

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.06.008
文章编号: 1005-8982 (2021) 06-0037-07

临床研究·论著

脂肪因子 Vaspin 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其临床意义*

陈香梅, 张亮, 齐立明, 孙磊, 王鹏

(首都医科大学附属北京地坛医院 病理科, 北京 100015)

摘要: **目的** 初步探索 Vaspin 在非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 肝脏组织中的表达及其临床意义。**方法** 回顾分析 2016 年 10 月—2019 年 10 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的 78 例 NAFLD 超声引导下肝脏组织细针穿刺患者临床病理资料。采用 HE 染色和网织 Gomori 银染色观察肝脏组织的炎症程度和纤维化程度; 免疫组织化学染色法检测 Vaspin 和转化生长因子- β (TGF- β) 的表达; 分析肝脏组织 Vaspin、TGF- β 的表达与肝脏组织炎症程度、纤维化程度、血清总胆固醇 (TCHO)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、 γ -谷氨酰基转移酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (ALP)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 的相关性; 采用 Logistic 回归模型分析 NAFLD 的影响因素。**结果** Vaspin 表达分级与 TG 呈负相关 ($r_s = -0.279$, $P < 0.05$), 与 LDL-C、FPG 呈正相关 ($r_s = 0.352$ 和 0.312 , 均 $P < 0.05$)。TGF- β 表达分级与 ALP 呈负相关 ($r_s = -0.225$, $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, Vaspin 表达分级 [$\hat{OR} = 2.987$ (95% CI: 1.065, 8.379)]、ALT [$\hat{OR} = 1.062$ (95% CI: 1.014, 1.112)]、TBIL [$\hat{OR} = 1.502$ (95% CI: 1.147, 1.967)]、FPG [$\hat{OR} = 13.111$ (95% CI: 1.430, 120.195)] 是发生 NAFLD 的独立危险因素。**结论** 肝脏组织 Vaspin 高表达提示 NAFLD 患者病情较重。

关键词: 脂肪肝; 脂肪因子类; Vaspin; TGF- β

中图分类号: R575.5

文献标识码: A

The expression and clinical significance of adipokine Vaspin in nonalcoholic fatty liver disease*

Xiang-mei Chen, Liang Zhang, Li-ming Qi, Lei Sun, Peng Wang

(Department of Pathology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (Vaspin) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** The clinical and pathological data of 78 patients with NAFLD undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration in liver tissues from October 2016 to October 2019 in our hospital were retrospectively analyzed. Hematoxylin and eosin staining and Gomori methenamine silver staining were used to observe the degree of inflammation and fibrosis of liver tissues. The immunohistochemical staining was used to detect the expression of Vaspin and transforming growth factor- β (TGF- β). The correlations of the expression of Vaspin and TGF- β with the degree of inflammation, fibrosis, serum total cholesterol (TCHO), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), fasting

收稿日期: 2020-10-20

* 基金项目: 首都医科大学附属北京地坛医院青年人才发展基金“萌芽”支持计划项目 (No: DTMY201811)

[通信作者] 王鹏, Tel: 010-84322530

plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were analyzed. Logistic regression model was applied to analyze the influencing factors for NAFLD. **Results** The Vaspin expression negatively correlated with TG ($r_s = -0.279, P < 0.05$), but positively correlated with LDL-C and FPG ($r_s = 0.352$ and 0.312 , both $P < 0.05$); TGF- β expression negatively correlated with ALP ($r_s = -0.225, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that Vaspin expression [$\hat{OR} = 2.987$ (95% CI: 1.065, 8.379)], ALT [$\hat{OR} = 1.062$ (95% CI: 1.014, 1.112)], TBIL [$\hat{OR} = 1.502$ (95% CI: 1.147, 1.967)], and FPG [$\hat{OR} = 13.111$ (95% CI: 1.430, 120.195)] were risk factors for NAFLD.

Conclusion The high expression of Vaspin in liver tissue indicates the severe condition of NAFLD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; Vaspin; TGF- β

我国肝脏疾病中非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患病率仅次于病毒性肝炎, 已成为第一大慢性疾病及肝功异常的首要原因, 且患病年龄逐渐年轻化, 严重威胁人们的身体健康^[1]。在 NAFLD 发生机制中, 脂肪组织特别是内脏脂肪组织有着重要作用^[2]。NAFLD 患者血清内脏脂肪组织来源的 Vaspin 水平明显升高, 是机体针对胰岛素抵抗的一种代偿机制, 也可以抑制促炎脂肪因子抗胰岛素蛋白、瘦素和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达^[3-4]。目前, Vaspin 是缓解肥胖、降低胰岛素抵抗的新靶点, 其研究多集中在肥胖人群、2 型糖尿病人群血清学和高脂饮食诱导的动物模型^[5-7]。鉴于脂肪因子主要通过胰岛素抵抗、肝脂肪变性、肝炎症及肝纤维化 4 个方面来参与 NAFLD 的病程进展^[8], 本研究初步探索 Vaspin 在 NAFLD 不同病理分级肝脏中的表达及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2016 年 10 月—2019 年 10 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的 78 例 NAFLD 患者临床病理资料。其中, 男性 41 例, 年龄 (38 ± 13) 岁; 女性 37 例, 年龄 (48 ± 12) 岁。患者均进行超声引导下肝脏组织细针穿刺手术, 并对肝脏标本进行病理分析。其中, 脂肪肝患者 52 例 (脂肪肝组), 非脂肪肝患者 26 例 (非脂肪肝组)。

1.2 主要仪器及试剂

多功能自动染色机 ST5050 (德国 Leica 公司)。Gomori 网状纤维染色试剂盒 (上海国药集团化学试剂有限公司), 免疫组织化学试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司), 山羊血清-抗 Vaspin (英国 Abcam 公司, ab238745), 转化生长因子- β (transforming growth

factor- β , TGF- β) (英国 Abcam 公司, ab66043), 二抗 (北京中杉金桥生物技术有限公司, PV-6000D)。

1.3 方法

1.3.1 HE 染色 将 NAFLD 患者的肝脏组织蜡块连续切片 6 张, 每张切片厚 $4 \mu\text{m}$ 。取其中一张切片采用多功能自动染色机进行 HE 染色。操作步骤: 烤片约 30 min, 二甲苯脱蜡, 100% 乙醇、100% 乙醇、95% 乙醇、95% 乙醇、85% 乙醇、75% 乙醇各 5 min, 水洗, 苏木精 5 min, 水洗, 1% 盐酸酒精分化数秒, 水洗, 1% 氨水返蓝, 水洗, 伊红 3 min, 梯度酒精 (低浓度至高浓度) 脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。

1.3.2 网织 Gomori 银染色 常规脱蜡至水, 0.5% 高锰酸钾水溶液氧化 5 min, 水洗, 1% 草酸漂白至无色 (1~2 min), 水洗, 2% 铁明矾溶液媒染 5 min, 蒸馏水冲洗, 浸银氨液 40~60 s, 蒸馏水冲洗, 10% 甲醛还原 10 s, 蒸馏水冲洗, 5% 硫代硫酸钠溶液固定 2 min, 水洗, 脱水、透明、封片。网状纤维呈黑色, 胶原纤维呈棕色。

1.3.3 免疫组织化学染色 常规脱蜡至水, 3% H_2O_2 室温孵育 10 min, pH 6.0 柠檬酸盐抗原修复缓冲液热高压修复抗原 2 min, 山羊血清封闭室温孵育 10 min, 一抗 Vaspin (1:400 稀释) 和 TGF- β (1:200 稀释) 4°C 孵育过夜, 二抗 30 min, DAB 显色, 苏木精复染, 脱水、透明、封片。

1.3.4 结果判读 ①肝脏炎症程度: 依据炎症程度分为 3 级 (G0~3): G0 为无炎症; G1 为腺泡 3 带呈少数气球样肝细胞, 腺泡内散在个别点灶状坏死; G2 为腺泡 3 带明显气球样肝细胞, 腺泡内点灶状坏死增多, 汇管区轻、中度炎症; G3 为腺泡 3 带广泛的明显气球样肝细胞, 腺泡内点灶状坏死明显, 汇管区轻、中度炎症伴/或汇管区周围炎症。②肝脏纤维化程度: 依据纤维化范围和形态分为 4 级 (S0~4): S0

为无纤维化; S1为腺泡3带局灶性或广泛的窦周/细胞周纤维化; S2为纤维化扩展到汇管区, 局灶性或广泛的汇管区星芒状纤维化; S3为纤维化扩展到汇管区周围, 局灶性或广泛的桥接纤维化; S4为肝硬化。③免疫组织化学结果判读: 随机采集10个高倍视野, 染色显示胞浆棕黄色颗粒即为抗原阳性物, 无着色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 无阳性细胞为0分; 阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为1分, $>10\% \sim 50\%$ 为2分, $>50\% \sim 75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分; 两项计分相乘, 结果0分为阴性(-), 1~4分为弱阳性(+), 5~8分为阳性(++), 9~12分为强阳性(+++)。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数[M(P_{25} , P_{75})]表示, 比较用方差分析或秩和检验, 两两比较用LSD- t 检验或 χ^2 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 等级资料以等级表示, 比较用秩和检验; 相关性分析用Spearman法, 影响因素的分析用多因素逐步Logistic回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

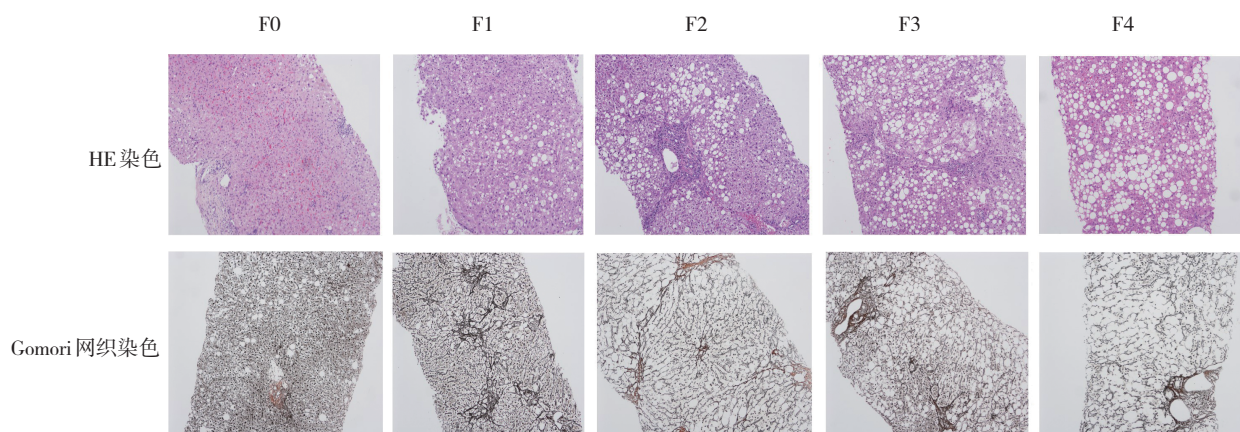


图1 各组肝脏组织病理切片 (HE染色 $\times 100$)

2.2 各组患者肝脏组织Vaspin和TGF- β 的表达

Vaspin在正常肝脏组织肝细胞浆中会有少量表达, 随着NAFLD肝脏脂肪变性的增加(F1~3), 其表达也会升高; F4患者的脂滴在肝组织中越来越多, 占肝细胞胞浆的体积越来越大, Vaspin表达似有降低。TGF- β 主要表达在肝细胞胆管面的胞膜上, 随着肝脏脂肪变性的增加, 其表达降低。见表2和图2。

2 结果

2.1 各组患者的临床病理特征

依据肝细胞脂肪变性占据小叶面积的范围分为5级: F0 $\leq 5\%$, F1 $>5\% \sim 30\%$, F2 $>30\% \sim 50\%$, F3 $>50\% \sim 75\%$, F4 $>75\%$ 。肝脏HE染色和Gomori银染色见图1。

各级NAFLD患者性别比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。各级NAFLD患者年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、血清总胆固醇(TCHO)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、空腹血浆葡萄糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)比较, 经方差分析, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

各级NAFLD患者炎症程度和纤维化程度比较, 经秩和检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。各级NAFLD患者Vaspin和TGF- β 表达水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), NAFLD分级越高, Vaspin和TGF- β 表达水平越低。见表2。

2.3 肝脏组织Vaspin和TGF- β 表达分级与其他各项指标的相关性

Vaspin表达分级与炎症程度、纤维化程度、TCHO、HDL-C、ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、HbA1c无相关性($P > 0.05$)。Vaspin表达分级与TG呈负相关($P < 0.05$), 与LDL-C、FPG呈正相关($P < 0.05$)。Vaspin阳性表达水平越高, TG越低, LDL-C和FPG越高。见表3。

表 1 各组患者临床病理特征比较

分级	<i>n</i>	男/女 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高/ (m, $\bar{x} \pm s$)	体重/ (kg, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	TCHO/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
F0	26	12/14	41 ± 11	1.67 ± 0.08	65.2 ± 9.6	23.34 ± 1.94	4.15 ± 0.64	2.19 ± 0.59	1.08 ± 0.31	1.72 ± 0.41
F1	18	7/11	50 ± 15	1.63 ± 0.08	66.9 ± 9.4	25.08 ± 1.76	4.45 ± 0.89	1.87 ± 0.58	1.05 ± 0.27	2.75 ± 0.61
F2	8	4/4	48 ± 9	1.62 ± 0.08	66.1 ± 7.7	24.93 ± 0.89	5.08 ± 0.99	2.30 ± 1.33	1.08 ± 0.24	2.95 ± 0.83
F3	13	9/4	40 ± 14	1.71 ± 0.09	79.7 ± 12.5	27.04 ± 2.07	4.61 ± 1.32	2.37 ± 1.55	1.14 ± 0.27	2.51 ± 0.67
F4	13	9/4	37 ± 12	1.72 ± 0.08	80.5 ± 18.0	26.85 ± 3.57	4.15 ± 0.76	2.10 ± 0.95	1.09 ± 0.36	2.31 ± 0.72
<i>F</i> / χ^2 值		4.696	1.422	1.857	0.154	2.236	1.771	1.036	0.067	3.001
<i>P</i> 值		0.320	0.251	0.167	0.858	0.118	0.181	0.362	0.935	0.064

分级	ALT/ (u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/ (u/L, $\bar{x} \pm s$)	ALP/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	GGT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	TBIL/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	DBIL/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)
F0	40.17 ± 21.42	46.27 ± 23.44	77.11 ± 21.96	67.89 ± 21.23	11.02 ± 4.97	4.39 ± 2.35	4.93 ± 0.54	5.05 ± 0.83
F1	62.19 ± 65.00	57.61 ± 33.67	76.79 ± 25.70	63.24 ± 91.16	16.98 ± 11.16	7.19 ± 8.11	6.40 ± 1.29	6.08 ± 1.25
F2	51.66 ± 38.53	42.53 ± 23.39	85.08 ± 18.31	95.83 ± 57.54	13.36 ± 4.58	4.35 ± 1.79	6.62 ± 1.40	6.39 ± 1.34
F3	68.03 ± 64.01	57.32 ± 29.22	81.54 ± 29.44	65.59 ± 66.56	14.35 ± 6.34	5.68 ± 3.33	5.91 ± 1.43	5.92 ± 1.33
F4	67.08 ± 74.74	60.57 ± 53.57	76.48 ± 16.93	66.32 ± 38.56	15.27 ± 10.77	6.71 ± 4.48	6.30 ± 1.82	6.12 ± 1.47
<i>F</i> / χ^2 值	2.890	2.145	1.897	3.390	2.980	2.098	3.090	1.897
<i>P</i> 值	0.121	0.254	0.665	0.051	0.099	0.107	0.052	0.101

表 2 各组患者肝脏组织炎症、纤维化程度及 Vaspin、TGF-β 表达水平比较 例

分级	<i>n</i>	炎症程度				纤维化程度					Vaspin			TGF-β		
		G0	G1	G2	G3	S0	S1	S2	S3	S4	-	+	++	-	+	++
F0	26	10	10	4	2	10	13	2	1	0	0	26	0	2	6	18
F1	18	4	5	6	3	4	4	6	2	2	0	9	9	0	7	11
F2	8	1	3	2	2	1	3	3	0	1	0	3	5	0	7	1
F3	13	1	2	8	2	1	4	5	3	0	0	10	3	0	11	2
F4	13	1	6	5	1	1	8	2	2	0	0	12	1	0	11	2
<i>Z</i> 值			-1.398					-1.097				-5.897			-3.786	
<i>P</i> 值			0.281					0.432				0.000			0.027	

TGF-β 表达分级与炎症程度、纤维化程度、TG、TCHO、HDL-C、LDL-C、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、FPG、HbA1c 无相关性 ($P>0.05$)。TGF-β 表达分级与 ALP 呈负相关 ($P<0.05$)，TGF-β 表达水平越高，ALP 越低。见表 3。

2.4 NAFLD 的危险因素分析

脂肪肝组与非脂肪肝组患者的 Vaspin 和 TGF-β 表达分级，以及 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、FPG、HbA1c 比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，脂肪肝组高于非脂肪肝组。两组 TCHO、TG

比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

以是否患脂肪肝为因变量，将单因素分析中差异有统计学意义的指标 (Vaspin 表达分级、TGF-β 表达分级、ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、FPG、HbA1c) 为自变量，进行多因素逐步 Logistic 回归， $\alpha_{\text{入}}=0.05$ ， $\alpha_{\text{出}}=0.10$ 。结果显示，Vaspin 表达分级 [$\hat{OR}=2.987$ (95% CI: 1.065, 8.379)]、ALT [$\hat{OR}=1.062$ (95% CI: 1.014, 1.112)]、TBIL [$\hat{OR}=1.502$ (95% CI: 1.147, 1.967)]、FPG [$\hat{OR}=13.111$ (95% CI: 1.430, 120.195)] 是发生 NAFLD 的独立危险因素。见表 5。

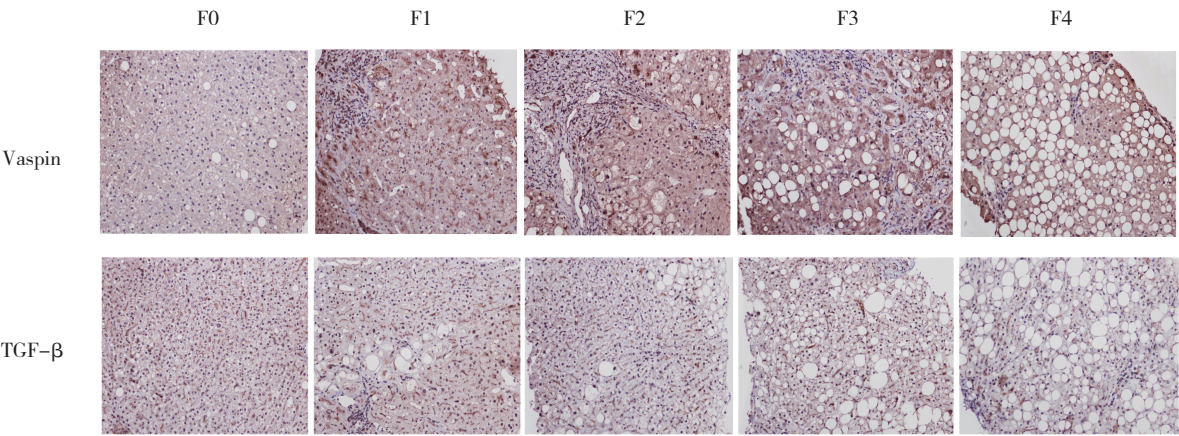


图2 各组患者肝脏组织 Vaspin 和 TGF-β 的表达 (免疫组织化学染色 × 200)

表 3 Vaspin、TGF-β 表达分级与其他指标的相关性

指标	炎症程度	纤维化程度	TCHO	TG	HDL-C	LDL-C	ALT	AST	ALP	GGT	TBIL	DBIL	FPG	HbA1c
Vaspin														
r_s 值	0.133	0.215	0.157	-0.279	-0.055	0.352	-0.025	0.003	0.172	0.110	0.193	0.085	0.312	0.257
P 值	0.245	0.059	0.169	0.014	0.634	0.002	0.828	0.977	0.133	0.337	0.090	0.458	0.005	0.055
TGF-β														
r_s 值	-0.127	-0.129	-0.065	-0.041	-0.193	-0.152	0.033	-0.032	-0.225	-0.140	0.010	0.062	-0.083	-0.104
P 值	0.268	0.260	0.574	0.721	0.091	0.184	0.773	0.778	0.048	0.220	0.928	0.587	0.468	0.289

表 4 脂肪肝组与非脂肪肝组患者的临床资料比较

组别	Vaspin 表达分级/例		TGF-β 表达分级/例			TCHO/[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TG/[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	ALT/[u/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	AST/[u/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
	+	++	-	+	++				
脂肪肝组	34	18	0	36	16	4.48(3.81, 5.15)	1.94(1.41, 2.54)	49.30(33.25, 87.73)	85.80(39.93, 155.25)
非脂肪肝组	26	0	2	6	18	4.01(3.74, 4.58)	2.10(1.74, 2.52)	28.85(20.15, 47.18)	38.05(21.8, 51.30)
χ^2/Z 值	11.700		2.721			1.691	1.177	3.429	3.843
P 值	0.001		0.006			0.091	0.239	0.001	0.000

组别	ALP/[u/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	GGT/[u/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TBIL/[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	DBIL/[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	FPG/[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	HbA1c[% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
脂肪肝组	76.40(62.48, 87.80)	48.00(28.6, 84.10)	13.75(10.85, 18.28)	5.15(3.43, 6.80)	5.96(5.20, 7.27)	5.75(5.23, 6.54)
非脂肪肝组	53.60(39.80, 65.10)	34.55(19.48, 49.23)	9.25(5.75, 12.05)	4.05(2.78, 4.93)	4.87(4.49, 5.35)	4.82(4.50, 5.34)
χ^2/Z 值	4.203	2.221	3.886	2.248	4.527	4.236
P 值	0.000	0.026	0.000	0.025	0.000	0.000

表 5 NAFLD 危险因素的多因素 Logistic 回归分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
Vaspin 表达	1.094	0.526	4.323	0.038	2.987	1.065	8.379
ALT	0.060	0.023	6.534	0.011	1.062	1.014	1.112
TBIL	0.407	0.138	8.742	0.003	1.502	1.147	1.967
FPG	2.573	1.130	5.182	0.023	13.111	1.430	120.195
常量	-24.630	8.180	9.066	0.003	0.000		

3 讨论

在NAFLD发生机制中,脂肪组织特别是内脏脂肪组织发挥着重要的作用。肥胖者身体脂肪分布位置的不同与NAFLD发生有关,脂肪分布于腹腔内脏比分布于腹壁具有更大的NAFLD发病风险^[2]。脂肪组织是一个代谢活跃的内分泌器官,可通过自分泌/旁分泌分泌多种脂肪因子,包括激素、细胞因子、补体、生长因子、细胞外基质蛋白等,参与调节饮食、能量平衡及脂代谢等^[9]。脂肪因子分两类:一类是脂肪细胞分泌的激素类,如脂连蛋白等;另一类是脂肪组织中的免疫细胞和内皮细胞分泌的炎症免疫相关的细胞因子,如TNF- α 、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等^[10]。脂肪因子不仅影响脂肪细胞的功能,而且可通过循环系统运送至其他器官及组织来影响代谢。脂连蛋白在NAFLD进展过程中发挥代偿作用,可以降低胰岛素抵抗,减少脂肪变性,有抗炎作用^[11];而TNF- α 、IL-6增加胰岛素抵抗,有促炎作用,可使NAFLD病程恶化^[12-13]。尤其高表达TNF- α 联合低表达脂连蛋白可致胰岛素抵抗和NAFLD^[14]。有研究证实,脂肪组织扩张可引起脂肪因子改变,进而导致肝单纯脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及NASH相关肝硬化。脂肪因子作用的失衡是发生NAFLD或NASH,甚至肝纤维化的重要因素^[15]。

目前,脂肪因子瘦素、脂连蛋白、抗胰岛素蛋白、内脂素、Chemerin等已在NAFLD人群、脂肪肝动物模型和2型糖尿病动物模型中被广泛研究^[16-17],其在NAFLD的发病机制基本清晰,但仍有很多脂肪因子与NAFLD发病的关系不清楚。脂肪因子对NAFLD的作用机制研究大多是在人群血清学水平,而人群肝脏组织的脂肪因子表达研究相对较少。肝脏中脂肪因子直接作用于肝脏,参与NAFLD进程,很多情况下与血液中脂肪因子的作用不一致,即脂肪因子的肝脏效应常常不能通过其在血液中的表达水平来反映^[18]。

Vaspin是内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂,是一种从2型糖尿病大鼠的内脏脂肪组织中发现并分离的脂肪因子^[18]。OLETF大鼠肥胖达到顶峰并出现胰岛素抵抗时,内脏脂肪和血浆Vaspin水平都明显升高,随着糖尿病病程恶化并伴随体重减轻,内脏脂肪和血浆Vaspin水平均明显下降,因此

Vaspin是胰岛素敏感型脂肪因子^[19]。Vaspin广泛表达于脂肪、肝脏、胃、下丘脑等组织。内脏脂肪组织来源的Vaspin可以抑制促炎脂肪因子的表达,如抗胰岛素蛋白、瘦素和TNF- α 。人体血清Vaspin水平升高与BMI、胰岛素抵抗相关,低水平血清Vaspin是2型糖尿病进展的危险因素^[20]。在高脂喂养小鼠模型中,血浆和肝脏Vaspin表达水平升高,这可能是机体对高脂饮食诱导的脂代谢负荷的代偿性调节,外源性Vaspin蛋白输注能够抑制高脂模型肝脏脂肪合成关键酶(脂肪酸合成酶、乙酰辅酶A羧化酶)的mRNA表达,促进脂肪分解限制酶(激素敏感性脂肪酶、肉毒碱棕榈酰转移酶)的mRNA表达^[21]。本研究结果也显示,Vaspin在NAFLD患者肝脏组织中表达升高,并与血清LDL-C、FPG呈正相关,同时也是NAFLD的独立危险因素。Vaspin在正常肝脏组织肝细胞胞浆中有少量表达,随着NAFLD的进展,Vaspin表达进一步升高,并与肝脏组织纤维化呈正相关。在本研究中由于样本量较小,差异无统计学意义。有研究表明,肥胖人群血液中的Vaspin与TG、LDL-C密切相关^[11],这与本研究中肝脏组织高表达的Vaspin与血清LDL-C呈正相关一致。肥胖与NAFLD均为代谢综合征的表现,因而血液与肝脏中的Vaspin水平可能具有一致性。

参考文献:

- [1] EBRAHIMZADEH L H, GHOTASLOU R, SAMADI K H, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases: from role of gut microbiota to microbial-based therapies[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(4): 613-627.
- [2] FRANCHITTO A, CARPINO G, ALISI A, et al. The contribution of the adipose tissue-liver axis in pediatric patients with nonalcoholic fatty liver disease after laparoscopic sleeve gastrectomy[J]. *J Pediatr*, 2020, 216: 117-127.
- [3] WALUGA M, KUKLA M, KOTULSKI R, et al. Omentin, vaspin and irisin in chronic liver diseases[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(2): 133-141.
- [4] WALUGA M, KUKLA M, ŻORNIAK 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.
- [5] NICHOLSON T, CHURCH C, TSINTZAS K, et al. Vaspin promotes insulin sensitivity of elderly muscle and is upregulated in obesity[J]. *J Endocrinol*, 2019, 32(8): 102-109.
- [6] DWIPAYANA I M P, SEMADI I M S, GOTERA W, et al. Vaspin in developing obesity (Vande-Ob); the correlation of waist circumference and visceral fat percentage with vaspin levels in

- patients with type ii diabetes mellitus[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(1): 50-52.
- [7] RATHWA N, PARMAR N, PALIT S P, et al. Intron specific polymorphic site of vaspin gene along with vaspin circulatory levels can influence pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Life Sci, 2020, 243: 117285.
- [8] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1062-1079.
- [9] LAU W B, OHASHI K, WANG Y, et al. Role of adipokines in cardiovascular disease[J]. Circ J, 2017, 81(7): 920-928.
- [10] FÈVE B, BASTARD C, FELLAHI S, et al. New adipokines[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2016, 77(1): 49-56.
- [11] ADOLPH T E, GRANDER C, GRABHERR F, et al. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 135-142.
- [12] BOUTARI C, MANTZOROS C S. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD[J]. Metabolism, 2020, 103: 154028.
- [13] LIAN K, FENG Y N, LI R, et al. Middle and high-molecular weight adiponectin levels in relation to nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(4): e23148.
- [14] BIANCHI G, BUGIANESI E, FRYSTYK J, et al. Adiponectin isoforms, insulin resistance and liver histology in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(1): 73-77.
- [15] HAGHGOO S M, SHARAFI H, ALAVIAN S M. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): 577-610.
- [16] ÁLVAREZ-MERCADO A I, BUJALDON E, GRACIA-SANCHO J, et al. The role of adipokines in surgical procedures requiring both liver regeneration and vascular occlusion[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3395.
- [17] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(2): 92-108.
- [18] 袁和菊, 刘晶, 李娜, 等. Vaspin对2型糖尿病大血管病变的保护作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 261-264.
- [19] LIU S W, DUAN R X, WU Y R, et al. Effects of vaspin on insulin resistance in rats and underlying mechanisms[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13542.
- [20] YANG W, LI Y, TIAN T, et al. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications[J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1): 67.
- [21] 吴光秀, 周泽华, 孙建娟, 等. Vaspin对高脂喂养小鼠肝脏脂质聚集的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3206-3209.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 陈香梅, 张亮, 齐立明, 等. 脂肪因子Vaspin在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(6): 37-43.
- Cite this article as:** CHEN X M, ZHANG L, QI L M, et al. The expression and clinical significance of adipokine Vaspin in nonalcoholic fatty liver disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(6): 37-43.