

• 脂肪肝和肝纤维化专题综述 •

脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用

王俊俊 陆伦根 蔡晓波

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种慢性进行性肝病, 其发病与肥胖、2 型糖尿病密切相关。脂肪组织能产生和分泌具有促炎和抗炎特性的细胞因子, 在 NAFLD 发病过程中起着至关重要的作用。脂联素和瘦素在 NAFLD 的病理生理学方面具有明确的作用, 其他脂肪因子如抵抗素、内脂素、趋化素、视黄醇结合蛋白 4、丝氨酸蛋白酶抑制剂、Apelin 等在 NAFLD 发病机制和进展中的作用需要进一步研究。此外, 用于治疗 NAFLD 的药物如噻唑烷二酮类、他汀类药物等对脂肪因子水平产生有利影响, 可能有助于改善肝功能。该文对脂肪因子与 NAFLD 之间的关系作一综述, 并讨论脂肪因子作为 NAFLD 潜在治疗靶点的意义。

【关键词】 脂肪因子; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.002

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 目前已经成为一个全球性公共卫生问题, 影响了 25%~30% 的人群。NAFLD 与代谢综合征 (MS) 具有共同的危险因素, 如向心性肥胖、2 型糖尿病、血脂异常和胰岛素抵抗 (IR)。在患有 MS 和 2 型糖尿病的肥胖人群中, NAFLD 的患病率为 50%~90%。NAFLD 包括良性脂肪变性、脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌 (HCC) 等^[1]。非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 可导致进行性肝纤维化、肝硬化以及 HCC。因此, NASH 已成为隐源性肝硬化的主要原因。

NAFLD 的发病机制涉及多种因素, 如 IR、脂毒性、炎性介质失衡、氧化应激、内毒素血症和肠道微生物群异常等。IR 是 NAFLD 发病的关键因素, 而 NAFLD 又被认为是 IR 或 MS 的肝脏表现。肝脏与脂肪组织密切相关, 脂肪组织通过产生多种蛋白质 (统称脂肪因子) 作为内分泌器官发挥自分泌、旁分泌和内分泌功能。脂肪因子可调节肝脏脂肪积累、IR、炎性反应和纤维化, 对 NAFLD 具有明显的作用^[1]。越来越多的证据表明, IR 和脂肪因子在诱导肝脏发生单纯性脂肪变 (SS) 和 NASH 中发挥重要作用, 并促进 NASH 向肝硬化及 HCC 进展。本文对脂肪因子在 NAFLD 疾病进展中的作用作一综述。

1 瘦素

瘦素是第 1 个被描述的脂肪因子, 在肝脏中通过 B 型瘦素受体发挥作用。在正常情况下, 瘦素抑制肝脏葡萄糖和脂肪生成, 从而增高胰岛素敏感度, 抵抗脂肪变性。随着 NAFLD 的进展, 持续升高的瘦素水平引起瘦素抵抗, 削弱了瘦素的抗脂化作用, 从而促进肝脏脂肪变性、炎性反应, 进一步激活肝星状细胞 (HSC) 中瘦素及其受体的表达, 促进 HSC 增殖并减少其凋亡, 从而促进肝脏炎性反应及纤维化的发生及发展^[2]。

一项纳入包括 2 612 例研究对象 (775 例对照和 1 837 例 NAFLD 患者, 其中 SS 患者 618 例) 的荟萃分析显示, SS 或 NASH 组的瘦素水平高于对照组, 而 NASH 组高于 SS 组, 且瘦素水平升高与 NAFLD 进展相关^[3]。一项行配对肝活组织检查并随访 3 年的前瞻性研究显示, 与病情进展的 NAFLD 患者相比, 病情稳定或好转的患者的循环瘦素水平下降^[4]。另一项为期 7 年的前瞻性研究显示, 基线无 NAFLD, 在 7 年时发生 NAFLD 的个体与未发生 NAFLD 的人群相比, 基线瘦素水平、体质指数 (BMI) 和腰围均较高^[5]。由此瘦素被证实参与了 NAFLD 的进展。

研究表明血清瘦素水平随 BMI 的下降而降低^[6]。抗糖尿病药 (二甲双胍、吡格列酮), 他汀类降脂药, 抗肥胖药 (奥利司他、西布曲明), 抗氧化剂 (半胱胺) 及多不饱和脂肪酸等是否影响 NAFLD 患

者的瘦素水平尚未明确^[2]。来自营养不良的 NAFLD 患者的研究数据表明,重组瘦素治疗减轻了脂肪肝变性,但对肝纤维化没有影响^[7]。重组瘦素对于肝脏炎性反应及纤维化的作用仍需要更多的研究探索。

2 脂联素

脂联素主要由白色脂肪组织分泌,主要通过脂联素受体 1、脂联素受体 2 调节脂肪酸氧化并发挥胰岛素增敏作用。脂联素水平与白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白呈负相关,而与抗炎细胞因子 IL-10 呈正相关,脂联素可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达,减轻肝脏炎性反应^[8]。脂联素通过减少转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子和胶原蛋白的表达促进基质降解,并抑制 HSC 活化和增殖,以实现其抗纤维化作用^[9]。

一项纳入 27 个横断面研究的荟萃分析显示,从 SS 进展至 NASH 的过程中,循环脂联素水平进一步降低;然而当 NASH 进展为肝硬化时,脂联素水平升高^[10]。另有多项研究表明脂联素水平在 NASH 晚期、各种原因的肝硬化及 HCC 中均较高,且高脂联素水平似乎与 HCC 持续进展有关。最近一项随访 3 年的前瞻性研究显示,基线无 NAFLD,3 年后发展为 NAFLD 的个体与未发展为 NAFLD 的人群相比,脂联素水平较低^[11]。这一结果也被另一项随访 7 年的前瞻性研究所证实^[5]。脂联素具有抗炎、抗脂肪变、抗纤维化作用,在 NAFLD 的进展中具有保护作用,并且是 NAFLD 有力的预测因子。

基于 NAFLD 患者的研究表明,改变生活方式、药物干预或成功减肥后,循环脂联素水平增加^[12]。多种治疗 2 型糖尿病和心血管疾病的药物可提高循环脂联素水平,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)激动剂(噻唑烷二酮类)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB 类)、胰高血糖素样肽(GLP-1)、DPP4 抑制剂、他汀类药物等。未来应用于 NAFLD 的重组脂联素及针对调节脂联素受体的药物可能会成为 NAFLD 患者脂联素靶向治疗的研究热点。

3 抵抗素

抵抗素是 2001 年被发现的由脂肪组织分泌的多肽类激素,与肥胖及 2 型糖尿病有关。肝脏是抵抗素的主要靶器官,抵抗素可以通过影响肝脏脂肪代谢及增加肝脏脂肪含量,诱导肝细胞脂肪变性及 IR。抵抗素通过核因子- κ B 促进外周血单核细胞、巨噬细胞,以及 HSC 中的促炎细胞因子(如 TNF- α 、

IL-6)和单核细胞趋化蛋白的表达增加,还可激活 HSC 并增强库普弗细胞产生 TGF- β 和 I 型胶原蛋白以促进纤维化^[9]。

关于 NAFLD 与循环抵抗素的关系的研究尚无一致结论。Senates 等^[13]报道 NASH 患者循环抵抗素水平较 SS 患者明显升高,而另一项研究表明 NASH 与 SS 患者的循环抵抗素水平差异无统计学意义^[14]。Fitzpatrick 等^[15]的研究显示,NASH 患者循环抵抗素水平低于 SS 患者。一项为期 7 年的前瞻性研究显示,无论是在基线还是随访结束时,抵抗素水平与 NAFLD 的发展无关^[16]。但另一项对肝活组织检查证实为 NASH 患者的研究显示,抵抗素在 NASH 患者中过表达,并且与肝脏的炎性反应及纤维化程度相关,提示肝源性抵抗素可能参与了 NASH 的发病机制^[17]。

4 内脂素

内脂素是 2005 年由内脏脂肪组织分离出的脂肪因子,具有胰岛素模拟及增敏作用,可降低血糖,且其在肥胖患者中表达增加。内脂素可诱导促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的分泌,发挥促炎作用,在肝纤维化方面的作用尚未明确。

目前关于 NAFLD 与内脂素关系的研究存在相互矛盾的报道。Qiu 等^[18]研究表明,与非 NAFLD 者相比,NAFLD 患者内脂素水平降低。Kukla 等^[19]研究表明,严重肥胖的 NAFLD 患者的肝脏内脂素表达增加,且与纤维化程度呈正相关,而在 NASH 患者与 SS 患者之间无显著性差异。Younossi 等^[14]报道与 SS 患者或对照组患者相比,NASH 患者的循环内脂素水平显著降低,而 Genc 等^[20]报道内脂素水平在 NAFLD 组与对照组之间无显著差异。内脂素与肿瘤组织学和转移密切相关,最近有研究显示 HCC 患者循环内脂素及 miR-21 水平明显高于健康受试者,且内脂素通过上调 miR-21 水平诱导 HCC 细胞迁移,为 HCC 的诊断提供新的依据^[21]。

5 趋化素

趋化素是主要由肝脏和白色脂肪组织产生的脂肪因子,其水平在肥胖和 IR 状态下通常较高,在体质量降低后减少。肝脏中的趋化素主要由肝细胞产生,也可由 HSC 产生,并且其与促炎因子相关,可诱导 NASH 发生。NASH 患者的肝脏趋化素信使 RNA(mRNA)表达明显升高,且与肝纤维化密切相关^[22]。

目前对于趋化素与 NAFLD 的关系的研究报道并不一致。有研究指出 NAFLD 患者血液中的趋化素水平高于对照组,但也有研究报道两者之间无明显差异^[23-24]。有研究报道 NASH 中外周血趋化素水平相较于 SS 患者高,但也有报道指出两者的外周血趋化素水平相似^[23-24]。Pohl 等^[25]研究显示肝脏趋化素 mRNA 水平与脂肪变性无关,与炎症反应、纤维化、NASH 评分呈负相关,而 Döcke 等^[26]研究表明肝趋化素表达与肝脂肪变性、小叶炎症反应和纤维化呈正相关。上述研究均表明循环趋化素水平与肝脏趋化素及趋化素 mRNA 之间无关。提示脂肪组织是趋化素的主要来源,使用循环趋化素评估 NAFLD 疾病进展的准确性较低。

6 视黄醇结合蛋白 4

视黄醇结合蛋白 4(RBP 4)是 2005 年发现的新型脂肪因子,其在发生与肥胖相关的 IR 时上调。RBP4 通过增加肝细胞中糖异生酶磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶的表达,升高基础葡萄糖水平。有研究表明,RBP4 过表达降低了肝线粒体的含量并削弱线粒体脂质氧化,导致肝线粒体功能障碍,尤其是脂肪酸的氧化能力,从而促进肝细胞脂肪变性^[27]。目前 RBP4 在肝纤维化方面的作用尚未明确。

关于 RBP4 与 NAFLD 关系的研究目前尚无一致结论。NAFLD 患者中血清 RBP4 水平与非 NAFLD 对照组相比,有研究显示显著升高,但也有研究显示明显降低,还有研究显示两者之间无明显差异^[28-30]。对于 RBP4 在 NASH 与 SS 之间的差异,有研究显示 NASH 患者 RBP4 水平较低,但差异无统计学意义^[31];也有研究显示 RBP4 在 SS 与 NASH 之间无明显差异^[32]。肝脏 RBP4 表达与肝脏脂肪变性程度、NASH 活动度、纤维化程度的关系目前也尚无定论^[29, 31]。总之,目前关于 RBP4 与 NAFLD 关系的研究尚存在争议,未来需要更多研究尽可能排除混杂因素,明确 RBP4 与 NAFLD 疾病之间的相关性。

7 丝氨酸蛋白酶抑制剂

丝氨酸蛋白酶抑制剂 Vaspin 是 2005 年从内脏组织分离出来的一种新型脂肪因子,与肥胖、2 型糖尿病和心血管病等疾病有关。研究表明在肥胖及 2 型糖尿病中 Vaspin 水平升高^[33]。一项通过肝活组织检查证实 NAFLD 的研究表明,NASH 患者 Vaspin mRNA 表达明显高于 SS 患者,且肝 Vaspin mRNA 在重度病理性肥胖的 NAFLD 患者中明显

升高,提示 Vaspin 促进了 NAFLD 的进展^[34]。另一项研究表明,NAFLD 患者的循环 Vaspin 水平高于对照组,并且 Vaspin 水平升高与肝纤维化程度呈正相关^[35]。也有研究显示 NAFLD 患者与对照组相比有相似的 Vaspin 水平,但 Vaspin 与肝细胞气球样变性呈正相关^[23]。总之,目前的研究报道结果均倾向于 Vaspin 在 NAFLD 疾病进展中可能发挥了促脂肪变、促纤维化作用。

8 Apelin/APJ

Apelin 是 G 蛋白偶联 APJ 受体的内源性配体,是一种新发现的脂肪因子。Apelin 在许多器官、系统中具有多种作用,包括调节血压和血管张力、心脏收缩力、糖脂代谢、血管生成、凋亡和炎症反应。Apelin 水平在肥胖和 2 型糖尿病中显著升高,并且与瘦素水平、C-反应蛋白、BMI、IR 指数呈正相关。研究表明 TNF- α 可以促进脂肪组织 Apelin 表达及增加循环 Apelin 水平^[36]。在肝硬化大鼠中,HSC 高表达 Apelin,而肝实质过表达 Apelin 受体;用 Apelin 受体拮抗剂治疗肝硬化大鼠,能改善肝纤维化程度、腹水及肾功能^[37]。关于 NAFLD 与 Apelin 的研究证实,NAFLD 患者血清 Apelin 水平高于对照组^[35, 38-39]。其中一项研究表明 SS 与 NASH 组之间 Apelin 水平相似^[39]。因此 Apelin 可能与 NAFLD 疾病进展相关,但需要更多研究证实,还需排除 2 型糖尿病、肥胖等混杂因素的影响。

总之,近 20 年随着肥胖及 2 型糖尿病发病率的升高,NAFLD 已成为全球性公共卫生问题。尽管关于脂肪因子与 NAFLD 关系的研究已有很多报道,但是除了脂联素及瘦素在 NAFLD 中的作用比较明确外,其他脂肪因子对 NAFLD 的影响尚未明确。未来需要更多研究来阐明脂肪因子与 NAFLD 疾病进展的关系。

参 考 文 献

- 1 Adolph TE, Grander C, Grabherr F, et al. Adipokines and Non-Alcoholic fatty liver disease: multiple interactions[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8). pii:E1649.
- 2 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review [J]. Metabolism, 2015, 64(1): 60-78.
- 3 Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetologia, 2016, 59(1): 30-43.
- 4 Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of

- non-alcoholic fatty liver disease; a prospective study with paired liver biopsies at 3 years[J]. *Gut*, 2010, 59(7): 969-974.
- 5 Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5): 1145-1151.
 - 6 Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(10): 3408-3413.
 - 7 Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, et al. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 131-137.
 - 8 Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(1): 15-23.
 - 9 Saxena NK, Anania FA. Adipocytokines and hepatic fibrosis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(3): 153-161.
 - 10 Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Metabolism*, 2011, 60 (3): 313-326.
 - 11 Zhang H, Niu Y, Gu H, et al. Low serum adiponectin is a predictor of progressing to nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(3): e22709.
 - 12 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(5): 365-383.
 - 13 Senateş E, Colak Y, Yeşil A, et al. Circulating resistin is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease and is associated with steatosis, portal inflammation, insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis scores[J]. *Minerva Med*, 2012, 103(5): 369-376.
 - 14 Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Obes Surg*, 2008, 18(11): 1430-1437.
 - 15 Fitzpatrick E, Dew TK, Quaglia A, et al. Analysis of adipokine concentrations in paediatric non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Pediatr Obes*, 2012, 7(6): 471-479.
 - 16 Musso G, Bo S, Cassader M, et al. Impact of sterol regulatory element-binding factor-1c polymorphism on incidence of nonalcoholic fatty liver disease and on the severity of liver disease and of glucose and lipid dysmetabolism[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(4): 895-906.
 - 17 Shen C, Zhao CY, Wang W, et al. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 39.
 - 18 Qiu Y, Wang SF, Yu C, et al. Association of circulating adipon, visfatin, and adiponectin with nonalcoholic fatty liver disease in adults: a Case-Control study[J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74(1): 44-52.
 - 19 Kukla M, Ciupińska-Kajor M, Kajor M, et al. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery[J]. *Pol J Pathol*, 2010, 61(3): 147-153.
 - 20 Genç H, Doğru T, Kara M, et al. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(4): 548-555.
 - 21 Liang N, Chen Y, Yang L, et al. Visfatin increases miR-21 to promote migration in HCC[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(6): 48-52.
 - 22 Krautbauer S, Wanninger J, Eisinger K, et al. Chemerin is highly expressed in hepatocytes and is induced in non-alcoholic steatohepatitis liver [J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 95 (2): 199-205.
 - 23 Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, et al. Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(2): 235-242.
 - 24 Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 207-217.
 - 25 Pohl R, Haberl EM, Rein-Fischboeck L, et al. Hepatic chemerin mRNA expression is reduced in human nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(1): 7-18.
 - 26 Döcke S, Lock JF, Birkenfeld AL, et al. Elevated hepatic chemerin mRNA expression in human non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5): 547-557.
 - 27 Liu Y, Mu D, Chen H, et al. Retinol-Binding protein 4 induces hepatic mitochondrial dysfunction and promotes hepatic steatosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4338-4348.
 - 28 Chen XE, Shen TR, Li Q, et al. Retinol binding protein-4 levels and non-alcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45100.
 - 29 Schina M, Koskinas J, Tiniakos D, et al. Circulating and liver tissue levels of retinol-binding protein-4 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(10): 972-978.
 - 30 Cengiz C, Ardicoglu Y, Bulut S, et al. Serum retinol-binding protein 4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: does it have a significant impact on pathogenesis? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(7): 813-819.
 - 31 Alkhoury N, Lopez R, Berk M, et al. Serum retinol-binding protein 4 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(10): 985-989.
 - 32 Kashyap SR, Diab DL, Baker AR, et al. Triglyceride levels and not adipokine concentrations are closely related to severity of nonalcoholic fatty liver disease in an obesity surgery cohort[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(9): 1696-1701.
 - 33 Yang W, Li Y, Tian T, et al. Serum vaspin concentration in elderly type 2 diabetes mellitus patients with differing body mass index: a Cross-Sectional study [J]. *Biomed Res Int*, 2017: 4875026.

- 17 孙爽, 彭普基, 李娅, 等. 胃黄色瘤与胃黏膜萎缩、肠化、癌变的关系[J]. 河南医学研究, 2018, 27(4): 614-615.
- 18 Coates AG, Nostrant TT, Wilson JA, et al. Gastric xanthomatosis and cholestasis. A causal relationship[J]. Dig Dis Sci, 1986, 31(9): 925-928.
- 19 Bassullu N, Turkmen I, Uraz S, et al. Xanthomatous hyperplastic polyps of the stomach; clinicopathologic study of 5 patients with polypoid gastric lesions showing combined features of gastric xanthelasma and hyperplastic polyp[J]. Ann Diagn Pathol, 2013, 17(1): 72-74.
- 20 Köksal AŞ, Suna N, Kalkan İH, et al. Is gastric xanthelasma an alarming endoscopic marker for advanced atrophic gastritis and intestinal metaplasia?[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(10): 2949-2955.
- 21 Wetzler G, Felix AA, Lipton JF. Gastric xanthelasma[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 51(1): 1.

(收稿日期:2018-12-05)

(本文编辑:王雨婷)

(上接第 152 页)

- 34 Waluga M, Kukla M, Ćnorniak M, et al. Vaspin mRNA levels in the liver of morbidly obese women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Pol J Pathol, 2017, 68(2): 128-137.
- 35 Aktas B, Yilmaz Y, Eren F, et al. Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2011, 60(4): 544-549.
- 36 Daviaud D, Boucher J, Gesta S, et al. TNF α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue [J]. FASEB J, 2006, 20(9): 1528-1530.
- 37 Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernández-Varo G, et al. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease [J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1193-1201.
- 38 Montazerifar F, Bakhshipour AR, Karajibani M, et al. Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Res Med Sci, 2017, 22: 70.
- 39 Ercin CN, Dogru T, Tapan S, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2010, 59(7): 977-981.

(收稿日期:2019-05-14)

(本文编辑:王雨婷)