

[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。

成 2 型糖尿病后继续下降,提示血清脂联素水平降低与胰岛素抵抗密切相关^[15]。脂联素还是抑制炎症反应的重要因子^[16],可通过抗炎来抑制或延缓 NAFLD 的发生。Xu 等^[17]利用重组的脂联素可显著减轻患 NAFLD 小鼠的肝脏肿大和脂肪变性,减轻炎症反应程度。

血清脂联素在 NAFLD 发生、发展中的作用机制可能有 3 个方面:(1) 通过增加肝细胞内葡萄糖的摄取和游离脂肪酸的 β 氧化,抑制肝糖原异生,降低肝脏内三酰甘油的含量,增加胰岛素的敏感性,改善糖脂代谢和胰岛素抵抗。(2) 脂联素与 TNF- α 互相拮抗^[17],通过抑制 TNF- α 的合成和释放,使具有保护肝脏作用的脂联素水平增高,从而抑制肝脏炎症反应。(3) 血清脂联素的降低可促进肝纤维化的发生。研究表明,NAFLD 患者血清脂联素下降水平同肝纤维化严重程度一致^[18]。

3 肿瘤坏死因子(TNF- α)

TNF- α 是炎症细胞因子,主要由活化的单核、巨噬细胞产生,其主要功能是促进细胞增殖和分化,调节炎症反应及免疫反应,对葡萄糖和脂肪代谢有重要作用。Poniachik 和 杨慧莹^[19]研究发现,NAFLD 患者体内血清 TNF- α 水平远高于健康人群,且升高程度和脂肪变性程度呈正相关,推测 TNF- α 可能是参与 NAFLD 的关键因子。

De Taeye 等^[20]认为,TNF- α 的高血清水平与 IR 及脂肪沉积程度相关。林克荣和 杨慧莹^[21]研究发现,NAFLD 患者 TNF- α 与脂联素、胰岛素敏感性指数呈显著负相关,与 IR 呈显著正相关,提示 TNF- α 可能通过参与 IR,在 NAFLD 的发展进程中发挥重要作用。

TNF- α 诱导、加重 IR 的机制可能如下:(1)TNF- α 可促进脂肪动员和游离脂肪酸(FFA)释放,引起脂肪变性和肝损伤,而循环 FFA 含量增加使脂肪氧化异常增强,又反过来影响胰岛素的分泌,进一步加重 IR。(2)TNF- α 可抑制胰岛素受体及其信息传递下游物质胰岛素受体底物-1(IRS-1)的磷酸化,在此状态下,细胞摄取葡萄糖的能力显著受损,从而干预胰岛素的信号传递导致 IR^[22]。(3)TNF- α 介导氧化应激和脂质过氧化损伤,对肝细胞的毒性增强,线粒体发生代谢障碍,进一步加剧脂肪变性的肝细胞发生炎症反应、坏死甚至纤维化。(4) TNF- α 诱导产生其他与 IR 密切相关的细胞因子和炎症介质可加重 IR,如纤溶酶原激活物抑制物、IL-6、IL-8 等。(5)TNF- α 还使升糖激素如皮质醇、促肾上腺皮质激素、胰高血糖素、儿茶酚胺等增高,这些激素可能分别或共同参与 TNF- α 介导的 IR。总之,TNF- α 除促进 IR 外,还可通过对肝细胞的直接作用造成肝损害,从而在 NAFLD 发病中具有重要作用。

4 抵抗素

抵抗素因具有拮抗胰岛素样的生物学效应,影响葡萄糖代谢和脂代谢,从而与肥胖、高血糖、高血脂等 NAFLD 的危险因素密切相关。

研究发现,在 3T3-L1 前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化阶段,抵抗素表达水平显著增加^[23],提示抵抗素作为一种负反馈调节因子抑制脂肪组织形成。范建高等^[24]在对高脂饮食 NAFLD 大鼠的研究中发现,随着造模时间延长及病程的进展,抵抗素 mRNA 在大鼠肝脏中表达显著增加。抵抗素表达的缺失可以增加体质量和脂肪含量,并增强胰岛素的敏感性。因此,抵抗素在脂肪代谢和维持葡萄糖稳定方面起着重要的作用。抵抗素可能通过与作用于脂肪、骨骼肌和肝细胞等胰岛素敏感组织上的受体结合,削弱细胞对胰岛素的敏感性^[25],从而

发挥其对抗胰岛素的作用,使血糖水平升高,参与 NAFLD 发病。

抵抗素在 NAFLD 进展中的具体机制尚不清楚,抵抗素基因表达部位及调控机制的阐明,以及脂肪细胞和肝细胞内抵抗素信号转导途径的阐明,有望为 NAFLD 的发生与防治提供新的作用靶点及理论依据。

6 细胞介素 6(IL-6)

IL-6 作为重要的炎症因子,不仅参与肝脏的炎症损伤,还参与糖、脂代谢。IL-6 可刺激脂肪动员,促进游离脂肪酸释放,使循环中的三酰甘油异常增多,脂质在肝脏堆积,引起 IR。研究表明,脂肪组织 IL-6 的分泌量及循环 IL-6 的水平与脂肪量、体质指数、IR 呈正相关,是 IR 的独立危险因素^[26]。Rotter 等^[27]的实验证实,在 3T3-L1 脂肪细胞、小鼠肝细胞和人 HepG2 细胞中,IL-6 可抑制胰岛素受体底物-1、葡萄糖转运子-4 和磷脂酰肌醇-3 激酶等,影响胰岛素信号转导,引发 IR,从而诱发 NAFLD 的发生。临床上,通过抑制 IL-6 的活性,降低其浓度,可能是调节脂肪代谢,改善胰岛素的敏感性,防止 NAFLD 发生的有效途径之一。但抑制 IL-6 活性的同时,可能也会因其他脂肪细胞因子的参与,出现其他代谢障碍难以达到最初的目的。

7 白细胞介素 18(IL-18)

IL-18 是一种脂源性细胞因子,能活化中性粒细胞,促使氧化活性物质的生成,产生炎症反应。有实验证明,IL-18 在 NAFLD,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的发病机制中发挥重要作用^[28]。研究表明,NAFLD 患者 IL-18 的水平随肝细胞受损程度的加重而增加,同时 IL-18 的水平与 TG 水平呈正相关^[29]。IL-18 可能通过影响 TNF- α 、IL-6、IL-8 等细胞因子的分泌,使得肝细胞损伤和胰岛素的敏感性下降,从而介导 IR 参与 NAFLD 的发病^[30]。

8 结 论

随着脂肪细胞因子研究的深入,人们越来越发现 NAFLD 的发生、发展与脂肪细胞因子密切相关,为 NAFLD 研究又打开了一个新的窗口。这吸引了众多医务工作者的关注,虽然在此方面已经取得一些研究成果,但还有很多问题需进一步研究,例如在脂肪细胞因子作为诊断 NAFLD 严重程度和预后的生化检测指标方面仍未得到一致的结论,及各种脂肪细胞因子在 NAFLD 进程中的相互关系等,因而大大限制了其临床应用。总之,脂肪细胞因子在 NAFLD 的发病中还有巨大的研究空间,相信随着医学生物技术的发展和研究的不断深入,未来脂肪细胞因子的检测可能会成为 NAFLD 诊断中必不可少的 1 项常规检查指标,有望为其防治提供重要依据。

参考文献

- [1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homol[J]. Nature, 1994, 372 (6505):425-432.
- [2] Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(15): 1201-1210.
- [3] Li YL, Yang M, Meng XD, et al. The relationship of leptin and adiponectin with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Zhonghua Ganzangbing Zazhi, 2010, 18(6): 459-462.
- [4] 翟玲玲, 赵剑, 姚兴家, 等. 肥胖与肥胖抵抗大鼠瘦素、胰岛素水平分析[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(7): 785-786.
- [5] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The potential adverse

role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease; a hypothesis based on critical review of literature[J]. Clin Gastroenterol, 2010, 45(1):50-54.

[6] Diehl AM. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis is IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 282(1):G1-G5.

[7] Nicolas JM, Fernandezsola J, Fatjo F, et al. Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2001, 25(1):83.

[8] 侯振江, 侯建章. 瘦素与代谢综合征[J]. 检验医学教育, 2011, 18(2):39-41.

[9] Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2005, 42(6):1339-1348.

[10] Wang J, Leclercq I, Brymora JM, et al. Kupffer cells mediate leptin induced liver fibrosis[J]. Gastroenterology, 2009, 137(2):713-723.

[11] Tang Y, Zheng S, Chen A. Curcumin eliminates leptin effects on hepatic stellate cell activation via interrupting leptin signaling[J]. Endocrinology, 2009, 150(7):3011-3020.

[12] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45):26746-26749.

[13] Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin[J]. Hepatology, 2004, 40(1):46-54.

[14] Antal M, Regoly MA. New approach in the interpretation of adipose tissue[J]. Orv Hetil, 2010, 151(31):1252-1260.

[15] Li YL, Yang M, Meng XD, et al. The relationship of leptin and adiponectin with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Zhonghua Ganzhangbing Zazhi, 2010, 18(6):459-462.

[16] Wang J, Brymora J, George J. Roles of adipokines in liver injury and fibrosis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2008, 2(1):47-57.

[17] Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice[J]. J Clin Invest, 2003, 112(1):91-100.

[18] Hindle AK, Edwards C, Mendonsa A, et al. Adiponectin but not leptin is involved in early hepatic disease in morbidly obese pa-

tients[J]. Surg Endosc, 2010, 24(7):1547-1551.

[19] Ponichik J, Csendes A, Diaz JC, et al. Increased production of IL-1 and TNF-alpha in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cytokine, 2006, 33(5):252-257.

[20] De Taeye BM, Novitskaya T, Mc Guinness OP, et al. Macrophage TNF alpha contributes to insulin resistance and hepatic steatosis in diet induced obesity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(3):713-725.

[21] 林克荣, 杨慧莹. 非酒精性脂肪肝患者血清肿瘤坏死因子-alpha 脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(24):2613-2618.

[22] 蒋丽珍. 肿瘤坏死因子-alpha 诱发胰岛素抵抗的机理[J]. 国外医学免疫学分册, 1997, 20(6):311-313.

[23] Kim KH, Lee K, Moon YS, et al. A cysteine-rich adipose tissue specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation[J]. J Biol Chem, 2001, 276(14):11252-11256.

[24] 范建高, 方继伟, 陆元善, 等. 高脂饮食非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏成脂相关基因表达增强[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(5):320-324.

[25] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science, 2005, 307(5708):426-430.

[26] 裴新军, 张静喆. 脂肪细胞因子与胰岛素抵抗关系的研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(16):1201-1203.

[27] Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin resistant subjects[J]. J Biol Chem, 2003, 278(46):45777-45784.

[28] Duseja A, Thumburu KK, Das A, et al. Insulin tolerance test is comparable to homeostasis model assessment for insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Indian J Gastroenterol, 2007, 26(4):170-173.

[29] 程勇, 言红健, 孟杰, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者肝损伤程度与 IL-18, IL-8 含量的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(9):1528-1529.

[30] 宁光. 脂肪炎症因子在 2 型糖尿病发病中的重要性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(2):251-253.

(收稿日期:2012-01-20)

• 综 述 •

乳腺癌骨转移微环境的研究进展

任 丽¹综述, 姚 智²审校

(1. 天津医科大学附属肿瘤医院检验科/乳腺癌防治教育部重点实验室/天津市肿瘤防治重点实验室 300060; 2. 天津医科大学免疫学系 300070)

关键词: 乳腺肿瘤; 骨微环境; 骨转移

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 13. 041

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1632-03

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 每年世界上大约有 100 万妇女被诊断为乳腺癌, 尤其近年来中国乳腺癌发病率快速上升, 已是中国女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 严重威胁女性的健康与生命。乳腺癌最容易远处转移到骨, 其发生率达 65%~75%, 在乳腺癌远处转移中, 首发症状为骨转移者占 27%~50%。乳腺癌骨转移分溶骨性和成骨性两种, 其中

溶骨性骨转移占 80%~85%^[1]。骨转移一旦发生, 预后较差, 5 年生存率仅为 20%^[2]。骨转移还可导致骨痛、病理性骨折、神经压迫症状和高钙血症等并发症。目前有许多证据表明, 在乳腺癌转移的过程中发生了一系列细胞和分子结构的变化, 为乳腺癌细胞的定居提供了适宜的生长环境^[3-4]。由于目前对临床确诊的乳腺癌骨转移尚无良策, 对其发生机制的认识就显得