

[文章编号] 1007-3949(2009)17-06-0501-04

· 文献综述 ·

非酒精性脂肪性肝病致动脉粥样硬化中脂肪细胞因子的作用

林刚¹综述, 范建高²审校

(上海交通大学 1. 附属第一人民医院脂肪肝诊治中心, 上海市 200080; 2. 医学院附属新华医院消化科, 上海市 200092)

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; 脂肪细胞因子

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病系遗传-代谢应激相关性疾病,其在发病机制和病理生理上因存在炎症反应、代谢紊乱和胰岛素抵抗等而与动脉粥样硬化关系密切。近来研究显示非酒精性脂肪性肝病可致动脉粥样硬化发生,在发病机制探索中,因为脂肪细胞因子在炎症、代谢和氧化应激等方面具有广泛生物学作用,故认为脂肪细胞因子可能参与作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

由于非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)呈现高发趋势且其并非良性病变而日益引起关注。NAFLD除了可进展致肝硬化、肝细胞癌及与代谢综合征、2型糖尿病密切相关外,近期对NAFLD的致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作用也给予了重视,认为NAFLD可能不只是As的标志,同时也是其早期危险因素^[1,3]。而脂肪组织作为一重要内分泌器官已为众所公认,可分泌脂联素、抵抗素和瘦素等细胞因子。这些脂肪细胞因子因具有维持机体稳态重要功能,故可能在NAFLD致As中发挥作用,本文特就此方面研究进展作一综述。

1 脂联素

脂联素在人类属于可溶性防御性胶原家族成员,具有多种生物调节功能。Targher等^[4]研究发现,NAFLD患者脂联素浓度显著下降,且脂联素水平与NAFLD组织学病变(脂肪变性、炎症坏死)程度密切相关。而在其另一项研究显示,NAFLD患者中的颈动脉内膜中膜厚度(intimal media thickness, IMT)较健康对照明显增加,在校正混杂因素后显示NAFLD的肝组织学病变程度与颈动脉IMT独立相关,提示其可预测As的发生^[4]。Jarrar等^[5]研究也发现脂联素浓度与非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH; NAFLD疾病谱中一种)独立相关,且与HOMA评估的胰岛素抵抗(HOMA-insulin resistance, HOMA-IR)负相关。在探讨NAFLD易患As机制的研究中,发现遗传学因素通过降低脂联素浓度参与作用^[6]。可见NAFLD患者存在脂联素浓度下降,而脂联素作为脂肪组织特异分泌的一种蛋白质,在糖脂代谢中发挥重要调节作用,如提高胰岛素敏感性,促进血浆中游离脂肪酸(FFA)氧化,增加外周组织对葡萄糖的摄取,抑制肝葡萄糖输出和糖异生。此外,脂联素还具有

抗炎和抗As的功能,如通过抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号转导途径活性拮抗促炎因子的作用并抑制黏附分子的表达,同时使一氧化氮(nitric oxide, NO)分泌增加,有利于维持血管内皮功能完整;可抑制巨噬细胞清道夫受体的表达,使低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)摄取明显下降,防止泡沫细胞的形成,并抑制巨噬细胞前体细胞生长,促进细胞凋亡;能竞争地与血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体结合而抑制血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移^[7]。动物试验证实,将表达人脂联素的腺病毒转染给载脂蛋白E基因缺乏小鼠,14天后动脉窦处的动脉粥样斑块面积与对照组比较可减少约30%。最近发现,体内脂联素浓度低于6.3 mg/L可作为独立预测冠状动脉内皮功能不全的指标,而内皮功能不全为As的始动因素^[8]。这些研究均支持脂联素在NAFLD致As中发挥了桥梁作用,但亦存在不同的研究结论,例如在肥胖儿童研究中,伴有NAFLD者脂联素浓度尽管明显低于无NAFLD者,但低脂联素血症却非颈动脉IMT增加的独立预测因素^[9]。另外在NAFLD成人患者研究中也显示虽有脂联素水平降低,但校正混杂因素后脂联素与内皮血流介导的血管舒张效应和IMT改变不相关。

2 抵抗素

抵抗素因其可抑制胰岛素介导的葡萄糖摄取,具有拮抗胰岛素的作用,故而得名。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为NAFLD发病核心事件,故抵抗素与NAFLD密切相关。Pagano等^[10]研究显示NAFLD患者肝脏抵抗素mRNA含量和血清抵抗素浓度均明显高于作为对照的正常与肥胖人群,且血抵抗素浓度与NASH炎症积分正相关。Aller等^[11]对24例经肝活检证实为NAFLD的患者进行横断面研究也发现,血抵抗素浓度与NAFLD组织学病变程度正相关。这可能与抵抗素的IR及致炎作用有关。研究表明抵抗素能经由核因子 κ B途径诱导人内皮细胞表达肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6,

[收稿日期] 2008-10-06 [修回日期] 2009-05-23

[作者简介] 林刚,博士研究生,主要从事脂肪肝与动脉粥样硬化的研究,E-mail为lgleqs@163.com。通讯作者范建高,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事脂肪肝与代谢综合征及动脉粥样硬化的研究,E-mail为fatty liver2004@126.com。

IL-6)和白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)等炎症因子;可促进内皮细胞表达纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、内皮素、血管细胞黏附分子1(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)及单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等细胞因子,损伤内皮功能^[12];体外实验显示抵抗素还能呈剂量依赖性促进血管平滑肌细胞的迁移,通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulate kinase, ERK)1/2与磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI-3K)/Akt途径的激活促进VSMC增殖;抵抗素的高表达可促进巨噬细胞表面摄取脂质的清道夫受体和CD36的表达,最终促进其成为泡沫细胞^[13,14]。由于NAFLD的肝脏炎症与As密切相关^[4],而抵抗素这些功能也使得其在NAFLD致As中发挥作用成为可能。有研究发现NAFLD患者表现的高抵抗素血症可导致血管内皮功能受损。Shin等^[15]检测307例已接受治疗的高血压患者的颈动脉IMT和血抵抗素浓度,发现即使校正年龄、性别、血脂、吸烟及糖尿病混杂因素后,血抵抗素浓度仍与IMT显著相关。值得一提的是,有研究亦显示抵抗素与NAFLD不相关^[5]。一项旨在探讨肥胖儿童颈动脉IMT决定因素的研究显示,经单变量分析IMT与血抵抗素浓度明显正相关,但校正混杂因素后,二者关联不复存在。结果的不同除与实验设计及抵抗素基因启动子单核苷酸多态性有关外,也揭示了NAFLD和As发病机制与抵抗素生物学作用的复杂性。

3 瘦素

瘦素是由肥胖(obese, ob)基因编码、脂肪细胞分泌的一种细胞因子样激素,其通过与下丘脑相应受体结合而调节机体的摄食、体重、能量代谢及炎症、免疫等多种过程。由于肥胖、糖脂代谢紊乱为NAFLD易患因素,故也揭示了NAFLD在发生、发展中与瘦素的关联。动物研究表明,重组瘦素注入小鼠体内,使得由肝毒性物质诱发的肝纤维化反应增强,而在瘦素缺乏的ob/ob小鼠和瘦素受体缺乏的Zucker大鼠体内,这种肝纤维化反应极大减轻^[16]。Nobili等^[17]在青少年NAFLD患者的研究中发现,血瘦素水平随着脂肪浸润程度的加重而渐升高,且校正年龄、体重及IR后,此种关联依然存在。对老年男性NAFLD患者研究发现,血瘦素水平高为其特征之一^[18]。究其原因考虑与瘦素刺激脂肪组织内的巨噬细胞分泌促炎因子并促进转化生长因子 β 及I型胶原表达有关^[15,16]。因NAFLD中肝组织脂肪变性、炎症坏死、纤维化与As独立相关^[4],且As本身亦可视为一种慢性炎症状态,所以瘦素与As关系也引起了关注。有研究发现NAFLD患者瘦素浓度增加,瘦素水平与颈动脉IMT独立正相关。Wolk等^[19]对经血管造影确定为冠状动脉粥样硬化患者进行为期4年队列研究,发现血清瘦素水平是发生心血管事件的预测因子,独立于C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)和血脂。其机制可能与瘦素在炎症、氧化应激和血管损伤等方面的作用有关。研究显示瘦素可作用于树突状细胞、T细胞及单核巨噬细胞而增加TNF- α 、IL-6和IL-2等促

炎因子表达,抑制IL-10和IL-4抗炎因子产生,升高CRP浓度;通过活化C-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)、活化蛋白1和核因子 κ B等途径促进活性氧生成,增强氧化应激;可抑制一氧化氮合酶的表达及活性,减少一氧化氮生成,促进黏附分子产生,从而损伤血管内皮;经由PDGF、胰岛素样生长因子1等介导并活化PI-3K及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)途径而促进VSMC增殖、迁移;通过增加巨噬细胞内脂蛋白脂肪酶分泌使巨噬细胞内脂代谢紊乱,胆固醇堆积,促进泡沫细胞形成^[20]。同样,由于瘦素作用的复杂性,也出现不同的研究结论。有学者发现瘦素与NAFLD组织学病变程度并不相关^[11]。在儿童中研究NAFLD与颈动脉As的关系时,发现尽管NAFLD与IMT显著相关,NAFLD可致As发生,但探讨其机制时示瘦素不发挥作用,甚至在病例中(肥胖伴NAFLD组与肥胖不伴NAFLD组)瘦素水平亦无明显差异^[9]。

4 肿瘤坏死因子 α

TNF- α 不仅可由激活的巨噬细胞产生,脂肪细胞也可分泌。TNF- α 在炎症、免疫及代谢等方面具有广泛的作用,与NAFLD和As发生、发展关系密切。对NAFLD而言,内脏脂肪沉积及炎症、氧化应激对枯否细胞的激活可分泌大量TNF- α 。而TNF- α 可损伤肝细胞线粒体呼吸功能,使脂肪酸 β 氧化受抑,氧自由基产生增加,脂质过氧化,故导致恶性循环。临床研究发现TNF- α 水平在NAFLD患者中升高,且NASH较单纯性脂肪肝增高更显著,多元回归分析显示TNF- α 是NASH发生肝纤维化的独立预测因子,机制可能与固醇调节元件结合蛋白1c表达上调、脂质沉积增加和肝内炎症细胞聚集有关^[5]。TNF- α 还可调控其他炎症相关因子的表达,如增加IL-6、MCP-1、神经生长因子、抵抗素甚至自身的表达以加强炎症反应^[13],而炎症贯穿于As的发生、发展全程^[21],故推测TNF- α 在NAFLD致As中发挥了桥梁作用。Gotsman等^[22]探讨冠心病(冠状动脉造影证实)与炎性标记物的关系时发现,患者血TNF- α 水平与血管壁病变程度明显正相关,提示TNF- α 可作为评估冠状动脉病变的重要标志。另有研究显示,体外将人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, hUVEC)培养于含脂肪细胞成分的培养基中,hUVEC中单核细胞黏附明显增加,提示内皮功能受损。现象的发生考虑为脂肪细胞分泌的TNF- α 通过活化核因子 κ B途径而促进了细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)、VCAM-1和E-选择素的表达^[12],另外MCP-1表达增加可促进内皮细胞凋亡,并抑制一氧化氮活性。已知NAFLD中肝脂肪变性程度和IR均为As危险因素。而TNF- α 可通过以下途径导致IR:TNF- α 可抑制脂肪组织对非酯化脂肪酸的摄取、存储,使血浆游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)浓度增高,可抑制胰岛素信号转导及胰岛素分泌;TNF- α 活化JNK与核因子 κ B抑制物激酶途径,使得胰岛素受体底物丝氨酸残基磷酸化,抑制PI-3K活性而使胰岛素信号转导通路受阻;TNF- α 作为促炎因子使IL-6和细胞因子信号转导抑制物3(suppressor of cytokine

signaling 3, SOCS-3) 表达增加, 而后可抑制胰岛素受体活性; TNF- α 通过抑制脂联素的表达和活性产生 IR^[23]。但目前关于 TNF- α 在 NAFLD 和 As 中作用的研究并不一致, 如在 NAFLD 患者中也发现, 经活检和血清学监测后, TNF- α 与肝脏脂肪变性程度无明显关联^[11]。同样一些研究对 TNF- α 在 As 中作用亦存在争议^[24]。

5 白细胞介素 6

正常情况下, 血循环中 IL-6 含量近 1/3 由脂肪组织分泌。IL-6 具有广泛生物学效应, 可调节细胞生长和分化、炎症与免疫及机体代谢等。Wieckowska 等^[25]发现 NASH 患者肝脏 IL-6 表达明显高于单纯性脂肪肝者和正常肝脏者, 肝脏 IL-6 表达与炎症分级和纤维化分期呈正相关, 而且还与血 IL-6 浓度和 IR 程度正相关。体外肝细胞培养也发现 FFA 使 IL-6 在 mRNA 和蛋白水平表达均增加, 考虑与炎症因素和肝细胞脂肪变后具有部分脂肪细胞特性有关。IL-6 同 TNF- α 一样也是主要促炎因子, 故在 As 发生、发展中也同样引起重视。对经冠状动脉造影证实为冠心病的患者进行研究, 发现血 IL-6 水平与 GS 冠状动脉评分 (Gensini coronary score, 用于评估冠状动脉病变程度) 独立相关^[22]。IL-6 也是早期 As 的独立预测因素, 其主要通过促进肝脏产生 CRP 而致 As。CRP 可下调内皮型一氧化氮合酶表达, 使一氧化氮生成减少, 促进内皮细胞凋亡; 还可刺激内皮素产生及内皮细胞分泌 IL-6, 增加 VCAM-1、ICAM-1、E-选择素和 MCP-1 表达, 从而诱使炎细胞黏附、迁移; 使 VSMC 上血管紧张素受体 1 表达增加并促进 VSMC 增殖和迁移; 促进巨噬细胞对 LDL 的摄取, 增加泡沫细胞形成; 增加 PAI-1 表达和活性, 有利血栓形成; CRP 还能活化补体系统, 增加粥样斑块的炎症反应^[21, 26]。IL-6 也可通过 SOCS-3 依赖途径抑制胰岛素信号转导通路, 减少脂联素的分泌及上调 MCP-1 的表达而致 IR, 从而有利 As 的发生^[13]。但目前对 IL-6 作用的研究也未达成共识。Chu 等^[27]检测 NAFLD 患者和正常对照者的血 IL-6 含量, 结果未见差异有显著性。另有研究发现 IL-6 在 NASH 患者中浓度低于单纯性脂肪肝者, 高 IL-6 水平可通过抑制氧化应激和线粒体功能失常而阻止单纯性脂肪肝恶化^[5]。心血管方面研究也提示 IL-6 可经活化 PI-3K 及一氧化氮依赖保护途径而防御心脏损害^[28]。系列动物实验也显示 IL-6 在 As 作用上具有双向性 (促炎与抗炎), 分析其原因除可能与实验设计有关外, 还可能由于 IL-6 和其他一些同家族的细胞因子 (如 IL-11 和白血病抑制因子等, 均可在动脉壁上表达) 在信号转导过程中共享同一受体 gp130 亚单位, 而这些因子的效应可与 IL-6 作用协同或拮抗^[24]。

6 其他

6.1 Visfatin

Visfatin 作为一新发现的脂肪细胞因子, 具有模拟胰岛素的作用, 可降低血糖并促进脂质合成及聚集, 还与炎症及免疫调节、细胞生长分化相关, 故探索 Visfatin 在 NAFLD 和

As 中的作用也成为新的研究方向。有研究发现 NAFLD 患者血清 Visfatin 浓度升高, NASH 患者中 Visfatin 浓度低于单纯性脂肪肝者, 提示 Visfatin 可阻抑 NAFLD 病情进展, 考虑与 Visfatin 和 IL-6 之间存在双向调控有关^[5]。但 Soardo 等^[29]研究显示, 血浆 Visfatin 与肝组织的脂肪变性及坏死炎症评分无关。对 As 而言, 目前就 Visfatin 是否在血管内皮细胞结构与功能、粥样斑块的形成与稳定等方面产生影响, 结论亦不一致^[13, 30]。

6.2 纤溶酶原激活物抑制剂 1

PAI-1 可由多种细胞分泌, 脂肪组织也是 PAI-1 的重要来源。PAI-1 表达增加致纤溶异常是炎症发生、代谢紊乱及心血管功能失调的重要事件。NAFLD 患者血 PAI-1 浓度明显增高, 且与肝脏组织学病变程度独立关联^[31]。PAI-1 抑制纤溶酶活性, 促进纤维蛋白聚集、沉积并抑制其降解, 有利血栓形成; 促进内膜增生, 损害血管内皮结构和功能; 能促进 VSMC 增殖和迁移; 促进巨噬细胞摄取脂质而形成泡沫细胞。但目前的研究结果不一且资料较少来源于大规模、设计良好的前瞻性研究, 所以对 PAI-1 在 NAFLD 和 As 中的作用尚不能定论。例如进行冠心病风险评估时, 发现单独检测 PAI-1 并不能预测冠心病的发生^[32]。

6.3 单核细胞趋化蛋白 1

白色脂肪组织亦可分泌 MCP-1。MCP-1 与其受体结合后活化 G 蛋白偶联的磷脂酰肌醇通路, 趋化并激活单核巨噬细胞, 促进炎症的发生。NAFLD 患者中, MCP-1 在血清含量及肝脏表达均显著增加, 且与肝脏组织病变程度正相关, 这是由于 NAFLD 中炎症、氧化应激可上调 MCP-1 的表达^[33]。血管壁增厚和单核细胞浸润是 As 的特征, 而 MCP-1 可趋化单核细胞黏附于血管内皮并浸润至内皮下而促进对脂质的摄取, 增加泡沫细胞的形成。引人注意的是一项大规模抽样研究显示, 在伴有冠心病传统危险因素和冠状动脉钙化人群中, MCP-1 水平显著升高, 但经过年龄校正后, 这种差异却变得不明显^[34]。

7 结束语

NAFLD 和 As 均为复杂性疾病, 发病机制都涉及炎症和氧化应激、代谢紊乱、胰岛素抵抗等多种因素, 故二者密切相关, 可能存在共同起病环节抑或 NAFLD 可致 As 发生。而脂肪细胞因子可通过内分泌、旁分泌及自分泌不一方式发挥广泛的生物学作用, 影响机体稳态, 因此其与 NAFLD 和 As 相关亦为必然。本文虽未能述及全部脂肪细胞因子, 但其作用可窥一斑。同时也应看到, 目前对脂肪细胞因子作用的研究结果并不一致, 结果的差异可能与实验设计 (研究方法、检验手段、入组标准、样本量、种族差异和人群分布等) 有关, 另外脂肪细胞因子作用复杂, 提示我们对其的认识 (如基因在转录、翻译、翻译后等多分子水平的表达调控, 基因单核苷酸多态性的意义, 因子与受体结合后的细胞信号转导, 因子间的相互作用等) 实为冰山一角。诸多方面仍待拓展、延伸。

[参考文献]

- [1] 魏国华, 刘兰, 蔡晓波, 等. 高脂饮食所致动脉粥样硬化家兔肝组织学损伤评估[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (5): 373-375.
- [2] Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203 (2): 581-586.
- [3] 李映菊, 汪煜华, 刘玉美, 等. 白屈菜红碱对肝纤维化大鼠肝脏病理学和肝脏脯氨酸含量的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12 (3): 167-170.
- [4] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (6): 1325-330.
- [5] Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27 (5): 412-421.
- [6] Musso G, Gambino R, Pacini G, et al. Transcription factor 7-like 2 polymorphism modulates glucose and lipid homeostasis, adipokine profile, and hepatocyte apoptosis in NASH [J]. *Hepatology*, 2009, 49 (2): 426-435.
- [7] Kralisch S, Sommer G, Deckert CM, et al. Adipokines in diabetes and cardiovascular diseases [J]. *Minerva Endocrinol*, 2007, 32 (3): 161-171.
- [8] Okui H, Hamasaki S, Ishida S, et al. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 126 (1): 53-61.
- [9] Pacifico L, Cantiani V, Ricci P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children [J]. *Pediatr Res*, 2008, 63 (4): 423-427.
- [10] Pagano C, Soardo G, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (3): 1081-1086.
- [11] Aller R, de Luis DA, Fernandez L, et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53 (4): 1088-092.
- [12] Sommer G, Kralisch S, Stangl V, et al. Secretory products from human adipocytes stimulate proinflammatory cytokine secretion from human endothelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106 (4): 729-737.
- [13] Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17 (8): 275-283.
- [14] Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2009, 10 (1): 96-107.
- [15] Shin HJ, Park S, Yoon SJ, et al. Association between serum resistin and carotid intima media thickness in hypertension patients [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125 (1): 79-84.
- [16] Ikejima K, Okumura K, Kon K, et al. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (Suppl 1): S87-92.
- [17] Nobili V, Manco M, Ciampalini P, et al. Leptin, free leptin index, insulin resistance and liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155 (5): 735-743.
- [18] 陶婷, 吴霖, 沈倍倍, 等. 老年男性非酒精性脂肪肝患者腹部脂肪面积及血清脂联素和瘦素水平的变化[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17 (2): 170-173.
- [19] Wolk B, Berger P, Lennon RJ, et al. plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (9): 1819-824.
- [20] Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2006, 11 (4): 269-275.
- [21] Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200 (1): 1-12.
- [22] Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden [J]. *Isr Med Assoc J*, 2008, 10 (7): 494-498.
- [23] Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences [J]. *J Hepatol*, 2007, 47 (1): 142-156.
- [24] Kleemann R, Zadelar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79 (3): 360-376.
- [25] Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (6): 1372-379.
- [26] Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C reactive protein for the treatment of cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2006, 440 (7088): 1217-221.
- [27] Chu CJ, Lu RH, Wang SS, et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-8 in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54 (79): 2045-048.
- [28] Smart N, Mejet MH, Latchman DS, et al. IL-6 induces PI3-kinase and nitric oxide-dependent protection and preserves mitochondrial function in cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (1): 164-177.
- [29] Soardo G, Pagano C, Donnini D, et al. Circulating and adipose tissue expression of visfatin in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2006, 44 (2): S263-264.
- [30] Lovren F, Pan Y, Shukla PC, et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296 (6): E1440-E449.
- [31] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16 (6): 1394-399.
- [32] Aleksic N, Wang YW, Ahn C, et al. Assessment of coronary heart disease risk by combined analysis of coagulation factors [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198 (2): 294-300.
- [33] Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2 [J]. *J Hepatol*, 2006, 44 (6): 1167-174.
- [34] Deo R, Khera A, McGuire DK, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (9): 1812-818.

(此文编辑 许雪梅)