

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01201

脂联素与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究

孙光喜*, 谭悦菊, 徐 潮

威海市立第二医院消化内科, 威海 264200

[摘要] 目的: 观察非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者血清脂联素水平的变化, 探讨二者的相关性。方法: 2006年2月至2008年3月间住院的 NAFLD 患者 110 例, 其中单纯性脂肪肝组 58 例和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 组 52 例; 以同期本院查体中心查体健康 54 例个体作正常对照。分别测量身高、体质量、计算体质量指数 (BMI), 测空腹血清脂联素、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。数据结果应用 SPSS 10.0 统计软件分析, 组间比较采用单因素方差分析, 多变量相关性分析用逐步回归分析, 探讨血清脂联素与 NAFLD 的相关性。结果: 单纯性脂肪肝患者和 NASH 患者血清脂联素、HDL-C 水平均明显低于正常对照 (均 $P < 0.01$), TG、TC、LDL-C 均高于正常对照 (均 $P < 0.01$)。NASH 组脂联素、HDL-C 水平低于单纯性脂肪肝组 (均 $P < 0.05$), ALT 水平明显高于单纯性脂肪肝组 ($P < 0.01$)。NASH 患者血清脂联素水平与 TC、TG 呈负相关 ($r = -0.436, P < 0.05$; $r = -0.567, P < 0.01$), 与 HDL-C 呈正相关 ($r = 0.524, P < 0.01$)。结论: 血清脂联素水平与 NAFLD 患者病情严重程度相关, 检测其水平有利于判断 NAFLD 患者病情。

[关键词] 脂联素; 血脂; 单纯性脂肪肝; 非酒精性脂肪性肝炎

[中图分类号] R 575.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2008)10-1201-03

Relationship between serum adiponectin level and non-alcoholic fatty liver diseases

SUN Guang-xi*, TAN Yue-ju, XU Chao

Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Weihai, Weihai 264200, China

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the changes of serum adiponectin level in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to study the correlation between the serum level of adiponectin and NAFLD. **Methods:** A total of 110 patients with NAFLD who were hospitalized from Feb. 2006 to Mar. 2008 were included in this study. The patients were divided into non-alcoholic steatohepatitis (NASH) group ($n=52$, group 1) and simple fatty liver group ($n=58$, group 2). Fifty-four healthy volunteers were taken as normal control (group 3). The height, weight, and body mass index (BMI) were measured in all groups. The fasting blood samples were obtained to examine serum adiponectin, TC, TG, HDL-C and LDL-C. Stepwise regression method was used to analyze relationship between the serum level of adiponectin and NAFLD. **Results:** The serum adiponectin and HDL-C levels in group 1 and group 2 were significantly lower than those in group 3 ($P < 0.01$); the levels of TC, TG, and LDL-C were significantly higher than those of group 3 ($P < 0.01$). The serum adiponectin in group 2 was significantly lower than that in group 1 ($P < 0.05$). Lower serum adiponectin and HDL-C levels ($P < 0.05$) and higher AST level ($P < 0.01$) were found in group 2 than those in simple fatty liver patients. In non-alcoholic steatohepatitis patients, serum adiponectin level was negatively correlated with the levels of TC, TG ($r = -0.436, P < 0.05$; $r = -0.567, P < 0.01$, respectively) and positively correlated with the level of HDL-C ($r = 0.524, P < 0.01$). **Conclusion:** The serum adiponectin level is correlated with the severity of NAFLD patients, and examination of serum adiponectin may be helpful in understanding the status of NAFLD patients.

[KEY WORDS] adiponectin; plasma lipids; simple fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(10): 1201-1203]

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 被认为是肝相关性疾病及肝相关性死亡的一个主要原因, 其发病机制尚不清楚, 缺乏可靠

的实验室检测指标。近年来, 随着对脂联素的深入研究, 发现其可能通过影响肝脏脂肪代谢、周围组织对胰岛素的敏感性、炎症因子产生等多个环节而抑制

[收稿日期] 2008-07-08

[接受日期] 2008-08-27

[作者简介] 孙光喜, 副主任医师。

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 0631-2980190, E-mail: sunguangxi1123@yahoo.com.cn

NAFLD 的形成和进展^[1],但其在 NAFLD 中确切的临床价值仍不清楚。为此,本实验在相关研究^[2-3]的基础上进一步深入研究脂联素与 NAFLD 临床指标的相关性,探讨其可能的临床价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料 2006 年 2 月至 2008 年 3 月期间,我院内科住院的 110 例 NAFLD 患者,随机分为单纯性脂肪肝组及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)组。单纯性脂肪肝组患者 52 例,男 28 例,女 24 例,年龄 22~56 岁,病程 2 个月至 16 年,平均(8.2±3.9)年。NASH 组 58 例,男 30 例,女 28 例,年龄 25~60 岁,病程 1~18 年,平均(7.3±4.9)年。以同期查体中心的健康个体 54 例作为正常对照,其中男 28 例,女 26 例,年龄 21~62 岁。各组间年龄、性别均无统计学差异。NAFLD 诊断及分组参照中华医学会肝病学分会脂肪肝学组 2002 年修订的酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病诊断标准^[4-5]。

1.2 各指标的检测 受检对象晨起排空大小便、赤脚、着单衣、单裤,用统一校对的台式秤测量身高

(m)、体质量(kg)、计算体质量指数(BMI);血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等由检验科的专业人员完成;脂联素血样注入非抗凝试管中,离心取血清,保存于-20℃冰箱内,待同批由专人、专机 ELISA 法检测脂联素水平,试剂购自 B-Bridge International 公司。

1.3 统计学处理 所有资料结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据采用 SPSS 10.0 软件分析包分析,组间比较用单因素方差分析;多变量相关性分析用逐步回归分析; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血脂的比较 NASH 组与单纯性脂肪肝组患者 TG、TC、LDL-C 均高于正常对照组(均 $P < 0.01$);而 HDL-C 明显低于正常对照组($P < 0.01$)。NASH 组患者的 TG 和 TC 高于单纯性脂肪肝组($P < 0.01, P < 0.05$),而 HDL-C 低于单纯性脂肪肝组($P < 0.05$)。NASH 组与单纯性脂肪肝组患者 LDL-C 差别无统计学意义。详见表 1。

表 1 各组患者血脂检测结果

Tab 1 Levels of serum lipids in each group

$[\bar{x} \pm s, \text{CB}/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})]$

Group	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
NASH	52	7.43±1.22**△	2.98±1.82**△△	0.86±0.22**△	3.71±0.90**
Simple fatty liver disease	58	5.42±1.04**	2.65±0.75**	1.01±0.32**	3.65±0.88**
Healthy control	54	4.23±1.12	1.82±0.56	1.31±0.35	2.87±0.86

** $P < 0.01$ vs healthy control group; △ $P < 0.05, \triangle\triangle P < 0.01$ vs simple fatty liver disease group

2.2 各组脂联素、BMI、ALT 水平的比较 NASH 组与单纯性脂肪肝组患者的脂联素水平明显低于正常对照组(均 $P < 0.01$),BMI 均高于正常对照组(均

$P < 0.01$)。而且 NASH 组血清脂联素水平显著低于单纯性脂肪肝组患者($P < 0.01$),ALT 水平显著高于单纯性脂肪肝组患者($P < 0.01$)。详见表 2。

表 2 各组患者脂联素、BMI、ALT 水平的比较

Tab 2 Levels of adiponectin,ALT and BMI in each group

$(\bar{x} \pm s)$

Group	n	Adiponectin $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	BMI	ALT $\rho_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$
NASH	52	4.32±2.26**△△	32.84±5.21**	87.65±12.46**△△
Simple fatty liver disease	58	6.73±3.51**	31.13±2.43**	26.17±6.44**
Healthy control	54	10.23±2.76	21.56±2.68	16.18±4.48

** $P < 0.01$ vs healthy control group; △△ $P < 0.01$ vs simple fatty liver disease group

2.3 脂联素水平与血脂相关性 在 NASH 组患者,以脂联素为因变量,以 TC、TG、HDL-C、LDL-C 为自变量行多元逐步回归分析,发现脂联素与 TC、TG 呈负相关($r = -0.436, P < 0.05; r = -0.567, P <$

0.01);与 HDL-C 呈正相关($r = 0.524, P < 0.01$)。

在单纯性脂肪肝组患者,以脂联素为因变量,以 TC、TG、HDL-C、LDL-C 为自变量行多元逐步回归分析,发现脂联素与 TC、TG 呈负相关($r =$

$-0.419, P < 0.05$; $r = -0.513, P < 0.01$); 与 HDL-C 呈正相关 ($r = 0.509, P < 0.01$)。

在正常对照组, 以脂联素为因变量, 以 TC、TG、HDL-C 为自变量行多元逐步回归分析, 发现脂联素与 TC、TG 呈负相关 ($r = -0.385, P < 0.05$; $r = -0.473, P < 0.01$); 与 HDL-C 呈正相关 ($r = 0.421, P < 0.05$)。

2.4 脂联素水平与 BMI、ALT 的相关性 在 NASH 组患者, 以脂联素为因变量, BMI、ALT 为自变量行多元逐步回归分析, 发现脂联素与 BMI、ALT 呈负相关 ($r = -0.425, P < 0.05$; $r = -0.577, P < 0.01$)。在单纯性脂肪肝组患者, 以脂联素为因变量, 以 BMI 为自变量行多元逐步回归分析, 发现脂联素与 BMI 呈负相关 ($r = -0.439, P < 0.05$)。

3 讨论

NAFLD 主要包括单纯性脂肪肝、NASH 和脂肪性肝硬化 3 种类型, 与肥胖、高脂血症、高血压病等密切相关^[6-7]。其发病机制尚不清楚, 较为流行的是“二次打击”学说。脂联素可能通过影响肝脏脂肪代谢、周围组织对胰岛素的敏感性、炎症因子产生等阻断对肝脏的初次打击和二次打击, 从而抑制 NAFLD 的形成和进展^[1]。Musso 等^[8]研究发现, NASH 患者循环中脂联素水平低于正常对照组, 多因素回归分析显示其水平与肝脏脂肪变性、炎症坏死、纤维化呈负相关。本研究发现, NASH 患者的脂联素水平明显低于正常对照组, 脂联素与 BMI 呈负相关; 而且 NASH 组血清脂联素水平低于单纯性脂肪肝组患者, 与以往研究结果类似。

脂联素对血脂代谢的影响主要通过两方面: 一方面脂联素与主要表达于肝脏的脂联素受体 2 结合后, 激活 AMP 激酶, 从而减少肝脏脂肪沉积^[9]; 另一方面, 脂联素与受体 2 结合后可以增强脂肪酸氧化酶基因表达^[10], 从而加速脂肪的分解代谢。Kazumi 等^[11]检测健康成人血清脂联素浓度与血脂、血浆脂蛋白的关系, 血清脂联素水平与 Apo-A1、LDL 呈正相关, 与三酰甘油、Apo-B 呈负相关。Baratta 等^[12]的研究显示血清脂联素水平与高密度脂蛋白、三酰甘油有关, 二者是独立于年龄、BMI、以及性别之外的危险因素。本研究结果表明, NAFLD 组患者以脂联素为因变量, 以 TC、TG、HDL-C、LDL-C 为自变量行多元逐步回归分析, 发现脂联素与 TC、TG 呈负相关, 与 HDL-C 呈正相关。结果说明脂联素可以作为 NAFLD 的一个独立预测因素。

此外, 本研究还发现在 NASH 患者中血清脂联素与 ALT 水平呈负相关, 未见类似结果, 可能与其

促进肝脏脂肪代谢, 抑制炎症因子等作用有关。Masaki 等^[13]应用脂联素治疗肝脏受损的小鼠, 证明其可促进肝功能恢复, 具体机制仍有待进一步研究。

总之, 脂联素可能参与了 NAFLD 发病的多个环节, 在正常人、单纯性脂肪肝、NASH 患者检测结果明显不同, 值得进一步研究。

(志谢 本研究的统计学处理得到青岛大学卫生学教研室的支持和帮助, 在此表示感谢!)

[参考文献]

- [1] Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152:113-118.
- [2] Yoneda M, Iwasaki T, Fujita K, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, et al. Hypoadiponectinemia plays a crucial role in the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus independent of visceral adipose tissue [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(1 Suppl):S15-S21.
- [3] Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43:509-518.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J]. *中华肝脏病学杂志*, 2003, 11:17.
- [5] Yan E, Durazo F, Tong M, Hong K. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management[J]. *Nutr Rev*, 2007, 65(8 Pt 1):376-384.
- [6] Xin Y N, Xuan S Y, Guan H S. Leptin: is it a possible specific liver drug for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]? *Med Hypotheses*, 2008, 71:462-463.
- [7] Chavez-Tapia N C, Tiribelli C. Are non-invasive tests accurate enough to predict hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]? *Gut*, 2008, 57:1351-1353.
- [8] Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fag E, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42:1175-1183.
- [9] You M, Considine R V, Leone T C, Kelly D P, Crabb D W. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice[J]. *Hepatology*, 2005, 42:568-577.
- [10] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. *Nature*, 2003, 423:762-769.
- [11] Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. Serum adiponectin is associated with high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men[J]. *Metabolism*, 2004, 53:589-593.
- [12] Baratta R, Amato S, Degano C, Farina M G, Patan G, Vigneri R, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:2665-2671.
- [13] Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice[J]. *Hepatology*, 2004, 40:177-184.