 ± 0.54	0.166
胆固醇(mmol/L)	5.08 ± 0.95	4.52 ± 0.80	5.502 ^a	4.86 ± 1.06	4.50 ± 0.74	3.393 ^a
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.08 ± 0.29	1.28 ± 0.32	-5.209 ^a	1.21 ± 0.32	1.40 ± 0.35	-4.330 ^a
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.01 ± 0.83	2.63 ± 0.64	4.019 ^a	3.04 ± 0.79	2.77 ± 0.62	3.057
血尿素氮(mmol/L)	5.29 ± 1.36	5.08 ± 1.44	1.282	4.82 ± 1.14	4.83 ± 1.25	-0.072
血肌酐(μmol/L)	69.23 ± 17.11	70.54 ± 13.00	-0.746	68.04 ± 20.32	69.60 ± 22.62	-0.622
尿酸(μmol/L)	357.83 ± 97.48	305.31 ± 86.92	4.916 ^a	310.28 ± 98.08	251.97 ± 81.86	5.433
谷草转氨酶(U/L)	24.86 ± 18.59	19.77 ± 10.58	2.939 ^a	22.26 ± 11.58	18.86 ± 6.09	3.237
谷丙转氨酶(U/L)	31.86 ± 21.69	18.72 ± 10.23	6.659 ^a	30.09 ± 22.05	21.59 ± 12.34	4.176
CK18-M30(ng/L)	244.06 ± 73.76	143.16 ± 93.31	10.366 ^a	249.03 ± 133.58	142.30 ± 31.89	9.867
CK18-M65(ng/L)	222.08 ± 170.52	239.52 ± 196.16	-0.821	154.69 ± 138.07	160.70 ± 134.19	-0.379
性别(男/女)	68/78	70/85	0.061	74/89	61/74	0.001

^a $P < 0.05$ vs NAFLD组. NAFLD: 非酒精脂肪肝病.

表 2 校正其他影响因素情况下NAFLD组、对照组间CK18-M30差异的协方差分析

	MS	F值	P值
CK18-M30(ng/L)	76390.637	6.576	0.000
年龄(岁)	716.222	0.062	0.804
体质量指数(kg/m ²)	928.599	0.080	0.778
收缩压(mmHg)	499.181	0.043	0.836
舒张压(mmHg)	126.687	0.011	0.917
中性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	7485.475	0.644	0.423
淋巴细胞计数(10 ⁹ /L)	48364.568	4.163	0.042
血红蛋白浓度(g/L)	2026.466	0.174	0.676
空腹血糖(μmol/L)	837.782	0.072	0.788
甘油三酯(mmol/L)	25244.043	2.173	0.141
胆固醇(mmol/L)	17686.656	1.522	0.218
高密度脂蛋白(mmol/L)	5521.477	0.475	0.491
低密度脂蛋白(mmol/L)	30816.881	2.653	0.104
血尿素氮(mmol/L)	5198.651	0.448	0.504
血肌酐(μmol/L)	6642.742	0.572	0.450
尿酸(μmol/L)	907.186	0.078	0.780
谷草转氨酶(U/L)	4126.352	0.355	0.552
谷丙转氨酶(U/L)	492.890	0.042	0.837

NAFLD: 非酒精脂肪肝病.

■创新盘点

维吾尔族为新疆主要少数民族, 具有独特饮食与遗传背景, 其NAFLD患病率高于汉族. 选择汉族和维吾尔族NAFLD为研究对象, 检测血清CK-18片段与NAFLD相关性, 为NAFLD的无创诊断提供可靠科学依据.

■应用要点

CK-18片段作为肝细胞凋亡生物标志物对NAFLD无创性诊断具有重要价值, 本研究对CK-18片段血液表达水平的评估, 从而达到对NAFLD向严重肝病发展的患者进行早期的监测, 以便为预防NAFLD向严重肝病发展提供依据。

表 3 校正其他影响因素情况下NAFLD组、对照组间CK18-M65差异的协方差分析

	MS	F值	P值
CK18-M65(ng/L)	40477.791	1.603	0.056
年龄(岁)	3327.451	0.132	0.717
体质量指数(kg/m ²)	297865.651	11.798	0.001
收缩压(mmHg)	1018.415	0.04	0.841
舒张压(mmHg)	736.386	0.029	0.864
中性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	96.130	0.004	0.951
淋巴细胞计数(10 ⁹ /L)	15420.861	0.611	0.435
血红蛋白浓度(g/L)	26507.256	1.05	0.306
空腹血糖(μmol/L)	472.745	0.019	0.891
甘油三酯(mmol/L)	48824.281	1.934	0.165
胆固醇(mmol/L)	52121.205	2.065	0.152
高密度脂蛋白(mmol/L)	26800.331	1.062	0.303
低密度脂蛋白(mmol/L)	10718.122	0.425	0.515
血尿素氮(mmol/L)	34.101	0.001	0.971
血肌酐(μmol/L)	24208.560	0.959	0.328
血尿酸(μmol/L)	6128.984	0.243	0.622
谷草转氨酶(U/L)	49216.863	1.949	0.163
谷丙转氨酶(U/L)	33927.376	1.344	0.247

NAFLD: 非酒精脂肪肝病。

表 4 血清CK18-M30水平与脂肪肝的Logistic回归分析结果

变量	B	S.E.	Wald	df	P值	OR(95%CI)
体质量指数	0.321	0.077	17.563	1.000	0.000	1.378(1.186-1.601)
空腹血糖	1.108	0.480	5.322	1.000	0.021	3.027(1.181-7.758)
甘油三酯	0.393	0.205	3.659	1.000	0.056	1.482(0.990-2.216)
CK18-M30	0.263	0.037	51.620	1.000	0.000	1.300(1.211-1.397)
常数	-24.231	3.918	38.246	1.000	0.000	0.000

维吾尔族NAFLD的相关研究奠定了基础。

CK-18属于中间丝蛋白, 也是构成肝细胞中间丝蛋白的主要成分之一, 其主要功能是维持肝细胞正常结构保护其免受机械和非机械的损伤^[26,27]。血液循环中CK-18片段的含量与上皮细胞的凋亡、自噬、坏死3种死亡形式相关^[28]。CK-18片段作为肝细胞凋亡生物标志物^[5], 在肝细胞发生凋亡的过程中caspase酶分解肝细胞CK18暴露出特异的Asp396结合位点的蛋白片段, 这种分解的片段释放在血液的生理浓度中具有稳定性, CK18-M30抗体可识别该蛋白片段, 而在自噬、坏死的过程中CK18不被分解直接入血, 这部分CK18的完整片段则可能被CK18-M65抗体识别。有研究表明体质量正常NAFLD儿童中血清CK18水平高于无NAFLD的肥胖儿童^[29]。最近的研究发现NAFLD中即使

在ALT正常情况下, 血液中CK-18(M-30)也能反映肝脏的病理变化情况^[30]。可见CK18片段可作为NAFLD血清预测因子。本研究结果表明维吾尔族、汉族NAFLD组CK18-M30水平高于对照组且差异具有统计学意义, 但两民族中NAFLD组与对照组CK18-M65水平无差异。在校正年龄、BMI、SBP、DBP、NEUT、LY、HGB、FPG、TG、TC、HDL、LDL等后, NAFLD组CK18-M30水平高于对照组, CK18-M65水平无差异。在校正年龄、BMI、SBP、DBP、NEUT、LY、HGB、FPG、TG、TC、HDL、LDL等后, NAFLD组CK18-M30水平高于对照组, CK18-M65水平无差异。Bantel等发现血液中CK-18片段水平与肝细胞凋亡程度密切相关^[31], 而本研究证明血清CK-18片段水平与NAFLD、肝细胞凋亡密切相关。由于NAFLD患病的多

因素性及各种危险因素复杂的相互作用, 本研究采用Logistic回归分析, 调整了性别、年龄、BMI、SBP、DBP、NEUT、LY、HGB、FPG、TG、TC、HDL、LDL、BUN、SCr、AST、ALT的影响后, 结果表明血清CK18-M30水平升高为NAFLD危险因素。有研究表明CK18-M65在肝脏炎症程度的鉴别中具有一定作用, 但本研究CK18-M65片段在病例对照组间的差异无统计学意义^[32], 该结果与钟黄研究结果一致, 可能与在肝脏未出现大量炎症反应或细胞坏死前可出现凋亡产物CK18-M65的升高。细胞坏死为非基因调控的非特异性细胞死亡, 可受多种因素的影响, 缺乏足够的准确性和特异性。

总之, 本研究仅在维吾尔族、汉族人群中探讨了CK18-M30与NAFLD及其影响因素的关系, 研究结果证实血清CK18-M30水平升高为NAFLD危险因素, NAFLD与CK18-M30水平有着密切的关系, 对NAFLD患者CK18血液表达水平的早期的监测, 对NAFLD向严重肝病发展提供依据。

4 参考文献

- 1 Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 175-180 [PMID: 19961393 DOI: 10.1515/CCLM.2010.037]
- 2 张忠勇, 祁月英, 苏秀海, 王晓蕴. 非酒精性脂肪肝病治疗研究进展. *现代中西医结合杂志* 2012; 21: 902-904
- 3 de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]
- 4 王丽杰, 杨文军, 李玉林. 甲状腺激素与非酒精性脂肪肝. *华北煤炭医学院学报* 2011; 13: 182-184
- 5 王文强, 李昌平. 血红素氧合酶-1和抵抗素在非酒精性肝病中的作用. *西南军医* 2012; 14: 107-109
- 6 李瑜元. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 109-115
- 7 Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 615-625 [PMID: 19223251 DOI: 10.1016/j.dld.2009.01.004]
- 8 Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, Yonemitsu K, Higurashi T, Takahashi H, Kobayashi N, Kirikoshi H, Abe Y, Inamori M, Kubota K, Saito S, Tamano M, Hiraishi H, Maeyama S, Yamaguchi N, Togo S, Nakajima A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-378 [PMID: 18083083 DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.019]
- 9 张朕华, 张中则, 李泽仁. 维奥欣对非酒精性脂肪肝血脂及氧化应激的影响研究. *中国医药指南* 2011; 9: 219-220
- 10 蒋兴亮, 张均, 刘素兰, 王光华. 非酒精性脂肪肝患者氧化应激和抗氧化酶状态. *四川医学* 2009; 30: 1958-1960
- 11 林连捷, 曹男, 郑长青, 林艳, 王东旭, 金玉. 沈阳市成年居民脂肪肝的流行病学调查. *世界华人消化杂志* 2013; 12: 1114-1119
- 12 蔡文品, 吴惠洁, 陈洁. 非酒精性脂肪性肝病患者血清细胞角蛋白18片段水平的变化. *医学研究杂志* 2011; 40: 102-104
- 13 Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-1078 [PMID: 19585618 DOI: 10.1002/hep.23050]
- 14 钱建成, 陆璐, 娄国强, 荀运浩, 施军平. 血清细胞角蛋白18诊断非酒精性脂肪性肝病的价值探讨. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 291-294
- 15 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 483-487
- 16 石光英, 郭新文, 王隽, 冯慧, 许爱云, 何方平. 脂联素与维吾尔族非酒精性脂肪肝病的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 672-676
- 17 卢瑶, 张红. 非酒精性脂肪肝病与代谢综合征相关性研究. *齐齐哈尔医学院学报* 2011; 32: 698-699
- 18 李萍, 傅晓英, 徐谷根. 广州地区健康体检人群非酒精性脂肪肝与代谢综合征的发病情况分析. *当代医学* 2012; 18: 162-163
- 19 张洪梅, 许华强, 张建功, 丁俊蓉, 陈艳. 非酒精性脂肪肝患者血清RBP4水平与胰岛素抵抗等相关性研究. *中华全科医学* 2011; 9: 211-212
- 20 洪鑫芳, 贺媛, 曾强, 杨丽. 北方地区成人脂肪肝危险因素的病例对照研究. *中国食物与营养* 2013; 19: 78-82
- 21 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 101-197
- 22 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的临床流行病学研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 106-107
- 23 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 [PMID: 18186553 DOI: 10.3748/wjg.14.185]
- 24 杨玉峰, 南月敏. 脂联素与非酒精性脂肪性肝病的研究进展. *临床肝胆病杂志* 2009; 25: 155-157
- 25 蔡雯, 何方平, 吴璇, 姚华. 维吾尔族、汉族非酒精性脂肪肝与血尿酸的相关性研究. *中华内分泌代谢杂志* 2012; 28: 22-26
- 26 张莉, 施军平. 视黄醇结合蛋白4和细胞角蛋白18两个新发现的非酒精性脂肪肝相关指标. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 160-163
- 27 钟黄, 李良平. 非酒精性脂肪性肝病非侵入性诊断的研究及细胞角蛋白18的意义. *国际消化病杂志* 2010; 30: 279-282
- 28 Kramer G, Erdal H, Mertens HJ, Nap M, Mauer-mann J, Steiner G, Marberger M, Bivén K, Shoshan MC, Linder S. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res* 2004; 64: 1751-1756 [PMID: 14996736 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2455]
- 29 Vos MB, Barve S, Joshi-Barve S, Carew JD, Whittington PF, McClain CJ. Cytokeratin 18, a marker of cell death, is increased in children with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 481-485 [PMID: 18852641 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31817e2bfb]
- 30 Yilmaz Y, Ulukaya E, Dolar E. Serum M30 levels: a potential biomarker of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease and normal aminotransferase levels. *Hepatology* 2009; 49: 697; author reply

■同行评价

本研究维吾尔族、汉族人群NAFLD与CK18相关性, 对获得该地区数据具有一定意义, 为NAFLD的无创诊断提供一定科学依据。

- 697 [PMID: 19035337 DOI: 10.1002/hep.22691]
31 李良平, 钟黄. 细胞角蛋白18片段和炎症相关因子在非酒精性脂肪性肝病不同代谢组分的表达水平及意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 606-609
32 Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, Randhawa M,

Afendy M, Stepanova M, Rafiq N, Goodman Z, Chandhoke V, Baranova A. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg* 2008; 18: 1430-1437 [PMID: 18500507 DOI: 10.1007/s11695-008-9506-y]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)