

脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中研究进展

尹静亚, 王琦 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病一科, 北京 100015)

摘要: 脂肪因子在单纯性脂肪肝 (non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化乃至肝癌的发生发展过程中发挥重要作用。对脂肪因子及其信号转导途径的研究有助于非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的诊断及治疗新靶点的挖掘。本文通过对瘦素、脂联素、趋化素、抵抗素、Nrg4、SDF-1、EPDR1、IL6/IL27及isthmin-1等脂肪因子的综述探讨NAFLD相关脂肪因子及其信号通路研究的新进展。

关键词: 脂肪性肝病, 非酒精性; 脂肪因子; 信号转导通路

Progress on adipokines in non-alcoholic fatty liver disease

Yin Jingya, Wang Qi (Department of Hepatology Division 1st, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Adipokines play an important role in the development of non-alcoholic simple fatty liver (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis, liver cirrhosis and even liver cancer. The studies in adipokines and their signal transduction pathways will contribute to diagnosing and digging new therapeutic targets for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This paper explored new progress in the study of adipokines associated with NAFLD and their signal pathways through reviewing leptin, adiponectin, chemerin, resistin, Nrg4, SDF-1, EPDR1, IL6/IL27, isthmin-1 and so on.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Adipokine; Signal transduction pathways

近年来, 随着经济水平的提高和生活方式的改变, 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 逐渐成为全球第一大慢性肝脏疾病^[1]。NAFLD是指除外酒精和其他明确肝损伤因素所致、以肝脏脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。包括单纯性脂肪肝 (non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化、相关肝硬化以及肝癌。其中, NASH是脂肪肝发生发展过程中的一个核心环节, 以脂肪变性、细胞损害及炎症为主要特征, 伴或不伴有纤维化^[2]。

脂肪因子是由白色脂肪组织、棕色脂肪组织或米色脂肪组织分泌产生的一类激素或小分子物质, 通过内分泌、旁分泌或自分泌途径维持能量代谢

稳态^[3]。现有证据显示, 脂肪因子在NAFLD发生发展过程中扮演重要角色, 且与炎症反应、纤维化发生和血管生成等过程息息相关^[4]。近年来, 脂肪因子的鉴定及对其所参与信号通路的深入探究为NAFLD诊疗新靶点的挖掘提供了新思路。本文将围绕一些较热门和新发现的脂肪因子在NAFLD发生发展过程所涉及的信号转导路径进行综述。

1 瘦素

瘦素 (Leptin) 是洛克菲勒大学Friedman教授于1994年发现并命名的一种脂肪因子^[5], 是由位于7号染色体 (7q31.3) 上的Ob基因编码。Ob基因长约20 kb, 编码含167个氨基酸残基的蛋白质类激素^[6]。经过几十年探索, Leptin目前已成为研究相对比较广泛和深入的脂肪因子。既往研究证实, Leptin主要从白色脂肪组织中分泌^[7], 在能量平衡调节、降低食欲、促进新陈代谢^[8]和血糖调控^[9]等方面发挥重要作用。在NAFLD发生发展过程中,

Leptin所发挥的作用也越来越明确。

Leptin通过与其受体结合发挥作用。目前已知的Leptin受体有6种,包括Lep-Ra、b、c、d、e、f。上述受体均属于跨膜受体,由胞外区、跨膜区和胞内区3部分构成,主要区别在于胞内区域长度及氨基酸组成不同^[5]。其中,LepRb受体是Leptin发挥作用的最主要受体。Leptin与Rb受体结合后,使其构象发生改变,激活JAK2酪氨酸激酶,进而促使Rb上的3个酪氨酸残基Tyr1138、Tyr985、Tyr1077发生磷酸化^[10],通过招募特定的信号分子组成不同的信号通路。

1.1 JAK2/STAT通路 磷酸化的Tyr1138可招募转录因子STAT5和STAT3,发挥抑制食欲和减轻肥胖的作用^[10],过量的Leptin可通过该通路介导肝纤维化的发生。STAT3进入细胞核后还可上调SOCS3的转录水平^[8],SOCS3通过抑制Y985磷酸化和Leptin受体上JAK2的激活,阻断Leptin的信号转导通路,过量的SOCS3可诱发Leptin抵抗^[11]。

1.2 JAK2/MAPK/ERK通路 被激活的Tyr985通过诱导下游SHP2、MAPK和ERK等信号分子的活化,促进脂肪酸氧化、增强能量消耗^[12],并通过促进炎症发生实现免疫调控^[13]。

1.3 PI3K/Akt通路 通过Leptin和Rb受体活化的JAK2还可直接激活PI3K/Akt/mTOR信号转导通路,抑制食物摄入和维持能量平衡。此外,该通路还可能通过神经调节参与Leptin的急性反应^[14]。

1.4 BDNF相关的神经机制 血清中Leptin作用水平下降可降低脂肪细胞中交感神经分布密度,从而减弱脂肪的分解和利用。一项新的研究表明,于下丘脑室旁核内表达BDNF的神经元可作为Leptin信号通路的下游靶点在这一过程中起作用^[15]。虽然补充Leptin后可恢复交感神经的分布密度,但这一机制尚有待阐释。

脂肪组织增多往往会导致Leptin分泌增加,产生Leptin抵抗效应,使以上作用途径被抑制,Leptin所产生的促炎、促纤维化等负性调控作用被放大。最终,在这些因素的共同作用下可促进NAFLD的发生和进展。

2 脂联素

脂联素(adiponectin, APN)是由3号染色体(3q27)上APM1基因编码的生物活性多肽或蛋白质,由白色脂肪组织分泌,分子量为30 kDa,编码的蛋白分子含247个氨基酸残基。在循环中以低分子量三聚体、中分子量六聚体和高分子量复合物等3种寡聚体的形式存在,其中以高分子量型生物

活性最高^[16]。1999年被Arita等正式命名为“脂联素”^[17]。APN和Leptin的相继发现使脂肪组织在内分泌方面的作用开始受到研究者关注。

研究表明,APN可通过参与胰岛素增敏、抗炎、白色脂肪褐色变、能量摄入与消耗的调节和抗纤维化过程,在肝脏、血管、心脏、肾脏等器官中发挥积极作用^[18]。其血清含量主要随内脏脂肪增加而降低^[4]。APN的大部分生物学效应由受体adipoR1和adipoR2介导^[19],这两种受体主要在骨骼肌和肝脏组织中表达^[20],与配体APN结合后影响NAFLD的可能机制如下。

2.1 AMPK和PPAR α 通路 APN与受体结合后使AMPK发生磷酸化而激活,被激活的AMPK可抑制PEPCK和G6Pase的转录及ACC的磷酸化,从而减少糖异生和脂质的合成,还可通过抑制星状细胞活化、抑制TGF- β 的诱导作用及拮抗Leptin的JAK2/STAT通路等三方面来减少纤维化的形成。PPAR α 通路可与MAPK通路发挥协同作用共同促进脂肪燃烧和抗纤维化^[21-23]。

2.2 PI3K/Akt通路 该通路在被APN与其受体形成的复合体激活后可改善胰岛素抵抗、促进细胞增殖和凋亡^[24]。

2.3 其他 APN还可通过抑制白细胞介素1- β (interleukin 1- β , IL1- β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α)等炎症介质释放及阻断核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)激活,从而发挥抗炎作用^[25]。

综上所述,APN在NAFLD向NASH或肝硬化、肝癌转化过程中发挥积极的调节作用,对其进行深入研究有助于从中发现新的治疗方向。

3 趋化素

趋化素(chemerin)作为一种相对较新的脂肪因子,由定位于染色体7q36.1上的chemerin基因编码。2003年,其以一种趋化因子形式被Wittamer等命名为“chemerin”,2007年Parmentier等确认其为一种新型脂肪因子^[26]。趋化素在白色脂肪组织和肝脏表达水平较高,在NAFLD进展中发挥正向或负向调控作用。CMKLR1、GPR1和CCRL为趋化素的3种受体,其中CMKLR1为G蛋白偶联受体,是研究相对较广泛的一种受体,另外两种受体的作用机制尚有待挖掘^[27]。趋化素与CMKLR1结合可激活下游信号分子,发挥减轻肝损伤程度^[28]、促进前脂肪细胞增殖和脂肪生成^[29]、参与炎症反应^[30]和抑制白色脂肪褐色变^[31]等作用,涉及的信号转导通路如下。

3.1 JAK2/STAT3通路 研究发现,趋化素可通过降

低Leptin水平减轻Leptin抵抗, 提高STAT3诱导的食欲抑制基因的表达^[32], 从而改善NASH中的肝损伤。该通路的激活还可部分减轻NASH中氧化应激水平, 恢复自噬^[28]。

3.2 PI3K/Akt和ERK通路 趋化素/CMKLR1可激活PI3K/Akt和ERK通路, 使FABP4和VEGF表达增强, 增加脂肪细胞细胞周期中的S期占比, 促进脂肪垫中血管和前脂肪细胞的增殖, 促进脂肪生成^[29,33]。

3.3 趋化素参与炎症反应 趋化素在炎症方面可能还具有双重效应^[30]。在炎症早期阶段, 趋化素作为趋化因子招募多种免疫细胞参与炎症反应发生过程^[34]。但对肺组织及阿尔兹海默症的初步研究也提示, 趋化素可能存在一定的抗炎作用^[35]。虽然尚无明确研究表明趋化素在人体NASH发生过程中的致炎效应, 但趋化素在炎症作用中的研究为该观点的证实提供了可能。

3.4 趋化素抑制白色脂肪褐色变 趋化素与受体CMKLR1的结合还可抑制冷刺激诱导的米色脂肪细胞表达IL-33, 进而抑制下游ILC2活化, 降低IL-4/IL-13分子的表达和MetEnk含量, 导致脂肪前体细胞增殖和米色信号减弱以及米色脂肪UCP1表达下调, 从而抑制白色脂肪褐色变的发生^[31,36]。

4 抵抗素

抵抗素(resistin)是Steppan等在研究胰岛素抵抗过程中发现的一种脂肪因子, 含108个氨基酸残基, 分子量约12.5 kDa^[37]。抵抗素主要在葡萄糖代谢和胰岛素抵抗方面发挥负性调控作用。给予模型小鼠抵抗素抗体后, MAPK激活会降低肝糖异生酶表达和葡萄糖水平、改善胰岛素抵抗。抵抗素还参与炎症反应过程, 并受肝组织炎症发生或加重的影响^[38]。新近一项研究发现, 抵抗素快速升高时可通过AMPK/PGC-1 α 这一新途径促进小鼠肝脏脂肪变性, 导致高脂饮食诱导的动物肝细胞线粒体含量减少和脂质堆积增加^[39]。

5 神经调节蛋白4

神经调节蛋白(neuregulin4, Nrg4)属于表皮生长因子家族的配体成员, 是一种新型脂肪因子。Nrg4在棕色脂肪组织中表达最为丰富。2014年Wang等首次证实了棕色脂肪的内分泌代谢功能, Nrg4便是棕色脂肪分泌产物之一^[40]。研究显示, Nrg4可通过结合肝细胞中ErbB3和ErbB4受体激活下游PI3K、STAT5等信号分子, 负向调节脂肪的从头合成、促进脂肪酸氧化和健康脂肪因子的分布, 进而阻止高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性^[40,41]。一项临床研究显示, 血清中Nrg4水平在

NAFLD患者中有所下降^[42], 这提示Nrg4在NAFLD发生发展过程中可能是一种起保护作用的脂肪因子。

6 基质细胞衍生因子

基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是趋化因子CXC类受体之一, 又称CXC趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine 12, CXCL12), 主要在成熟的白色脂肪细胞中表达。CXCR4是SDF-1受体, 可以介导SDF-1的多项生理或病理学效应。新近研究显示, SDF-1可影响白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞的功能, 调节机体代谢过程^[43,44]。在棕色脂肪细胞中, SDF-1主要通过p38和ERK通路增加UCP1表达水平, 进而增加产热、维持高脂饮食下的能量代谢平衡。在白色脂肪组织中SDF-1作用相反, 在禁食和肥胖情况下, 白色脂肪细胞以自分泌形式分泌SDF-1, 激活自身ERK信号, 诱导胰岛素受体降解, 减弱了胰岛素的作用。

7 Ependymin相关蛋白1

Ependymin相关蛋白1(EPDR1)是一种II型跨膜蛋白, 既往研究中更多涉及的是其在肿瘤方面的作用^[45]。2019年, Deshmukh等通过对比白色脂肪和棕色脂肪分泌蛋白图谱时发现了该蛋白。EPDR1主要由棕色脂肪组织分泌, 也是一种新型的脂肪因子。初步研究证实, EPDR1可提高小鼠代谢水平, 促进机体产热, 并可增加白色脂肪细胞UCP1含量^[46]。未来对EPDR1作用机制的深入研究, 或许可为NAFLD的诊治提供新的靶点。

8 IL-6/IL-27

作为重要的免疫调节因子, IL-6和IL-27均可参与炎症反应的发生发展, 近期研究逐步揭示其在代谢调节中的关键作用。一项由耶鲁大学Andrew Wang团队主持的研究^[47]显示, 在外界压力作用下, IL-6可由棕色脂肪组织产生, 并发挥增加糖异生、维持高血糖水平状态的功能。暨南大学尹芝南教授团队研究^[48]也发现, IL-27可直接作用于以米色脂肪为主的脂肪细胞, 通过p38MAPK/PGC-1 α 通路上调UCP1表达, 从而起到增加产热、预防肥胖和改善胰岛素抵抗的作用。IL-6和IL-27研究成果相继发表, 研究者们开始关注炎症因子在代谢方面的调节作用, 为NAFLD发病和诊疗研究提供了新方向。

9 Isthmin-1 (ISM1)

ISM1是一种分子量为52 kDa的分泌蛋白^[49]。既往研究表明, 其可在大脑、肺、皮肤和免疫器官中表达^[50]。最近一项研究则显示, ISM1还可由脂肪组织分泌, 也是一种新型脂肪因子, 参与机体糖脂代

谢的调控。ISM1可与非胰岛素受体结合,激活胰岛素作用机制中的PI3K/AKT通路,部分参与了胰岛素的诱导途径,发挥降低血糖、促进肝内蛋白质合成和抑制脂质堆积的作用^[51],但其具体作用受体尚未明确。

综上,在肥胖和NAFLD发病率逐年升高的大背景下,脂肪因子的重要作用越来越受到重视。笔者通过对熟知的脂肪因子和其作用通路的深入挖掘,以及对新发现脂肪因子的进一步探索,必将有助于NAFLD诊疗新靶点的挖掘和新方法的确立。

参考文献

- [1] 邵幼林, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 10-13.
- [2] GARIANI K, JORNAYVAZ F R. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(2): R52-R65.
- [3] 闫晓红, 王宁. 脂肪分泌组学的研究进展[J]. 生理科学进展, 2021, 52(2): 94-99.
- [4] 杨红丽, 郭朝阳, 芮法娟, 等. 非酒精性脂肪性肝病相关脂肪因子研究进展[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(10): 718-720.
- [5] 杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2015, 46(5): 327-333.
- [6] 叶静雅, 付真真, 管蔚, 等. 两例瘦素受体突变型极端肥胖家系研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(1): 32-36.
- [7] PEREIRA S, CLINE D L, GLAVAS M M, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 1-28.
- [8] MYERS M G Jr, LEIBEL R L, SEELEY R J, et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(11): 643-651.
- [9] BOUCSEIN A, KAMSTRA K, TUPS A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis[J]. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(4): e12944.
- [10] JIMÉNEZ-CORTEGANA C, GARCÍA-GALEY A, TAMI M, et al. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(7): 1-13.
- [11] PEDROSO J, RAMOS-LOBO A M, DONATO J Jr. SOCS3 as a future target to treat metabolic disorders[J]. *Hormones (Athens)*, 2019, 18(2): 127-136.
- [12] SÁINZ N, GONZÁLEZ-NAVARRO C J, MARTÍNEZ J A, et al. Leptin signaling as a therapeutic target of obesity[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(7): 893-909.
- [13] HAN H, ZHOU W. Leptin and its derivatives: a potential target for autoimmune diseases[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(15): 1563-1571.
- [14] DONATO J Jr, FRAZÃO R, ELIAS C F. The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(7): 591-602.
- [15] WANG P, LOH K H, WU M, et al. A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue[J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 839-844.
- [16] 李兰兰, 任建功. 瘦素、脂联素与代谢综合征的相关性研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(8): 632-634.
- [17] PARIDA S, SIDDHARTH S, SHARMA D. Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 1-27.
- [18] FANG H, JUDD R L. Adiponectin regulation and function[J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031-1063.
- [19] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1-25.
- [20] NGUYEN T. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology[J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 136.
- [21] GAMBERI T, MAGHERINI F, MODESTI A, et al. Adiponectin signaling pathways in liver diseases[J]. *Biomedicine*, 2018, 6(2): 1-16.
- [22] LIM J Y, OH M A, KIM W H, et al. AMP-activated protein kinase inhibits TGF- β -induced fibrogenic responses of hepatic stellate cells by targeting transcriptional coactivator p300[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3): 1081-1089.
- [23] 霍新梅, 黄会芳. 脂肪细胞因子在肝纤维化进展中的作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 644-647.
- [24] XU H, ZHAO Q, SONG N, et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5807.
- [25] ISHTIAQ S M, RASHID H, HUSSAIN Z, et al. Adiponectin and PPAR: a setup for intricate crosstalk between obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(3): 253-261.
- [26] 韩晓菲, 田慧. 脂肪因子chemerin的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(5): 430-436.
- [27] BUECHLER C, FEDER S, HABERL E M, et al. Chemerin isoforms and activity in obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1-16.
- [28] AN X, LIU J, LI Y, et al. Chemerin/CMKLR1 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by promoting autophagy and alleviating oxidative stress through the JAK2-STAT3 pathway[J]. *Peptides*, 2021, 135: 170422.
- [29] HUANG X, FU C, LIU W, et al. Chemerin-induced angiogenesis and adipogenesis in 3 T3-L1 preadipocytes is mediated by lncRNA Meg3 through regulating Dickkopf-3 by sponging miR-217[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385: 114815.
- [30] SU X, CHENG Y, ZHANG G, et al. Chemerin in inflammatory diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 517: 41-47.
- [31] BRESTOFF J R, KIM B S, SAENZ S A, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-246.
- [32] WADA N, HIRAKO S, TAKENOYA F, et al. Leptin and its receptors[J]. *J Chem Neuroanat*, 2014, 61-62: 191-199.
- [33] JIANG Y, LIU P, JIAO W, et al. Gax suppresses chemerin/CMKLR1-induced preadipocyte biofunctions through the inhibition of Akt/mTOR and ERK signaling pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 572-586.
- [34] TAYLOR E B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(6): 731-752.
- [35] LEI Z, LU Y, BAI X, et al. Chemerin-9 peptide enhances memory and ameliorates $\alpha\beta$ (1-42)-induced object memory impairment in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(2): 272-283.
- [36] LIN Y, XIAO L, CAI Q, et al. The chemerin-CMKLR1 axis limits thermogenesis by controlling a beige adipocyte/IL-33/type 2 innate immunity circuit[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(61): 1-16.
- [37] STEPPAN C M, BAILEY S T, BHAT S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 307-312.

- [38] SHEN C, ZHAO C Y, WANG W, et al. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 39.
- [39] WEN F, SHI Z, LIU X, et al. Acute elevated resistin exacerbates mitochondrial damage and aggravates liver steatosis through AMPK/PGC-1 α signaling pathway in male NAFLD mice[J]. Horm Metab Res, 2021, 53(2): 132-144.
- [40] WANG G X, ZHAO X Y, MENG Z X, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis[J]. Nat Med, 2014, 20(12): 1436-1443.
- [41] CHEN Z, WANG G X, MA S L, et al. Nrg4 promotes fuel oxidation and a healthy adipokine profile to ameliorate diet-induced metabolic disorders[J]. Mol Metab, 2017, 6(8): 863-872.
- [42] TUTUNCHI H, MOBASSERI M, AGHAMOHAMMADZADEH N, et al. Serum neuregulin 4 (NRG-4) level and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A case-control study[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(10): e14555.
- [43] KURITA K, ISHIKAWA K, TAKEDA K, et al. CXCL12-CXCR4 pathway activates brown adipocytes and induces insulin resistance in CXCR4-deficient mice under high-fat diet[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6165.
- [44] SHIN J, FUKUHARA A, ONODERA T, et al. SDF-1 is an autocrine insulin-desensitizing factor in adipocytes[J]. Diabetes, 2018, 67(6): 1068-1078.
- [45] YANG Y, ZHANG H, LIU Z, et al. EPDR1 is related to stages and metastasize in bladder cancer and can be used as a prognostic biomarker[J]. BMC Urol, 2021, 21(1): 71.
- [46] DESHMUKH A S, PEIJS L, BEAUDRY J L, et al. Proteomics-based comparative mapping of the secretomes of human brown and white adipocytes reveals EPDR1 as a novel adipokine[J]. Cell Metab, 2019, 30(5): 963-975.e7.
- [47] QING H, DESROULEAUX R, ISRANI-WINGER K, et al. Origin and Function of Stress-Induced IL-6 in Murine Models[J]. Cell, 2020, 182(2): 372-387.e14.
- [48] WANG Q, LI D, CAO G, et al. IL-27 signalling promotes adipocyte thermogenesis and energy expenditure[J]. Nature, 2021, 600(7888): 314-318.
- [49] YOSHIMOTO S, KATAYAMA K, SUZUKI T, et al. Regulation of N-glycosylation and secretion of Isthmin-1 by its C-mannosylation[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865(3): 129840.
- [50] VALLE-RIOS R, MARAVILLAS-MONTERO J L, BURKHARDT A M, et al. Isthmin 1 is a secreted protein expressed in skin, mucosal tissues, and NK, NKT, and th17 cells[J]. J Interferon Cytokine Res, 2014, 34(10): 795-801.
- [51] JIANG Z, ZHAO M, VOILQUIN L, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis[J]. Cell Metab, 2021, 33(9): 1836-1852.e11.

收稿日期: 2022-02-14

尹静亚, 王琦. 脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(1): 1-5.