

酒精性肝硬化患者脂肪因子及外泌体蛋白的表达

赵帆¹, 贾琳², 王聪¹, 赵娟² (1.西安交通大学第一附属医院 检验科, 西安 710061; 2.西安交通大学第一附属医院 妇产科, 西安 710061)

摘要: 目的 探讨酒精性肝硬化(alcoholic liver cirrhosis, ALC)患者脂肪因子及外泌体蛋白表达的特点。方法 选取2014年1月1日至2016年12月31日于在西安交通大学第一附属医院门诊复查的ALC患者为病例组(66例), 选择同期在本院进行健康体检的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)均匹配的个体为对照组(60例)。应用全自动生化分析仪检测肝功能, 主要包括总胆红素、白蛋白、胆固醇、甘油三酯、PT、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测病例组和对照组血清脂联素和视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)水平。采用流式细胞术检测外泌体Twist1蛋白和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达。脂肪细胞因子及外泌体蛋白与肝功能指标的相关性采用Pearson相关性分析。结果 病例组脂联素水平显著高于对照组[(12.35 ± 5.38) mg/L vs (9.79 ± 4.33) mg/L], RBP4水平显著低于对照组[(6.20 ± 1.97) mg/L vs (7.41 ± 2.35) mg/L], Twist1蛋白显著低于对照组(15.4 ± 0.39 vs 23.9 ± 0.27), CTGF显著高于对照组(78.3 ± 5.47 vs 43.2 ± 1.59), 差异均有统计学意义(P 均<0.05)。Pearson相关性分析表明, 所有研究对象脂联素水平与ALT、AST、总胆红素、PT呈正相关($r > 0.3$, $P < 0.05$); RBP4和外泌体Twist1蛋白与总胆红素和PT均呈负相关($r < -0.3$, $P < 0.05$); 外泌体CTGF与ALT、AST、PT呈正相关($r > 0.3$, $P < 0.05$), 而与总胆红素呈负相关($r = -0.492$, $P = 0.019$)。与对照组、Child-Pugh A级和Child-Pugh B级的患者相比, Child-Pugh C级的患者脂联素水平显著升高[(19.22 ± 7.55) mg/L vs (9.79 ± 4.33) mg/L vs (8.32 ± 4.47) mg/L vs (9.26 ± 4.31) mg/L], 而RBP4水平显著降低[(2.97 ± 1.12) mg/L vs (6.67 ± 1.93) mg/L vs (6.59 ± 1.77) mg/L vs (7.41 ± 2.35) mg/L], 差异有统计学意义(P 均<0.05)。对照组、Child-Pugh A级、Child-Pugh B级和Child-Pugh C级患者Twist1蛋白呈逐渐降低趋势(Slope = -3.995, $P < 0.0001$), CTGF呈逐渐升高趋势(Slope = 19.39, $P < 0.0001$)。结论 脂联素、RBP4、Twist1蛋白和CTGF与ALD的发生密切相关, 可能是潜在的预防或延缓肝硬化发生的重要靶点。

关键词: 肝硬化, 酒精性; 外泌体; Twist1蛋白; 结缔组织生长因子

Adipokine and expression of exosome protein in patients with alcoholic liver cirrhosis

Zhao Fan¹, Jia Lin², Wang Cong¹, Zhao Juan (1.Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2.Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of adipokine and expression of exosome protein in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC). **Methods** A total of 66 patients with ALC reviewed in outpatient clinic of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 1st, 2014 to December 31st, 2016 were selected as case group. Those who underwent medical examination in our hospital was selected as control group (60 cases), whose gender, age and body mass index (BMI) were matched in the same period. Automatic biochemical analyzer was used to detect liver function, including total bilirubin, albumin, cholesterol, triglyceride, prothrombin time (PT), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate

aminotransferase (AST). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of adipokine and retinol binding protein 4 (RBP4) in peripheral blood. Flow cytometry was used to detect the expression of Twist1 protein and connective tissue growth factor 2 (CTGF). Correlation of adipocyte factor, exocrine protein and liver function indexes were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The adipokine level of patients in case group was significantly higher than that in control group [(12.35 ± 5.38) mg/L vs (9.79 ± 4.33) mg/L] and the RBP4 level was significantly lower than that in control group [(6.20 ± 1.97) mg/L vs (7.41 ± 2.35) mg/L], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Twist1 protein level of patients in case group was significantly lower than that in control group (15.4 ± 0.39 vs 23.9 ± 0.27) and the CTGF level was significantly higher than that in control group (78.3 ± 5.47 vs 43.2 ± 1.59), the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of adiponectin was positively correlated with ALT, AST, total bilirubin and PT ($r > 0.3$, $P < 0.05$), RBP4 and Twist1 protein were negatively correlated with total bilirubin and PT ($r < -0.3$, $P < 0.05$), CTGF was positively correlated with ALT, AST and PT ($r > 0.3$, $P < 0.05$), and was negatively correlated with total bilirubin ($r = -0.492$, $P = 0.019$). The level of adipokine in patients with Child-Pugh C grade was significantly higher [(19.22 ± 7.55) mg/L vs (9.79 ± 4.33) mg/L vs (8.32 ± 4.47) mg/L vs (9.26 ± 4.31) mg/L] and the level of RBP4 was significantly lower [(2.97 ± 1.12) mg/L vs (6.67 ± 1.93) mg/L vs (6.59 ± 1.77) mg/L vs (7.41 ± 2.35) mg/L] than those of control group, Child-Pugh A group and Child-Pugh B group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The fluorescence intensity of Twist1 protein in control group, Child-Pugh A grade, Child-Pugh B grade and Child-Pugh C grade decreased gradually (Slope = -3.995 , $P < 0.0001$), and the fluorescence intensity of CTGF increased gradually (Slope = 19.39 , $P < 0.0001$). **Conclusions** Adipokine, RBP4, Twist1 protein and CTGF are closely related to the occurrence of ALC, which may be the potential treatment target for the prevention or delay in the occurrence of liver fibrosis.

Key words: Liver cirrhosis, alcoholic; Exosome; Twist1 protein; Connective tissue growth factor

酒精性肝硬化 (alcoholic liver cirrhosis, ALC) 是长期大量饮酒所致的肝硬化, 属于酒精性肝病中程度较严重的类型^[1-3]。随着生活方式的改变, 国内ALC在肝硬化病因中的构成比不断上升^[4-6]。酒精性肝损伤与多种因素有关, 包括细胞因子、脂肪因子、趋化因子和神经递质等^[7]。外泌体是细胞分泌的一种直径20~50 nm的囊泡样物, 主要来源于细胞内溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体, 经多囊泡体外膜与细胞膜融合后释放到胞外基质中^[8]。最新研究表明, 外泌体在肝硬化发生和发展中发挥重要作用^[9], 然而目前国内鲜见相关研究。本研究拟探讨ALC患者外泌体Twist1蛋白和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达特点, 为更好地研究其在ALC发生和发展过程中的机制提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月1日至2016年12月31日于在西安交通大学第一附属医院门诊复查的ALC患者为病例组。纳入标准: ①诊断符合《2012欧洲肝病学会临床实践指南: 酒精性肝病的治疗》^[10], 根据饮酒史、临床症状、体格检查、生物化学指标和

影像学检查确定诊断; ②戒酒 ≥ 3 个月, 近3个月无急性临床事件, 如上消化道出血、急性感染等。排除标准: ①合并脂肪性肝炎、病毒性肝炎、药物和中毒性肝损伤、自身免疫性肝炎等其他肝脏疾病者; ②继发原发性肝癌者; ③合并内分泌代谢性疾病如糖尿病、代谢综合征者; ④合并其他严重疾病如肿瘤、肾病、心肺功能不全、免疫风湿性疾病; ⑤不同意参与研究者。选择同期在本院进行健康体检的性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI) 均匹配的个体为对照组, 无肝脏疾病, 无糖尿病、代谢综合征等代谢性疾病, 无肿瘤、严重心肺疾病等。研究经院伦理委员会批准 (批准文号: [2013]65), 研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 人体测量评估 所有参与者在空腹状态下轻装、脱鞋测量体质量和身高, 计算BMI。计算公式为BMI (kg/m^2) = 体质量 (kg) / 身高² (m^2)。

1.2.2 肝硬化严重程度评估 病例组在纳入研究时进行Child-Pugh评分。Child-Pugh评分系统共包括5个指标: 腹水、白蛋白、总胆红素、肝性脑病和凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)。最低5分,

最高15分,根据评分结果将病例组分为Child-Pugh A级(5~8分)、Child-Pugh B级(9~11分)(B组)和Child-Pugh C级(12~15分)。

1.2.3 实验室检查 病例组抽空腹静脉血,应用全自动生化分析仪检测肝功能,主要包括总胆红素、白蛋白、胆固醇、甘油三酯、PT、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)。应用HR801酶标仪(中国Highcreation公司),采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测病例组和对照组血清脂联素、视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)水平。脂联素试剂盒购自美国Phoenix Pharmaceuticals公司。脂联素批内差异为8.3%,批间差异为10.1%;RBP4试剂盒购自武汉华美生物有限公司提供,批内差异为6.45%,批间差异为9.52%。批间差异均<15%,符合实验要求。

1.2.4 外泌体的分离 采用QIAGEN试剂盒分离血清中外泌体,预过滤的血清 $16000 \times g$ 离心10 min,取上清液,1:1加入XBP缓冲液,轻柔混匀,然后将其加到Easyexo离心柱上, $500 \times g$ 离心1 min,收集柱上的液体,之后加700 μ l QIAzol到膜上。 $5000 \times g$ 离心5 min后,收集溶解样本,完全转移至2 ml试管中。各样本均取5 μ l用缓冲液稀释10倍后,采用SpectraMax QuickDrop核酸蛋白检测仪测定总蛋白量。

1.2.5 外泌体蛋白的检测 用BCA试剂盒检测总蛋白水平后将各样本的蛋白总量调至一致,在分离的外泌体溶液中加入2 μ l外泌体检测磁珠,室温孵育30 min后,离心,弃掉上清液。加入Twist1蛋白和CTGF流式抗体,室温孵育20 min后,离心,弃上清,采用流式细胞仪检测,记录Twist1蛋白和CTGF的荧光强度。

1.3 统计学处理 使用SPSS 16.0和GraphPad 7.0软件进行统计学分析。年龄、BMI、脂联素、RBP4、Twist1蛋白和CTGF均为计量资料,符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检

验,多组间比较采用方差分析,组内两两比较采用Bonferroni法。性别为计数资料,以例数表示,采用 χ^2 检验。脂肪细胞因子及外泌体蛋白与肝功能指标的相关性采用Pearson相关性分析。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 病例组纳入66例,其中男性56例,女性10例,年龄(53.2 ± 13.6)岁,BMI(23.2 ± 2.8) kg/m^2 。对照组共纳入60例,其中男性51例,女性9例,年龄(54.6 ± 11.5)岁,BMI(23.5 ± 2.6) kg/m^2 。两组间性别、年龄和BMI差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001$, $P = 0.981$; $t = 0.621$, $P = 0.536$; $t = 0.621$, $P = 0.536$),具有可比性。

2.2 两组脂联素、RBP4、Twist1蛋白和CTGF水平 病例组脂联素水平显著高于对照组,RBP4水平显著低于对照组,CTGF显著高于对照组,Twist1蛋白显著低于对照组,差异均有统计学意义(P 均<0.05),见表1。

2.3 脂联素、RBP4、Twist1蛋白、CTGF与肝功指标的相关性分析 Pearson相关性分析表明,所有研究对象脂联素水平与ALT、AST、总胆红素、PT呈正相关($r > 0.3$, $P < 0.05$);RBP4和外泌体Twist1蛋白与总胆红素和PT均呈负相关($r < -0.3$, $P < 0.05$);外泌体CTGF与ALT、AST、PT呈正相关($r > 0.3$, $P < 0.05$),而与总胆红素呈负相关($r = -0.492$, $P = 0.019$)。见表2、图2。

2.4 不同Child-Pugh分级ALC患者脂联素、RBP4、Twist1蛋白和CTGF水平 对照组、Child-Pugh A级、Child-Pugh B级和Child-Pugh C级ALC患者脂联素、RBP4、Twist1蛋白和CTGF差异均有统计学意义(P 均<0.001)。其中Child-Pugh C级患者脂联素和CTGF均显著高于其他组,RBP4和Twist1蛋白显著低于其他组(P 均<0.001)。对照组、Child-Pugh A级、Child-Pugh B级和Child-Pugh C级患者Twist1蛋白呈逐渐降低趋势(Slope = -3.995, $P < 0.0001$),CTGF呈逐渐升高趋势(Slope = 19.39, $P < 0.0001$),见表3。

表1 病例组和对照组脂联素、RBP4、Twist1蛋白和CTGF水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脂联素(mg/L)	RBP4(mg/L)	Twist1蛋白	CTGF
对照组	60	9.79 ± 4.33	7.41 ± 2.35	23.9 ± 0.27	43.2 ± 1.59
病例组	66	12.35 ± 5.38	6.20 ± 1.97	15.4 ± 0.39	78.3 ± 5.47
t 值		2.924	3.142	1.271	0.559
P 值		0.004	0.002	<0.001	<0.001

表2 ALC 患者脂联素、RBP4、Twist1 蛋白、CTGF 与肝功指标的相关性分析

项目	脂联素		RBP4		Twist1 蛋白		CTGF	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
AST	0.592	0.012	-0.180	0.330	0.188	0.313	0.634	0.009
ALT	0.454	0.017	0.045	0.828	0.191	0.303	0.593	0.013
总胆红素	0.414	0.027	-0.381	0.043	-0.481	0.018	-0.492	0.019
白蛋白	-0.190	0.322	0.331	0.078	-0.226	0.240	-0.435	0.025
胆固醇	0.219	0.398	0.047	0.893	-0.231	0.391	-0.170	0.540
甘油三酯	0.376	0.148	0.412	0.110	-0.329	0.224	-0.432	0.103
PT	0.384	0.039	-0.484	0.016	-0.583	0.008	0.398	0.035

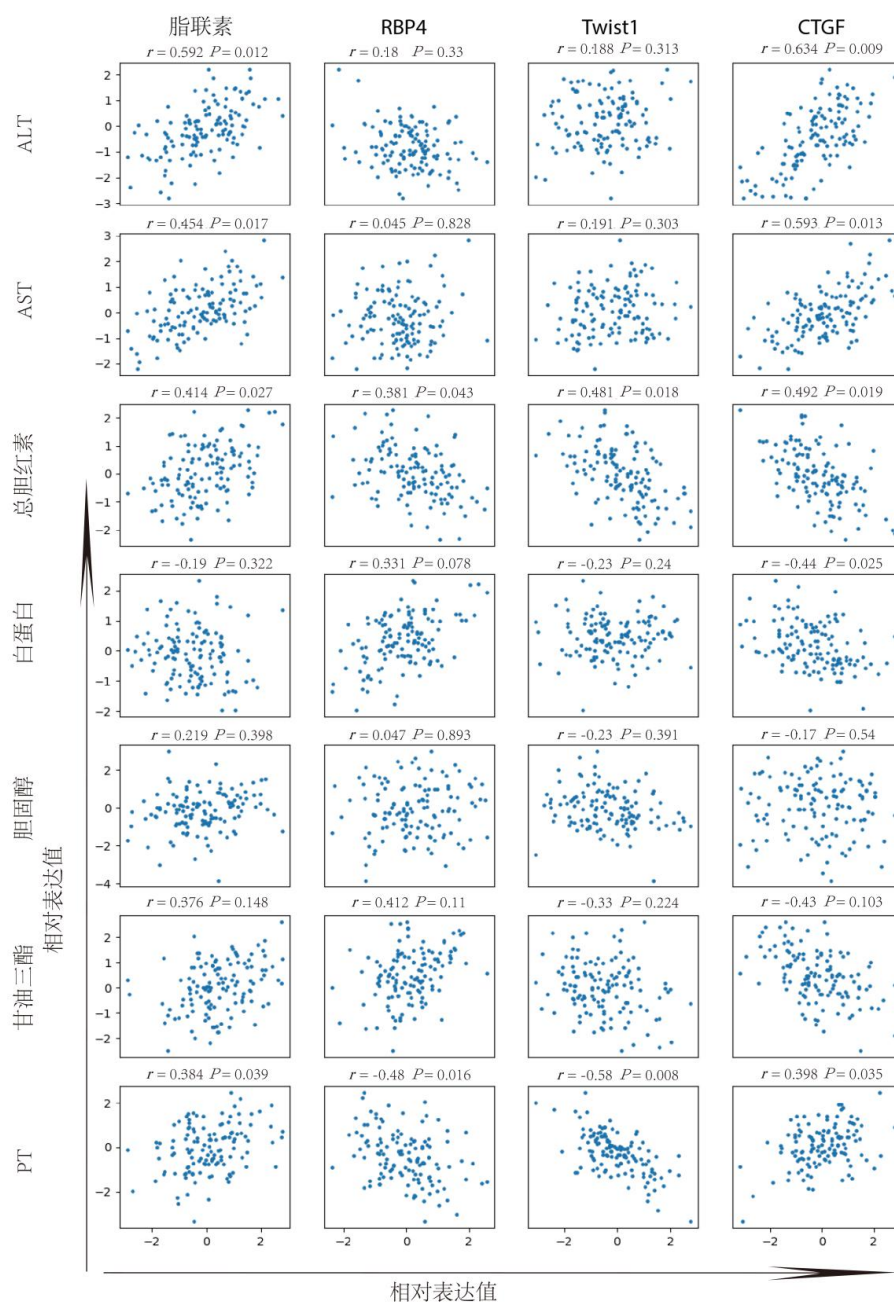


图1 ALC 患者脂联素、RBP4、Twist1 蛋白、CTGF 与肝功指标的相关性分析的散点图

表3 不同 Child-Pugh 分级 ALC 患者脂联素、RBP4、Twist1 蛋白和 CTGF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脂联素 (mg/L)	RBP4 (mg/L)	Twist1 蛋白	CTGF
对照组	60	9.79 ± 4.33	7.41 ± 2.35	23.9 ± 0.27	43.2 ± 1.59
Child-Pugh A级	24	8.32 ± 4.47	6.59 ± 1.77	19.3 ± 1.42	61.8 ± 7.32
Child-Pugh B级	23	9.26 ± 4.31	6.67 ± 1.93	15.1 ± 1.23	73.6 ± 9.34
Child-Pugh C级	19	19.22 ± 7.55	2.97 ± 1.12	12.4 ± 0.96	106.4 ± 13.1
F值		21.91	23.23	1036	393.0
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
P ₁ 值		> 0.999	0.5813	< 0.001	< 0.001
P ₂ 值		> 0.999	0.8377	< 0.001	< 0.001
P ₃ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
P ₄ 值		> 0.999	> 0.999	< 0.001	< 0.001
P ₅ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
P ₆ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: P₁ 为对照组与 Child-Pugh A 级相比, P₂ 为对照组与 Child-Pugh B 级相比, P₃ 为对照组与 Child-Pugh C 级相比, P₄ 为 Child-Pugh A 级与 Child-Pugh B 级相比, P₅ 为 Child-Pugh A 级与 Child-Pugh C 级相比, P₆ 为 Child-Pugh B 级与 Child-Pugh C 级相比

3 讨论

肝脏损伤和修复的病理生理过程中均有不同脂肪因子的参与^[11]。脂联素是脂肪细胞特异性脂肪因子之一,其在酒精性肝病中的作用尚未阐明^[12,13]。Buechler等^[14]研究表明,重度饮酒者和ALC患者脂联素水平均显著升高,饮酒者脂联素水平与日常饮酒量显著相关,且戒酒后水平可下降。Tietge等^[15]研究证实,肝硬化患者脂联素水平升高,且独立于肝硬化病因。本研究也表明Child-Pugh C级的ALC患者脂联素水平显著升高,与上述研究结果一致^[16,17]。相关性分析表明,脂联素水平与多个肝功指标呈正相关,这反映了脂联素和肝损伤间的关联。考虑到脂联素具有明确的肝保护作用^[18,19],ALC患者脂联素水平升高可能是其发挥肝脏保护作用的反映。

RBP4也是新近发现的脂肪因子,RBP4主要在肝细胞粗面内质网合成,RBP4水平与肝内脂肪组织增多显著相关^[20]。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者血清RBP4水平较非NAFLD者高^[21]。本研究表明,RBP4水平在Child-Pugh C级患者中显著下降,与Yagmur等^[22]研究结果一致。随着肝硬化进展,肝脏的合成功能逐渐下降,肝内纤维组织逐渐增多而脂肪量相对减少,本研究中ALC患者RBP4水平下降的原因可能与此有关。而RBP4与PT和总胆红素呈显著负相关,也间接证实了RBP4水平受肝功影响这一推断。

外泌体富含胆固醇和鞘磷脂。鼠肥大细胞分泌的外泌体可被人肥大细胞捕获,进入靶细胞后可靶向调节细胞中mRNA水平^[23]。最近的研究表明,外泌体与脂质代谢紧密相关,且参与肝脏疾病的发生

发展过程^[24]。在肝纤维化过程中,肝星状细胞高表达CTGF,还可以外泌体形式将CTGF传递到周围肝细胞中,加速纤维化进程^[25]。然而,血清中外泌体CTGF的表达与肝硬化的相关性目前未见报道,本研究表明,ALC患者血清中外泌体CTGF的表达显著升高,并与疾病严重程度存在相关性。外泌体在肝硬化进展为肝癌的过程中发挥重要作用,但CTGF的具体作用尚需进一步研究。Twist1蛋白可抑制肝硬化进程,本研究表明ALC患者外泌体Twist1蛋白表达显著下降。Twist1蛋白表达受抑能够增强CTGF的表达,进一步加剧肝纤维化的进程,加重肝硬化的严重程度^[26]。

综上,外泌体Twist1蛋白和CTGF与ALC的发生密切相关,可能是潜在的预防或延缓肝硬化发生的重要靶点。

参考文献

- [1] 刘婉姝,翟庆慧,宋芳娇,等.营养干预对重症酒精性肝病患者预后的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(3):67-71.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):188-194.
- [3] 徐贝贝,李银玲,王炳元.酒精性肝病相关危险因素的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2017,25(5):397-400.
- [4] 厉有名.酒精性肝病的流行病学特点[J].实用肝脏病杂志,2012,15(3):180-182.
- [5] 王晓霞,邹正升,李保森,等.2002至2011年中国“北方”地区住院肝硬化患者病因构成及变化趋势分析[J].实用肝脏病杂志,2014,17(2):154-158.
- [6] 高潇雪,刘立新.酒精性肝病流行病学及发病机制研究进展[J].中华消化病与影像杂志,2016,6(2):62-65.
- [7] DIEHL A M. Obesity and alcoholic liver disease[J].

- Alcohol,2004,34(1):81-87.
- [8] KILCHERT C, WITTMANN S, VASILJEVA L. The regulation and functions of the nuclear RNA exosome complex[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2016,17(4):227-239.
- [9] SHEN J, HUANG C, YU H, et al. The role of exosomes in hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(5):986-992.
- [10] 田丽艳, 陆伦根. 2012欧洲肝病学会临床实践指南: 酒精性肝病的治疗[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*,2012,4(9):64-71.
- [11] TSOCHATZIS E, PAPTAEODORIDIS G V, HADZIYANNIS E, et al. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008,43(9):1128-1136.
- [12] FREUNDLICH GRDYGAARD M, BAGER P. Health literacy levels in outpatients with liver cirrhosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018,53(12):1584-1589.
- [13] 何芳, 王芳, 王鹤臻, 等. 非酒精性脂肪肝病与CK18-M65、脂联素水平的相关性研究[J]. *中外医疗*,2017,36(22):34-36.
- [14] BUECHLER C, SCHÄFFLER A, JOHANN M, et al. Elevated adiponectin serum levels in patients with chronic alcohol abuse rapidly decline during alcohol withdrawal[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2009,24(4):558-563.
- [15] TIETGE UJ, BÖKER K H, MANNS M P, et al. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2004,287(1):E82-E89.
- [16] 车媛梅, 张一, 应杰. PPAR γ 、脂联素抑制肝星状细胞增殖[J]. *中国老年学杂志*,2014,34(23):6710-6712.
- [17] 叶瑶, 于健. 脂联素及基因多态性与非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. *基础医学与临床*,2014,34(9):1285-1288.
- [18] STEFAN N, HENNIGE A M, STAIGER H, et al. High circulating retinolbinding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans[J]. *Diabetes Care*,2007,30(5):1173-1178.
- [19] 刘滨崧, 李强, 王薇, 等. 视黄醇结合蛋白4与非酒精性脂肪肝的相关研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2013,29(1):58-61.
- [20] 端木羊羊. 健康成人中非酒精性脂肪肝与腹内脂肪的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2017.
- [21] LOTVALL J, VALADI H. Cell to cell signalling via exosomes through esRNA[J]. *Cell Adh Migr*,2007,1(3):156-158.
- [22] YAGMUR E, WEISKIRCHEN R, GRESSNER A M, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis is not associated with circulating retinol-binding protein 4[J]. *Diabetes Care*,2007,30(5):1168-1172.
- [23] SUGIMACHI K, MATSUMURA T, HIRATA H, et al. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Br J Cancer*,2015,112(3):532-538.
- [24] NOJIMA H, FREEMAN C M, SCHUSTER R M, et al. Hepatocyte exosomes mediate liver repair and regeneration via sphingosine-1-phosphate[J]. *J Hepatol*,2016,64(1):60-68.
- [25] CHEN L, CHARRIER A L, LEASK A, et al. Ethanol-stimulated differentiated functions of human or mouse hepatic stellate cells are mediated by connective tissue growth factor[J]. *J Hepatol*,2011,55(2):399-406.
- [26] CHARRIER A, CHEN R, CHEN L, et al. Exosomes mediate intercellular transfer of pro-fibrogenic connective tissue growth factor (CCN2) between hepatic stellate cells, the principal fibrotic cells in the liver[J]. *Surgery*,2014,156(3):548-555.

收稿日期: 2019-05-23

赵帆, 贾琳, 王聪, 等. 酒精性肝硬化患者脂肪因子及外泌体蛋白的表达[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(4):72-77.