

瘦素在慢性丙型肝炎中的研究进展

王瑞, 段毅力

王瑞, 段毅力, 天津市传染病医院 天津市肝病医学研究所
天津市 300192

王瑞, 主治医师, 主要研究方向是感染病学。

天津市卫生局科研基金资助项目, No. 09K208

作者贡献分布: 本文综述由王瑞完成; 段毅力审校。

通讯作者: 王瑞, 主治医师, 300192, 天津市, 天津市传染病医院。

wangrui.love@126.com

电话: 022-27468215

收稿日期: 2012-02-05 修回日期: 2012-03-10

接受日期: 2012-03-25 在线出版日期: 2012-04-08

Progress in understanding the role of leptin in the pathogenesis and treatment of chronic hepatitis C

Rui Wang, Yi-Li Duan

Rui Wang, Yi-Li Duan, Tianjing Infectious Disease Hospital; Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China
Supported by: the Scientific Research Project of Tianjin Health Bureau, No. 09K208

Correspondence to: Rui Wang, Attending Physician, Tianjing Infectious Disease Hospital; Tianjin Institute of Hepatology, 75 Sudi Road, Tianjin 300192, China. wangrui.love@126.com

Received: 2012-02-05 Revised: 2012-03-10

Accepted: 2012-03-25 Published online: 2012-04-08

Abstract

Leptin is an adipokine that is abundantly expressed in adipose tissue and has multiple biological effects related to the development of human diseases, such as diabetes mellitus, obesity, metabolism syndrome, and cancer. Pegylated interferon plus ribavirin has been considered as first-line therapy in patients with chronic hepatitis C (CHC). Because this therapy is associated with many side effects, further studies on the mechanism and treatment of CHC are needed. More and more studies have demonstrated that leptin plays an important role in the pathogenesis of CHC and provides a new target for the treatment of this disease. This paper reviews the recent advances in understanding the role of leptin in the pathogenesis and treatment of CHC.

Key Words: Leptin; Chronic hepatitis C; Steatosis; Hepatic fibrosis; Gene type

Wang R, Duan YL. Progress in understanding the role

of leptin in the pathogenesis and treatment of chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(10): 831-836

摘要

瘦素是由脂肪细胞分泌的一种细胞因子, 具有广泛的生物学作用。瘦素的生物学作用与糖尿病、肥胖、代谢综合征、癌症等多种疾病的发生发展相关, 受到了广大学者的关注。目前聚乙二醇干扰素联合利巴韦林为慢性丙型肝炎抗病毒治疗一线用药, 但其不良反应较多, 因此对于慢性丙型肝炎的机制及治疗的研究尚需不断扩大。越来越多研究发现, 瘦素作为新发现的脂肪细胞因子与慢性丙型肝炎密切相关, 并且为慢性丙型肝炎的治疗提供了新的靶点。本文就瘦素在慢性丙型肝炎炎症、脂肪变性、肝纤维化、基因型及抗病毒治疗等方面进行综述。

关键词: 瘦素; 慢性丙型肝炎; 脂肪变性; 肝纤维化; 基因型

王瑞, 段毅力。瘦素在慢性丙型肝炎中的研究进展。世界华人消化杂志 2012; 20(10): 831-836

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/831.asp>

0 引言

全世界大约有1.7亿人感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)^[1,2], 成人感染HCV后, 50%-80%变为慢性, 其中约20%-30%发展为肝硬化, 部分患者进展为肝癌^[3,4]。目前聚乙二醇干扰素联合利巴韦林为慢性丙型肝炎抗病毒治疗一线用药^[5], 但其不良反应较多^[6], 效果并不理想, 因此对于慢性丙型肝炎的机制及治疗的研究尚需不断扩大。慢性丙型肝炎往往伴随明显的脂肪变性及肝纤维化, 越来越多研究发现, 瘦素作为新发现的脂肪细胞因子与慢性丙型肝炎密切相关, 且为慢性丙型肝炎的治疗提供了新的靶点。本文就瘦素在慢性丙型肝炎炎症、脂肪变性、肝纤维化、基因型及抗病毒治疗等方面进行综述。

1 瘦素及其受体的生物学作用

瘦素是人类肥胖基因(obese, OB)编码的1个由

■背景资料

越来越多研究发现, 瘦素作为新发现的脂肪细胞因子与慢性丙型肝炎密切相关, 但瘦素在慢性丙型肝炎发生发展及抗病毒治疗中的作用还未完全阐明, 而且报道结果争议较大。

■同行评议者

胡国信, 主任医师, 副教授, 南昌大学第一附属医院传染科

■ 研发前沿

近年来很多学者开始针对肝脏组织学瘦素表达情况进行研究,但仍以动物实验为主。所以瘦素的基础研究真正进入临床应用,尚需进一步进行人肝脏组织学研究。

167个氨基酸组成的分泌型蛋白质^[7],主要由白色脂肪组织分泌,近年来发现胎盘、骨髓^[8]、胃基底细胞等多种细胞亦可分泌,具有广泛的生物学效应,参与了肥胖^[9]、肾功能衰竭^[10]、肺癌^[11]、阑尾黏液腺癌^[12]、乳腺癌^[13]等多种疾病的发生发展。瘦素具有细胞因子特性,须与细胞表面的瘦素受体(leptin receptors, OBRs)结合,才能发挥生物学作用。瘦素受体由胞外区、跨膜区、胞质区3部分组成,有6种亚型,即OBRa、OBRb、OBRc、OBRd、OBRe、OBRf,其差异在于胞内结构域的长度及氨基酸序列组成的不同,这些受体被分为长型和短型2种,其中OBRb为长型受体,其余5种亚型受体为短型受体^[14]。OBRb是瘦素的功能性受体,主要分布于中枢神经系统,外周组织也广泛表达,包括肝脏。

OBRb包含Janus激酶(Janus kinase, JAK)结合结构域和信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)结合的共同序列。JAK/STAT途径是瘦素的主要信号转导途径,瘦素与OBRb结合后引起JAK1、JAK2及受体胞质区磷酸化,进一步使下游胞质蛋白STAT磷酸化,STAT磷酸化后转入核内,调控相应基因的表达;瘦素也可通过促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和PI3K、mTOR等途径转导信号^[15]。以OBRa为主的短型受体多分布于脂肪、骨骼肌等外周组织。瘦素受体结构及分布的不同决定了瘦素作用的多样性^[16]。1998年, Potter等^[17]发现分离培养的大鼠肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)可大量表达瘦素mRNA和蛋白后,瘦素与肝病的关系开始受到关注。瘦素具有免疫分子的特性,他促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α), 干扰素 γ (interferon, INF- γ), 白细胞介素18(interleukin, IL-18)和转化生长因子 β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)等细胞因子的释放,从而导致了肝脏的炎症、脂肪变性、与纤维化过程^[18]。

2 瘦素与丙型肝炎炎症

瘦素在肝损伤时炎症反应中有重要作用。多项研究表明, HCV感染者血清瘦素水平和肝功能中生化指标ALT、AST呈现明显的正相关,血清瘦素水平可作为一个反映肝脏炎症病变严重程度的重要指标。瘦素具有促炎症效应,可促进天然T细胞和记忆T细胞的增殖反应,促进CD4细胞的功能及Th1型细胞因子的产生,抑制Th2型

细胞因子产生。丙型肝炎患者中,在炎症因子的作用下,脂肪组织分泌瘦素增多,从而使血清瘦素水平增高,瘦素通过核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导上调单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)-1, MCP-1可进一步使单核细胞和活化的T淋巴细胞聚集,增强T淋巴细胞的作用和吞噬细胞的噬菌能力,刺激分泌TNF- α , INF- γ , IL-18等炎症细胞因子,促进肝细胞变性坏死。此外,瘦素可选择性增强巨噬细胞对脂多糖反应,致使TNF- α 、IL6及IL12分泌,放大炎症反应,促进T细胞介导的肝毒性而导致与脂肪贮积相关的炎症。但也有研究发现慢性丙型肝炎患者的瘦素水平比正常人低,且随着肝功能损害的加重而趋于升高,认为是对肝脏损害所引起的厌食的一种适应性反应^[19]。

3 瘦素与不同基因型丙型肝炎脂肪变性的关系

慢性丙型肝炎中,大约有30%-70%的患者伴有脂肪变性,已成为丙型肝炎的组织学特征^[20,21]。丙型肝炎患者肝脏脂肪变性的发展是病毒和宿主共同作用的结果^[22]。HCV基因2型和3型可通过病毒直接作用于肝脏的脂质代谢系统,造成甘油三脂在肝脏中的沉积,促进肝脏脂变的发生,所以HCV病毒载量与严重的脂肪变性直接相关。基因1和4型除具有病毒效应外,还与宿主代谢因素有关,宿主代谢因素如大量饮酒、中心性肥胖、升高的体重指数(body mass index, BMI)均可促进丙型肝炎患者发生肝脂变。其中HCV基因3型是研究较多的与丙型肝炎肝脂变相关的病毒因素。研究表明^[23]基因3型HCV感染患者,经过聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗病毒取得SVR后,患者的肝脏脂肪变性消失,而在复发后脂肪变性再次出现,这种现象在其他基因型感染患者中并未发现,提示基因3型HCV致肝脂变的机制包括病毒的直接效应及病毒蛋白的多重效应,如固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulation element binding protein1, SREBP-1)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-coenzyme desaturase, SCD1)作用使脂肪酸合成增加引起肝脏脂肪形成。

瘦素作为一种脂肪细胞因子参与了肝脏脂肪变性的发生机制,尤其与非酒精性脂肪肝关系更为密切^[24],但是瘦素是否参与了慢性丙型肝炎合并脂肪变性的发生发展尚存在一定争议。一些研究提示瘦素水平与脂肪变性存在相关性^[25],而

其他研究没能证实瘦素水平与脂变分级存在关系^[26]。随着这方面的研究不断深入,发现瘦素在不同基因型HCV感染合并脂肪变性中作用机制不同,因此在研究瘦素与丙型肝炎脂肪变性中,应区别基因型。研究发现^[27]在基因1型慢性丙型肝炎合并脂肪变性的患者中,瘦素作为机体免疫反应的一部分,血清浓度越高,肝脏脂肪变性越严重。Myers等^[28]对62名慢性丙型肝炎患者进行了研究,其中60%为基因1型HCV感染,16%为基因3型HCV感染,检测患者中血清瘦素、BMI、代谢指标及肝组织纤维化程度,分析血清瘦素与严重肝脏脂肪变性($\geq 30\%$)及严重纤维化(2-4级)的关系,研究发现瘦素水平与BMI明显相关,且女性患者明显高于男性。在非基因3型患者中,与BMI相关的瘦素水平与肝脏脂肪变性成正相关,单纯瘦素水平不能预测肝脏脂肪变性及肝脏纤维化。虽然与其他基因型HCV感染者相比,基因3型HCV感染患者中发生脂肪变性更为普遍且更为严重^[29],但研究^[28,30]并没有发现血清瘦素水平与脂肪变性程度相关,考虑与基因3型的病毒本身结构及非结构蛋白直接参与了氧化应激反应所造成的脂肪变性有关。Ashour等^[31]研究了74名基因4型丙型肝炎患者瘦素、HCV基因型、BMI及肝脏脂肪变性及纤维化情况,研究结果发现慢性丙型肝炎脂肪变性与高水平瘦素、谷丙转氨酶及纤维化相关,多因素分析显示基因4型丙型肝炎患者血清瘦素水平与脂肪变性成正相关。

4 瘦素与丙型肝炎肝纤维化

肝纤维化是各种病因引起的慢性肝脏损伤所共有的病理改变,是慢性肝病发展为肝硬化的必经过程。损害因素可直接或间接介导免疫病理损伤,从而导致肝星状细胞、肝窦内皮细胞、枯否(kupffer cell, KC)细胞等分泌大量的促纤维化因子,促进胶原基因的表达,从而促进细胞外基质的合成与沉积,打破了肝细胞外基质的沉积和降解的动态平衡,这在一定程度上是一个可逆过程。目前已明确肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活及TGF- β 1等细胞因子的活化导致肝脏细胞外基质过度沉积是肝纤维化发生发展的中心环节^[32]。许多临床研究探讨了瘦素水平与肝纤维化、肝硬化的相关性。大量研究显示,瘦素与肝纤维化的形成有着密切联系。正常情况下,肝脏并不表达瘦素,而在纤维化的肝脏中,瘦素及瘦素mRNA水平随肝纤维化程度的增

加不断升高。瘦素可能是一个关键促纤维化因子^[33,34]。Bolukbas等^[35]检测了乙型肝炎和丙型肝炎后肝硬化与正常对照组的血清瘦素水平,发现肝硬化者其水平明显升高。

瘦素经多种细胞发挥其促纤维化作用。瘦素经OBRb直接作用于HSC。通过JAK/STAT、Smad、p38^[36]等途径介导瘦素信号转导,抑制SREBP1c及核受体过氧化物酶增殖激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR γ)的基因表达^[37],活化并促进HSC增殖,抑制HSC的凋亡。HSC活化后,通过自分泌及旁分泌途径促进肝纤维化,一方面上调基质金属蛋白组织抑制因子1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP-1)的表达,减少基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的表达,从而促进I型前胶原的表达及分泌,引起肝脏内胶原的沉积,促进肝纤维化的过程^[38];另一方面大量表达瘦素mRNA和蛋白,通过自分泌促进自身活化,参与肝纤维化的发展。KC及窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)同样存在功能性瘦素受体,因此瘦素可活化KC和SEC,分泌TGF- β 1,后者进一步诱导HSC表达促纤维化。最近Wang等^[39]发现,在体外HSC不能被瘦素激活,但是用含有瘦素处理的KC培养基培养HSC时,HSC发生增殖,并且促纤维化因子TGF- β 1、结缔组织生长因子、TIMP-1、I型胶原的基因表达增加,这表明瘦素间接通过KC来调节HSC的激活和肝纤维化的发生。有研究^[40]发现,肝纤维化患者肝组织中,瘦素受体表达增加,TGF- β 1基因表达明显增加,二者呈正相关,瘦素可能通过上调TGF- β 1的含量促进肝纤维化的形成。另外瘦素可以激活辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH II)产生氧自由基,调整细胞趋化因子的表达及凋亡小体的吞噬,从而放大炎症效应,促进肝纤维化的形成^[41]。

瘦素在慢性丙型肝炎纤维化的作用研究中,仍有不少相反意见。Nkontchou等^[42]研究慢性丙型肝炎肝纤维化患者进展为肝细胞癌的预测因素。研究入选248名慢性丙型肝炎患者,探讨胰岛素抵抗、血清瘦素及脂联素对慢性丙肝患者发生肝细胞癌的预测价值。结果发现血清基线瘦素水平为 $16.8 \mu\text{g/L} \pm 19 \mu\text{g/L}$,经过平均72 mo的随访,有61名患者进展为HCC,58名死于肝硬化等肝脏相关疾病,17名患者进行了肝移植。经多因素分析,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与肝细胞癌成正相关,且为肝脏相关疾病死亡及移植的

■应用要点

寻找瘦素促肝脏炎症、脂肪变性、肝纤维化及在抗病毒治疗中的作用靶点,明确瘦素在慢性丙型肝炎中抗病毒治疗中的作用,将有助于进一步监测及评价慢性丙型肝炎的治疗效果。

■同行评价

本文准确反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色, 综述条理分明、层次分明, 内容详实, 并能体现本学科的研究前沿、先进性, 对后续的研究有一定的指导意义和理论意义, 对临床也有一定的借鉴作用。

较强的预测因素, 而血清瘦素水平与肝纤维化进展及肝细胞癌的发生无关。Giannini等^[43]对180例慢性丙型肝炎患者进行血清RNA、HCV基因型的测定, 同时行组织学检查, 研究发现肝脂肪变性的严重程度与瘦素水平及病毒复制水平无关, 纤维化严重程度与瘦素水平无关。Andersen等^[44]研究40名基因1型慢性丙型肝炎患者(包括21名肝硬化和19名轻度或无纤维化患者), 应用瞬时弹性成像判断患者的纤维化程度。检测患者血清TNF- α 、IL-8、瘦素、IL-1 β 、IL-6、肝细胞生长因子及神经生长因子等12种细胞因子, 结果发现肝硬化组患者血清瘦素与轻度或无纤维化组相比无统计学差异。

由于血清瘦素水平受非肝脏来源的影响较多, 故血清瘦素在肝纤维化研究中存在很大的障碍和局限性。最近研究发现肝组织在纤维化病程中有大量瘦素表达, 由此提示肝组织原位瘦素与肝纤维化关系可能更为直接。我国学者冯海娟等^[45]设计针对瘦素mRNA的siRNA, 并构建其表达载体, 用脂质体方法通过尾静脉注射转染入肝纤维化大鼠体内, 免疫组织化学方法检测瘦素与I、III型胶原在肝脏组织中的表达。研究针对大鼠瘦素基因的小干扰RNA对肝纤维化的治疗效果, 结果表明瘦素在肝纤维化过程中起重要作用, 瘦素特异性siRNA在动物体内能有效干扰瘦素mRNA表达, 阻断蛋白质的合成, 并使I、III型胶原蛋白合成减少, 从而使细胞外基质减少, 治疗肝纤维化。所以瘦素可以作为肝纤维化基因治疗的一个较好的靶位点, 其特异性siRNA可作为抗肝纤维化的重要对策, 从而为纤维化的治疗提供新的手段和方法。

5 瘦素与丙型肝炎基因型及抗病毒治疗

目前慢性丙型肝炎的主要治疗手段为干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗, 但因其不良反应较多, 临床应用受到很多限制。关于瘦素的基础水平与慢性丙型肝炎的抗病毒疗效之间的关系, 不少学者进行了观察, 但结果并不一致。Pavlidis等^[46]对54名基因1型及40名基因3型慢性丙型肝炎患者进行回顾性分析, 所有患者均给予聚乙二醇干扰素a-2b或a-2a, 同时根据体质量给予相应剂量的利巴韦林治疗, 基因1型患者治疗48 wk, 基因3型患者治疗24 wk。在治疗过程中进行HCV-RNA、血清瘦素及肝脏组织学检测。研究结果发现在基因1型慢性丙型肝炎合并脂肪变性的患者中, 治疗前血清瘦素水平越高, SVR率越低,

肝脏脂肪变性越严重, 而基因3型患者中血清瘦素水平与SVR率没有相关性。经相关性分析表明对于基因1型慢性丙型肝炎合并脂肪变性患者, 干扰素治疗前高水平血清瘦素是预测获得SVR的独立危险因素, 这一研究结果与Walsh等^[47]研究结果一致, 考虑瘦素可抑制肝脏细胞因子信号传导, 或者抑制干扰素的信号通路。

Zografos等^[48]观察了63例慢性乙肝患者和42例慢性丙肝患者应用IFN- α 抗病毒治疗前后的血清瘦素水平, 发现慢性丙肝及乙肝患者瘦素水平在应用干扰素前高于健康对照组和自身免疫性肝病患者。在慢性乙肝患者中, 干扰素治疗期间瘦素显著下降并持续到结束治疗后6 mo, 治疗结束后1.5年才升至治疗前水平。慢性丙肝患者瘦素的变化与慢性乙肝患者类似, 且治疗结束后6 mo时瘦素下降更为显著。2组治疗后生化或病毒学应答与瘦素水平均降低无关。干扰素应用与瘦素水平下降的时间间隔以及停用干扰素后瘦素恢复治疗前水平的时间差, 提示干扰素可能抑制瘦素的产生。对40例经IFN- α 和利巴韦林治疗24 wk的丙肝患者的变化研究^[49]显示, 40例患者中有23例出现持续病毒应答, 出现持续病毒应答的患者瘦素水平、胰岛素抵抗指数和BMI下降。他们的持续病毒应答与年龄、病毒载量、IR、瘦素水平相关, 与性别、ALT或AST无关, 瘦素水平和胰岛素抵抗指数能够独立的预测丙肝患者抗病毒治疗的持续病毒应答。Eguchi等^[27]对从1996-2000年收集的139例经IFN治疗的慢丙肝患者所作的回顾性研究, 其中33例患者获得SVR, 单因素分析显示与SVR相关的因素包括RNA病毒载量、基因型、瘦素和纤维化分期, RNA病毒载量是一个重要的危险因素, 但HCV-RNA<100 MU/L慢性丙型肝炎患者中, 高血清瘦素水平是干扰素抵抗的独立影响因素, 因此, 低病毒载量的丙肝患者抗病毒治疗时, 瘦素水平的增高往往预测患者获得SVR的可能性较小。但也有报道^[26], 慢性丙肝患者血清瘦素的基础水平和变化与抗病毒治疗的反应无关。认为血清瘦素水平与人体测量参数有关, 与病毒学或组织学无关, 血清瘦素水平不能预测抗病毒的疗效。

6 结论

血清中瘦素水平受多种因素的调节, 机体的体脂量、性别、年龄、BMI、进食、青春期发育是瘦素水平的生理性调控因素, 同时瘦素的分

泌又受胰岛素、糖皮质激素、性激素、甲状腺激素等的反馈调节。由于瘦素的表达及其受体分布的广泛性, 其局部作用和整体效应尚有许多不明之处。瘦素作为新的促肝纤维化因子, 在肝纤维化中的作用机制还尚未完全阐明, 尤其对其信号转导以及与体内其他细胞因子和激素的相互关系之间也尚未明确, 所以瘦素水平与肝脏炎症、脂肪变性及肝纤维化程度的关系尚需经过多水平、多层次及多手段的进一步研究。近年来很多学者^[50]已经开始针对肝脏组织学瘦素表达情况进行研究, 但仍以动物实验为主。所以瘦素的基础研究真正进入临床应用, 尚需进一步进行人类肝脏组织学研究。

肝病的发生发展是多种因素相互作用的结果, 加强瘦素在肝病中的深入研究, 可能是揭示肝病发生机制新的切入点, 寻找瘦素促肝脏炎症、脂肪变性、肝纤维化及在抗病毒治疗中作用靶点, 并针对该靶点提出阻止瘦素致病的治疗策略将具有重要的临床和理论价值。明确瘦素在慢性丙型肝炎中抗病毒治疗中的作用, 将有助于进一步监测及评价慢性丙型肝炎的治疗效果。

7 参考文献

- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S21-S29
- Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes Infect* 2002; 4: 1219-1225
- Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458
- Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 383-398, vi
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-S244
- Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 177-187
- Scheller EL, Song J, Dishowitz MI, Hankenson KD, Krebsbach PH. A potential role for the myeloid lineage in leptin-regulated bone metabolism. *Horm Metab Res* 2012; 44: 1-5
- Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, Schnedl WJ, Horejsi R, Möller R, Weghuber D, Reeves G, Postolache TT, Mangge H. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res* 2012; 159: 118-124
- Teta D. Adipokines as uremic toxins. *J Ren Nutr* 2012; 22: 81-85
- Duru S, Sönmez Z, Saygideğer Y, Sever O, Onal B, Ardiç S. [The relationship between stage and tumor type and serum leptin level and leptin expression on tumor tissue in lung cancer]. *Tuberk Toraks* 2011; 59: 427-428
- Chang MS, Byeon SJ, Yoon SO, Kim BH, Lee HS, Kang GH, Kim WH, Park KJ. Leptin, MUC2 and mTOR in appendiceal mucinous neoplasms. *Pathobiology* 2012; 79: 45-53
- González-Villasana V, Nieves-Alicea R, McMurtry V, Gutiérrez-Puente Y, Tari AM. Programmed cell death 4 inhibits leptin-induced breast cancer cell invasion. *Oncol Rep* 2012; 27: 861-866
- Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-969
- Wauhan J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci* 2012; 17: 2771-2793
- Cottrell EC, Mercer JG. Leptin receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 209: 3-21
- Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Trans-differentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 178-182
- Handy JA, Fu PP, Kumar P, Mells JE, Sharma S, Saxena NK, Anania FA. Adiponectin inhibits leptin signalling via multiple mechanisms to exert protective effects against hepatic fibrosis. *Biochem J* 2011; 440: 385-395
- Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, Vizzutti F, Anania FA, Milani S, Rombouts K, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 42: 1339-1348
- Baizhanova ZhZh, Ignatova TM, Nekrasova TP, Abdurakhmanov DT. [Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C genotype 1]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2011; (1): 3-7
- Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Kochlef A, Debbiche A, Elloumi H, Ghouma M, Kilani A, Romani M, Kharrat J, Ghorbel A. [Steatosis in chronic hepatitis C: prevalence and predictive factors]. *Tunis Med* 2011; 89: 830-836
- Cammà C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, Rebucci C, Cividini A, Pizzolanti G, Minola E, Mondelli MU, Colombo M, Pinzello G, Craxi A. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 64-71
- Hwang SJ, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 96-101
- Swellam M, Hamdy N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding leptin receptor. *IJIBMB Life* 2012; 64: 180-186
- Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlés JA, Cruz M, Nogales MC, Alcón JC, Robles A. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1135-1141
- Gwak GY, Kim TH, Yu SJ, Yoon JH, Yong JJ, Park SC, Lee HS. Lack of association between serum leptin levels and hepatic steatosis, fibrosis or response to antiviral therapy in Korean chronic hepatitis C patients. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 844-848
- Eguchi Y, Mizuta T, Yasutake T, Hisatomi A, Iwakiri R, Ozaki I, Fujimoto K. High serum leptin is an independent risk factor for non-response patients

- with low viremia to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 556-560
- 28 Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 289-294
 - 29 Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 23-28
 - 30 Matos CA, Perez RM, Pacheco MS, Figueiredo-Mendes CG, Lopes-Neto E, Oliveira EB, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML. Steatosis in chronic hepatitis C: relationship to the virus and host risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1236-1239
 - 31 Ashour E, Samy N, Sayed M, Imam A. The relationship between serum adiponectin and steatosis in patients with chronic hepatitis C genotype-4. *Clin Lab* 2010; 56: 103-110
 - 32 Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *J Immunol* 2005; 174: 6820-6828
 - 33 Marra F, Navari N, Vivoli E, Galastri S, Provenzano A. Modulation of liver fibrosis by adipokines. *Dig Dis* 2011; 29: 371-376
 - 34 Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35 Suppl 1: S10-S20
 - 35 Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, Gumus M, Erdogan M, Zeyrek F, Yayla A, Ovunc O. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 23
 - 36 Yan K, Deng X, Zhai X, Zhou M, Jia X, Luo L, Niu M, Zhu H, Qiang H, Zhou Y. p38 mitogen-activated protein kinase and liver X receptor- α mediate the leptin effect on sterol regulatory element binding protein-1c expression in hepatic stellate cells. *Mol Med* 2012; 18: 10-18
 - 37 Zhou Y, Jia X, Qin J, Lu C, Zhu H, Li X, Han X, Sun X. Leptin inhibits PPAR γ gene expression in hepatic stellate cells in the mouse model of liver damage. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 193-200
 - 38 Marra F. Leptin and liver tissue repair: do rodent models provide the answers? *J Hepatol* 2007; 46: 12-18
 - 39 Wang J, Leclercq I, Brymora JM, Xu N, Ramezani-Moghadam M, London RM, Brigstock D, George J. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 713-723
 - 40 黄艳, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化增殖、凋亡的调控. 中国药理学通报 2010; 26: 9-13
 - 41 Jiang JX, Mikami K, Shah VH, Torok NJ. Leptin induces phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells via a Rho guanosine triphosphatase-dependent mechanism. *Hepatology* 2008; 48: 1497-1505
 - 42 Nkontchou G, Bastard JP, Zioli M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Roulot D, Capeau J, Trinchet JC, Vicaute E, Beaugrand M. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 827-833
 - 43 Giannini E, Ceppa P, Botta F, Mastracci L, Romagnoli P, Comino I, Pasini A, Risso D, Lantieri PB, Icardi G, Barreca T, Testa R. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3211-3217
 - 44 Andersen ES, Ruhwald M, Moessner B, Christensen PB, Andersen O, Eugen-Olsen J, Weis N. Twelve potential fibrosis markers to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients infected with chronic hepatitis C genotype 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 761-766
 - 45 Feng HJ, Zhu J, Pan L, Lu JX, Xiao MB, Huang H, Ni RZ, Lu CH. [Effects of decreased leptin expression on liver fibrosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 342-345
 - 46 Pavlidis C, Panoutsopoulos GI, Tiniakos D, Koutsounas S, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Serum leptin and ghrelin in chronic hepatitis C patients with steatosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5097-5104
 - 47 Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, Lipka GM, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut* 2006; 55: 529-535
 - 48 Zografos TA, Rigopoulou EI, Liaskos C, Togousidis E, Zachou K, Gatselis N, Germenis A, Dalekos GN. Alterations of leptin during IFN- α therapy in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2006; 44: 848-855
 - 49 Zhu B, Zhang P, Wang XH, Sun LH, Jiang ZY. [A virological response study of serum leptin level and insulin resistance on the antiviral effect in patients with chronic hepatitis C]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 887-889
 - 50 许晶, 朱净, 陆静贤, 肖明兵, 黄华, 倪润洲, 陆翠华. 瘦素在肝纤维化组织中的表达及其与肝星状细胞活化的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2127-2130

编辑 张姗姗 电编 闫晋利