

胎球蛋白和糖脂代谢对代谢相关性脂肪性肝病的影响

杨开霞*, 施荣杰#, 杨素莲, 陈怡, 张凤莲

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月4日; 发布日期: 2022年8月11日

摘要

代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)并非是一种静止的病变,会逐渐引起炎症细胞浸润、坏死、纤维化,甚至发展成为肝癌。胎球蛋白作为肝细胞因子,在人类代谢疾病、炎症等方面都具有重要作用。糖脂代谢异常可导致代谢相关性脂肪性肝病、糖尿病等代谢紊乱性疾病。近年有大量关于胎球蛋白A、胎球蛋白B、糖脂代谢与代谢相关性脂肪性肝病的研究。这篇综述将总结目前的研究进展,以便更好地了解胎球蛋白与糖脂代谢对代谢相关性脂肪性肝病的影响,为诊断、防治代谢相关性脂肪性肝病提供思路。

关键词

代谢相关性脂肪性肝病, 胎球蛋白A, 胎球蛋白B, 糖脂代谢

Effects of Fetuin and Glycolipid Metabolism on Metabolic Associated Fatty Liver Disease

Kaixia Yang*, Rongjie Shi#, Sulian Yang, Yi Chen, Fenglian Zhang

School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

Received: Jul. 8th, 2022; accepted: Aug. 4th, 2022; published: Aug. 11th, 2022

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is not a static lesion, which can gradually lead to inflammatory cell infiltration, necrosis, fibrosis, and even development of liver cancer fetuin, as a

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨开霞, 施荣杰, 杨素莲, 陈怡, 张凤莲. 胎球蛋白和糖脂代谢对代谢相关性脂肪性肝病的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7360-7366. DOI: 10.12677/acm.2022.1281063

hepatocyte factor, plays an important role in human metabolic diseases and inflammation. Abnormal glucose and lipid metabolism can lead to metabolic disorders such as metabolic associated fatty liver disease and diabetes. In recent years, there are a lot of studies on Fetuin A, Fetuin B, glucolipid metabolism and metabolic associated fatty liver disease. This review will summarize the current research progress, so as to better understand the effects of fetuin, and glucolipid metabolism on metabolic associated fatty liver disease, and provide ideas for the diagnosis, prevention and treatment of metabolic associated fatty liver disease.

Keywords

Metabolic Associated Fatty Liver Disease, Fetuin A, Fetuin B, Glucolipid Metabolism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 代谢相关性脂肪性肝病

肝脏脂肪变性是代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的一个基本特征,它是最常见的肝脏疾病形式,约70%的超重者都有肝脏脂肪变性[1]。随着人们生活方式、饮食结构、作息习惯的变化,糖脂代谢异常的疾病极为常见,代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)(以前称为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD))发病率呈现不断升高的趋势,如不能早期干预,有可能进一步发展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等疾病[2],同时合并糖尿病、冠心病等风险增加,严重威胁了人们的身体健康和生活质量。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种排除酒精和其他疾病,仅由过多的脂肪在肝脏堆积所致的肝脏疾病,由于其存在发病机制、病情进展、酒精摄入等一系列的争论问题,2020年国际专家小组建议将“NAFLD”改名为“MAFLD”,新的MAFLD命名突出代谢因素的核心地位,首次将代谢异常引起肝脏病变的重要性提到与病毒性肝炎、酒精性肝病等其他慢性肝脏疾病一样的高度[3]。本文主要探讨胎球蛋白和糖脂代谢与MAFLD之间的关系,因此需先行说明NAFLD与MAFLD的异同。亚太地区各国综合国力的发展速度存在较大差异,整个地区饮食结构及生活方式均趋向城市化,具体包括从农业饮食转向增加高能量、低营养食品的消费和体力活动减少,与其他富裕国家类似,这些变化导致与代谢异常相关疾病的患病率增加[4]。亚太地区人口占世界的62%,据统计,2015年肝脏疾病相关死亡人数占6% [4]。目前,MAFLD已成为我国第一大慢性肝病,发病率已上升到令人震惊的水平,影响着世界上约四分之一的成年人,对社会构成了重大的健康和经济负担,但尚未有药物批准其治疗[5]。MAFLD为非静止病变,如果不尽早诊治,可进展为肝纤维化等疾病;因此需要早期准确诊断,并采取有效治疗,最大程度防止疾病的进展和对机体的侵害程度[6]。肝穿刺活检是一个重要的诊断脂肪肝的金标准,有助于区分脂肪肝、脂肪性肝炎和肝纤维化,准确性极高,但其为侵袭性操作且成本高,并不适合反复使用。彩色多普勒超声及腹部CT检查可以对MAFLD患者进行诊断,但无法提供炎症、纤维化等组织学证据[7]。如何为MAFLD患者寻求一种成本低、无创伤且快速准确的诊断方法,显得非常重要。

2. 胎球蛋白的认识

胎球蛋白属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员,其成员包括胎球蛋白A (fetuin A)及胎球蛋白B (fetuin B)。两者均是主要由肝脏分泌到循环中的蛋白质,因此又有肝细胞因子之称,已知两者均有助于葡

葡萄糖和脂质代谢，它们在新陈代谢中的关键作用是调节胰岛素敏感性，并可作为胰岛素抵抗和相关代谢紊乱疾病的生物学标志物[1]。

胎球蛋白 A (fetuin A)是肝细胞分泌的一种酸性糖蛋白，Lebreton 等[8]于 1944 年首次从牛血清中分离出胎球蛋白，1960 年和 1961 年发现了胎球蛋白的人类类似物，并命名为“Hermans-Schmid 糖蛋白”，现在称为胎球蛋白 A [9]。胎球蛋白 A 是一种多功能蛋白质，在抗炎、抑制钙化、抑制肿瘤生长及血管生成、诱导胰岛素抵抗等方面均有作用[10]。据报道，胎球蛋白 A 水平与早期动脉粥样硬化、代谢综合征和胰岛素抵抗的标志物呈正相关，是重要的代谢调节因子，高浓度胎球蛋白 A 被证明是 T2DM 事件和心血管事件的强预测因子，并独立于其他公认的风险因素[11]。通过研究证实，胎球蛋白 A 与肥胖、糖尿病、代谢相关性脂肪肝病等代谢相关疾病有密切联系[12]。

胎球蛋白 B (fetuin B)于 2000 年首次在哺乳动物中被鉴定为胎球蛋白家族的第二个成员，胎球蛋白 B 基因主要表达于人体肝脏，在睾丸、胎盘等组织中也有表达[13]。胎球蛋白 B 与炎症、肿瘤、钙化、代谢性疾病、慢性肾脏病、生殖等方面均有关联[13]。有研究者发现胎球蛋白 B 的基因位点与代谢综合征的遗传易感基因位点相同[14]，从而明确了胎球蛋白 B 在糖脂代谢中的重要性，推测胎球蛋白 B 在代谢相关性脂肪性肝病、肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病的发生发展中占据重要地位[13]。但胎球蛋白 B 在人体糖脂代谢方面具体的作用机理需要进一步探索。

3. 胎球蛋白与 MAFLD

胎球蛋白 A 与许多导致肝脏问题的病理生理变量相关，包括胰岛素受体信号缺陷、脂肪细胞功能障碍、肝脏炎症、纤维化、甘油三酯生成、巨噬细胞侵袭和 TLR4 激活[9]。肝脏中编码胎球蛋白 A 的基因的表达与葡萄糖和脂质的代谢关键酶的表达呈正相关[15]。研究表明，胎球蛋白 A 刺激脂肪细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子[16]，并作为 Toll 样受体 4 (TLR4)的内源性配体，使游离脂肪酸激活 TLR4 信号以诱导胰岛素抵抗[17]。胎球蛋白 A 在 MAFLD 中诱导胰岛素抵抗并激活炎症反应，表明其在 MAFLD 中起着不利作用。一项 Meta 分析中提出多篇文章均报道 MAFLD 患者血清胎球蛋白 A 水平升高[18]。有研究显示 MAFLD 患者的血清胎球蛋白 A 水平低于对照组，而胎球蛋白 A 水平随着 MAFLD 的严重程度而升高，这表明胎球蛋白 A 在 MAFLD 发展中具有潜在的预测作用，胎球蛋白 A 可能是 MAFLD 的一个加重因素，当脂肪变性首次出现，胎球蛋白 A 下调可能是通过反馈保护机制来维持正常水平，然而，随着疾病严重程度的增加，代偿途径减弱，胎球蛋白 A 水平升高[11]。一项研究显示，在日本人群中，MAFLD 患者的血清胎球蛋白 A 水平与肝脏纤维化相关标志物呈负相关[11]，肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSCs)活化是肝纤维化的核心环节，转化生长因子 $\beta 1$ (Transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)可以通过 TGF- β /Smad 通路激活肝星状细胞，促进肝纤维化[19]，胎球蛋白-A 可抑制 TGF- $\beta 1$ 信号传导，胎球蛋白 A 的 N-末端半胱氨酸蛋白酶抑制剂结构域中的二硫环序列与 TGF- β 受体 II 型(T β RII)的细胞外结构域具有同源性，并且胎球蛋白 A 的该二硫环肽与 TGF- $\beta 1$ 结合，从而抑制 TGF- $\beta 1$ 信号传导[20]。这表明胎球蛋白 A 可能是一个有用的指标预测 MAFLD 患者肝脏纤维化进展的血清生物标志物[11]。研究表明，胎球蛋白 A 通过抑制骨骼肌和肝细胞中的受体酪氨酸激酶诱导胰岛素抵抗，以及激活炎症途径，胎球蛋白 A 作为代谢紊乱和炎症反应之间的桥梁，参与 MAFLD 发病机制[9]。

Meex 等人[21]使用蛋白质组学方法确定脂肪变性是改变肝细胞蛋白质分泌的一个因素，研究表明，胎球蛋白 B 是一种受人类脂肪变性调节的肝细胞因子，在 2 型糖尿病中升高，并通过调节胰岛素非依赖性糖代谢引起葡萄糖不耐受，且与人类胰岛素抵抗风险增加独立相关。此外有研究表明，胎球蛋白 B 与 TG 呈正线性关系，并且在 MAFLD 中，胎球蛋白 B 与肝脏脂肪变性之间存在巨大的正线性关系[18]。有研究猜想胎球蛋白 B 可通过改变脂肪酸合成酶或分解酶的活性，调节脂代谢紊乱，但胎球蛋白 B 在脂代

谢中的具体作用机制现无明确答案,推测肝脏脂质代谢紊乱会引起胎球蛋白 B 的分泌增加[10]。

胎球蛋白 A 与胎球蛋白 B 在 MAFLD 中的既有联系又有区别。越来越多的证据表明,胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 等肝细胞因子可能会影响 MAFLD 及相关并发症的预后[18]。胎球蛋白 A 与胎球蛋白 B 序列相似性为 22%,两者均主要由肝脏合成并分泌入血液[13]。两者的基因均位于鼠 16 号染色体,人 3 号染色体,此基因位点是代谢相关疾病的遗传易感基因位点[22]。流行病学调查表明,胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 不仅在肥胖、高血糖和高甘油三酯血症的发生中起作用,而且还导致慢性疾病,如代谢综合征、2 型糖尿病和心血管疾病[23]。遗传学证据表明,与健康对照组相比,肝脂肪变性患者肝细胞中的胎球蛋白-A mRNA 表达和血清胎球蛋白-A 浓度较高,并在胰腺、骨骼肌和肝细胞中产生胰岛素抵抗,还与肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)水平呈负相关。然而,与胎球蛋白 A 不同,胎球蛋白 B 由脂肪变性的肝细胞分泌,不诱导促炎症信号和巨噬细胞激活,相反,它会增加脂肪变性并诱导胰岛素抵抗[18]。综合现有研究表明胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 与肝脂肪变性严重程度有关,并有可能作为预测 MAFLD 患者肝脏纤维化进展的血清生物标志物。

4. 肝脏中的糖脂代谢

肝脏是多种物质分解代谢和合成代谢反应的场所[9]。肝脏代谢失衡可导致糖类和脂质代谢异常,而糖类和脂质代谢异常反过来可导致肝脏出现胰岛素抵抗。糖类和脂质的几种代谢产物甚至会危及生命。因此,维持肝脏的正常代谢功能至关重要。

肝脏在糖代谢中起着重要作用,食物摄入后,胰岛素促进肝糖原的合成,并抑制糖原分解,胰岛素可促进肝脏及肌肉细胞摄取葡萄糖,以进行葡萄糖氧化或糖原储存;在肝脏,还能促进脂肪酸重新酯化为甘油三酯[24]。肝脏通过控制葡萄糖代谢的各种途径,包括糖生成、糖原分解、糖酵解和糖异生,在控制葡萄糖稳态方面具有重要作用[25]。

肝脏是脂质代谢的主要场所。脂肪摄入、酯化、氧化和脂肪酸的分泌均发生在肝细胞中,这些过程中一个或多个平衡的改变可促进肝脏脂肪变性。甘油三酯被输送到肝脏进行脂质代谢,并被肝细胞吸收,这一过程由 LDL(低密度脂蛋白)受体和 LRP(LDL 受体相关蛋白)调节,当肝脏脂质代谢稳态受损时,由于甘油三酯合成上调,分泌减少,同时脂滴分解减少、极低密度脂蛋白(VLDL)分泌功能受损,甘油三酯在肝细胞中病理性累积,最终会导致脂肪肝[26]。虽然 MAFLD 发展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌的机制尚不清楚,但有研究指出,其发展过程受脂质代谢调节[27]。

糖代谢与脂质代谢密切相关,胰岛素抵抗通常伴有肝脏脂肪变性。脂质代谢异常,尤其是异位脂质的积累,与胰岛素抵抗密切相关。Samuel VT 发现,当脂质代谢异常时,胰岛素对肝脏糖异生的抑制作用显著降低[28]。另外,肝脏异位脂质积聚可激活调节胰岛素功能的相关通路,导致体内葡萄糖摄取和肝糖原合成减少。异位脂质的积累增加了葡萄糖向肝脏的转运,并刺激新的脂质合成,从而导致高脂血症。甘油二酯是脂肪分解的产物,可激活蛋白激酶 C 损害胰岛素信号,Raddatz K 发现,在高脂肪喂养的 Prkce(一种促进脂肪分解以上调甘油二酯含量的核心基因)基因敲除小鼠中,尽管肝脏中的脂肪含量增加,但胰岛素抵抗水平显著降低[29]。此外,在由脂质积聚引起的代谢和炎症环境中,巨噬细胞可以调节脂肪分解,从而导致脂肪酸运输到肝脏,并在肝脏中积累乙酰辅酶 A,后者可促进糖异生[30]。

肝脏脂肪变性是影响人类健康的主要疾病之一,MAFLD 在世界范围的发病率约为 25% [31]。当肝细胞损伤、炎症和纤维化发生时,单纯性肝脂肪变性转化为脂肪性肝炎,这是肝细胞癌的发展的高危因素[32]。细胞内的信号识别和转导依赖于正常的脂质代谢,且脂质可被细胞激酶直接修饰以调节细胞行为,当脂质代谢异常时,脂质的病理累积引起脂毒性,脂毒性的发展导致细胞器功能障碍甚至死亡[33]。脂毒性不仅在炎症机制、内质网应激和活性氧的调节下对细胞有害,而且影响细胞器的生物学功能。除脂毒

性外, 由糖代谢紊乱引起的“糖毒性”也参与了脂肪性肝炎的发病机制, 过量的碳水化合物激活脂肪合成途径, 从而加重肝脏脂肪变性[26]。糖脂代谢与 MAFLD 息息相关, 控制血脂、血糖正常平稳, 有助于延缓 MAFLD 的疾病进展。

5. 胎球蛋白与糖脂代谢的联系

胎球蛋白 A 水平在糖类和脂质代谢紊乱疾病中升高, 如 2 型糖尿病和代谢综合征。胎球蛋白 A 与胰岛素抵抗相关。向小鼠注射重组胎球蛋白 A 可降低胰岛素敏感性, 而胎球蛋白 A 基因缺失的小鼠对胰岛素敏感, 并且给胎球蛋白 A 基因缺失的小鼠喂食高脂饮食时可抵抗体重增加, 从而胎球蛋白 A 与胰岛素抵抗之间的正相关性得到充分证实[34]。研究已发现胎球蛋白 A 抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性并促进炎症, 增强脂质诱导的胰岛素抵抗; 作为饱和脂肪酸诱导激活 Toll 样受体 4 信号的蛋白, 并与游离脂肪酸相互作用以预测胰岛素抵抗[35]。研究表明, 高脂肪饮食会导致过量的游离脂肪酸积累, 并导致肝细胞和脂肪细胞分泌胎球蛋白 A, 胎球蛋白 A 可诱导巨噬细胞渗入脂肪组织, 活跃的巨噬细胞增加炎症细胞因子的分泌, 如 TNF- α 和 IL-6, 这可能进一步加剧肝细胞脂肪变性[18]。Shim 等人报道, 胎球蛋白 A 可被视为诊断胰岛素抵抗相关代谢障碍疾病的早期预测性生物学标记物[36]。

胎球蛋白 B 水平同样也在糖脂代谢紊乱疾病中升高。肝脏脂肪变性患者和 2 型糖尿病患者血清中胎球蛋白 B 均增加, 胎球蛋白 B 的作用将肝脏脂肪变性 with 胰岛素抵抗联系起来。Meex 等人[21]测试了来自脂肪性肝细胞的蛋白质信号, 该实验表明, 脂肪性肝细胞的分泌因子在培养细胞中诱导促炎信号传导和胰岛素抵抗, 且肝脂肪变性和 2 型糖尿病患者胎球蛋白 B 水平均增加; 该研究证实胎球蛋白 B 损害了肌管和肝细胞中胰岛素的作用, 并导致小鼠葡萄糖不耐受, 从而得出结论——胎球蛋白 B 的分泌谱随着脂肪变性而改变, 并且与胰岛素抵抗有关。研究发现, 血清胎球蛋白 B 水平与肝内甘油三酯含量呈正相关, 血清胎球蛋白 B 升高与中国成年人胰岛素抵抗风险增加独立相关, 但胎球蛋白 B 诱导胰岛素抵抗及在脂代谢中的具体机制还需进一步探讨[35]。

6. 总结与展望

综上所述, 肝脏作为重要的代谢器官, 肝脏异常会影响糖脂代谢稳态, 而糖脂代谢异常反过来又会导致肝脏疾病。胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 在人类代谢疾病、炎症等方面都扮演着重要角色。MAFLD 患者的血清胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 浓度升高, 并且与胰岛素抵抗有关。胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 与糖脂代谢息息相关, 但两者作为糖脂代谢调控的成员, 还有许多需要探讨的地方。胎球蛋白 A 和胎球蛋白 B 可能是 MAFLD 发生的潜在预测因子, 并可能在肝炎到肝硬化甚至肝癌的病理生理过程中发挥重要作用。胎球蛋白和糖脂异常与 MAFLD 密切相关, 联合检测胎球蛋白、血糖、血脂血清浓度水平有可能在预测 MAFLD 的严重程度中起重要价值。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(编号: 2022Y852)。

参考文献

- [1] Meex, R.C.R. and Watt, M.J. (2017) Hepatokines: Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, **13**, 509-520. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.56>
- [2] Sarin, S.K., Kumar, M., Eslam, M., et al. (2020) Liver Diseases in the Asia-Pacific Region: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 167-228. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30342-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30342-5)
- [3] 夏明锋, 卞华, 高鑫. 从非酒精性脂肪肝到代谢相关性脂肪肝命名变化的思考[J/OL]. 中华糖尿病杂志, 2020.

- 12(7): 445-450. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20200324-00175>
- [4] Eslam, M., Sarin, S.K., Wong, V.W.S., *et al.* (2020) The Asian Pacific Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Hepatology International*, **14**, 889-919. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10094-2>
- [5] Eslam, M., Sanyal, A.J., George, J., *et al.* (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- [6] 张成岗, 王雅娜. 研究脂肪肝患者的肝功能与血脂、血糖检测结果异常的关系[J/OL]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(40): 158-159. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.40.102>
- [7] 吴广忠, 苏建友. 肝功能血脂血糖联合检测在脂肪肝患者中的应用价值[J/OL]. 实用医技杂志, 2021, 28(7): 899-901. <https://doi.org/10.19522/j.cnki.1671-5098.2021.07.023>
- [8] Lebreton, J.P., Joisel, F., Raoult, J.P., *et al.* (1979) Serum Concentration of Human Alpha 2 HS Glycoprotein during the Inflammatory Process: Evidence That Alpha 2 HS Glycoprotein Is a Negative Acute-Phase Reactant. *Journal of Clinical Investigation*, **64**, 1118-1129. <https://doi.org/10.1172/JCI109551>
- [9] Sardana, O., Goyal, R. and Bedi, O. (2021) Molecular and Pathobiological Involvement of Fetuin-A in the Pathogenesis of NAFLD. *Inflammopharmacology*, **29**, 1061-1074. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00837-4>
- [10] 张瑞, 刘东方. 胎球蛋白 B 对糖脂代谢影响的研究进展[J/OL]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9): 1031-1034. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.002663>
- [11] Cui, Z., Xuan, R. and Yang, Y. (2017) Serum Fetuin A Level Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Population. *Oncotarget*, **8**, 107149-107156. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22361>
- [12] 季红兵, 居会祥, 孙明忠, 等. 血清胎球蛋白 A 水平变化与代谢综合征的相关性[J]. 检验医学, 2017, 32(8): 677-681.
- [13] 许方圆, 潘雨亭, 尚文斌. 胎球蛋白 B 在机体病理生理过程中的作用[J]. 生理科学进展, 2017, 48(4): 274-278.
- [14] Dahlman, I., Eriksson, P., Kaaman, M., *et al.* (2004) 2-Heremans Schmid Glycoprotein Gene Polymorphisms Are Associated with Adipocyte Insulin Action. *Diabetologia*, **47**, 1974-1979. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1556-7>
- [15] Haukeland, J.W., Dahl, T.B., Yndestad, A., *et al.* (2012) Fetuin A in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: *In Vivo* and *in Vitro* Studies. *European Journal of Endocrinology*, **166**, 503-510. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0864>
- [16] Mukhopadhyay, S. and Bhattacharya, S. (2016) Plasma Fetuin-A Triggers Inflammatory Changes in Macrophages and Adipocytes by Acting as an Adaptor Protein between NEFA and TLR-4. *Diabetologia*, **59**, 859-860. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3866-y>
- [17] Pal, D., Dasgupta, S., Kundu, R., *et al.* (2012) Fetuin-A Acts as an Endogenous Ligand of TLR4 to Promote Lipid-Induced Insulin Resistance. *Nature Medicine*, **18**, 1279-1285. <https://doi.org/10.1038/nm.2851>
- [18] Pan, X., Kaminga, A.C., Chen, J., *et al.* (2020) Fetuin-A and Fetuin-B in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 2735. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082735>
- [19] 汪玉倩, 徐可, 詹月萍, 等. 华蟾素对转化生长因子- β 1 诱导肝星状细胞激活的作用及机制研究[J/OL]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(13): 1452-1456. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.13.005>
- [20] Sato, M., Kamada, Y., Takeda, Y., *et al.* (2015) Fetuin-A Negatively Correlates with Liver and Vascular Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Subjects. *Liver International*, **35**, 925-935. <https://doi.org/10.1111/liv.12478>
- [21] Meex, R.C., Hoy, A.J., Morris, A., *et al.* (2015) Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metabolism*, **22**, 1078-1089. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.023>
- [22] Momin, A.A., Bankar, M.P. and Bhoite, G.M. (2017) Association of Single Nucleotide Polymorphisms of Adiponectin Gene with Type 2 Diabetes Mellitus, and Their Influence on Cardiovascular Risk Markers. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **32**, 53-60. <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0573-x>
- [23] Pan, X., Wen, S.W., Bestman, P.L., *et al.* (2020) Fetuin-A in Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0229776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229776>
- [24] Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. <https://www.corepubmed.com/Archive/Detail/30642126>
- [25] Han, H.S., Kang, G., Kim, J.S., *et al.* (2016) Regulation of Glucose Metabolism from a Liver-Centric Perspective. *Experimental & Molecular Medicine*, **48**, e218. <https://doi.org/10.1038/emm.2015.122>
- [26] Ding, H.R., Wang, J.L., Ren, H.Z., *et al.* (2018) Lipometabolism and Glycometabolism in Liver Diseases. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 1287127. <https://doi.org/10.1155/2018/1287127>
- [27] Chen, M., Liu, J., Yang, W., *et al.* (2017) Lipopolysaccharide Mediates Hepatic Stellate Cell Activation by Regulating

- Autophagy and Retinoic Acid Signaling. *Autophagy*, **13**, 1813-1827. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1356550>
- [28] Samuel, V.T., Liu, Z.X., Qu, X., *et al.* (2004) Mechanism of Hepatic Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 32345-32353. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313478200>
- [29] Raddatz, K., Turner, N., Frangioudakis, G., *et al.* (2011) Time-Dependent Effects of Prkce Deletion on Glucose Homeostasis and Hepatic Lipid Metabolism on Dietary Lipid Oversupply in Mice. *Diabetologia*, **54**, 1447-1456. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2073-0>
- [30] Samuel, V.T. and Shulman, G.I. (2016) The Pathogenesis of Insulin Resistance: Integrating Signaling Pathways and Substrate Flux. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 12-22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
- [31] Satapathy, S. and Sanyal, A. (2015) Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, **35**, 221-235. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562943>
- [32] Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. <https://www.corepubmed.com/Archive/Detail/26057287>
- [33] Leptin Reverses Diabetes by Suppression of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. <https://www.corepubmed.com/Archive/Detail/24929951>
- [34] Lebensztejn, D.M., Flisiak-Jackiewicz, M., Białokoz-Kalinowska, I., *et al.* (2016) Hepatokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Biochimica Polonica*, **63**, 459-467. <https://doi.org/10.18388/abp.2016.1252>
- [35] Li, Z., Lin, M., Liu, C., *et al.* (2018) Fetuin-B Links Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Type 2 Diabetes via Inducing Insulin Resistance: Association and Path Analyses. *Cytokine*, **108**, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.023>
- [36] Shim, Y.S., Kang, M.J., Oh, Y.J., *et al.* (2017) Fetuin-A as an Alternative Marker for Insulin Resistance and Cardiovascular Risk in Prepubertal Children. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **24**, 1031-1038. <https://doi.org/10.5551/jat.38323>