

was associated with decreased risk of glioma in Chinese population [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(12):1953-1959.

[18] Banaudha KK, Verma M. The role of microRNAs in the management of liver cancer[J]. Methods Mol Biol, 2012, 863:241-251.

[19] Akkz H, Bayram S, Bekar A, et al. A functional polymorphism in pre-microRNA-196a-2 contributes to the susceptibility of hepatocellular carcinoma in a Turkish population: a case control study [J]. Journal of Viral Hepatitis, 2011, 18(7):399-407.

[20] Qi P, Dou TH, Geng L, et al. Association of a variant in MIR 196A2 with susceptibility to hepatocellular carcinoma in male Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Human Immunology, 2010, 71(6):621-626.

[21] Chen G, Dang YW, Luo DZ. Effect of miR-221 on the viability and apoptosis of hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. Zhonghua Ganzhangbing Zazhi, 2011, 19(8):582-587.

[22] Wang Y, Lee CG. Role of miR-224 in hepatocellular carcinoma: a tool for possible therapeutic intervention[J]. Epigenomics, 2011, 3(2):235-243.

[23] Chen X, Liu F, Li B, et al. p53 codon 72 polymorphism and liver cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiologic studies[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(9):1211-1218.

[24] Zhang W, Kong G, Zhang J, et al. MicroRNA-520b inhibits growth of hepatoma cells by targeting MEKK2 and cyclin D1 [J]. PLoS One, 2012, 7(2):e31450.

[25] Zhang M, Lin F. Differential expressions of seven microRNAs between primary hepatocellular carcinoma and adjacent nontumorous tissues and their correlations with levels of tumor markers in serum[J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2010, 17(6):562-565.

(收稿日期:2012-01-10)

• 综 述 •

心肌肌钙蛋白 T 检测方法及其临床应用

吕 星, 蔡小慧 综述, 卿之驹[△] 审校
(中南大学湘雅二医院检验科, 长沙 410011)

关键词: 肌钙蛋白 T; 检测方法; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.13.039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1627-04

心肌肌钙蛋白 T(cTnT)是调节心脏肌肉收缩的肌钙蛋白复合体组成之一,健康人血液中含量很低^[1],在心肌损伤时释放入血。cTnT 是心肌损伤的特异性标志物,并具有灵敏度高,在血中出现时间早,诊断窗口时间长等优点。1987 年首次报道了以外周血中心肌肌钙蛋白来诊断急性心肌梗死^[2]。1994~1995 年美国国家食物和药品管理局(FDA)批准检测心肌肌钙蛋白 T 和心肌肌钙蛋白 I 作为心肌梗死新的诊断方法。2007 年欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会基金会(ACCF)、美国心脏协会(AHA)和世界心脏联盟(WHF)在心肌缺血/梗死心电图诊断新标准中指出心脏生物标志物优选 cTn(T 或 I)。要求入院后的 3 次检测(首次、6~9 h 后、必要 12~24 h)中,至少有 1 次升高超过正常上限的 99%^[3]。

1 cTnT 的基本特性

cTnT 是横纹肌分子结构中的多肽链,相对分子质量 37×10^3 ,在人的心脏有 4 种肌钙蛋白 T 异构体。以两种形式存在:游离形式存在于胞浆中,占 6%~8%,结合形式存在于心肌收缩单位的细肌丝上,占 92%~98%^[4]。cTnT 负责使复合体与肌凝蛋白结合,协调肌丝的 Ca^{2+} 浓度依赖性 ATP 酶活性,在肌肉收缩中起重要作用。在心肌细胞膜完整的情况下 cTnT 不能透过细胞膜,正常血清中几乎测不到。当缺血缺氧造成心肌细胞损伤时,细胞膜结构遭破坏,细胞通透性增加,可导致大量 cTnT 释放入血液循环中,使血清浓度迅速升高。急性心肌梗死时可增加 30~200 倍。cTnT 在心肌损伤后 2~8 h 释放入血,12~24 h 达高峰,在血中可维持 14 d 左右,因此它的最大有效诊断窗口期宽 2 h 至 14 d^[5]。

2 cTnT 的检测方法进展

2.1 酶联免疫吸附分析法(ELISA) Katus 等^[6]首先建立了第一代 cTnT ELISA,采用生物素-抗-cTnT 捕获性 M7 抗体,1B10 为标志过氧化物酶抗体,共检测了 25 例健康志愿者,35 例确诊的急性心肌梗死患者。结果显示此法的检测限为 0.18 $\mu\text{g/L}$,与骨骼肌肌钙蛋白 T 交叉反应率小于 1%,在 25 例健康人中没有检出阳性结果。而在心肌梗死组患者,除开 2 例,其他 cTnT 浓度均大于 0.18 $\mu\text{g/L}$ 。此法敏感性强,检测的灵敏度强。但所用时间过长,需要 90 min。

第二代 cTnT ELISA 商品化试剂于 1997 年面市。与第一代不同的是用 1B10 被亲和力更高的 M11.7 抗体替代, M7 为标志抗体,检测时间也减少到 45 min。Katus 等^[7]用第二代 cTnT 方法发现与纯化的骨骼肌肌钙蛋白 T(1 000 $\mu\text{g/L}$)、43 例马拉松运动员、24 例横纹肌溶解症患者的血样没有出现交叉反应,检测限提高到 0.012 $\mu\text{g/L}$,在 4 955 例没有心肌损伤的患者中,99.6%的 cTnT 小于 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。此法相对于第一代敏感性大大提高,检测时间缩短,且不会因为心肌肌钙蛋白在晚期肾脏病患者骨骼肌中的重表达而产生假阳性,从而排除了交叉反应。第三代 cTnT ELISA 运用重组人基因技术代替第二代的牛血清,在增加特异性和灵敏度的同时,分析时间缩短到小于 20 min^[8]。

2.2 电化学发光法 电化学发光法是近年来发展起来的最新的心肌肌钙蛋白 T 的高敏感测定方法,又称为高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT),以三明治模式应用两个 cTnT 特异性鼠单克隆抗体作为抗原结合片段(FAB),抗体识别位于 cTnT 分子中部的表达位(氨基酸位 125~131 和 135~147),应用钨的三联胺金属络合物(II)作为标志^[9]。James 等^[10]随机选取了 3 546 例年龄

[△] 通讯作者, E-mail: qingzhiju@126.com。

30~65 岁的普通成人,发现高敏方法对心肌肌钙蛋白 T 的检出率 25%,而用 ELISA 方法检出率仅为 0.7%,新方法的灵敏度比第三代心肌肌钙蛋白 T 实验高 10 倍。Evangelos 等^[11]用 ELISA 方法和电化学发光法分别测定 616 例表面健康志愿者的 cTnT 水平发现,cTnT 和 hs-cTnT 升高大于 99 百分位的例数分别为 20 例和 45 例($P=0.0004$),最后确诊的非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)的例数为 46 例和 55 例($P=0.23$)。诊断时间 hs-cTnT 也比 cTnT 平均早 2.92 h,hs-cTnT 比 cTnT 诊断 NSTEMI 更有优势,并发现 hs-cTnT 与骨骼肌肌钙蛋白 T 和人骨骼肌肌钙蛋白 I 的交叉反应为 0.003%,与人 cTnI 交叉反应为 0.2%,与人肌钙蛋白 C 的交叉反应小于 0.001%,基本可以忽略交叉反应。故 hs-cTnT 提高了检测的准确度和灵敏度,最低检测阈值由 0.01 ng/mL 降低到 0.003 ng/mL,99 百分位参考值小于 14 pg/mL。

2.3 流式微球分析技术(CBA) CBA 是先将抗人 cTnT 的单克隆抗体包被在微球上,微球上的特异性抗体就与样品中相应的抗原或蛋白结合,再加入荧光素标志的抗体,形成“三明治”夹心复合物,用流式细胞仪检测抗体的荧光信号就能定量可溶性被检物^[12]。田禾等^[13]使用 CBA 检测技术和 hs-cTnT 方法检测 30 例确诊心肌梗死患者和 28 例健康人的 cTnT 发现,心肌梗死组 CBA 为 (0.187 ± 0.029) ng/mL 与 hs-cTnT 的 (0.193 ± 0.051) ng/mL 比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$),其回归方程为 $Y=0.987+0.013$, $r=0.9976$,具有相关性。CBA 与 ELISA 等方法相比,CBA 所需样本量更少,并大大缩短操作时间。CBA 法的线性范围较电化学等方法窄,但是可以使用荧光编码的微球,一份标本可以同时检测几种心肌标志物,因此,可以省时、节约成本并有助于 AMI 的全面诊断,同时,如果使用两种配对单克隆抗体,可以使检测灵敏度大大提高^[14]。

2.4 胶体金免疫层析技术(GICA) 本法是一种临床常用的初筛检测手段,一般用于床旁检测,其具有快捷、简便、特异性强、应用广泛等特点,以条状纤维层析材料为固相,通过毛细作用使样品溶液在层析条上泳动,当样品与纤维材料上相应的抗体相结合产生高特异、高亲和的免疫反应,并滞留或富集在检测区域,通过反应物而出现呈色现象,是一种目前发展最快的复合型免疫层析技术^[15]。

2.5 胶乳增强免疫比浊法((LETIA) 本法测定 cTnT 的原理是将 cTnT 特异抗体结合于胶乳颗粒表面,标本与胶乳试剂在缓冲液中混合,标本中的 cTnT 与胶乳颗粒表面的抗体结合,使相邻的胶乳颗粒彼此交联,溶液浊度增加的程度与标本中的 cTnT 含量呈正相关。

3 临床应用

3.1 早期发现和诊断急性心肌梗死(AMI) 快速诊断 AMI 和准确判断其心肌坏死面积,对选择 AMI 的治疗方案和判断患者的预后是非常重要的。有研究发现在症状出现后 4 h 对 AMI 的敏感性仅为 33%~49%,但 12 h 后对 AMI 的敏感性即达到 98.2%^[16]。王奕忠等^[17]通过测定 93 例确诊的 AMI 患者 3 和 24 h 的肌钙蛋白 T 和肌红蛋白发现,24 h 内肌红蛋白、肌钙蛋白 T 对急性心肌梗死的敏感性分别为 100%、95.1%,特异性分别为 86.7%、97.3%,24 h cTnT 阳性率达 100%。Tobias 等^[18]通过测定 718 例有胸痛和不稳定性心绞痛等怀疑为心肌梗死患者的 hs-cTn 发现,最终确诊为 AMI 的 123 例,hs-cTnT 的 AUC 值为 0.96(95%CI,0.94~0.98),此

时 CK-MB AUC 值为 0.88(95%CI,0.85~0.92);在这 123 例刚出现胸痛症状 3 h 内 hs-cTnT 的 AUC 值为 0.92(95%CI,0.97~0.97),CK-MB 的 AUC 值 0.80(95%CI,0.72~0.88)。Till 等^[19]测定 1 818 例疑似 AMI 患者入院 6 h 内的 hs-cTnT,其诊断的敏感性为 72.7%,特异性为 94.1%。以上说明 cTnT 可以作为 AMI 的早期诊断指标,特异性、敏感性高,升高时间早,可以检测常规方法所不能识别的潜在患者,提高这些患者的检出率,使其得到及时的诊断和早期治疗,减少并发症的发生^[20]。

3.2 估测心肌梗死面积 cTnT 主要为心肌结构蛋白,仅少量存在于胞质,梗死后,早期释放成灌注依赖型,后期峰值反映了缺血缺氧损伤造成的心肌结构蛋白分解程度,与局部血流无关,峰值高低主要决定于心肌细胞坏死数量,因此可反映梗死面积^[21]。Licka 等^[22]通过对 37 例首次发作急性心肌梗死患者为研究对象,比较了急性心肌梗死 72 h 后单次 TnT 读数与标准 201 铈闪烁描绘术和酶学检查对梗死面积估计的准确性,发现在急性心肌梗死后 72 h 单次取血来测定 TnT 水平是一种简单并且相当准确的估计梗死面积的方法。Henning 等^[23]通过对 23 例 STEMI 患者和 21 例 NSTEMI 患者进行了研究,比较了 STEMI/NSTEMI 4 d 后由增强 MRI 检测的梗死面积数据和 STEMI/NSTEMI 发作后 96 h 的 cTnT 水平。STEMI 患者比 NSTEMI 患者的梗死面积和平均 cTnT 数值都比较大,梗死面积分别为 29.3 和 8.8 g,而平均 cTnT 分别为 1.88 和 0.83 $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.02$),第 96 小时的 cTnT 值就可以准确预测心梗患者的梗死范围。赵敏等^[24]发现,直接经皮介入干预成功治疗后,急性心肌梗死患者的梗死面积可以通过术后即刻 16 h 内的血清 cTnT 释放曲线下面积来估测。赵贵明等^[25]通过 128 例急性心肌梗死患者,在症状出现后 4~48 h 测定 cTnT 浓度及根据心电图(ECG)计算心肌梗死面积,发现 cTnT 浓度随梗死面积增大而升高,cTnT 升高时间越早梗死面积越大。

3.3 评估急性肺栓塞的预后和危险分层 Giancarlo 等^[26]研究发现肌钙蛋白升高与肺栓塞致死($OR=9.44$)显著相关。Mareike 等^[27]研究发现高敏肌钙蛋白 T 可以作为急性肺栓塞危险分层的重要依据。Tulevski 等^[28]通过检测 28 例入院时血压正常的急性肺栓塞患者 BNP 和 cTnT 水平,6 例(21%)患者 BNP $[(59 \pm 30) \text{ pmol/L}]$ 和 cTnT $[(0.044 \pm 0.025) \mu\text{g/L}]$ 水平升高,且经超声心电图发现 RV 功能不全,这些患者有 2 例在随访中死于肺栓塞引起的 RV 衰竭,14 例(50%)患者入院时 BNP 和 cTnT 正常,且在随访中也保持水平正常,这 14 例在随访中临床状况良好。故联合采用 BNP 和 cTnT 有助于对血压正常的急性肺栓塞患者进行危险分层,BNP 和 cTnT 水平升高的患者有发生不良后果的风险,但尚需对大样本进行研究,以确定生物标志在对个体患者进行临床治疗时的应用价值。

3.4 监测冠状动脉粥样硬化的发展程度 Eduard 等^[29]检测了 615 例只有冠心病但没有急性冠脉综合征症状患者的高敏肌钙蛋白 T 和冠状动脉 CT 造影,将患者根据冠状动脉粥样硬化的程度划分为健康人,轻度($< 50\%$),中度($\geq 50\% \sim < 70\%$),重度($\geq 70\%$),多血管(多血管大于 70%),发现 hs-cTnT 与 CT 斑块负担得分有很好的相关性,即使只有轻度的动脉粥样硬化也会检测到 hs-cTnT 的升高。随着动脉硬化的程度加重,循环中 hs-cTnT 的浓度也会升高,并发现 hs-cTnT 可以独立预测冠状动脉硬化。国内蔡英等^[30]发现,hs-cTnT 检

测增加的 39 例阳性患者,其冠状动脉造影的结果显示,74.49% 的患者其冠状动脉病变为重度及完全闭塞,提示根据 hs-cTnT 水平的高低可预测冠状动脉病变的程度及冠状动脉病变的范围。

3.5 评估高血压预后 高血压是心脑血管疾病的主要危险因素,因此,监测高血压的进展非常重要。cTnT 是敏感的心肌损伤指标,而有临床研究发现高血压患者有心肌损伤^[31]。Koichi 等^[32]在排除左心室收缩功能障碍和肾衰竭、心脑血管疾病的情况下,测定 176 例原发性高血压患者和 39 例健康人的肌钙蛋白 T 水平,发现高血压患者有 15 例的 cTnT 水平升高,而健康人没有升高。在接下来的随访中发现,15 例 cTnT 水平升高的患者中 11 例发展为脑梗死,3 例发展为急性冠脉综合征,1 例发展为局部脑出血,故 cTnT 是一种新颖的能预测原发性高血压患者未来心脑血管事件发生和发展的标志物。

4 前景展望

cTnT 作为目前公认的对心肌损伤最有价值的诊断指标,已显示出广阔的应用前景,并取代磷酸肌酸激酶 MB 同工酶(CK-MB)成为判断心肌损伤,特别是诊断急性心肌梗死的“金标准”。在诊断心力衰竭、不稳定型心绞痛、心肌炎、药物性心肌损伤和胸外科心肌损伤监控、各种危重疾病及多脏器功能衰竭等方面都起着重要的作用。总之,cTnT 的发展前景广阔,对于临床应用意义深远,这有待进一步地探讨。

参考文献

- [1] Conor J, Mc Cann, Ben M, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(23): 2843-2850.
- [2] Cummins P, Young A, Auckland ML, et al. Comparison of serum cardiac specific troponin I with creatine kinase, creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners; cardiac or skeletal muscle trauma[J]. *Eur J Clin Invest*, 1987, 17(4): 317-324.
- [3] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. On behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2525-2538.
- [4] Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 1991, 37(6): 845-852.
- [5] Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin measurement in acute myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 1991, 37(3F): 902-912.
- [6] Katus HA, Margit Müller-Bardorff, Helmut Freitag, et al. Development and Characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T[J]. *Circulation*, 1995, 92(5): 2869-2875.
- [7] Katus HA, Margit Müller-Bardorff, Klaus H, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation[J]. *Clin Chem*, 1997, 43(3): 458-466.
- [8] 曾凯宏,刘韧,代惊,等. 心肌肌钙蛋白检测方法的研究进展[J]. *新医学*, 2009, 35(1): 59-60.
- [9] Erler K. Elecsys immunoassay system using electrochemiluminescence detection[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1998, 110(3): 5-10.
- [10] James A, de Lemos, Mark H, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mor-

- ality risk in the general population[J]. *JAMA*, 2010, 304(22): 2503-2512.
- [11] Evangelos G, Kerstin K, Klaus H, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(2): 254-261.
- [12] Ozanich RM, Bruckner-Lea CJ, Warner MG, et al. Rapid multiplexed flow cytometric assay for botulinum neurotoxin detection using an automated fluidic microbead-trapping flow cell for enhanced sensitivity[J]. *Anal Chem*, 2009, 81(14): 5783-5793.
- [13] 田禾, 黄山, 许健, 等. 流式微球分析技术检测人肌钙蛋白 T 的方法学性能评价[J]. *贵州医学*, 2010, 34(9): 771-773.
- [14] Ferbas J, Thomas J, Hodgson J, et al. Feasibility of a multiplex flow cytometric bead immunoassay for detection of anti-epoetin alfa antibodies[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(9): 1165-1172.
- [15] 李志梁, 钱洪津, 姜朝新, 等. 人肌钙蛋白 T 胶体金免疫层析法的建立[J]. *免疫学杂志*, 2000, 16(5): 380-382.
- [16] Kristian T, Johannes M, Katus HA, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care[J]. *European Heart Journal*, 2010, 31(18): 2197-2206.
- [17] 王奕忠, 陈永丰, 杨宏生, 等. 血清肌钙蛋白 T 和肌红蛋白测定在急性心肌梗塞患者早期诊断中的意义[J]. *河北医学*, 2010, 16(5): 524-525.
- [18] Tobias R, Willibald H, Stefano B, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 858-867.
- [19] Till K, Tanja Z, Dirk P, et al. Sensitive Troponin I Assay in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 868-877.
- [20] 宋凌燕, 吴炯, 郭玮. 高敏感心肌肌钙蛋白检测方法的临床应用[J]. *检验医学*, 2010, 25(8): 664-668.
- [21] Evangelos G, Henning S, Kerstin K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T[J]. *JACC*, 2008, 51(3): 307-314.
- [22] Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size[J]. *Heart*, 2002, 87(6): 520-524.
- [23] Henning S, Evangelos G, Simon F, et al. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11): 2192-2194.
- [24] 赵敏, 贾三庆, 胡大一, 等. CK、CK-MB、TNT 对再通后急性心肌梗死患者梗死面积的估测[J]. *中国医药导刊*, 2004, 6(3): 169-172.
- [25] 赵贵明, 陈秀红, 任久林, 等. 急性心肌梗死心电图估测心肌梗死面积与血清肌钙蛋白浓度关系的研究[J]. *中国社区医师*, 2008, 10(199): 152.
- [26] Giancarlo A, Cecilia B, Timo K, et al. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome based meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(22): 2537-2541.
- [27] Mareike L, Dietrich F, John A, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism[J]. *European Heart Journal*, 2010, 31(15): 1836-1844.
- [28] Tulevski I, Wolde MT, Dirk J, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 116(2): 161-166.

[29] Eduard M, Laufer, Alma MA, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(6):1269-1275.

[30] 蔡英, 周晓茜, 于萍, 等. 血清超敏肌钙蛋白 T 在急性冠状动脉综合征患者中危险分层及预后价值的探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(7):507-510.

[31] Etsuta K, Seino Y, Kitahara Y, et al. Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure[J]. Circ J, 2008, 72(4):569-574.

[32] Koichi S, Yasuyuki K, Masato A, et al. Elevated cardiac troponin T predicts adverse outcomes in hypertensive patients[J]. Int Heart J, 2011, 52(3):164-169.

(收稿日期:2012-01-07)

• 综 述 •

脂肪细胞因子对非酒精性脂肪性肝病临床诊断的预测价值

张明月¹, 邱 红^{2△}综述, 丁启龙³审校

(1. 安徽医科大学解放军第八一医院临床学院检验科, 南京 210002; 2. 中国人民解放军第八一医院生化科, 南京 210002; 3. 中国药科大学, 南京 211198)

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪细胞因子; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 13. 040 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2012)13-1630-03

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种无过量饮酒史并且排除其他明确的肝损伤因素所致外, 以肝细胞脂肪变性和脂质贮积为主要特征的临床病理综合征。随着经济社会的发展和人们饮食结构、生活方式的转变, NAFLD 的患病率逐渐升高, 已经成为最常见的慢性肝病之一。而且其与肥胖、糖尿病、高脂血症、代谢综合征和心血管事件的发生有密切的关系, 其对社会发展和居民健康构成严重威胁。因此, NAFLD 在当今医学领域日益受到重视。但 NAFLD 的发病机制至今尚未明确, 临床上亦缺乏十分有效的治疗措施和特异性的实验室生化检测指标。国内外越来越多的研究表明, 异常的脂肪积聚是 NAFLD 的一个强烈预示。脂肪组织作为一个活跃的内分泌组织已在医学界达成共识, 脂肪细胞分泌产生的具有血管活性的激素和细胞因子统称为脂肪细胞因子。已知多种脂肪细胞因子通过不同途径参与肝脏糖脂代谢, 在 NAFLD 的发生、发展中发挥重要作用, 因而脂肪细胞因子可作为非酒精性脂肪性肝病的预测指标, 对其诊断有一定的价值。现就近年来几个热点的脂肪细胞因子及其在 NAFLD 中的作用作一综述。

1 瘦 素

瘦素是 1994 年 Zhang 等^[1]通过克隆技术获得的 ob 基因的表达产物, 主要由白色脂肪组织的脂肪细胞分泌。在生理情况下可调节食物的摄入、体内脂肪代谢及能量平衡, 抑制胰岛素的分泌, 诱导血管生成和调节免疫系统。

大量研究证实, NAFLD 患者与健康对照者相比, 其血清瘦素显著升高, 说明瘦素可能参与了 NAFLD 的发病, 提示通过检测血清中的瘦素水平可能有助于 NAFLD 的诊断。瘦素能够阻止游离脂肪酸对非脂肪组织的侵入和积聚, 是一种抗脂肪变性激素^[2]。因而瘦素可能是影响 NAFLD 肝脂肪变性程度的重要因素。研究显示, NAFLD 患者血清瘦素水平与胰岛素抵抗指数呈独立正相关^[3], 与胰岛素敏感指数呈明显负相关^[4]。早期应用改善瘦素效应的药物可能有助于改善胰岛素抵抗 (IR), 阻止 NAFLD 的进展^[5]。

在 NAFLD 发生、发展中, 瘦素的作用机制可能是: (1) 瘦素能增加枯否细胞和巨噬细胞吞噬活性^[6], 同时, 瘦素还能增强肝脏枯否细胞对肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素 6 (IL-6)、

白介素 12 (IL-12) 等细胞因子的分泌及氧自由基的产生^[7], 促进肝细胞的损伤, 诱导肝星状细胞分化及内脏脂肪积聚, 使单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎和肝纤维化转变。(2) 病理状态。某些原因使瘦素受体的敏感性下降, 瘦素对胰岛素分泌的抑制作用产生障碍时, 引起细胞去极化, 胰岛素分泌增强^[8], 即发生胰岛素抵抗 (IR), 胰岛素抵抗破坏了机体正常的脂肪细胞-胰岛素-瘦素轴反馈机制, 出现高胰岛素血症, 并伴随细胞对瘦素的敏感性减弱或丧失, 外周瘦素无法进入下丘脑, 下丘脑瘦素受体数量减少, 瘦素信号转导通路受阻, 产生了瘦素抵抗, 瘦素抵抗的发生又使其抑制胰岛素分泌的能力降低, 加重了机体的胰岛素抵抗及高胰岛素血症, 这使得胰岛素和瘦素之间的双向调控机制被破坏, 影响到肝细胞正常的胰岛素信号转导通路, 出现糖脂代谢紊乱, 促使肝细胞内三酰甘油异常堆积, 引起肝细胞损伤和炎性反应细胞的浸润, 最终导致脂肪肝的形成。(3) 瘦素具有调节 T 细胞促进炎性反应的作用。瘦素通过 NF-κB 介导上调单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1, 后者可进一步使单核细胞和活化的 T 淋巴细胞聚集, 增强肝脏损伤的炎性反应^[9]。(4) 瘦素是肝纤维化过程中的一个关键脂肪细胞因子。瘦素在刺激 HSC 活化和增殖并抑制其凋亡的同时^[10], 还可促进肝内转化生长因子 β₁ (TGF-β₁)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等细胞因子的表达, 增加 I 型前胶原的表达^[11], 上调金属蛋白酶组织抑制因子-1 的表达, 减少基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 的形成, 减少细胞外基质 (ECM) 的降解, 并能上调促炎性因子和促血管生成因子, 从而参与纤维化形成。

2 脂联素

脂联素是首先由 Scherer 等^[12]发现的血浆蛋白质, 是血浆中含量最多的细胞因子之一。脂联素的生理作用包括: 调节脂肪酸氧化和糖代谢, 改善胰岛素的敏感性, 参与炎性反应, 抗动脉粥样硬化等。脂联素的分泌主要受胰岛素、TNF-α、肾上腺皮质激素调节^[13], 且随着脂肪容量增大, 其分泌反而减少^[14]。

众多研究发现, NAFLD 患者血清中脂联素水平明显下降, 可导致脂肪酸合成增加及 β 氧化障碍, 三酰甘油在肝脏沉积, 说明低脂联素血症可能是导致 NAFLD 发生的因素之一。研究显示, 肥胖患者早期即可出现血清脂联素水平降低, 进展

△ 通讯作者, E-mail: mapleqh@126.com。