

非肥胖型与肥胖型非酒精性脂肪肝临床特点比较分析

朱德斌 吴金明 董金玲

摘要 **目的** 通过比较非肥胖型与肥胖型非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者明确非肥胖型 NAFLD 的临床特点。**方法** 随机选取 2018 年 1 ~ 12 月在笔者医院体检中心、门诊及住院确诊为 NAFLD 的患者。本研究将 $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 定义为非肥胖组, $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 定义为肥胖组, 同时设置无肝脏疾病且 $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 的健康人 (或患者) 作为对照组, 收集研究对象具体信息, 包括年龄、性别、吸烟、运动、学历、高血压、糖尿病、相关生化指标、腰围、血去甲肾上腺素、血肾上腺素、促甲状腺素等实验室检查以及 Fibroscan、无创病理评分公式, 比较 3 组之间的差异。**结果** 两组 NAFLD 患者在文化程度、腰围、血肾上腺素、空腹胰岛素、甘油三酯、空腹血糖、胰岛素抵抗 (IR) 比较差异有统计学意义, 而在 ALT、AST、总胆固醇、LDL - C、HDL - C、白蛋白、PLT、TSH 水平、去甲肾上腺素、年龄、性别、运动时间、吸烟情况、高血压、糖尿病方面比较差异无统计学意义。**结论** 非肥胖型 NAFLD 患者虽无肥胖, 但这部分患者仍有胰岛素抵抗, 其程度低于肥胖组。此外, 非肥胖型 NAFLD 患者肾上腺素水平高于肥胖患者, 胰岛素则低于肥胖组, 体内脂解激素及抗脂解激素水平变化, 可能是非肥胖 NAFLD 患者除胰岛素抵抗之外的另一重要致病机制。

关键词 非酒精性脂肪肝 非肥胖 肥胖 代谢综合征 激素

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.015

Clinical Characteristics Comparison between Non - obese and Obese Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Zhu Debin, Wu Jinming, Dong Jinling. Huzhou First People's Hospital, Zhejiang 313000, China

Abstract **Objective** To analyze the clinical features of non - obese NAFLD by comparing with the obese NAFLD patients. **Methods** The research subjects were divided into 3 groups. The patients diagnosed with NAFLD in the First Hospital Affiliated of Wenzhou Medical University were divided in the non - obese group with $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$, and patients with $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ for the obese group. Meanwhile healthy people (or patient) without liver disease were set as the control group. Then we collected patients' information in detail, compared and found out the significant differences between two groups, including age, gender, smoke, exercise, hypertension, diabetes, lipid, WC, epinephrine, norepinephrine, fasting insulin, TSH, glucose, lipid, some other laboratory examinations and Fibroscan. **Results** There was significant difference in education, waistline, epinephrine, FINS, TG, FBG and IR. And there was no difference in ALT, AST, γ - GT, cholesterol, LDL - C, HDL - C, albumin, PLT, TSH, age, gender, exercise, smoking, hypertension, diabetes, and MS. **Conclusion** Although non - obese NAFLD patients have a normal BMI, they do have IR. The level of epinephrine and norepinephrine of non - obese patients are greater than obese patients. The alteration of lipolytic and anti - lipolytic hormones may be another important pathogenesis for the non - obese NAFLD apart from IR.

Key words NAFLD; Non - obese; Obese; Metabolic syndrome; Hormones

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (IR) 及遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤, 其自然转归包括非酒精性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌^[1,2]。其在正常人群中的发生率为 20% ~ 30%, 在肥胖症患者中, NAFLD 发生率高达 60% ~ 90%。我国非肥胖 NAFLD 发生率为 4.20% ~

19.33%, 占 NAFLD 患者的 15% ~ 56%^[3]。Dela Cruz 曾报道了 1000 多例非肥胖 NAFLD 患者 ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) 的临床特征和长期预后, 发现非肥胖型 NAFLD 患者累积生存率明显缩短, 病死率高达 28%, 而超重或肥胖的 NAFLD 患者仅为 14%。此后, 越来越多的研究者也逐渐关注到非肥胖型 NAFLD^[4-7]。本研究主要明确非肥胖型 NAFLD 的临床特点。

对象与方法

1. 研究对象: 选取 2018 年 1 ~ 12 月在笔者医院体检中心、门诊及病房确诊为 NAFLD 的患者以及对照组患者 (或健康人) 共 312 例, 其中非肥胖型

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (2015KYB382)

作者单位: 313000 湖州市第一人民医院内科 (朱德斌、董金玲);

325000 温州医科大学附属第一医院消化内科 (吴金明)

通讯作者: 吴金明, 电子信箱: 82770412@qq.com

NAFLD 患者为 97 例,肥胖 NAFLD 患者为 135 例,并随机选取在笔者医院体检或住院经检查证实无肝脏疾病,且 $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 的患者(或健康人)80 例。纳入标准:①不饮酒或偶尔饮酒,成年男性饮酒量 < 140 克/周,成年女性饮酒量 < 70 克/周;②超声检查提示脂肪肝。排除标准:①在将影像学或病理学脂肪肝归结于 NAFLD 之前,需除外酒精性肝病(ALD)、慢性丙型肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病,包括药物(他莫昔芬、乙胺碘呋酮、丙戊酸钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素等)、全胃肠外营养、炎症性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 β 脂蛋白缺乏血症以及一些与 IR 相关的综合征(脂质萎缩性糖尿病、Mauriac 综合征)等可导致脂肪肝的特殊情况;②合并重大器质性疾病或因本身疾病需药物治疗从而影响本研究结果。

2. 研究方法:将研究对象分为 3 组,NAFLD 患者以 BMI(以 25 kg/m^2 为界)为标准, $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 的患者为非肥胖组, $25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ 的患者为肥胖组,收集 80 例研究对象设立对照组^[8]。比较 3 组研究对象在基本情况、激素水平、实验室检查、病理方面的区别。

3. 观察指标:(1)一般情况:年龄、性别、身高、体重、职业、文化程度、吸烟量、运动情况、腰围、前臂屈侧周径。(2)实验室指标: γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、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)、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)、血小板计数(PLT)等。(3)对 NAFLD 相关激素水平进行比较分析,包括肾上腺素、去甲肾上腺素、促甲状腺素、胰岛素。(4)应用 APRI 公式、FIB-4 公式、NAFLD 纤维化评分公式、BARD 评分及 Fibroscan 评估 NAFLD 患者肝脏病理情况^[9-13]。采用内脏脂肪指数(VAI)评估研究对象内脏脂肪含量情况。男性: $VAI = \text{腰围} / [39.68 + (1.88 \times BMI)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL)$;女性: $VAI = \text{腰围} / [36.58 + (1.89 \times BMI)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL)$ 。采用 HOMA-IR = 空腹胰岛素($\mu\text{U/ml}$) $\times$ 空腹血浆葡萄糖(mmol/L)/22.5 评估胰岛素抵抗情况。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。数据符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,采用 Dun-

nett- t 检验进一步两两比较,非正态分布资料用中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]来表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较用 Nemenyi 法检验。计数资料则采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:本研究共收集 232 例 NAFLD 患者,其中非肥胖组 97 例,患者平均年龄 51 岁,男性占 59%,合并高血压者 58 例,合并糖尿病者 19 例,高脂血症 59 例,代谢综合征 65 例;肥胖组共 135 例,患者平均年龄 50 岁,男性占 58%,合并高血压者 80 例,糖尿病 37 例,高脂血症 90 例,代谢综合征 102 例,两组比较差异无统计学意义。非肥胖组文化程度高于肥胖组,而在吸烟、运动时间上两组比较差异无统计学意义。肥胖组在腰围及前臂屈侧周径上明显大于非肥胖组及对照组,而比较非肥胖组及对照组时发现,两组在腰围及 VAI 值上比较,差异有统计学意义(表 1)。

2. 实验室检查:非肥胖组胰岛素抵抗、TG、FBG 低于肥胖组,ALT、AST、ALB、TC、LDL-C、HDL-C、PLT 水平比较差异无统计学意义。通过非肥胖组 NAFLD 患者与对照组比较发现,非肥胖组患者 FBG、TG、ALT 水平高于对照组,HDL-C 水平低于对照组,而在 AST、ALB、TC、LDL-C、PLT 水平比较差异无统计学意义(表 2)。

3. 激素水平:两组 NAFLD 患者激素水平结果显示,非肥胖组 NAFLD 肾上腺素水平高于肥胖组,空腹胰岛素水平低于肥胖组患者,差异有统计学意义(表 3)。

4. 病理检查:肝脏活检是评估肝脏病理的金标准,但由于肝穿刺是有创操作,且绝大部分 NAFLD 患者都无穿刺指征,因此,本研究采用 Fibroscan 及 4 个临床预测公式评估非酒精性脂肪肝患者肝脏病理情况。通过比较发现,两组 NAFLD 患者肝脏病理情况无明显区别,Fibroscan 提示 NAFLD 患者在肝脏脂肪变以及纤维化程度方面较对照组差异有统计学意义(表 4)。

5. NAFLD 程度比较:将 NAFLD 患者基于脂肪肝程度分为轻度、中度、重度共 3 组,比较 3 组患者一般情况、实验室检查、激素、病理情况的差别,3 组患者在 BMI、运动时间、高血压、糖尿病、高脂血症、腰围、VAI、ALT、TG、HOMA-IR、脂肪变方面差异有统计学意义,且与脂肪肝严重程度呈正相关(表 5)。

表 1 3 组患者一般情况比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)]$

项目	对照组(<i>n</i> = 80)	非肥胖组(<i>n</i> = 97)	肥胖组(<i>n</i> = 135)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	23.01 ± 2.81	23.67 ± 1.65 *	28.15 ± 2.54	22.018	0.034
年龄(岁)	48.91 ± 10.13	51.37 ± 12.99	49.72 ± 13.27	7.287	0.143
男性比例(%)	60	59	58	17.326	0.332
文化程度(<i>n</i>)					
文盲	13	15 *	31	0.459	0.026
小学	20	19	43		
中学	28	34	37		
大学及以上	19	29	24		
运动次数(<i>n</i>)					
无	17	14	21	7.662	0.517
中等(1 ~ 2 次/周)	45	49	75		
大量(≥3 次/周)	18	34	39		
吸烟(<i>n</i>)					
从不	10	23	18	87.342	0.722
1 ~ 10 支/天	23	15	31		
11 ~ 20 支/天	38	43	57		
>20 支/天	9	16	29		
饮酒(<i>n</i>)	33	53	89	10.352	0.826
高血压(%)	33	60 [#]	59	2.981	0.001
糖尿病(%)	10	20 [#]	27	0.836	0.032
高脂血症(%)	31	61 [#]	67	9.836	0.029
腰围(cm)	77(70,83)	83(76,89) * [#]	91(87,99)	37.077	0.045
前臂屈侧(cm)	25.40 ± 4.95	27.11 ± 4.01 *	34.56 ± 6.36	11.827	0.032
VAI	1.4(0.9,2.4)	2.2(1.2,3.0) [#]	1.9(0.9,3.0)	4.762	0.011

与肥胖组比较, * *P* < 0.05; 与对照组比较, [#]*P* < 0.05

表 2 3 组研究对象实验室检查比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)]$

项目	对照组(<i>n</i> = 80)	非肥胖组(<i>n</i> = 97)	肥胖组(<i>n</i> = 135)	<i>H</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
ALT(U/L)	22(14,37)	27(18,52) [#]	32(20,54)	5.342	0.021
AST(U/L)	29(24,36)	27(20,35)	23(19,33)	11.438	0.652
γ-GT(U/L)	31(17,49)	35(25,46)	34(21,53)	1.237	0.084
ALB(g/L)	40.62 ± 3.58	40.22 ± 4.36	40.36 ± 3.91	48.382	0.381
TG(mmol/L)	1.2(0.9,2.2)	1.6(1.2,2.6) * [#]	2.1(1.5,3.0)	4.324	0.039
TC(mmol/L)	4.82 ± 0.91	4.78 ± 1.38	4.93 ± 1.09	9.874	0.097
LDL-C(mmol/L)	2.67 ± 0.77	2.86 ± 1.02	2.80 ± 0.84	22.459	0.157
HDL-C(mmol/L)	1.16 ± 0.38	1.04 ± 0.27 [#]	1.02 ± 0.27	1.265	0.035
FBG(mmol/L)	4.8(3.9,5.6)	5.5(4.6,6.5) * [#]	5.8(5.1,7.2)	0.498	0.018
UA(μmol/L)	331.00 ± 107.04	308.00 ± 92.17	332.00 ± 85.89	5.623	0.067
HOMA-IR	1.0(0.6,1.9)	1.9(1.1,2.8) * [#]	2.4(1.8,3.9)	9.236	0.003
PLT(×10 ⁹ /L)	249.67 ± 56.13	253.11 ± 77.98	238.10 ± 55.57	0.673	0.272

与肥胖组比较, * *P* < 0.05; 与对照组比较, [#]*P* < 0.05

表 3 激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> = 80)	非肥胖组(<i>n</i> = 97)	肥胖组(<i>n</i> = 135)	<i>F</i>	<i>P</i>
去甲肾上腺素(mmol/L)	3.01 ± 1.76	3.58 ± 1.08	2.14 ± 1.82	6.137	0.241
肾上腺素(mmol/L)	0.15 ± 0.03	0.27 ± 0.61 * [#]	0.16 ± 0.04	19.233	0.041
FINS(μIU/ml)	7.21 ± 3.93	8.35 ± 3.83 * [#]	10.34 ± 4.73	1.145	0.048
TSH(mIU/L)	2.01 ± 0.44	1.98 ± 0.37	1.89 ± 0.42	31.325	0.431

与肥胖组比较, * *P* < 0.05; 与对照组比较, [#]*P* < 0.05

表 4 3 组 NAFLD 患者肝脏病理情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=80$)	非肥胖组 ($n=97$)	肥胖组 ($n=135$)	χ^2/F	P
APRI (%)					
< 0.5	100	94	70	0.362	0.871
> 1.5	0	1	0.70	—	—
FIB-4 (%)					
< 1.3	100	96	96	12.328	0.768
> 2.67	0	0	0	—	—
纤维化评分 (%)					
< -1.455	100	93	126	44.832	0.679
> 0.676	0	2	0.70	—	—
BARD 评分 ≥ 2	0	0	0	—	—
Fibroscan					
脂肪变	199.21 $\pm$ 32.91	237.41 $\pm$ 43.23	247.72 $\pm$ 39.17	16.037	0.001
纤维化	3.5 $\pm$ 2.9	6.5 $\pm$ 3.5	7.2 $\pm$ 4.3	0.487	0.012

表 5 基于脂肪肝严重程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度 ($n=142$)	中度 ($n=59$)	重度 ($n=31$)	F/χ^2	P
BMI (kg/m ²)	24.91 $\pm$ 4.01	27.25 $\pm$ 5.72	30.13 $\pm$ 8.32	13.396	0.014
运动次数 (n)				0.519	0.049
无	27	21	9		
中等 (1~2 次/周)	61	29	10		
大量 (≥ 3 次/周)	54	9	12		
高血压 (n)	69	31	28	12.773	0.032
糖尿病 (n)	43	22	9	32.441	0.029
高脂血症 (n)	101	53	31	2.872	0.033
腰围 (cm)	81.92 $\pm$ 5.82	97.21 $\pm$ 9.23	102.36 $\pm$ 12.84	70.883	0.027
VAI	2.31 $\pm$ 0.38	2.91 $\pm$ 0.79	3.12 $\pm$ 0.98	6.762	0.042
ALT (U/L)	32.24 $\pm$ 5.92	47.27 $\pm$ 8.51	61.24 $\pm$ 11.18	33.287	0.012
TG (mmol/L)	1.87 $\pm$ 0.37	2.31 $\pm$ 0.92	3.27 $\pm$ 1.06	12.483	0.038
HOMA-IR	1.68 $\pm$ 0.55	1.78 $\pm$ 0.42	2.01 $\pm$ 0.53	17.285	0.031
脂肪变	223.35 $\pm$ 23.54	239.37 $\pm$ 30.22	256.83 $\pm$ 38.28	82.267	0.015

讨 论

在全球范围内非酒精性脂肪肝是慢性肝病的主要原因,近年来,非肥胖型 NAFLD 的发生率增长较前明显上升^[4,14,15]。本研究发现,非肥胖型 NAFLD 患者虽然 BMI 值正常,但存在腹型肥胖,脂肪多沉积在腹部及内脏,易造成糖及脂肪代谢紊乱,从而导致胰岛素抵抗。因此,亚洲人群非肥胖型 NAFLD 发生率较高^[16]。

脂质代谢过程中,脂解激素与抗脂解激素起着重要作用。本研究发现,非肥胖组脂解激素高于肥胖组,抗脂解激素则相反。在脂肪动员过程中,激素敏感性甘油三酯脂酶作为关键酶起着决定性作用^[17]。当体内脂解激素增加时促进脂肪动员,导致储存在脂肪细胞中的甘油三酯被脂酶逐步水解为游离脂肪酸和甘油并释放入血,而过多的游离脂肪酸进入肝脏,使肝脏合成甘油三酯增多,从而导致甘油三酯在肝脏

沉积,增加胰岛素抵抗^[18]。因此在非肥胖型 NAFLD 发病过程中,除外 IR 的机制,激素的改变也起着重要作用。

本研究发现非肥胖组患者仍存在胰岛素抵抗,与非肥胖患者内脏脂肪含量较多密切相关^[19]。非肥胖组胰岛素抵抗主要表现为肝脏胰岛素抵抗,而肥胖组由于内脏及外周脂肪组织多,则表现为肝脏胰岛素抵抗及外周胰岛素抵抗,因此非肥胖型 NAFLD 患者胰岛素抵抗低于肥胖组,故空腹血糖及甘油三酯水平较肥胖组低^[20,21]。

本研究应用多个病理公式评估多组研究对象的病理情况,结果比较差异无统计学意义。但仍需大样本量的病理结果作为金标准而比较 NAFLD 的病理情况。NAFLD 是代谢综合征在肝脏的表现,其危害不仅局限于肝脏,还与糖尿病、心脑血管疾病以及代谢综合征相关疾病密切相关。因此,有必要常规评估和

动态监测脂肪肝患者的肝脏损伤、代谢紊乱及其相关并发症情况。而没有肥胖这一危险因素的非肥胖型 NAFLD 患者,其缺少特异性临床表现及检查指标,易被人们忽视。因此对非肥胖型 NAFLD 的进一步认识有助于提供特异性的预防、治疗非肥胖型 NAFLD。

参考文献

- 1 Leung C, Yeoh SW, Patrick D, *et al.* Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non - cirrhotic non - alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(4):1189 - 1196
- 2 Malhotra N, Beaton MD. Management of non - alcoholic fatty liver disease in 2015[J]. *World J Hepatol*, 2015,7(30):2962 - 2967
- 3 Feng RN, Du SS, Wang C, *et al.* Lean - non - alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(47):17932 - 17940
- 4 Leung JC, Loong TC, Wei JL, *et al.* Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients[J]. *Hepatology*, 2017,65(1):54 - 64
- 5 Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015,50(3):341 - 346
- 6 Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, *et al.* Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long - term follow - up study[J]. *Hepatol Commun*, 2018,2(1):48 - 57
- 7 Cusi K. Nonalcoholic steatohepatitis in nonobese patients: not so different after all[J]. *Hepatology*, 2017,65(1):4 - 7
- 8 Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non - alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies[J]. *Hepatobi Pancreat Dis Int*, 2007,6(6):572 - 578
- 9 Cross TJ, Calvaruso V, Foxton MR, *et al.* A simple, noninvasive test for the diagnosis of liver fibrosis in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation[J]. *J Viral Hepatit*,2010,17(9):640 - 649
- 10 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. *Hepatology*, 2006,43(6):1317 - 1325
- 11 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, *et al.* The NAFLD fibrosis score:

- a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD[J]. *Hepatology*, 2007,45(4):846 - 854
- 12 Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, *et al.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease[J]. *Gut*, 2008,57(10):1441 - 1447
- 13 Du D, Zhu X, Kuno A, *et al.* Comparison of LecT - Hepa and FibroScan for assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus infected patients with different ALT levels[J]. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2012,413(21 - 22):1796 - 1799
- 14 Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, *et al.* Epidemiology and natural history of non - alcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2016,65(8):1017 - 1025
- 15 Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, *et al.* Characteristics of non - obese non - alcoholic fatty liver disease: effect of genetic and environmental factors[J]. *Hepatol Res*, 2016,46(10):1011 - 1018
- 16 Ha Y, Seo N, Shim JH, *et al.* Intimate association of visceral obesity with non - alcoholic fatty liver disease in healthy Asians; a case - control study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015,30(11):1666 - 1672
- 17 Jaworski K, Sarkadi - Nagy E, Duncan RE, *et al.* Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2007,293(1):1 - 4
- 18 Nakamuta M, Kohjima M, Higuchi N, *et al.* The significance of differences in fatty acid metabolism between obese and non - obese patients with non - alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Med*, 2008,22(5):663 - 637
- 19 Feldman A, Eder SK, Felder TK, *et al.* Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non - alcoholic fatty liver[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017,112(1):102 - 110
- 20 Moore JB. Non - alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome[J]. *Proc Nutr Soc*, 2010,69(2):211 - 220
- 21 Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, *et al.* Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals[J]. *FASEB J*, 2015,29(3):748 - 758

(收稿日期:2019 - 01 - 15)

(修回日期:2019 - 02 - 21)

(接第 68 页)

- 5 Cao K, Capell BC, Erdos MR, *et al.* A lamin A protein isoform overexpressed in Hutchinson - Gilford progeria syndrome interferes with mitosis in progeria and normal cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007,104(12):4949 - 4954
- 6 Lee S, Jung Y, Yoon M, *et al.* Interruption of progerin - lamin A/C binding ameliorates Hutchinson - Gilford progeria syndrome phenotype[J]. *J Clin Invest*,2016,126(10):3879 - 3893
- 7 Lai FP, Lau ST, Wong JK, *et al.* Correction of hirschsprung - associated mutations in human induced pluripotent stem cells via clustered regularly interspaced short palindromic repeats/cas9, restores neural crest cell function[J]. *Gastroenterology*,2017,153(1):139 - 153, e8
- 8 Gruenbaum Y, Foisner R. Lamins: nuclear intermediate filament proteins with fundamental functions in nuclear mechanics and genome regulation[J]. *Annu Rev Biochem*,2015,84:131 - 164
- 9 Ho CY, Lammerding J. Lamins at a glance[J]. *J Cell Sci*,2012,125

(Pt 9):2087 - 2093

- 10 Wilson KL, Foisner R. Lamin - binding proteins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010,2(4):a000554
- 11 Shin JW, Spinler KR, Swift J, *et al.* Lamins regulate cell trafficking and lineage maturation of adult human hematopoietic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013,110(47):18892 - 18897
- 12 Ostlund C, Worman HJ. Nuclear envelope proteins and neuromuscular diseases[J]. *Muscle Nerve*,2003,27(4):393 - 406
- 13 Yin J, Yang J, Ren FX, *et al.* Association of the LMNA gene single nucleotide polymorphism rs4641 with dilated cardiomyopathy[J]. *Genet Mol Res*,2015,14(4):15427 - 15434
- 14 Song K, Dube MP, Lim J, *et al.* Lamin A/C mutations associated with familial and sporadic cases of dilated cardiomyopathy in Koreans[J]. *Exp Mol Med*,2007,39(1):114 - 120

(收稿日期:2019 - 02 - 19)

(修回日期:2019 - 02 - 21)