

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00425

代谢综合征与肝癌流行病学研究进展

赵金艳, 高春芳*

第二军医大学东方肝胆外科医院实验诊断科, 上海 200438

[摘要] 原发性肝癌是全球第5位常见恶性肿瘤,也是近年来发病率上升最快的肿瘤之一,其病死率位于因癌症而死亡的第3位。引起肝癌的危险因素很多,我国主要是由乙型肝炎病毒感染引起,其中有25%~30%的乙型肝炎患者可发展为肝硬化进而演变为肝癌。人们针对肝癌的危险因素进行了大量的流行病学研究,发现代谢综合征与肝癌有密切相关性,甚至可以成为独立的危险因素影响肝癌的发生、发展。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是代谢综合征在肝脏的临床表现,最近大量文献报道NAFLD作为最常见的肝脏疾病之一与肝癌的发生有密切联系。本文就代谢综合征及肝癌相关性的研究进行了复习,为了解两者之间的关系提供参考。

[关键词] 肝肿瘤;代谢综合征;肥胖;胰岛素抵抗;非酒精性脂肪性肝病;隐源性肝硬化

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)04-0425-04

Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: an advance in epidemiology study

ZHAO Jin-yan, GAO Chun-fang*

Department of Laboratory Diagnosis, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the third cause of cancer-related death worldwide; meanwhile, it is also one of the fastest growing malignancies. The causes of HCC are multiple; HBV is the most important cause in China, with about 25%-30% of HBV infection patients finally develop hepatic cirrhosis and liver cancer. At present, large scale epidemiological studies revealed that the metabolic syndrome (MS) was closely related to liver cancer, and it even served as an independent risk factor for the occurrence and progression of liver cancer. Non-alcoholic fatty liver disease is a metabolic syndrome clinically manifested in the liver; recently it has been indicated to be closely related with HCC development and progression. This paper reviews the recent researches on metabolic syndrome and liver cancer, so as to provide literature for preventive and therapeutic studies on non-virus-related liver cancer.

[Key words] liver neoplasms; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; non-alcoholic fatty liver disease; cryptogenic cirrhosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(4): 425-428]

近年来由于饮食结构和生活方式的改变,代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其相关疾病的发病率不断升高,现已严重影响人们的生命健康和生活质量。代谢综合征是指包括胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、肥胖、高血压、高脂血症等在内的症候群^[4],早在1988年Reaven^[5]就已提出代谢综合征的概念,但直到1999年WHO才公布了其诊断标准。随后世界卫生组织(WTO)糖尿病小组、ATPⅢ(目前主要在美国应用)和国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)对代谢综合征分别给出了不同的诊断标准,诊断代谢综合征需符合上述3个诊断标准中的1个。我国人群的特征与西方国家不同,依据上述诊断标准并不能

准确判断中国人的代谢综合征状况,中华医学会糖尿病学分会参考国际标准,在2004年提出了代谢综合征的建议诊断标准,符合以下4个标准中的3个或全部者:(1)超重或肥胖:体重指数 $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$;(2)高血糖:空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和(或)餐后2h血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$,和(或)已确诊糖尿病并治疗者;(3)高血压:收缩压/舒张压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$),和(或)已确诊为高血压并治疗者;(4)血脂紊乱:空腹三酰甘油(TG) $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ 和(或)空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (男)或 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (女)。文献报道上海市20岁以上成年人中有1/6患有代谢综合征^[6]。代谢综合征作为心血管疾病的

[收稿日期] 2009-08-26 **[接受日期]** 2009-11-16

[基金项目] 国家自然科学基金(30971345),上海市优秀学科带头人计划(09XD1405800). Supported by National Natural Science Foundation of China(30971345) and Fund for Leading Scientists of Shanghai Municipal Government(09XD1405800).

[作者简介] 赵金艳, 硕士生. E-mail: jingj1213@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81875132, E-mail: gaocf1115@163.com

主要危险因素已被证实,近期大量流行病学研究显示代谢综合征与多种癌症相关,例如结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、肝癌等。目前代谢综合征中肥胖及IR能够促进癌症发生发展已经比较明确^[7],有文献报道,在美国原发性肝癌(HCC)发病率的增加在很大程度上取决于丙型肝炎病毒(HCV)感染及丙型肝炎肝硬化的盛行,但同时与肥胖及2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFD)的流行正相关^[8-9]。我国是乙型肝炎流行区,文献报道代谢综合征能促进乙型肝炎患者肝硬化的发生^[10]。代谢综合征与肝癌的关系目前尚未引起足够的关注,由于高血压与肝癌发生发展的关系还不是很清楚,本文主要从流行病学角度就肥胖、IR和糖尿病、NAFLD与肝癌的相关性展开讨论,旨在阐明代谢综合征作为肝癌发生的危险因素应引起重视。

1 肥胖、IR与NAFLD的关系

肥胖患者,尤其是腹型肥胖情况下,存在脂质代谢紊乱。机体由于自身稳态调节的作用,增多的脂肪组织更趋向于代谢分解,大量游离脂肪酸(FFA)进入血液,产生高FFA血症。脂肪氧化的增加,可以抑制葡萄糖的氧化;同样,葡萄糖氧化的增加,也可以抑制脂肪酸的氧化,两者之间存在着代谢竞争。FFA对葡萄糖氧化的抑制作用,可以在生理情况下及胰岛素敏感性降低时同样发挥作用。持续高FFA促进胰岛素分泌,胰岛素抑制三酰甘油的酯解,刺激三酰甘油的酰化,促进周围组织摄取FFA,致FFA与IR形成恶性循环^[11]。脂肪细胞还具有非常重要的内分泌功能,脂肪组织分泌一系列激素和细胞因子(TNF- α 、IL-6、瘦素、抵抗素、脂联素等),参与调节一些生理病理过程,与2型糖尿病的发病机制密切相关^[12]。IR出现后,可导致空腹血糖和餐后2h血糖升高的糖代谢紊乱,造成三酰甘油和低密度脂蛋白升高的脂代谢失调^[13],还能引起高血压和产生高尿酸、微量白蛋白尿、微炎症、血栓倾向等不良后果,而这些后果就是代谢综合征的主要表现。肥胖引起内脏脂肪堆积,而内脏脂肪堆积是代谢综合征的重要特征,在内脏脂肪堆积的个体中,首先受累的脏器是肝脏。过多FFA的沉积即可导致脂肪肝,并会引起肝酶水平升高,甚至肝脏结构的改变。脂肪在腹部异常沉积是肝脏脂肪变性的前兆。当肝细胞摄取过量脂肪时,很容易发生非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),动物实验发现肥胖鼠脂肪组织TNF- α 过表达,促进肝脏脂类的沉积^[14],细胞研究也证实TNF- α 作为重要的炎症细胞因子在NASH的发生发展中具有重要作用^[15]。NASH是单纯性脂肪肝发生进展性肝纤维化和肝硬化的中间阶段,是NAFLD进展的限速步骤,NASH的发病机制目前广泛接受的理论是“二次打击”假说。第一次“打击”是IR,引起脂肪酸和三酰甘油在肝脏沉积,形成肝细胞脂肪变,然后在此基础上发生第二次“打击”即氧化应激和脂质过氧化反应,造成肝细胞损伤和炎症反应。第二次打击增加了肝细胞对凋亡和坏死的易感性,促进肝纤维化和肝硬化的发生和发展,最终发展为肝病的终末阶段肝

癌^[16-17]。

2 肥胖与肝癌

肥胖在很大程度上被认为是几种癌症的重要危险因素。2007年英国的一篇文献报道肥胖与癌症的发病率、死亡率有相关性,这项研究以1996~2001年的130万乳腺癌普查的女性作为研究对象,分析了17种癌症,结果得到有10种与体质指数(BMI)有相关性^[18]。美国进行的一项大样本的前瞻性研究显示肥胖增加了所有癌症的死亡率^[19],这项研究的对象包括404576名男性,495477名女性,年龄均大于30岁,BMI ≥ 18.5 kg/m²,该研究从1982年开始,追踪16年,并根据BMI进行分层分析,发现与BMI在18.5~24.9 kg/m²相比,BMI > 35 kg/m²的女性患肝癌的危险性增加了1.68倍,而男性增加了4.52倍。而在所有的癌症研究中,肥胖对肝癌的危险因素相对最大^[20]。Nair等^[21]选取1991~2000年间的19271例经过肝移植并伴有肝硬化的肝癌患者作为研究对象,根据BMI不同分为3组,分别为 < 25 kg/m²、25.1~30 kg/m²(超重)及 > 30 kg/m²(肥胖),运用多变量分析得出肥胖作为伴有酒精性及隐源性肝硬化(cryptogenic cirrhosis, CC)肝癌患者的独立危险因素,有统计学意义。大量流行病学研究显示肥胖是HCC的一个重要的危险因素,肥胖相关的隐源性肝硬化比丙型肝炎后肝硬化发生肝癌的危险性要高^[20]。肥胖在20世纪90年代的美国已成为发病率及死亡率的最主要原因,同时肥胖也是肝脏疾病的最重要的危险因素,而随着生活方式的西方化,亚洲的肥胖者也在逐渐增多,由于人口地区与种族差异,对肥胖如何分级也存在不同。但BMI是世界公认的评定肥胖程度的分级方法,针对我国人群的特征,我国卫生部制定了适合中国人群的肥胖评定分级方法,即BMI在18.5~23.9之间属于正常;低于18.5属体重不足;24~27.9之间属于超重;大于28为肥胖。我国是乙型肝炎流行的大国,乙型肝炎是导致肝癌的重要因素,但是还未发现肥胖与乙肝相关的肝癌患者有相关性。关于肥胖与HBV感染者肝癌发生发展的关系的研究还比较少,有待于进一步研究。

3 糖尿病与肝癌

与肥胖相似的流行病学研究显示糖尿病是肝癌发病率增加的危险因素。早在1997年吴孟超院士就曾提出糖尿病增加肝硬化患者患肝癌的危险性^[22]。最近Polesel在意大利地区进行的一项病例对照研究显示非HBV或HCV感染的肝癌患病率可达到37%,为糖尿病作为肝癌的危险因素进一步提供了证据^[23]。在美国首次进行的大样本的肝癌与非肝癌的病例对照研究报道糖尿病使肝癌的危险性增加了3倍,研究发现糖尿病与HCV的感染有相关性,糖尿病可以成为肝癌的一个独立危险因素^[24]。HCV感染与显性糖尿病有密切的关系,单独的病毒感染能够影响肝脏的糖代谢^[25]。在2009年举行的亚太肝脏研究学会年会(APASL)上有研究者提出,从最近的大规模前瞻性研究中显示慢性HCV感染与2型糖尿病发病率增加相关;分层队列研究显示2型糖尿病发病率在HCV相关肝硬化和肝移植后患者中呈增高趋

势。而 IR 又可加速慢性丙型肝炎的进展即肝炎后肝硬化、肝癌,同时还降低 HCV 感染者的抗病毒治疗反应。HO-MA-IR 及血清胰岛素水平可以作为评估慢性肝脏疾病的进展过程^[26]。同时癌症本身可造成蛋白质、脂肪、糖代谢的异常,另外糖作为肿瘤生长的重要能量来源,与肝癌之间的潜在机制还需进一步研究。在世界范围内每年约有 50 万~100 万的肝癌新发病例,其中 80% 来自发展中国家,70%~80% 的肝癌患者的病因仍为 HBV (50%~55%) 或 HCV (25%~30%) 的持续感染。那么针对像我国这种 HBV 感染大国,在除去种族与地区差异外,糖尿病是否也同样与伴有 HBV 感染的肝癌的发生及其进展有关值得关注。2003 年的一项研究已经表明糖尿病是 HBV 感染所致肝细胞癌切除术后复发的独立危险因素^[27]。糖尿病与 HBV 感染、肝炎后肝硬化及进展为肝癌、肝癌术后复发等的相关性值得关注和进一步探索、研究。

4 NAFLD 与肝癌

NAFLD 指的是排除了酒精和其他明确的损肝因素所致的肝脏的脂肪沉积而引起的一系列临床病理综合征,过去通常认为 NAFLD 为一种可逆性疾病,但随着研究的不断深入 NAFLD 的疾病谱已从单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝硬化发展到了原发性肝癌^[28]。在美国绝大多数的“隐源性”肝癌患者都伴有 NAFLD,NAFLD 被认为是代谢综合征的肝内表现^[29]。大约 10% 的 NAFLD 患者发展为 NASH,8%~26% 的 NASH 患者发展为肝硬化^[30],NASH 后肝硬化患者 4%~27% 发展为肝癌^[31]。文献报道肝癌的启动、促进及发展 3 个阶段与 NASH 致病机制有相关性^[32]。NAFLD 的致癌机制包括脂质过氧化反应、椭圆细胞的异常增殖、胰岛素样生长因子(IGF)及转化生长因子(TGF)的生成增加,从而使肝脏损伤加重^[20]。这些因素贯穿于肝癌的启动、促进及发展 3 个阶段^[33-34]。动物实验也发现,高脂饮食与二乙基亚硝胺联合通过刺激肝原始椭圆细胞从而进一步加重肝脏损伤,最终导致癌变^[35]。近年来国外大量临床调查发现 NAFLD 已经成为继 HBV、HCV 后引起肝癌的第 3 位重要因素。研究显示美国肝细胞癌的患病率及死亡率明显升高,在很大程度上是由于 HCV 感染及 NAFLD 的持续增加^[36]。NAFLD 是最常见的慢性肝脏疾病之一,已经成为一个严重的全球性健康问题。NAFLD 被认为是代谢综合征的肝内表现,美国临床内分泌医师学会(AACE)提出的代谢综合征的定义中已将 NAFLD 作为代谢综合征的主要条件^[37]。我国范建高教授在第 19 届 APASL 年会上以“亚太地区非酒精脂肪性肝病(NALFD)的流行病学”为题指出随着肥胖的流行,在过去的 10 年中,NAFLD 发病率几乎翻了一番。目前亚洲 NAFLD 的患病率约为 12%~24%,预测在未来的 10 年中,世界范围内超过一半的人将存在发生 NAFLD 的危险,造成这种趋势的主要原因可能就是与肥胖及糖尿病的发病率增加相关,也就是人们现在不良的生活方式所致^[38]。

肝癌患者 80% 以上合并有不同程度的肝硬化,在我国,大多数肝硬化是由慢性乙肝发展而来的。长期肝炎病毒的感染致使机体的免疫力下降,不能消除病毒,引起反复的肝

细胞坏死、增生,最终演化成肝硬化。在肝细胞不断增生的过程中,可出现局灶性腺瘤样增生,易受致癌因素的作用而发生癌变,从而演变为肝癌。近年来研究发现并非所有的肝癌患者都是由肝炎后肝硬化发展而来,一些不明原因肝硬化即隐源性肝硬化在肝癌患者中占了一定的比例。文献报道原发性肝癌伴有隐源性肝硬化的患者与伴有其他原因引起肝硬化的患者比较,代谢综合征的发生率前者明显高于后者,说明代谢综合征与隐源性肝硬化有密切联系^[39]。需要注意的是由于大家对肝炎病毒相关肝癌的警惕性较高,监测频率高,故早期发现癌变的机会多,而对隐源性肝硬化以及与之相关的原发性肝癌患者如何提高早期发现的水平尚未引起重视。近期对于 NAFLD 发展为肝癌是否经过肝硬化这一阶段引起了争论,非酒精性脂肪性肝病发生肝癌的危险因素很多,研究者假设糖尿病可以成为肝癌的独立危险因素,由于慢性高胰岛素血症及胰岛素样生长因子(IGF)与癌症的致病性相关,得出 IR 在不经肝硬化就可能促进癌症的发生,这一结论尚需进一步的研究证实^[40]。

5 小结

肝癌是作为世界范围内第 5 大恶性肿瘤,其发生率逐年增高,研究其发病机制主要是 HBV 和 HCV 的广泛传播,但是随着疫苗的接种,肝炎的发生率已得到了明显的控制,而肝病专家预测肝癌发生率在未来的 20 年里仍然会持续性增长,因此与肝癌相关的其他代谢性因素包括肥胖、糖尿病、高血压、NAFLD 等更应该引起人们的重视,尤其在我国的,虽然代谢综合征与肝病的关系的研究已逐渐增加,但是代谢综合征与伴有 HBV 感染的肝癌患者的相关性研究还是很少,因此深入开展我国肝癌人群的发病机制研究,尤其是对原发性肝癌患者大样本、多中心、长期自然病程的前瞻性研究,对发现我国人口肝癌的发病特征、探索新的预测因子和发病机制,对选择有效治疗策略和药物研发具有深远意义。

【参考文献】

- [1] Marrero C R, Marrero J A. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Arch Med Res, 2007, 38: 612-620.
- [2] Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis[J]. Hepatology, 2009, 49: 851-859.
- [3] Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, Miyazaki A. Liver diseases and metabolic syndrome[J]. J Gastroenterol, 2008, 43: 509-518.
- [4] Farrell G C, Larter C Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. Hepatology, 2006, 43(2 suppl 1): S99-S112.
- [5] Reaven G M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease[J]. Diabetes, 1988, 37: 1595-1607.
- [6] 陈蕾,贾伟平,陆俊茜,包玉倩,吴元民,姜素英,等.上海市成人代谢综合征流行调查[J].中华心血管病杂志,2003,31: 909-912.
- [7] Cowey S, Hardy R W. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer[J]? Am J Pathol, 2006, 169: 1505-1522.
- [8] Bosch F X, Ribes J, Diaz M, Cléries R. Primary liver cancer:

- worldwide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5 suppl 1): S5-S16.
- [9] Marrero J A, Fontana R J, Su G L, Conjeevaram H S, Emick D M, Lok A S. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States [J]. *Hepatology*, 2002, 36: 1349-1354.
- [10] Wong G L, Wong V W, Choi P C, Chan A W, Chim A M, Yiu K K, et al. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2009, 58: 111-117.
- [11] Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005, 19: 625-635.
- [12] Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier M H, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 35: 1485-1493.
- [13] Feldstein A E, Werneburg N W, Canbay A, Guicciardi M E, Bronk S F, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatocytotoxicity by stimulating TNF-alpha expression *via* a lysosomal pathway[J]. *Hepatology*, 2004, 40: 185-194.
- [14] Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins P A, Moser A B, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2003, 37: 343-350.
- [15] Zhang W, Kudo H, Kawai K, Fujisaka S, Usui I, Sugiyama T, et al. Tumor necrosis factor-alpha accelerates apoptosis of steatotic hepatocytes from a murine model of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391: 1731-1736.
- [16] Chitturi S, Farrell G C. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21: 27-41.
- [17] Day C P. Pathogenesis of steatohepatitis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002, 16: 663-678.
- [18] Reeves G K, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study[J]. *BMJ*, 2007, 335: 1134.
- [19] Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin J K, Fraumeni J F, et al. A prospective study of obesity and cancer risk[J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12: 13-21.
- [20] Caldwell S H, Crespo D M, Kang H S, Al-Osaimi A M. Obesity and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (5 Suppl 1): S97-S103.
- [21] Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo R P. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis [J]? *Hepatology*, 2002, 36: 150-155.
- [22] 罗运权, 杨甲梅, 吴孟超. 糖尿病增加肝硬变患者原发性肝癌发生的危险性[J]. *新消化病学杂志*, 1997, 5: 813-814.
- [23] Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20: 353-357.
- [24] Davila J A, Morgan R O, Shaib Y, McGlynn K A, El-Serag H B. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study[J]. *Gut*, 2005, 54: 533-539.
- [25] Donadon V, Balbi M, Perciaccante A, Casarin P, Zanette G. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Med Endocrinol Diabetes*, 2009, 2: 25-33.
- [26] Allison M E, Wreghitt T, Palmer C R, Alexander G J. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population[J]. *J Hepatol*, 1994, 21: 1135-1139.
- [27] Huo T I, Wu J C, Lui W Y, Lee P C, Huang Y H, Chau G Y, et al. Diabetes mellitus is a recurrence-independent risk factor in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 1203-1208.
- [28] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 9: 325.
- [29] Siegel A B, Zhu A X. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link[J]. *Cancer*, 2009, 115: 5651-5661.
- [30] Matteoni C A, Younossi Z M, Gramlich T, Boparai N, Liu Y C, McCullough A J. Nonalcoholic fatty liver disease: spectrum of clinical and pathological severity[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116: 1413-1419.
- [31] Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier M H, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 35: 1485-1493.
- [32] Pitot H C. Pathways of progression in hepatocarcinogenesis[J]. *Lancet*, 2001, 358: 859-860.
- [33] Roskams T, Yang S Q, Koteish A, Durnez A, De Vos R, Huang X, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163: 1301-1311.
- [34] de Lima V M, Oliveira C P, Alves V A, Chammas M C, Oliveira E P, Stefano J T, et al. A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2008, 49: 1055-1061.
- [35] Rossmanith W, Schulte-Hermann R. Biology of transforming growth factor beta in hepatocarcinogenesis [J]. *Microsc Res Tech*, 2001, 52: 430-436.
- [36] Caldwell S, Park S H. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44 Suppl 19: 96-101.
- [37] Bloomgarden Z T. Definitions of the insulin resistance syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 824-830.
- [38] Tellez-Avila F I, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia N C, Franco-Guzman A M, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 4771-4775.
- [39] Lafontan M, Girard J. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue[J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34: 317-327.
- [40] Montague C T, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity[J]. *Diabetes*, 2000, 49: 883-888.