论著

文章编号:1000-5404(2012)16-1646-05

# 福辛普利对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝纤维化的作用

刘 波[1],吴小翎[1],张 霞[1],张 伟[1],吴 蓉[1],肖晓秋[2],张 凤[1],周华梅[1],王璐璐[1] (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院消化内科[1];400016 重庆,重庆医科大学生命科学研究院[2])

[摘要] **目的** 探讨福辛普利对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝纤维化的作用,以及对瘦素和脂联素血清水平和在白色脂肪组织中基因表达水平的影响。**方法** 将40只健康雄性Sprague Dawley(SD)大鼠适应性饲养1周后,随机分为正常对照组(NC组,普通饮食+生理盐水灌胃)、模型组(HC组,高脂饮食+生理盐水灌胃)、药物对照组[NF组,普通饮食+福辛普利3.6 mg/(kg·d)灌胃]和药物干预组[HF组,高脂饮食+福辛普利3.6 mg/(kg·d)灌胃],每组10只。喂养24周后处死,检测各组大鼠谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(triglycerides,TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)、透明质酸(hyaluronic acid,HA)、瘦素和脂联素的血清水平,比较各组大鼠脂肪组织瘦素和脂联素mRNA水平以及肝组织的胶原蛋白(collagen)Ⅰ蛋白表达和病理改变。**结果** 与HC组(ALT:91.30±30.71;TG:2.25±0.31;LDL:1.53±0.31;TGF-β:125.95±8.23;HA:165.72±29.13;瘦素:130.61±35.56;脂联素:5.97±2.19)相比,HF组血清ALT(50.20±12.13, $P<0.05$)、TG(1.09±0.34, $P<0.01$)、LDL(1.16±0.13, $P<0.05$)、TGF-β(72.55±23.2, $P<0.01$)、HA(90.13±27.42, $P<0.01$)和瘦素(31.74±36.35, $P<0.05$)水平显著降低,脂联素(21.60±8.43, $P<0.01$)水平显著升高;脂肪组织的脂酸素mRNA水平显著升高,而瘦素的mRNA水平变化无显著意义($P>0.05$);肝组织collagen Ⅰ蛋白表达显著降低($P<0.05$);福辛普利能减轻肝细胞脂肪变性、炎症浸润和纤维化程度。**结论** 福辛普利可能通过下调血清瘦素水平,上调脂联素的血清水平和其在脂肪组织的基因表达,对非酒精性脂肪性肝炎大鼠具有保肝和抗肝纤维化作用。

[关键词] 福辛普利;非酒精性脂肪性肝炎;肝纤维化;瘦素;脂联素

[中图法分类号] R575.1;R969;R975.5 [文献标志码] A

# Effects and mechanism of fosinopril on hepatic fibrosis in rats with nonalcoholic steatohepatitis

Liu Bo[1], Wu Xiaoling[1], Zhang Xia[1], Zhang Wei[1], Wu Rong[1], Xiao Xiaoqiu[2], Zhang Feng[1], Zhou Huamei[1], Wang Lulu[1] ([1]Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [2]College of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of fosinopril on hepatic fibrosis, plasma levels of leptin and adiponectin and their mRNA expression in white adipose tissues in rats with nonalcoholic steatohepatitis induced by high-fat diet (HFD). **Methods** A total of 40 health male Sprague Dawley (SD) rats were fed with normal feed for 1 week to adapt to vivarium conditions, and then were randomized into four experimental groups ($n=10$): a NC group (normal feed and normal saline by gavage), a HC group (HFD and normal saline by gavage), a NF group (normal feed and fosinopril 3.6 mg/kg body weight/day by gavage) and a HF group (HFD and fosinopril 3.6 mg/kg body weight/day by gavage). All the rats were sacrificed after fed for 24 weeks. The serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), transforming growth factor-β (TGF-β), hyaluronic acid (HA), leptin and adiponectin were determined. The mRNA expression of leptin and adiponectin in white adipose tissues, collagen I expression in hepatic tissues and histological changes were measured and compared among the four groups. **Results** As compared with the HC group (ALT: 91.30±30.71; TG: 2.25±0.31; LDL: 1.53±0.31; TGF-β: 125.95±8.23; HA: 165.72±29.13; leptin: 130.61±35.56 and adiponectin 5.97±

[通信作者] 吴小翎,电话:(023)68485260,E-mail:sunnyliub@gmail.com

2.19), the serum levels of ALT (50.20 ± 12.13, $P<0.05$), TG (1.09 ± 0.34, $P<0.01$), LDL (1.16 ± 0.13, $P<0.05$), TGF-β (72.55 ± 23.2, $P<0.01$), HA (90.13 ± 27.42, $P<0.01$) and leptin (31.74 ± 36.35, $P<0.05$) and hepatic collagen I expression ($P<0.05$) in the HF group were significantly reduced by fosinopril, but the serum level of adiponectin was elevated (21.60 ± 8.43, $P<0.01$). The adiponectin mRNA expression in white adipose tissues was significantly higher in the HF group than in the HC group ($P<0.001$), whereas the leptin mRNA expression was not affected ($P>0.05$). The liver lobular inflammation score and hepatic fibrosis stage were lessened in the HF group as compared with the HC group. **Conclusion** Fosinopril may prevent hepatic fibrosis in rats with nonalcoholic steatohepatitis by reducing the serum level of leptin and elevating the serum level of adiponectin and its mRNA expression in white adipose tissues.

[**Key words**] fosinopril; nonalcoholic steatohepatitis; hepatic fibrosis; leptin; adiponectin

Corresponding author: Wu Xiaoling, Tel: 86-23-68485260, E-mail: sunnyliub@gmail.com

非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)已被广泛认为是形成肝硬化的重要因素,其特点除了肝细胞脂肪变性以外,主要还有炎症和纤维化。近年研究发现,主要由白色脂肪合成的脂肪因子瘦素和脂联素对肝纤维化分别具有促进和抑制作用[1]。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzume inhibitor, ACEI)可改善肝纤维化[2]。在我们的前期工作中发现,ACEI可升高2型糖尿病大鼠的血清脂联素[3],并且Weisinger等[4]也报道了ACEI可升高2型糖尿病小鼠血清脂联素水平和降低瘦素水平。然而ACEI对NASH肝纤维化的作用以及对瘦素和脂联素的影响少见报道。本研究利用高脂饮食构建大鼠NASH模型,通过ACEI福辛普利药物干预,检测瘦素和脂联素血清水平和脂肪组织mRNA表达水平,旨在探讨ACEI对NASH肝纤维化的作用及机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物和饲料

福辛普利(蒙诺)购于中美上海施贵宝制药有限公司,高脂饲料(15%脂肪+2%胆固醇+83%普通饲料)购自上海斯莱克实验动物有限公司,普通饲料由重庆医科大学实验动物中心提供。

### 1.2 实验动物与分组

选用无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级健康雄性Sprague Dawley(SD)大鼠40只,体质量(130 ± 10)g,批号SCXK(渝)2007-0001,由重庆医科大学实验动物中心提供。大鼠饲养于SPF环境,恒温(22 ± 2)℃,明暗各12 h,自由进食和水。适应性饲养1周后随机分为4组,每组10只。正常对照组:NC组,普通饮食+生理盐水灌胃;模型组:HC组,高脂饮食+生理盐水灌胃;药物对照组:NF组,普通饮食+福辛普利3.6 mg/(kg·d)灌胃;药物干预组:HF组,高脂饮食+福辛普利3.6 mg/(kg·d)灌胃。

### 1.3 标本采集及处理

24周末处死所有大鼠。2%戊巴比妥钠腹腔麻醉,取右心室血并分离血清。取完血后收集肝组织块和附睾白色脂肪组织块若干,分成2份,1份放入10%福尔马林液固定制备石蜡切片,1份放入液氮灌冻存,用于RT-PCR检测。

### 1.4 生物化学指标测定

血清谷丙转氨酸(ALT)、谷草转氨酶(AST)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平应用生化试剂盒(Olympus),通过生化自动分析仪(Olympus)进行测定。

### 1.5 血清转化生长因子-β、透明质酸、瘦素和脂联素测定

用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)测定血清转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)(R&D, USA),透明质酸(hyaluronic acid, HA)(mybiosource, USA),瘦素(biosource, USA)和脂联素(biosource, USA)浓度。严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作。

### 1.6 肝组织病理学检查

将固定后的肝组织制备石蜡切片,分别做苏木精-伊红(HE)染色和Masson染色,光镜下观察肝细胞脂肪变性、炎症浸润、气球样变及纤维化,并评分[5-6]。

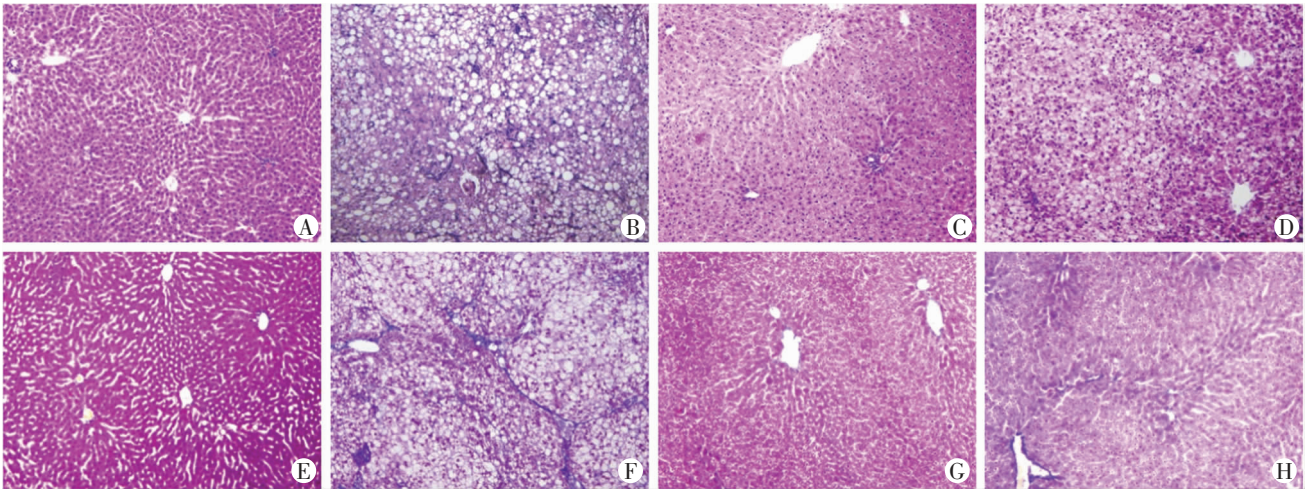
### 1.7 RT-PCR检测白色脂肪组织瘦素和脂联素mRNA的表达

按照Trizol试剂(大连TaKaRa公司)说明书抽取白色脂肪组织总RNA,并分别测定其浓度和逆转录为cDNA(大连TaKaRa公司)。cDNA模板在*Taq* DNA聚合酶(大连TaKaRa公司)催化下进行PCR扩增。瘦素和脂联素引物由上海生物工程有限公司合成。瘦素:上游5′-CTGTCCTATGTTCAAGCTGTGC-3′,下游5′-AAGCTGGTGAGGATCTGTTGAT-3′;脂联素:上游5′-CAATGTTCCCATTCGCTTTACT-3′下游5′-TGCATAGAGTCCATTGTTGTCC-3′;内参β-actin引物(由大连TaKaRa公司合成)上游5′- CCTGAAGTACCCCATTGAACAC-3′,下游5′-CTCATTGCCGATAGTGATGACC-3′。扩增产物分别是221、301、562 bp。扩增条件为:94 ℃预变性4 min,94 ℃变性30 s,退火温度为60 ℃ 30 s,72 ℃延伸45 s,循环38次,72 ℃延伸5 min。PCR产物10 μl在2%琼脂糖凝胶上进行电泳。采用Bio-Rad凝胶成像分析系统扫描目的条带,Quantity one分析软件测电泳图谱每条带的灰度值。计算样本各目的基因与内参β-actin条带光密度值

**表1 各组大鼠ALT、AST、TG、LDL、TGF-β、HA、瘦素和脂联素的血清水平（$n=10$，$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | ALT（IU/L） | AST（IU/L） | TG（mmol/L） | LDL（mmol/L） | TGF-β（ng/mL） | HA（ng/ml） | 瘦素（pg/ml） | 脂联素（μg/ml） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NC组 | 34.30±5.93 | 128.20±52.24 | 1.12±0.21 | 0.43±0.11 | 59.78±12.82 | 76.58±14.77 | 68.16±13.96 | 20.78±7.58 |
| HC组 | 91.30±30.71[a] | 153.40±47.71 | 2.25±0.31[b] | 1.53±0.31[b] | 125.95±8.23[b] | 165.72±29.13[b] | 130.61±35.56[a] | 5.97±2.19[a] |
| NF组 | 35.70±5.03 | 101.20±21.51 | 1.30±0.23 | 0.30±0.10 | 65.11±47.94 | 71.35±22.63 | 34.94±47.50 | 21.21±11.19 |
| HF组 | 50.20±12.13[c] | 127.90±28.61 | 1.09±0.34[d] | 1.16±0.13[c] | 72.55±23.25[d] | 90.13±27.42[d] | 31.74±36.35[c] | 21.60±8.43[d] |

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与NC组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与HC组比较




A～D为HE染色；E～H为Masson染色；A、E：NC组；B、F：HC组；C、G：NF组；D、H：HF组

**图1 各组大鼠肝组织病理学改变**（×100）

的比值，从而反映所扩增的目的基因的相对表达量。

### 1.8 Western blot检测肝组织胶原蛋白（collagen）Ⅰ的表达

按照组织RIPA裂解液（百泰克，北京）说明书提取肝组织总蛋白。BCA蛋白浓度测定试剂盒（百泰克，北京）测定蛋白浓度，蛋白100 ℃变性5 min后，行SDS-PAGE电泳，每孔蛋白上样量为80 μg，湿转。TBST配置的5%脱脂奶粉室温封闭1 h后孵育一抗（collagen Ⅰ：1 μg/ml，Chondrex，USA；GAPDH：1∶1 000，上海康成）和二抗（辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠IgG：1∶5 000，上海康成）。ECL（凯基生物，南京）显色。显影后扫描，用Quantity one分析条带的灰度值，并作collagen Ⅰ与GAPDH条带灰度值的比值，视为目的蛋白的相对表达量。

### 1.9 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示，数据多组间比较利用SPSS 13.0统计软件行单因素方差分析，分别采用LSD检验（方差齐）和Dunnett's T3检验（方差不齐）。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠血清ALT、AST、TG、LDL、TGF-β、HA、瘦素和脂联素水平的比较

HC组大鼠血清ALT（$P<0.05$）、TG（$P<0.01$）、LDL（$P<0.01$）、TGF-β（$P<0.01$）和HA（$P<0.01$）显著高于NC组。NF组大鼠血清ALT、TG、LDL、TGF-β和HA与NC组比较无显著差异（$P>0.05$）。HF组大鼠血清ALT（$P<0.05$）、TG（$P<0.01$）、LDL（$P<0.05$）、TGF-β（$P<0.01$）和HA（$P<0.01$）显著低于HC组。各组血清AST差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。

与NC组相比，HC组大鼠血清瘦素显著升高（$P<0.05$），而脂联素显著降低（$P<0.05$）。NF组大鼠血清瘦素和脂联素与NC组比较无显著差异（$P>0.05$）。与HC组相比，HF组血清瘦素显著降低（$P<0.05$），而脂联素显著升高（$P<0.01$）。

### 2.2 肝组织HE和Masson染色及评分

各组大鼠肝脏病理检查及评分见图1和表2。与NC组相比，HC组大鼠肝细胞脂肪变性、炎症浸润、气球样变和纤维化程度显著升高（$P<0.05$），而NF组无显著差异（$P>0.05$）。与HC组相比，HF组肝细胞脂肪变性、炎症浸润和纤维化程度显著降低（$P<0.05$），而气球样变无显著差异（$P>0.05$）。

**表2 各组大鼠肝脏病理学评分**（分，$n=10$，$\bar{x}\pm s$）

| 组别 | 脂肪变性（0～3） | 炎症浸润（0～3） | 气球样变（0～2） | 纤维化评分（0～6） |
|---|---|---|---|---|
| NC组 | 0.00±0.00 | 0.25±0.35 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| HC组 | 2.85±0.24[a] | 2.25±0.63[a] | 0.75±0.59[a] | 3.80±0.76[a] |
| NF组 | 0.00±0.00 | 0.35±0.41 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| HF组 | 1.40±0.52[b] | 1.20±0.26[b] | 0.40±0.39 | 2.05±0.60[b] |

a：$P<0.05$，与NC组比较；b：$P<0.05$，与HC组比较

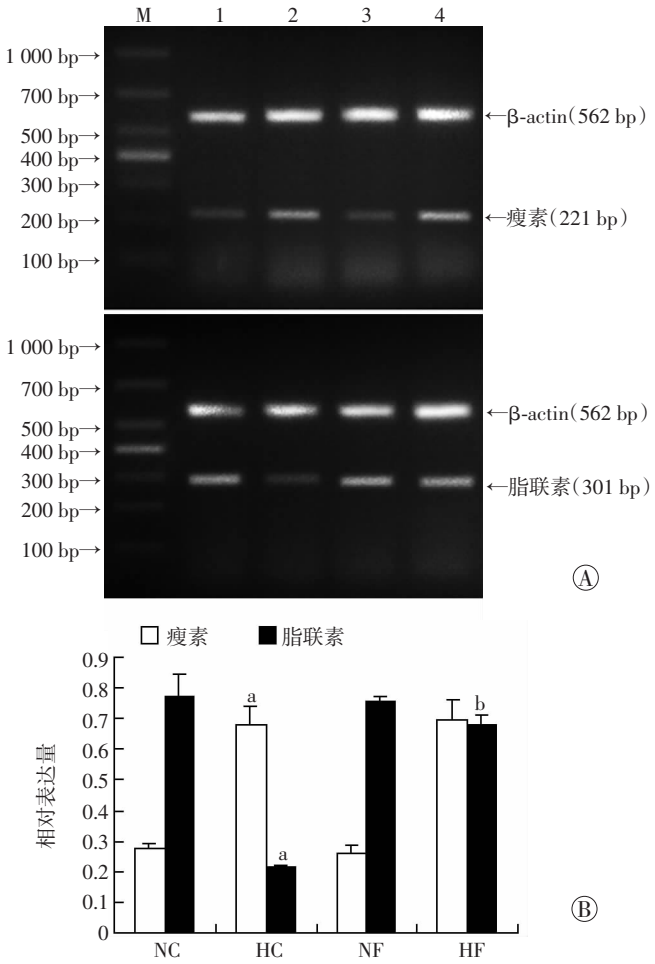
### 2.3 脂肪组织瘦素、脂联素mRNA表达

各组大鼠脂肪组织瘦素和脂联素mRNA表达的改变见图2。与NC组比较，HC组瘦素mRNA表达显著升高（$P<0.05$），脂联素表达显著降低（$P<0.05$），而NF组瘦素和脂联素mRNA表达均无显著差异（$P>0.05$）。与HC组比较，HF组脂联素mRNA表达显著升高（$P<0.05$），而瘦素mRNA表达差异无显著意义（$P>0.05$）。

### 2.4 肝组织collagen Ⅰ蛋白表达

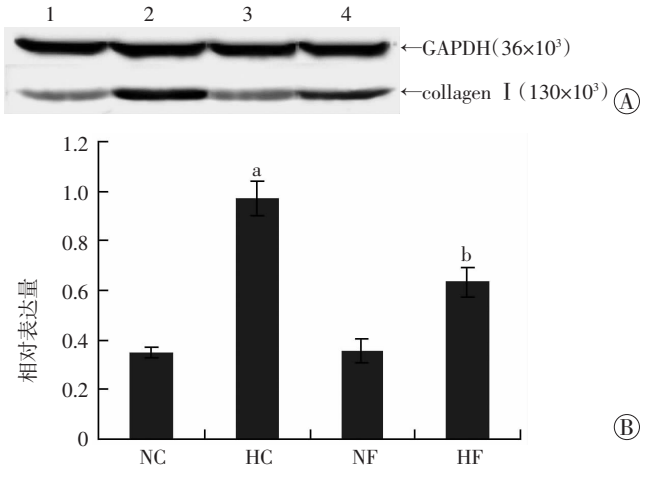
Western blot检测结果（图3）提示：与NC组比较，HC组collagen Ⅰ蛋白表达明显升高（$P<0.01$），NF组collagen Ⅰ蛋白

表达差异无统计学意义($P>0.05$);与 HC 组比较,HF 组 collagen Ⅰ蛋白表达显著降低($P<0.05$)。




A:RT-PCR 检测结果 M:DNA 标准;1: NC 组;2: HC 组;3: NF 组;4:HF 组;B:半定量分析 a: $P<0.05$,与 NC 组比较;b: $P<0.05$,与 HC 组比较

**图 2 瘦素和脂联素 mRNA 在各组大鼠白色脂肪组织中的表达**




A:Western blot 检测结果 1: NC 组;2: HC 组;3: NF 组;4:HF 组;B:半定量分析 a: $P<0.01$,与 NC 组比较;b: $P<0.05$,与 HC 组比较

**图 3 collagen Ⅰ蛋白在各组大鼠肝组织中的表达**

## 3 讨论

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为目前全球重要的公共健康问题之一,也是我国越来越突出的慢性肝病问题[7-8]。其疾病谱包括单纯性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化和肝硬化。其中 NASH 是 NAFLD 的进展过程中一个重要阶段,也是形成肝硬化的重要因素,其肝组织病理特点包括肝细胞脂肪变性、炎症和纤维化。因此,在 NASH 的治疗过程中,对炎症和纤维化的控制显得尤为重要。

Xu 等[9]通过高脂饮食(10% 脂肪 +2% 胆固醇 +88% 普通饲料)成功诱导了 SD 大鼠 NASH 模型,并且在 24 周后每只大鼠都有肝纤维化表现。鉴于营养过剩已被认为是 NAFLD 发展的危险因素之一,本研究中高脂饲料较前配方增加 5% 的猪油。喂养 24 周后,高脂饮食喂养组大鼠血清 ALT、TG、LDL 和 HA 明显高于普通饮食喂养组。并且肝组织病理学研究发现,高脂饮食喂养组大鼠具有显著的肝细胞脂肪变性、炎症浸润、气球样变以及纤维化,成功构建了 NASH 伴肝纤维化模型。

血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzume, ACE)是肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)经典途径的关键酶,能促进血管紧张素(Ang)Ⅰ转换生成 Ang Ⅱ,AngⅡ激活后引起血管收缩,血压升高和促炎促纤维化等多种生物作用。ACEI 能抑制 ACE 的作用,不仅在临床上广泛应用于高血压、心功能衰竭、心肌重构和糖尿病等,在肝损伤过程中也起着改善 Ang Ⅱ 诱导的血管收缩、促炎促纤维化的作用[2]。本研究 ACEI 药物福辛普利能够降低高脂饮食喂养大鼠血清 ALT、TG、LDL、TGF-β1、HA 水平,以及降低肝组织胶原蛋白Ⅰ的表达,改善脂肪变性和炎症浸润,降低纤维化程度,对 NASH 具有保护和抗纤维化的作用。此外,杨岳珍等[10]还发现福辛普利对四氯化碳诱导的肝纤维化也具有抑制作用。

脂肪因子是脂肪组织合成和分泌的,以内分泌的形式在局部或远处发挥作用的多肽分子,除了调控脂肪组织生理功能外,还被证实与肥胖相关疾病有关,如高血压、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病。最近研究发现,脂肪因子如:瘦素和脂联素,在肝损伤修复过程中扮演重要角色,在肝纤维化进程中发挥新型调节剂的作用[11]。瘦素不仅在动物或细胞实验中表现出具有促

肝纤维化的作用,在NASH或者肝硬化患者的研究中也发现,其血浆瘦素水平明显高于健康受试者[1]。相反,血清脂联素水平在NASH患者体内明显降低,而脂联素在肝脏损伤修复过程中体现了保肝和抗纤维化的作用亦在大量的实验研究中得到证明[1]。本研究中NASH模型组大鼠瘦素的血清和脂肪组织mRNA水平都明显升高,而脂联素的血清和脂肪组织mRNA水平明显降低。

TGF-β是在肝细胞在损伤过程中所分泌的,是肝星状细胞(HSC)生产胶原蛋白的主要激活物。在HSC培养中加入瘦素,可增强TGF-β的作用和增加胶原蛋白Ⅰ的表达[12],而脂联素通过抑制Smad2减弱TGF-β促纤维的作用[13]。AngⅡ可通过ERK1/2依赖途径促进瘦素的生成和释放,还可降低血清脂联素水平[14]。本研究ACEI福辛普利通过抑制ACE而减少AngⅡ生成,降低血清瘦素水平和升高脂联素血清水平和脂肪组织的表达水平,从而减弱TGF-β和降低胶原蛋白Ⅰ的表达,达到抑制肝纤维化的作用。

此外,ACEI福辛普利能降低NASH伴肝纤维化大鼠瘦素血清水平,但不能降低脂肪组织瘦素的mRNA水平;能同时升高脂联素血清水平和脂肪组织的mRNA水平。一方面福辛普利可能通过抑制AngⅡ生成,从而抑制AngⅡ对瘦素分泌的促进作用和对脂联素分泌的抑制作用,实现对瘦素和脂联素的调节[14];另一方面,瘦素主要在白色脂肪组织中表达,在其他组织或细胞,如棕色脂肪、肌肉、脑组织和胃黏膜等也有分泌[15],故本研究福辛普利不能降低脂肪组织瘦素mRNA的表达,却可降低血清瘦素水平,提示福辛普利可能抑制其他组织或细胞瘦素的分泌,从而下调血清瘦素水平。

综上所述,福辛普利能下调NASH大鼠血清瘦素水平,上调脂联素血清水平和mRNA表达;能改善NASH大鼠肝脏脂肪变性和炎症,延缓肝纤维化的进程。此保护作用可能通过调节脂肪因子来实现,为NASH的治疗提供了新的实验依据,进一步完善了ACEI抗肝纤维化的作用机制。值得一提的是,在以后的研究中,可以利用基因重组的方法提高大鼠ACE的表达水平,与本实验做对照研究,更深入地探讨ACEI对脂肪因子的调节和抗NASH肝纤维化的作用及机制。

## 参考文献:


[1] Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis[J]. Pathophysiology, 2008, 15(2): 91-101.

[2] Warner F J, Lubel J S, McCaughan G W, *et al*. Liver fibrosis: a balance of ACEs? [J]. Clin Sci (Lond), 2007, 113(3): 109-118.

[3] Zhang X, Li Z Z, Liu D F, *et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve hepatic steatosis by modulating expression of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and adiponectin receptor-2 in rats with type 2 diabetes[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36(7): 631-636.

[4] Weisinger R S, Stanley T K, Begg D P, *et al*. Angiotensin converting enzyme inhibition lowers body weight and improves glucose tolerance in C57BL/6J mice maintained on a high fat diet[J]. Physiol Behav, 2009, 98(1-2): 192-197.

[5] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696-699.

[6] Kleiner D E, Brunt E M, Van Natta M, *et al*. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1313-1321.

[7] Fan J G, Farrell G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210.

[8] 朱超慧, 陈东风, 艾正琳, 等. 非酒精性脂肪性肝病的临床、病理与CT的关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(17): 1665-1667.

[9] Xu Z J, Fan J G, Ding X D, *et al*. Characterization of high-fat, diet-induced, non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis in rats[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(4): 931-940.

[10] 杨岳珍, 杨裕佳. 福辛普利对大鼠肝纤维化的影响[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(1): 50-52.

[11] Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversical, adiponectin-the promising, and more to come[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, 19(4): 525-546.

[12] Saxena N K, Ikeda K, Rockey D C, *et al*. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice[J]. Hepatology, 2002, 35 (4): 762-771.

[13] Kamada Y, Tamura S, Kiso S, *et al*. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking diponectin[J]. Gastroenterology, 2003, 125 (6): 1796-1807.

[14] Georgescu E F. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? [J]. Adv Ther, 2008, 25(11): 1141-1174.

[15] Margetic S, Gazzola C, Pegg G G, *et al*. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002, 26(11): 1407-1433.


(**收稿**:2012-01-16;**修回**:2012-2-28)

(编辑 王 红)