

血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

冯娟, 住院医师, 主要从事各种肝病的基础与临床研究。

新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137

国家自然科学基金资助项目, No. 81360138

作者贡献分布: 此课题由何方平设计; 冯娟与哈丽达·夏尔甫哈孜负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 范晓棠与陈兰负责论文的数据分析与文献审核; 何方平负责论文的审阅与修改。

通讯作者: 何方平, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。hefp@sina.com

电话: 0991-4311273

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-03-08

Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk

Juan Feng, Halida·Xiaerfuhazi, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Fang-Ping He

Juan Feng, Halida·Xiaerfuhazi, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Support Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; National Natural Science Foundation of China, No. 81360138

Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com

Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-23

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk.

METHODS: Taking into account the possibility of heterogeneity test, a random effects model was used to calculate mean \pm standard deviation of association strength between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk. Publication bias was also evaluated.

RESULTS: A total of 646 cases and 457 controls from 335 studies were included. There was heterogeneity in these studies after test of heterogeneity ($q = 556.71$, $P < 0.00001$). The combined odds ratio (OR) values of radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were 2.28 (95%CI: 0.89-3.67) and 2.41 (95%CI: 0.36-4.46), respectively, and the OR values were consistent.

CONCLUSION: Serum leptin is higher in hepatocellular carcinoma patients, and it may increase the risk of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; Hepatocellular carcinoma; Meta-analysis

Feng J, Halida·Xiaerfuhazi, Fan XT, Chen L, He FP. Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1159-1164 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1159>

摘要

目的: 采用Meta分析法探讨血清瘦素水平与肝癌发病的相关性。

方法: 以肝癌组和对照组人群血清瘦素水平

背景资料

瘦素与肿瘤的关系最近越来越受到重视。近年来的研究资料表明: 人体内的瘦素水平与乳腺癌、肺癌、前列腺癌、白血病、宫颈癌、结肠癌、脑瘤、脂肪瘤及脂肪肉瘤等的发生都有一定的关系。瘦素与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生具有相关性, 但属于保护性因素还是危险因素尚未获得一致结论。因此, 对现有的瘦素与HCC发生相关性研究进行循证医学角度的分析, 对今后的研究具有指导意义。

同行评议者

禄韶英, 副教授, 硕士生导师, 博士, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

□ 研究前沿

许多研究试图阐明瘦素在HCC发展中的作用, 已经完成的研究结果是相互矛盾的。提示瘦素可能参与了HCC的发生和发展, 其特殊的作用和机制需要更深入的研究。

mean±SD为效应指标, 根据异质性检验的结果, 选择随机效应模型对mean±SD进行合并并进行偏倚评估。

结果: 共查到符合要求的国内外文献335篇, 病例和对照数分别为646例、457例。经异质性检验, 10项研究结果存在异质性($q = 556.71, P < 0.00001$), 经过随机效应模型估计, 肝癌患者血清瘦素水平的合并OR值为(2.11, 95%CI: 0.84-3.38)。按放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)、酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)2种检测方法分层分析后合并OR值为(2.28, 95%CI: 0.89-3.67)和(2.41, 95%CI: 0.36-4.46), OR值较一致。

结论: 肝癌患者血清瘦素水平偏高, 瘦素可能增加了肝癌发病的风险。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瘦素; 原发性肝癌; Meta分析

核心提示: 通过Meta分析, 肝癌患者血清瘦素水平偏高, 瘦素可能增加了肝癌发病的风险, 有助于临床锁定肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)高危或者极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 从而有助于临床的早癌筛查。

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平. 血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1159-1164 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1159>

□ 相关报道

肝癌细胞中的瘦素沿着HepG2有丝分裂, 包括蛋氨酸腺苷转移酶2A和2B, 通过JAK2(janus kinase 2)相关的信号通路上调细胞周期蛋白D1和下调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein)实现肝癌细胞的增生和抗凋亡; 瘦素通过人类端粒反转录酶和他在致癌微环境中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)相互作用对HCC的发展发挥重要的调整作用。

将肝硬化人群作为肝癌的筛查目标, 半年1次的肝脏超声检查使得超过80%的肝癌在早期获得诊断, 该项举措显著延长了HCC患者5年生存率。然而, 该方法必须由有经验超声专家进行筛查。甲胎蛋白是临床上诊断肝癌最常用的肿瘤标志物之一, 但敏感性较低(70%左右), 特异性也较低(64%)^[3], 因此单独应用甲胎蛋白诊断HCC容易造成漏诊和误诊。因此, 寻找HCC早期血清检测标志物, 一直是肝癌的热点研究领域。

瘦素是一个与代谢相关的细胞因子, 由肥胖基因编码, 相对分子质量为16, 自从1994年被首次报导以来, 一直受到广泛关注^[4]。瘦素具有抑制食欲、调节能量代谢、神经内分泌、生长、生殖和免疫反应等多种功能^[5,6], 由位于细胞膜上的瘦素受体接受信号通路(JAK/STAT, Ras/ERK1/2, PI-3/Akt等), 之后促成核基因转录和翻译, 形成生物功能^[7,8]。

近些年, 关于血清瘦素水平与肝癌相关性的报道有所增多, 多篇研究试图阐明瘦素在HCC发生发展中的作用^[9]。与代谢领域作为胰岛素抵抗拮抗因子的结论不同, 瘦素与HCC的发生具有相关性, 但属于保护性因素还是危险因素尚未获得一致结论^[10-23]。因此, 对现有的瘦素与HCC发生相关性研究进行循证医学角度的分析, 对今后的研究具有指导意义。

本研究收集1990-2014年国内外公开发表的有关瘦素与肝癌发病关系的中英文文献, 通过Meta分析对两者的相关性作一次比较全面、系统的评价, 为今后的相关研究提供参考依据。

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为我国最常见的恶性肿瘤之一, 年死亡率居恶性肿瘤第2位, 我国是HCC高发国家, 约占全球肝癌病例死亡人数的45%-54%^[1]。现有的统计资料^[2]表明: 肝癌的发生率呈现上升趋势, 我国肝癌的死亡率有增长趋势。HCC的病因存在差异, 慢性乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、酒精性因素、某些毒素, 近年来报道的非酒精性脂肪性肝病等代谢性因素, 都是HCC的危险因素, 但是, 肝硬化人群属于HCC的高危人群, 实际上, 约80%-85%的HCC是在肝硬化基础上发生。因此, 临床指南

1 材料和方法

1.1 材料 确定检索策略和收集文献: 检索PubMed、超星Medalink、CNKI数据库、中国生物医学文献服务系统、维普期刊资源整合服务平台、万方数据知识服务平台, 英文数据库以(“leptin” or “ob gene product” or “ob protein” or “obese gene product” or “obese protein”) and (“liver cancer” or “liver carcinoma” or “liver tumor” or “liver neoplasm” or “liver tumors” or “liver neoplasms” or “hepatocellular carcinoma” or “hepatoma” or “hepatic carcinoma”)为检索

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	研究方法	病例/对照数	国家地区	对照来源	瘦素水平(ng/mL)		P值
						病例组	对照组	
罗南萍等 ^[24]	2008	RIA	30/30	中国济南	健康体检	5.68 ± 1.88	4.18 ± 0.51	<0.050
叶明新等 ^[25]	2008	RIA	70/30	中国泸州	健康体检	7.67 ± 2.28	5.25 ± 1.70	<0.050
逆冬冬等 ^[26]	2010	RIA	104/100	中国北京	健康体检	13.89 ± 3.35	2.48 ± 0.67	<0.050
李建高等 ^[27]	2012	RIA	27/30	中国丽水	健康体检	13.30 ± 3.90	6.03 ± 3.40	<0.050
侯振江等 ^[28]	2006	ELISA	146/30	中国河北	健康体检	19.00 ± 9.00	27.00 ± 12.00	<0.050
戴锴等 ^[29]	2010	ELISA	82/102	中国武汉	健康体检	3.42 ± 1.25	1.26 ± 0.42	<0.010
程晴等 ^[30]	2010	ELISA	42/30	中国上海	健康体检	3.59 ± 1.17	7.36 ± 2.07	<0.001
陶明玲等 ^[31]	2008	ELISA	64/59	中国北京	健康体检	10.96 ± 8.81	7.39 ± 4.78	>0.050
Sadik等 ^[10]	2012	ELISA	50/21	埃及开罗	健康体检	20.00 ± 1.13	3.95 ± 0.57	<0.001
Wang等 ^[11]	2003	RIA	31/25	中国台湾	健康体检	6.00 ± 1.10	3.80 ± 0.30	<0.050

ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫分析法。

式; 中文数据库以“瘦素”, “肝癌”为检索词。检索年限1990-2014年。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选标准: 纳入标准为: 1990-01/2014-08国内外公开发表的文献; 包括全文的一次文献; 研究设计是病例对照研究; 患者均明确诊断为肝癌; 患者未经过治疗。

1.2.2 排除标准: 同一样本的重复文献; 未明确给出瘦素均数和标准差; 无对照组的文献; 综述性文献; 设计方法不准确, 可靠性低, 质量较差的文献。

根据以上文献筛选标准, 进入Meta分析的文献共有10篇, 累计病例646例, 对照457例。

1.2.3 提取数据: 提取出研究作者、发表年份、检测方法、样本含量、病因、病例和对照人群来源、瘦素水平、平均年龄、性别构成、肝癌分期、甲胎蛋白水平。

统计学处理 用Review manager 5.2进行Meta分析, 根据异质性检验结果选择模型; 分别根据各个研究资料的检测方法进行分层分析, 给出Meta分析的森林图和漏斗图, 评价发表偏倚, 进行敏感性分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征及质量

2.1.1 文献筛选和资料提取: 将题目、摘要、全文按纳入、排除标准进行筛选。从CMCC中检出46篇文献, 从CBMdisc中检出45篇, 从VIP中检出19篇, 从万方中检出62篇, 从超星

Medalink中检出163篇, 合并重复文献, 剔除无用文献, 最终纳入10篇文献^[10,11,24-31]。各研究基本特征如表1。

2.1.2 纳入文献质量评价: 文献质量评价有两位作者完成, 有争议时协商解决。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 全部纳入文献的Meta分析结果: 肝癌患者共646例, 对照共457例。异质性检验结果的 $q = 556.71$, 自由度为9, $P < 0.00001$ 。全部文献不具有同质性, 故采用随机效应模型进行分析。由研究中提供的原始数据合并的OR值为(2.11, 95%CI: 0.84-3.38), 合并效应量的检验统计量 $Z = 3.26$, $P = 0.001$, 表明瘦素与肝癌的联系有统计学意义(图1)。

2.2.2 分层分析结果: 根据各个研究资料的检测方法进行分层分析, 分层中两种测量方法的OR值较为接近, 且合并效应量均具有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.02$), 表明血清瘦素水平与肝癌的联系有统计学意义(表2)。

2.2.3 敏感性分析结果: 将纳入的10个研究逐一去掉, 其余的9篇研究合并效应量与总合并效应量差异不大, 因此说明研究结果较稳定(表3)。

3 讨论

血清瘦素水平, 归根到底并不是一个肿瘤标志物而是一个代谢相关的细胞因子。近年来, 胰岛素抵抗作为HCC的独立危险因素, 获得了越来越多的研究证据。血清瘦素水平与肝癌相关性的研究可能有助于临床锁定HCC高危或者

创新点

国内外关于瘦素与肝癌发病相关性的研究结论不一, 本研究收集1990-2014年间国内外公开发表的有关瘦素与肝癌发病关系的中英文文献, 通过Meta分析对两者的相关性作一次比较全面、系统的评价, 为今后的相关研究提供参考依据。

应用要点

血清瘦素水平与肝癌相关性的研究可能有助于临床锁定HCC高危或者极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 有助于临床的早癌筛查。

表 2 分层分析法Meta分析结果

检测方法	研究个数	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
				χ^2 值	P值	Z值	P值
RIA	5	2.28	0.89 - 3.67	121.09	<0.00001	3.21	0.001
ELISA	5	2.41	0.36 - 4.46	341.80	<0.00001	2.30	0.020

ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫分析法。

表 3 敏感性分析Meta分析结果

逐一去除	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
			χ^2 值	P值	Z值	P值
Sadik等 ^[10] 2012	1.24	0.01 - 2.46	460.37	<0.00001	1.98	0.0400
Wang等 ^[11] 2003	2.27	0.86 - 3.68	556.91	<0.00001	3.16	0.0020
罗南萍等 ^[24] 2008	2.47	1.01 - 3.93	571.74	<0.00001	3.31	0.0009
叶明新等 ^[25] 2008	2.47	0.98 - 3.96	571.83	<0.00001	3.25	0.0010
遆冬冬等 ^[26] 2010	1.92	0.71 - 3.14	390.49	<0.00001	3.10	0.0020
李建高等 ^[27] 2012	2.35	0.92 - 3.78	565.48	<0.00001	3.22	0.0010
侯振江等 ^[28] 2006	2.64	1.28 - 4.01	459.60	<0.00001	3.79	0.0001
戴锴等 ^[29] 2010	2.32	0.85 - 3.78	522.61	<0.00001	3.09	0.0020
程晴等 ^[30] 2010	2.76	1.49 - 4.03	436.84	<0.00001	4.27	0.0001
陶明玲等 ^[31] 2008	2.56	1.03 - 4.09	555.15	<0.00001	3.29	0.0010

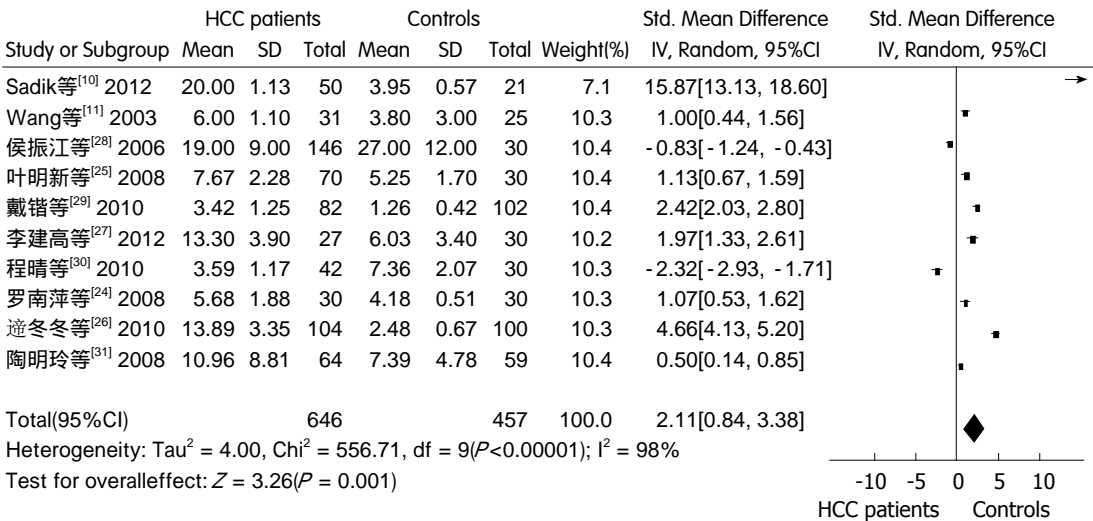


图 1 血清瘦素与肝癌关系10项研究的Meta分析森林图。

极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 从而有助于临床的早癌筛查。

此次Meta分析纳入的10项研究中, 在国内, 戴锴等^[29]选择当地医院乙型肝炎病毒感染后肝癌患者为病例组(82例); Wang等^[11]选择病毒性肝炎后肝癌及隐源性肝癌为病例组(其中12例乙型肝炎病毒感染, 11例丙型肝炎

病毒感染, 4例为乙型重叠丙型肝炎病毒感染, 4例为隐源性); 在国外, Sadik等^[10]以丙型肝炎病毒感染后肝癌为病例组(50例), 上述研究的对照组均为健康体检人群。其余研究未能对肝癌的病因学作出说明, 由此可能加大了此次Meta分析的异质性, 未能进一步将肝癌的病因学进行分层分析, 从而未能计算不同病因肝癌患者血清瘦素水平的合并效应量, 预测更深

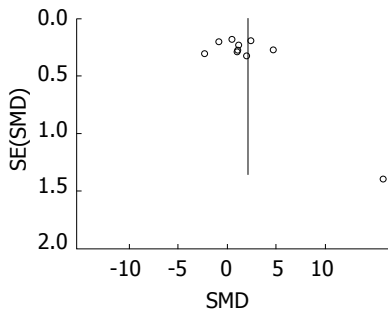


图2 瘦素与肝癌关系10项研究的Meta分析漏斗图。

层次瘦素水平与肝癌的关系。3项研究^[11,30,31]未能说明肝癌患者与对照组的性别构成,性别因素也可能加大Meta分析的异质性,因此未能就性别进行分层分析,进一步计算其合并效应量,预测不同性别肝癌患者血清瘦素水平与肝癌有无关联。另外,肝硬化与肝癌患者血清瘦素水平可能有差异^[10,11],此次纳入的大部分研究未能将肝硬化基础上的肝癌和无肝硬化基础上的肝癌加以说明并分开研究,也可能造成此次Meta分析的异质性。纳入的10项研究均未涉及肝癌的分期,除Sadik等^[10]外,未测定甲胎蛋白的含量,不利于更深入地研究血清瘦素水平与肝癌分期及甲胎蛋白含量之间的联系。

本次研究综合分析了近25年间瘦素与肝癌发生关联性的研究结果,共10项研究,样本量较大,筛选条件严格。经过Meta分析,肝癌患者血清瘦素水平偏高,瘦素可能增加了肝癌发病的风险。分层分析中不同检测方法OR值与总体合并OR值较接近,同样支持血清瘦素水平高与肝癌发病相关。

为了保证结果的稳定性,对Meta分析结果进行了敏感性分析。该分析是在排除单个研究对总体结果的影响后,重新进行Meta分析,观察同质性和合成结果是否发生变化,从而判断结果的稳定性。各个敏感性分析结果的OR值均>1且具有统计学意义,表明本次研究结果是稳定可靠的。

同既往的Meta分析一样,本次研究也存在一定的局限性:研究人群的平均年龄、性别、体质量指数、肝癌分期、病因、有无肝硬化基础等混杂因素可能影响研究结果,需要国内外更加深入细致的研究;本次研究纳入的文献仅限于中英文文献,有可能使一些研究不能被纳入;本研究的偏倚评估结果

提示,可能存在发表性偏倚(图2)。但经过分层分析,结果较为一致,可以认为本次研究的结果可信,支持血清高瘦素水平与肝癌的发病相关。

4 参考文献

- 1 汤钊猷. 肝癌研究进展. 中国肿瘤 2001; 10: 37-40
- 2 杨玲, 李连弟, 陈育德. 中国2000年及2005年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. 中国卫生统计 2005; 22: 218-221
- 3 Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-1753 [PMID: 12820452]
- 4 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432 [PMID: 7984236 DOI: 10.1038/372425a0]
- 5 Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152: 93-100 [PMID: 20083828 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008]
- 6 La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-379 [PMID: 15122202 DOI: 10.1038/nri1350]
- 7 Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-32695 [PMID: 9405487 DOI: 10.1074/jbc.272.51.32686]
- 8 Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81: 223-241 [PMID: 15159169]
- 9 Duan XF, Tang P, Li Q, Yu ZT. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 1776-1783 [PMID: 23404222 DOI: 10.1002/ijc.28105]
- 10 Sadik NA, Ahmed A, Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 311-321 [PMID: 22249387 DOI: 10.1177/0960327111431091]
- 11 Wang YY, Lin SY. Leptin in relation to hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Horm Res* 2003; 60: 185-190 [PMID: 14530607 DOI: 10.1159/000073231]
- 12 Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Asada K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Akahane T, Uemura M, Fukui H. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology* 2006; 44: 983-991 [PMID: 17006938 DOI: 10.1002/hep.21338]
- 13 Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, Anania FA. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 2497-2507

名词解释

瘦素: 具有广泛的生理功能。一方面瘦素作用于下丘脑、胰腺、甲状腺、肾上腺和性腺; 另一方面, 又接受这些神经内分泌器官的负反馈调节, 发挥调节机体能量代谢等生理功能。动物实验证明, 瘦素能降低动物的食欲, 增加能量的消耗, 从而减轻体质量。而在人类许多研究表明, 肥胖者血浆瘦素浓度比非肥胖者明显升高, 不论男性还是女性, 瘦素水平均与肥胖程度成正比。

同行评价

该文章总体学术水平比较好, 有一定的临床指导意义.

- [PMID: 17363567 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3075]
- 14 Ramani K, Yang H, Xia M, Ara AI, Mato JM, Lu SC. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2beta. *Hepatology* 2008; 47: 521-531 [PMID: 18041713 DOI: 10.1002/hep.22064]
 - 15 Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 513-529 [PMID: 17639064 DOI: 10.1677/ERC-06-0027]
 - 16 Ribatti D, Belloni AS, Nico B, Di Comite M, Crivellato E, Vacca A. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides* 2008; 29: 1596-1602 [PMID: 18573568 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.05.011]
 - 17 Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer* 2010; 10: 442 [PMID: 20723213]
 - 18 Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1604-1611 [PMID: 22011296 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06887.x]
 - 19 Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, Moriwaki H. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49: 153-158 [PMID: 22128212 DOI: 10.3164/jcbs.10-149]
 - 20 Elinav E, Abd-Elnabi A, Pappo O, Bernstein I, Klein A, Engelhardt D, Rabbani E, Ilan Y. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol* 2006; 44: 529-536 [PMID: 16310278 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.08.013]
 - 21 Wang SN, Chuang SC, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Chen WT, Kuo KK, Chen JS, Lee KT. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1267-1271 [PMID: 16565226 DOI: 10.1136/jcp.2005.033464]
 - 22 Wang SN, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Lee KT. Potential role of leptin expression in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 930-934 [PMID: 16565221 DOI: 10.1136/jcp.2005.035477]
 - 23 Wang XJ, Yuan SL, Lu Q, Lu YR, Zhang J, Liu Y, Wang WD. Potential involvement of leptin in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2478-2481 [PMID: 15300888]
 - 24 罗南萍, 刘恒国, 孙晓明. 不同肿瘤患者leptin与NPY关系的研究. *放射免疫学杂志* 2008; 21: 197-199
 - 25 叶明新, 雷正明, 邓腾刚. 肝癌患者血清瘦素、胰岛素的水平测定及相关性分析. *肝胆胰外科杂志* 2008; 20: 33-35
 - 26 逄冬冬, 颜光涛, 林季. 肝癌患者血清瘦素表达及其临床意义. *军医进修学院学报* 2010; 31: 12-47
 - 27 李建高, 樊必夫, 管丽华. 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者血清IL-8、IL-10和leptin水平变化及其临床意义. *放射免疫学杂志* 2012; 25: 127-130
 - 28 侯振江, 王秀文, 张丽华. 原发性肝癌患者血清Leptin、VEGF和AFP表达的意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3195-3200
 - 29 戴锴, 陈静, 杨丽华. 瘦素水平及其受体基因多态性与原发性肝癌的相关性研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 722-724
 - 30 程晴, 刘苏, 唐丹. 晚期肝癌患者血清左旋卡尼汀与恶病质相关性的分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 78-80
 - 31 陶明玲, 金瑞. 原发性肝癌患者血清瘦素及血脂水平的研究. *临床消化病杂志* 2008; 20: 131-142

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

