

# 依那普利对大鼠肝纤维化的预防和治疗作用

柳 恹, 李继强

柳恹, 李继强, 上海市消化疾病研究所, 上海第二医科大学附属仁济医院消化科 上海市 200001  
柳恹, 女, 1973-10-19 生, 上海市人, 汉族. 1996 年上海第二医科大学本科毕业, 现为上海第二医科大学在读博士研究生. 主要从事肝脏疾病的研究.  
项目负责人: 李继强, 200001, 上海市山东中路 145 号, 上海市消化疾病研究所, 上海第二医科大学附属仁济医院消化科. leejqiang@21cn.com  
电话: 021-63200874 传真: 021-63266027  
收稿日期: 2004-05-07 接受日期: 2004-06-24

## Preventive and therapeutic effects of enalapril on liver fibrosis in rats

Yi Liu, Ji-Qiang Li

Yi Liu, Ji-Qiang Li, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai Second Medical University Renji Hospital, Shanghai 200001, China  
Correspondence to: Dr. Ji-Qiang Li, Shanghai Institute of Digestive Disease, 145 Shandong Middle Road, Shanghai 200001, China. leejqiang@21cn.com  
Received: 2004-05-07 Accepted: 2004-06-24

### Abstract

**AIM:** To study the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, on the extent of liver fibrosis in experimental fibrotic rats induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>).

**METHODS:** Liver fibrosis in rats was induced by CCl<sub>4</sub>. Rats were assigned into control group, model group, prevention groups and treatment groups. Except for rats in control group, all rats were given subcutaneous injection of 400 mL/L CCl<sub>4</sub>, once every 3 days for 10 weeks. Rats in prevention groups were also given enalapril via gastrogavage. But rats in treatment groups were given enalapril from the fifth week to the end via gastrogavage. At the end of tenth week, livers and spleens were measured and specimens of liver were stored. The extent of liver inflammation and fibrosis was evaluated with HE and Masson staining. We also observed the ultrastructures of hepatocytes under electron microscope.

**RESULTS:** After using enalapril, the body weights of model group, enalapril prevention groups and enalapril treatment groups decreased significantly as compared with that of control group ( $P < 0.01$ ). Compared with model group, the liver and spleen indexes of enalapril prevention and treatment groups decreased significantly ( $P < 0.01$ ), enalapril prevention and treatment groups of higher dose considerably attenuated the extent of liver inflammation and fibrosis ( $P < 0.01$ ). The extent of hepatocytic injury in enalapril prevention and treatment groups of higher dose decreased significantly than that of model group under electron microscope.

**CONCLUSION:** Enalapril has better preventive and therapeutic effects on experimental liver fibrosis in rats induced by CCl<sub>4</sub>.

Liu Y, Li JQ. Preventive and therapeutic effects of enalapril on liver fibrosis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(9):2119-2122

### 摘要

**目的:** 探讨血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)依那普利(Ena)对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的大鼠实验性肝纤维化的预防和治疗作用。

**方法:** 以CCl<sub>4</sub>诱导形成大鼠肝实质损伤性肝纤维化模型. 大鼠分为对照组、模型组、预防组及治疗组. 除对照组外, 其余各组大鼠均  $\leq 400$  mL/L CCl<sub>4</sub> 橄榄油混合液, 每 3 d/次, 共 10 wk. 预防组同时给予 Ena 灌胃. 治疗组则在造模第 5 wk 给予 Ena 灌胃. 实验结束后称量肝脾并收取肝组织. 通过 HE 及 Masson 三色染色对肝组织炎症及纤维化程度进行评价, 通过透射电镜观察肝细胞超微结构。

**结果:** 用药后, 与对照组相比, 模型组、Ena 预防及治疗组体质量均显著下降 ( $P < 0.01$ ). 与模型组相比, Ena 预防及治疗组大鼠肝脾指数均显著降低 ( $P < 0.01$ ), Ena 高剂量预防及高剂量治疗组均显著改善肝组织炎症和纤维化程度 ( $P < 0.01$ ). 通过电镜观察肝细胞, Ena 高剂量预防及高剂量治疗组肝细胞损害较模型组明显减轻。

**结论:** 依那普利对 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠实验性肝纤维化有良好的预防和治疗作用。

柳恹, 李继强. 依那普利对大鼠肝纤维化的预防和治疗作用. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2119-2122  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2119.asp>

### 0 引言

近年研究证实, 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)抑制剂抗纤维化作用的主要机制在于阻断血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 对纤维母细胞的直接促增生、促细胞外基质(ECM)分泌效应, 同时消除 Ang II 对纤维母细胞转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )自分泌的正调控作用<sup>[1-9]</sup>. 抑制 RAS 活性可显著抑制心肌、肾脏及肺间质纤维化的发生<sup>[10-17]</sup>. 而肝纤维化的发生也可能与组织局部 RAS 激活有关, 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)依那普利(enalapril, Ena)可能对肝纤维化有预防和治疗作用。

### 1 材料和方法

1.1 材料 ♂ SD 大鼠 110 只, 体质量  $210 \pm 15$  g, 购

于中国科学院实验动物中心. 400 mL/L CCl<sub>4</sub>用精制橄榄油配制(体积比: CCl<sub>4</sub>/橄榄油=2/3). Ena为默沙东(美国)医药公司产品.

1.2 方法 大鼠随机分为对照组, 模型组, Ena高、低剂量预防组(每日10 mg/kg、5 mg/kg), Ena高、低剂量治疗组(剂量同上). 对照组10只, 其余各组每组20只. 模型组、Ena预防及治疗组大鼠sc 400 mL/L CCl<sub>4</sub> (3 mL/kg 体重, 每3 d/次, 共10 wk, 首剂加倍). 对照组大鼠注射等体积的精制橄榄油. 预防组给予Ena灌胃, 1次/d, 至造模结束, 共10 wk. 治疗组则从纤维隔初步形成时(造模5 wk)给予Ena灌胃, 1次/d, 至造模结束, 共6 wk. 对照组和模型组灌以等剂量的生理盐水. 肝组织标本固定于40 g/L中性甲醛, 石蜡包埋, 4 μm厚连续切片, 常规HE、Masson三色染色. 另取小块肝组织经25 g/L戊二醛固定, 制成超薄切片, 铅铀双染色, 通过日本产H-800透射电镜观察肝细胞超微结构. 依据2000年西安全国肝病会议通过的标准, 将肝炎病变依炎症活动度及纤维化程度分别分为1-4级和1-4期, 前者又将汇管区及汇管区周围炎症(界面炎)与小叶内炎症分为两项, 分别按程度定级, 当两项的程度不一致时, 总的炎症活动度以高者为准, 具体见文献[18]报道.

**统计学处理** 采用SAS8.0软件进行统计学分析.  $P<0.05$ 为差异有显著性. 计数资料用校正 $\chi^2$ 检验进行统计. 计量资料用配对 $t$ 检验及单因素方差分析进行统计. Ena对大鼠肝组织炎症及纤维化程度的影响用按等级分组资料的秩和检验(Kruskal-Wallis Test)进行统计.

## 2 结果

2.1 大鼠死亡率和体质量 模型组、Ena预防及治疗组之间死亡率差别无显著性意义(表1). 用药前各组体质量差别无显著性意义. 用药前后各组体质量差别有显著性意义. 用药后, 与对照组相比, 模型组、Ena预防及治疗组体质量均显著下降(表1).

2.2 大鼠肝脾指数 肝指数(%)= 肝脏质量/体质量 $\times$ 100%. 脾指数(%)= 脾脏质量/体质量 $\times$ 100%. 大鼠肝指数: 对照组( $3.1 \pm 0.2\%$ ), 模型组( $4.3 \pm 0.4\%$ ), Ena高剂量预防组( $3.3 \pm 0.2\%$ ), Ena高剂量治疗组( $3.5 \pm 0.3\%$ ),

Ena低剂量预防组( $3.5 \pm 0.3\%$ ), Ena低剂量治疗组( $3.9 \pm 0.4\%$ ). 大鼠脾指数: 对照组( $0.2 \pm 0.03\%$ ), 模型组( $0.5 \pm 0.04\%$ ), Ena高剂量预防组( $0.3 \pm 0.02\%$ ), Ena高剂量治疗组( $0.3 \pm 0.04\%$ ), Ena低剂量预防组( $0.3 \pm 0.02\%$ ), Ena低剂量治疗组( $0.31 \pm 0.03\%$ ). 与模型组相比, Ena预防及治疗组肝脾指数均显著降低. 与Ena低剂量治疗组相比, Ena预防及高剂量治疗组肝脾指数均显著降低, Ena高剂量预防及高剂量治疗组脾指数均显著降低. 与对照组相比, 模型组及Ena低剂量治疗组肝脾指数均显著增加(图1).

表1 Ena对CCl<sub>4</sub>大鼠死亡率和体质量的影响

分组	n	死亡率 n/n (%)	体质量(mean $\pm$ SD, g)	
			用药前	用药后
对照	10	0/10 (0)	233.6 $\pm$ 5.8 <sup>b</sup>	301.9 $\pm$ 10.6
模型	20	3/20 (15)	234.0 $\pm$ 6.2 <sup>b</sup>	267.1 $\pm$ 10.3 <sup>d</sup>
高剂量预防	20	4/20 (20)	232.2 $\pm$ 5.7 <sup>b</sup>	249.8 $\pm$ 9.6 <sup>d</sup>
高剂量治疗	20	5/20 (25)	235.2 $\pm$ 5.7 <sup>b</sup>	252.7 $\pm$ 8.1 <sup>d</sup>
低剂量预防	20	3/20 (15)	233.3 $\pm$ 5.3 <sup>b</sup>	253.9 $\pm$ 9.1 <sup>d</sup>
低剂量治疗	20	5/20 (25)	233.0 $\pm$ 5.4 <sup>b</sup>	262.1 $\pm$ 8.1 <sup>d</sup>

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 用药后; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 用药后对照组.

2.3 肝组织 HE 和 Masson 三色染色 模型组肝组织炎症及纤维化程度明显, 表现为肝组织结构紊乱, 广泛肝细胞变性、坏死及弥漫的纤维间隔形成. Ena高剂量预防及高剂量治疗组肝组织炎症和纤维化程度较模型组显著减轻(图2). Ena高剂量预防及治疗组分别较低剂量预防及治疗组炎症和纤维化程度显著减轻(表2).

2.4 电镜观察结果 正常肝细胞呈多面体, 细胞核为圆形或椭圆形, 核膜清晰, 胞质内有分布规律的内质网, 有散布的核糖体, 线粒体呈圆形或椭圆形. 模型组胞质内有大量脂滴, ECM中可见胶原纤维, 肝细胞核固缩、变形, 核膜模糊不清, 内质网溶解, 核糖体脱失, 线粒体肿胀、结构模糊、嵴减少. Ena高剂量预防及高剂量治疗组肝细胞损害明显减轻, 脂滴及胶原纤维明显减少, 线粒体膜性结构可见, 内质网存在, 但不如正常组规律(图3).

表2 Ena对CCl<sub>4</sub>大鼠肝组织炎症和纤维化程度的影响

分组	n	炎症分期					平均秩和	纤维化分级					平均秩和
		0	I	II	III	IV		0	I	II	III	IV	
对照	10	10	—	—	—	—	8.5	10	—	—	—	—	5.5
模型	17	—	2	5	8	2	61.2	—	2	4	2	9	63.0
高剂量预防	16	3	6	5	2	—	35.2 <sup>b,c,d</sup>	—	8	6	1	1	35.5 <sup>b,c,d</sup>
高剂量治疗	15	3	5	4	2	1	38.5 <sup>e,g</sup>	—	8	2	3	2	40.3 <sup>e</sup>
低剂量预防	17	—	3	7	6	1	54.7	—	3	5	7	2	51.7
低剂量治疗	15	—	3	3	7	2	60.0	—	—	5	6	4	61.1

<sup>b</sup> $P<0.01$  vs 模型组; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 低剂量预防组; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 低剂量治疗组; <sup>e</sup> $P<0.05$  vs 低剂量治疗组; <sup>f</sup> $P<0.05$  vs 低剂量预防组.

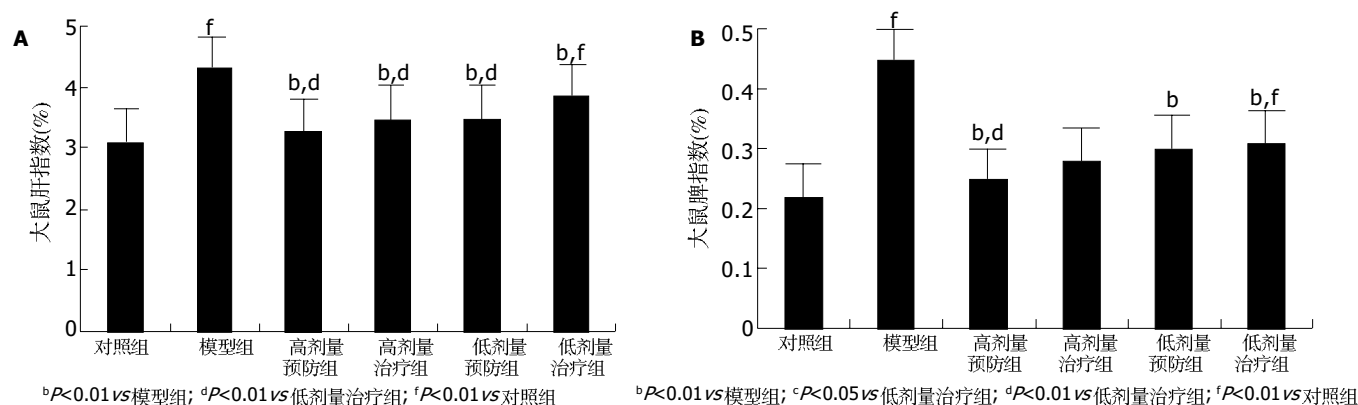


图1 CCl<sub>4</sub> 大鼠肝脾指数比较. A: 肝指数比较; B: 脾指数比较.

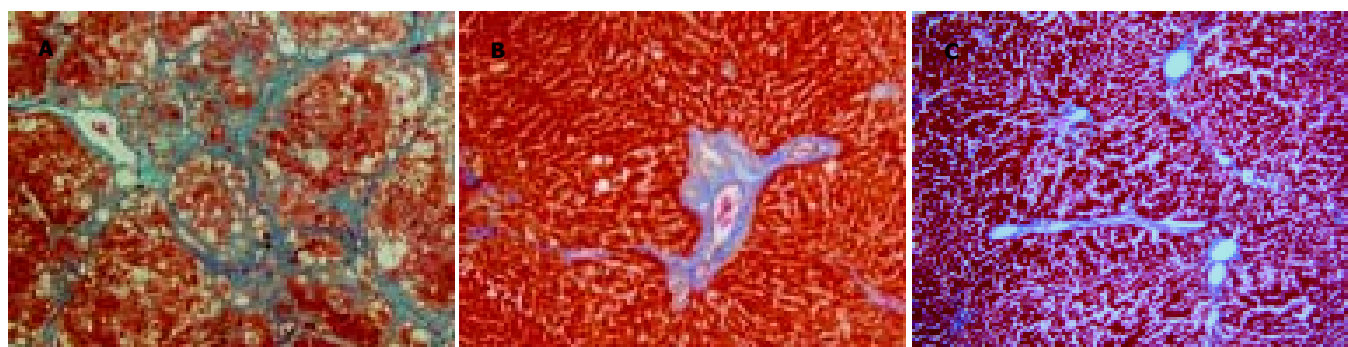


图2 大鼠肝组织 Masson 三色染色. A: CCl<sub>4</sub> 肝纤维化组(10 × 10); B: 高剂量预防组(10 × 10); C: 高剂量治疗组(10 × 10).

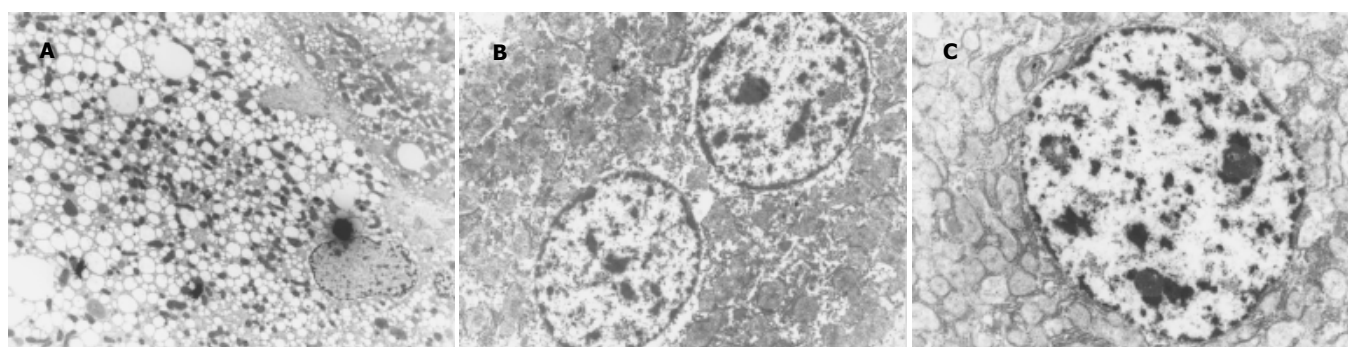


图3 大鼠肝细胞电子显微镜 A: CCl<sub>4</sub> 大鼠肝细胞(TEM × 2 100); B: 高剂量预防组(TEM × 3 800); C: 高剂量治疗组(TEM × 3 800).

### 3 讨论

近年体外研究表明, 外源性 Ang II 可剂量依赖性地促进间质成纤维细胞增生, TGF- $\beta$  分泌及 ECM 的表达<sup>[19-21]</sup>. 体内研究显示, RAS 抑制剂对肺纤维化、心肌梗死后心肌间质纤维化及输尿管梗阻后肾间质纤维化等均具有良好的治疗作用<sup>[2, 9, 14-15, 22-23]</sup>. 目前研究发现 Ang II 与肝纤维化之间亦存在着一定的联系, Ang II 能促进活化肝星状细胞的收缩和增生, 促使 ECM 大量积聚, 并且能刺激 TGF- $\beta$  的大量表达, 在肝纤维化形成中起着重要作用<sup>[24-32]</sup>. Yoshiji *et al*<sup>[26-27]</sup> 的研究表明 ACEI 苯那普利能预防肝纤维化的形成, 显著降低肝脏羟脯氨酸含量, 显著减少  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白阳性细胞的数目及  $\alpha$ -III 型前胶原 mRNA 的表达量, 通过蛋白激酶 C 信号途径抑制基质金属蛋白酶抑制剂-1 的表达. Jonsson *et al*<sup>[28]</sup> 的研究亦表明 ACEI 卡托普利能预防肝纤维化的形成,

减少 TGF- $\beta$ 1 和胶原基因的表达, 减轻胶原的沉积, 抑制基质金属蛋白酶-2 和 9 的活性. 我们证实 ACEI Ena 能剂量依赖性地预防及治疗 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝细胞损伤和肝纤维化, 提示 Ang II 是肝纤维化形成的一个重要递质. 在 Yoshiji 和 Jonsson *et al* 的研究中, ACEI 是在研究开始时给动物服用的, 即在肝纤维化形成之前给动物服用. 如要证明药物能有效应用于临床, 就必须说明服用药物也能延缓已经形成的肝纤维化的进展. 在本研究中, 自肝纤维化造模 5 wk (纤维隔初步形成时) 给大鼠服用 Ena, 用药至造模结束时, HE 和 Masson 三色染色显示 Ena 高剂量治疗组肝细胞空泡变性炎症程度亦显著改善, 肝纤维化程度亦显著减轻. Ena 高剂量治疗组肝组织炎症及纤维化程度和 Ena 高剂量预防组相近, 二组之间差别无显著性意义. 但高低剂量组间差别有显著性意义. 这表明 Ena 不仅能预防肝纤维化的形

成,而且能较有效地延缓已经形成的肝纤维化的进展. Ena 预防和治疗肝纤维化呈剂量依赖性的特点.

Ena 预防及治疗组肝脾指数较模型组显著降低,这表明 Ena 能显著改善肝脾充血肿大,减轻肝脾损伤. 同时从肝细胞超微结构看,Ena 高剂量预防及高剂量治疗组肝细胞损害明显减轻,细胞器结构较模型组清晰完整,这从形态学上表明 Ena 有明显的保护肝细胞的作用. Ena 预防及治疗组体质量比对照组显著下降,比模型组亦略有下降,可能与其拮抗醛固酮,产生利尿作用有关. 模型组、Ena 预防及治疗组之间死亡率差别无显著性意义,这表明我们所用的 Ena 剂量是安全剂量,未引起大鼠死亡率的明显增加. 综上所述,我们认为 Ena 不仅能剂量依赖性地预防肝纤维化的形成,而且能剂量依赖性地延缓已经形成的肝纤维化的进展. Ena 能减轻肝脾损伤,有明显的保护肝细胞的作用. Ena 作为口服抗高血压药物在临床应用已有较长时间,已被证实是一种较为安全的药物,且副作用较小,可能会成为治疗人类肝纤维化疾病的合适药物之一. 其详细的作用机制尚需深入探讨,在临床的应用亦更需做大量的病例研究工作.

#### 4 参考文献

- Gross V, Obst M, Luft FC. Insights into angiotensin II receptor function through AT2 receptor knockout mice. *Acta Physiol Scand* 2004;181:487-494
- Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004;61:663-670
- Tsuruda T, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC Jr. Matrix metalloproteinases: pathways of induction by bioactive molecules. *Heart Fail Rev* 2004;9:53-61
- Campbell DJ. Renin-angiotensin system inhibition: how much is too much of a good thing. *Int Med J* 2002;32:616-620
- Wayne A, Noble BN. Maximizing hemodynamic-independent effects of angiotensin II antagonists in fibrotic diseases. *Seminars Nephrol* 2001;21:563-572
- Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis. *Hepatology* 2000;31:828-833
- Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1261-1265
- Tokuda K, Kai H, Kuwahara F, Yasukawa H, Tahara N, Kudo H, Takemiya K, Koga M, Yamamoto T, Imaizumi T. Pressure-independent effects of angiotensin II on hypertensive myocardial fibrosis. *Hypertension* 2004;43:499-503
- Sun Y, Zhang J, Lu L, Bedigian MP, Robinson AD, Weber KT. Tissue angiotensin II in the regulation of inflammatory and fibrogenic components of repair in the rat heart. *J Lab Clin Med* 2004;143:41-51
- Onishi K, Dohi K, Koji T, Funabiki K, Kitamura T, Imanaka-Yoshida K, Ito M, Nobori T, Nakano T. Candesartan prevents myocardial fibrosis during progression of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:860-867
- Brilla CG, Rupp H, Maisch B. Effects of ACE inhibition versus non-ACE inhibitor antihypertensive treatment on myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. Retrospective analysis of 120 patients with left ventricular endomyocardial biopsies. *Herz* 2003;28:744-753
- Onishi K, Dohi K, Koji T, Funabiki K, Kitamura T, Imanaka-Yoshida K, Ito M, Nobori T, Nakano T. Candesartan prevents myocardial fibrosis during progression of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:860-867
- Gonzalez A, Lopez B, Diez J. Fibrosis in hypertensive heart disease: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Med Clin North Am* 2004;88:83-97
- Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, Chiba H, Abe S. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist. *Thorax* 2004;59:31-38
- Li X, Rayford H, Uhal BD. Essential roles for angiotensin receptor AT1a in bleomycin-induced apoptosis and lung fibrosis in mice. *Am J Pathol* 2003;163:2523-2530
- Okada H, Watanabe Y, Inoue T, Kobayashi T, Kikuta T, Kanno Y, Ban S, Suzuki H. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates renal fibrogenesis in an immune-mediated nephritic kidney through counter-activation of angiotensin II type 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:403-408
- Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, Beirowski B, Addicks K, Bloch W, Smyth N, Weber M. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1716-1723
- 高春芳, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004:322
- Kawano H, Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, Hsueh WA. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000;101:1130-1137
- Hafizi S, Chester AH, Yacoub MH. Differential response of human cardiac fibroblasts to angiotensin I and angiotensin II. *Peptides* 2004;25:1031-1033
- Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, Carpio D, Vio CP, Ruiz-Ortega M, Egido J. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2003;86:39-45
- Vio CP, Jeanneret VA. Local induction of angiotensin-converting enzyme in the kidney as a mechanism of progressive renal diseases. *Kidney Int Suppl* 2003;86:57-63
- Misneri R, Rink RC, Meldrum DR, Meldrum KK. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury. *J Surg Res* 2004;119:149-159
- Tuncer I, Ozbek H, Ugras S, Bayram I. Anti-fibrogenic effects of captopril and candesartan cilexetil on the hepatic fibrosis development in rat. The effect of AT1-R blocker on the hepatic fibrosis. *Exp Toxicol Pathol* 2003;55:159-166
- Leung PS, Suen PM, Ip SP, Yip CK, Chen G, Lai PB. Expression and localization of AT1 receptors in hepatic Kupffer cells: its potential role in regulating a fibrogenic response. *Regul Pept* 2003;116:61-69
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Fukui H. Angiotensin-II induces the tissue inhibitor of metalloproteinases-1 through the protein kinase-C signaling pathway in rat liver fibrosis development. *Hepatol Res* 2003;27:51-56
- Yoshiji H, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Tsujinoue H, Nakatani T, Imazu H, Yanase K, Kuriyama S, Fukui H. Inhibition of renin-angiotensin system attenuates liver enzyme-altered preneoplastic lesions and fibrosis development in rats. *J Hepatol* 2002;37:22-30
- Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kelemen LI, Horn MJ, Adamson MD, Purdie DM, Powell EE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001;121:148-155
- Battaller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbis MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-1156
- Kanno K, Tazuma S, Chayama K. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl(4). *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:177-183
- Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol* 2002;23:348-356
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34:745-750