

# 罗格列酮对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗及脂联素的影响

鄧敏, 陈旻湖, 陈洁, 陈文激, 郎江明

鄧敏, 中山大学附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080; 广州中医药大学附属佛山中医院糖尿病治疗中心 广东省佛山市 528000  
陈旻湖, 陈洁, 陈文激, 中山大学附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080  
郎江明, 广州中医药大学附属佛山中医院糖尿病治疗中心 广东省佛山市 528000  
鄧敏, 中山大学附属第一医院与广州中医药大学附属佛山中医院联合培养博士后, 主治医师, 讲师, 主要从事肝病及消化道肿瘤的基础与临床研究.  
国家自然科学基金, No. 30600845  
广东省卫生厅科研基金, No. B2006135  
2005年度广州中医药大学科研创新基金  
通讯作者: 鄧敏, 528000, 广东省佛山市亲仁路6号, 广州中医药大学附属佛山中医院消化内科. merryzhi@163.com  
电话: 0757-28123011  
收稿日期: 2007-05-11 修回日期: 2007-09-18

## Effect of rosiglitazone on insulin resistance and adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats

Min Zhi, Min-Hu Chen, Jie Chen, Wen-Ji Chen, Jiang-Ming Lang

Min Zhi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; Diabetes Center, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Min-Hu Chen, Jie Chen, Wen-Ji Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Jiang-Ming Lang, Diabetes Center, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30600845; Science Foundation of the Health Department of Guangdong Province, No. B2006135; Science Research and Innovative Foundation of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2005

Correspondence to: Min Zhi, Department of Gastroenterology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 6 Qinren Road, Foshan 528000, Guangdong Province, China. merryzhi@163.com

Received: 2007-05-11 Revised: 2007-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of rosiglitazone

on insulin resistance and adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats.

**METHODS:** Thirty Wistar rats were randomly divided into three groups of 10 rats each: model group (high-fat diet + intragastric distilled water); control group (normal diet + intragastric distilled water); and rosiglitazone group [high-fat diet + intragastric rosiglitazone, 3 mg/(kg·d)]. The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were investigated. Histological liver sections were observed by HE and Sudan staining. Adiponectin mRNA in the liver was detected by real-time fluorescent quantitative RT-PCR. Adiponectin protein in the liver was detected by Western blotting.

**RESULTS:** There were significant differences in TG ( $1.51 \pm 0.37$  mmol/L *vs*  $0.98 \pm 0.51$  mmol/L,  $P < 0.01$ ), TC ( $2.74 \pm 0.65$  mmol/L *vs*  $1.71 \pm 0.37$  mmol/L,  $P < 0.05$ ), ALT ( $450.20 \pm 244.12$  U/L *vs*  $264.56 \pm 48.44$  U/L,  $P < 0.01$ ), AST ( $460.30 \pm 310.13$  U/L *vs*  $196.11 \pm 52.23$  U/L,  $P < 0.01$ ) and HOMA-IR ( $3.46 \pm 1.16$  *vs*  $1.07 \pm 0.26$ ,  $P < 0.01$ ) between the model and control groups. Rosiglitazone obviously decreased the level of TG ( $1.27 \pm 0.50$  mmol/L), ALT ( $360.26 \pm 244.37$  U/L), AST ( $300.20 \pm 233.13$  U/L) and HOMR-IR ( $1.44 \pm 0.37$ ) (all  $P < 0.05$ ). The effects were confirmed by histopathology. The mRNA ( $552.40 \pm 268.13$  *vs*  $215.95 \pm 135.87$ ,  $P < 0.05$ ) and protein content of adiponectin in the rosiglitazone group was higher than that in the model group.

**CONCLUSION:** High-fat diet may induce non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance, and may lead to abnormal increases in aminopherase and blood fat level. Rosiglitazone can improve the fatty liver and insulin resistance induced by high-fat diet. The mechanism may be related to adiponectin.

**Key Words:** Non-alcoholic fatty liver disease; Insulin

**背景资料**  
非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种肝组织学改变,与酒精性肝病(ALD)相类似,但无过量饮酒史的临床病理综合征。近年来,NAFLD的发病率不断增高,欧美及日本普通成人NAFLD的患病率为10%-30%,而肥胖者则高达57%-74%。NAFLD现已替代慢性病毒性肝炎和酒精性脂肪性肝病(ALD)成为欧美等发达国家的第一大肝病,在我国也呈快速增长趋势,是健康体检人群肝酶学异常的常见原因,更严重的是其预后不容乐观,28%的患者发生肝硬化,其中半数患者因门脉高压而需肝移植,因此积极治疗NAFLD将有深刻的社会和经济意义,亦是当今研究的热点。

## 研发前沿

目前,用于非酒精性脂肪肝治疗的药物并不多见。原因在于非酒精性脂肪肝的发病机制仍不完全清楚。最近的研究表明,几乎所有的NAFLD患者都存在周围组织和肝脏的胰岛素抵抗,而且不一定伴有糖耐量异常或肥胖,但胰岛素抵抗的严重程度却与NAFLD的病情进展相关。罗格列酮常用于糖尿病患者的胰岛素抵抗的治疗,可明显改善糖尿病患者的胰岛素抵抗。但是该药仍未用于脂肪肝患者胰岛素抵抗的治疗,究其原因,乃缺乏完善的基础研究和大规模的临床实验。因此,此方面的研究也成为近床与基础研究的热点。

resistance; Rosiglitazone; Adiponectin; Real-time fluorescent quantitative RT-PCR; Western blotting

Zhi M, Chen MH, Chen J, Chen WJ, Lang JM. Effect of rosiglitazone on insulin resistance and adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(27): 2869-2874

## 摘要

**目的:** 探讨罗格列酮对高脂饮食所致的非酒精性脂肪肝大鼠模型胰岛素抵抗及脂联素的影响。

**方法:** 30只大鼠随机分为3组,即模型组(高脂饮食+蒸馏水ig),空白对照组(正常饲料+蒸馏水ig)和罗格列酮组[高脂饮食+罗格列酮3 mg/(kg·d)ig]。观察各组血脂、肝功、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化和各组肝组织HE染色与脂肪特异性的苏丹 染色的变化。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)和免疫印迹(western blot)检测各组肝组织的脂联素水平。

**结果:** 模型组与空白对照组相比,甘油三酯(TG)( $1.51 \pm 0.37$  mmol/L vs  $0.98 \pm 0.51$  mmol/L,  $P < 0.01$ ),总胆固醇(TC)( $2.74 \pm 0.65$  mmol/L vs  $1.71 \pm 0.37$  mmol/L,  $P < 0.05$ ),ALT( $450.20 \pm 244.12$  U/L vs  $264.56 \pm 48.44$  U/L,  $P < 0.01$ ),AST( $460.30 \pm 310.13$  U/L vs  $196.11 \pm 52.23$  U/L,  $P < 0.01$ )和HOMA-IR( $3.46 \pm 1.16$  vs  $1.07 \pm 0.26$ ,  $P < 0.01$ )均显著升高。罗格列酮治疗可使TG( $1.27 \pm 0.50$  mmol/L),ALT( $360.26 \pm 244.37$  U/L),AST( $300.20 \pm 233.13$  U/L)以及HOMA-IR( $1.44 \pm 0.37$ )得到明显改善(均 $P < 0.05$ )。从组织病理学亦可得到证实。肝组织实时荧光定量PCR及免疫印迹显示罗格列酮组的Adiponectin mRNA( $552.40 \pm 268.13$  vs  $215.95 \pm 135.87$ ,  $P < 0.05$ )和蛋白表达均较模型组升高。

**结论:** 高脂饮食可诱导大鼠NAFLD和IR发生,并使肝功、血脂异常升高。罗格列酮可以改善高脂饮食大鼠的脂肪肝及IR情况,可能与Adiponectin缓解IR和NAFLD改善有关。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗; 罗格列酮; 脂联素; 实时荧光定量聚合酶链式反应; 免疫印迹

鄧敏, 陈旻湖, 陈洁, 陈文激, 郎江明. 罗格列酮对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗及脂联素的影响. *世界华人消化杂志* 2007;15(27):2869-2874

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2869.asp>

## 0 引言

随着人们饮食结构、生活方式的改变,日常膳食中以脂肪为代表的高热量食物成分所占比例明显增加<sup>[1-3]</sup>,使与代谢异常密切相关的非酒精性脂肪肝(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率大幅上升,并已成为医学关注和研究的焦点<sup>[4-7]</sup>。目前NAFLD的发病机制仍未阐明,亦缺乏有效的治疗手段。已知NAFLD的发生与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关<sup>[8-11]</sup>,而脂联素(adiponectin)与2型糖尿病的胰岛素抵抗可能有密切联系<sup>[12-15]</sup>,因此,我们通过高脂饮食诱导大鼠NAFLD,观察其胰岛素抵抗及adiponectin在肝组织中的表达情况,采用胰岛素增敏剂罗格列酮对其进行干预,观察罗格列酮对NAFLD胰岛素抵抗的治疗效果。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** ♂ Wistar大鼠30只,2级,购自中山大学医学院实验动物中心。体质量 $180 \pm 10$  g,鼠龄4-6 wk,分笼饲养在温度 $22^{\circ}\text{C}$ - $28^{\circ}\text{C}$ 动物室中,明暗各12 h(6 am-6 pm),实验前适应性饲养1 wk,天黑前投食,自由饮水。胆固醇购自上海生工生物有限公司,猪油自制。马来酸罗格列酮(roglitazone)片:葛兰素史克(天津)有限公司生产(批号: 05110012)。血糖、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)测定试剂盒:北京中生生物工程高技术公司产品;RNA提取试剂盒为RNeasy® Lipid Tissue Mini Kit,购于美国Qiagen公司。RealMasterMix新型荧光定量PCR试剂盒(SYBR)购于Tiangen公司。DNAEngine OPTICON™实时荧光定量PCR仪为MJ Research公司产品。蛋白分析仪为Beckman公司产品。Adiponectin mAb购于美国R&D公司,β-actin mAb购于美国Santa Cruz公司,HRP标记二抗来自武汉博士德, ECL化学发光试剂购于广州展晨公司。大鼠适应性饲养1 wk后分为空白对照组、模型组和罗格列酮组,每组10只,空白对照组喂饲普通饲料(中山大学医学院实验动物中心提供),其蛋白质、脂肪、碳水化合物提供能量分别为21%, 19%和60%;模型组<sup>[16]</sup>喂饲高脂饲料(普通饲料加20%猪油和1%胆固醇,中山大学医学院实验动物中心提供),其蛋白质、脂肪、碳水化合物提供能量分别为18%, 63%和19%。每

表 1 三组大鼠肝功、血脂及HOMA-IR的水平

分组	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HOMA-IR
空白对照组	1.71 ± 0.37 <sup>a</sup>	0.98 ± 0.51 <sup>b</sup>	0.64 ± 0.15	0.17 ± 0.09 <sup>b</sup>	264.56 ± 48.44	196.11 ± 52.23	1.07 ± 0.26 <sup>b</sup>
模型组	2.74 ± 0.65	1.51 ± 0.37	0.47 ± 0.16	0.54 ± 0.23	450.20 ± 244.12 <sup>b</sup>	460.30 ± 310.13 <sup>b</sup>	3.46 ± 1.16
罗格列酮组	2.34 ± 0.41 <sup>c</sup>	1.27 ± 0.50 <sup>a</sup>	0.53 ± 0.16	0.28 ± 0.09 <sup>c</sup>	360.26 ± 244.37 <sup>ac</sup>	300.20 ± 233.13 <sup>ac</sup>	1.44 ± 0.37 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 空白组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 模型组.

天测定大鼠的摄食量, 每周测定大鼠体质量. 实验开始后, 罗格列酮组每天定时以罗格列酮3 mg/(kg·d)剂量ig. 模型组和空白对照组每日灌等量蒸馏水, 共进行8 wk.

## 1.2 方法

**1.2.1 肝功、血脂及胰岛素(INS)测定** 葡萄糖氧化酶法测定血糖; Gpo-Pap法测定TG; Chod-Pap法测定TC; Ifcc推荐法测定AST、ALT; 放免法测定INS, 均严格按药盒说明书进行检测. 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS × FBG/22.5.

**1.2.2 HE及苏丹 染色** 取各组大鼠肝脏同一部位固定于40 g/L中性甲醛缓冲液中, 常规切片行HE染色, 光镜下观察. 另取部分肝脏做冰冻切片, 行苏丹III染色, 光镜观察.

**1.2.3 实时荧光定量RT-PCR测定Adiponectin的基因表达** 取肝组织迅速投入液氮中保存, 按照RNeasy<sup>®</sup> Lipid Tissue Mini Kit的说明书提取总RNA,  $A_{280}/A_{260}$  比值均在1.8-2.0之间, 所提取的总RNA经琼脂糖凝胶电泳鉴定, 可见明显的28S, 18S两条区带, 且28S约为18S的2倍, 证明其完整性. -70℃保存待用. RNA先行反转录后, 以SYBR Green I 作为荧光染料, 进行实时定量RT-PCR. Adiponectin的PCR 引物: 5'-TTT CCT ACC ACA TCA CGG TGT A-3'(上游), 5'-TGC ATA GAG TCC ATT GTT GTC C-3'(下游);  $\beta$ -actin的PCR引物: 5'-CGT GCGTGA CAT TAA AGA GAA G-3'(上游), 5'-GGC ATA GAG GTC TT ACG GAT G-3'(下游). 20  $\mu$ L体系中含有Master-Mix(含SYGB, Hotstart Taq酶, dNTPs, Buffer)9  $\mu$ L, 25 mmol/L dNTPs 0.2  $\mu$ L, 25  $\mu$ mol/L的引物各0.5  $\mu$ L, 逆转录产物1  $\mu$ L. 反应条件: 94℃ 2 min; 94℃ 25 s, 58℃ 30 s, 68℃ 30 s, 40 cycles(每个循环后自动读板1次), 68℃延伸5 min, 做55℃-95℃的融解曲线分析, 12℃终止反应. 对扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳分析特异性. 根据绘制的标准曲线得到Adiponectin及 $\beta$ -actin基因表达的相对浓度, 以Adiponectin与 $\beta$ -actin相对浓度的

比值来反映Adiponectin表达量. 每个样品做3个平行管.

**1.2.4 Western blot方法测定Adiponectin的蛋白表达** 常规方法提取组织蛋白, 各样本组织在裂解液(20 mmol/L Tris-HCl, 150 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EDTA, 1 mmol/L EGTA, 10 g/L Triton, 0.001 g/L leupeptin和1 mmol/L PMSF, pH 7.5)中匀浆, 离心取上清. BCA法蛋白质定量. 取20  $\mu$ L样本组织蛋白, 常规SDS-PAGE电泳, 然后电转到硝酸纤维素膜上. 50 g/L脱脂奶粉封闭. 加入Adiponectin mAb(1 : 2000)或 $\beta$ -actin mAb, 4℃孵育过夜. HRP标记二抗(1 : 2000)孵育, PBST洗脱, ECL化学发光后检测目的蛋白浓度.

**统计学处理** 数据以mean ± SD表示, 组间差异显著性分析采用单因素方差分析.

## 2 结果

**2.1 肝功、血脂及HOMA-IR** 模型组的TG, TC, LDL-C, ALT, AST及HOMA-IR均较空白对照明显升高(*P*<0.05或*P*<0.01), 罗格列酮治疗后, 该组的TC与模型组并无显著性差异, 而TG, ALT, AST以及HOMR-IR得到明显改善(*P*<0.05)(表1).

**2.2 HE及苏丹 染色** 空白对照组肝小叶结构完整, 中央静脉周围有放射状排列的肝细胞索, 窦间隙均匀、清晰, 肝细胞体积较大, 呈多边形, 大圆形核居中, 胞质丰富, 汇管区清晰可辨, 无明显炎细胞浸润(图1-A1). 苏丹III染色后未见明显橙红色染色(图1-A2). 罗格列酮组HE染色可见少量小泡性脂肪变性, 未见明显肝细胞坏死和炎性细胞浸润(图1-B1). 苏丹III染色仅见少量橙红色脂肪小液泡沉积(图1-B2). 模型组肝组织HE染色可见弥漫性肝细胞大泡或小泡性的脂肪变性, 以大泡性变性为主. 肝细胞脂肪变性面积达到2/3以上, 部分肝组织在脂肪变的基础上伴有肝细胞坏死和炎性细胞浸润, 未见明显的肝纤维化(图1-C1). 苏丹III染色后, 同样可见模型组肝组织呈弥散性脂质蓄积, 肝细胞内充满较

**相关报道**  
最近的研究表明, 几乎所有的NAFLD患者都存在周围组织和肝脏的胰岛素抵抗, 而且不一定伴有糖耐量异常或肥胖, 但胰岛素抵抗的严重程度与NAFLD的病情进展相关. 此外, 胰岛素抵抗与NAFLD的预后也可能有关. Perlemuter *et al* 的研究显示, 胰岛素通过上调集落生长因子, 在NAFLD发病机制中起关键作用.



## 应用要点

本文提示,在非酒精性脂肪肝的发病过程中,胰岛素抵抗发挥重要作用,并且Adiponectin的下降可能直接或间接的促进了全身以及局部IR的发生,而罗格列酮可以改善胰岛素抵抗,其原因可能与通过增多Adiponectin从而缓解内脏组织的IR相关,因而提示罗格列酮可以用于非酒精脂肪肝的治疗。

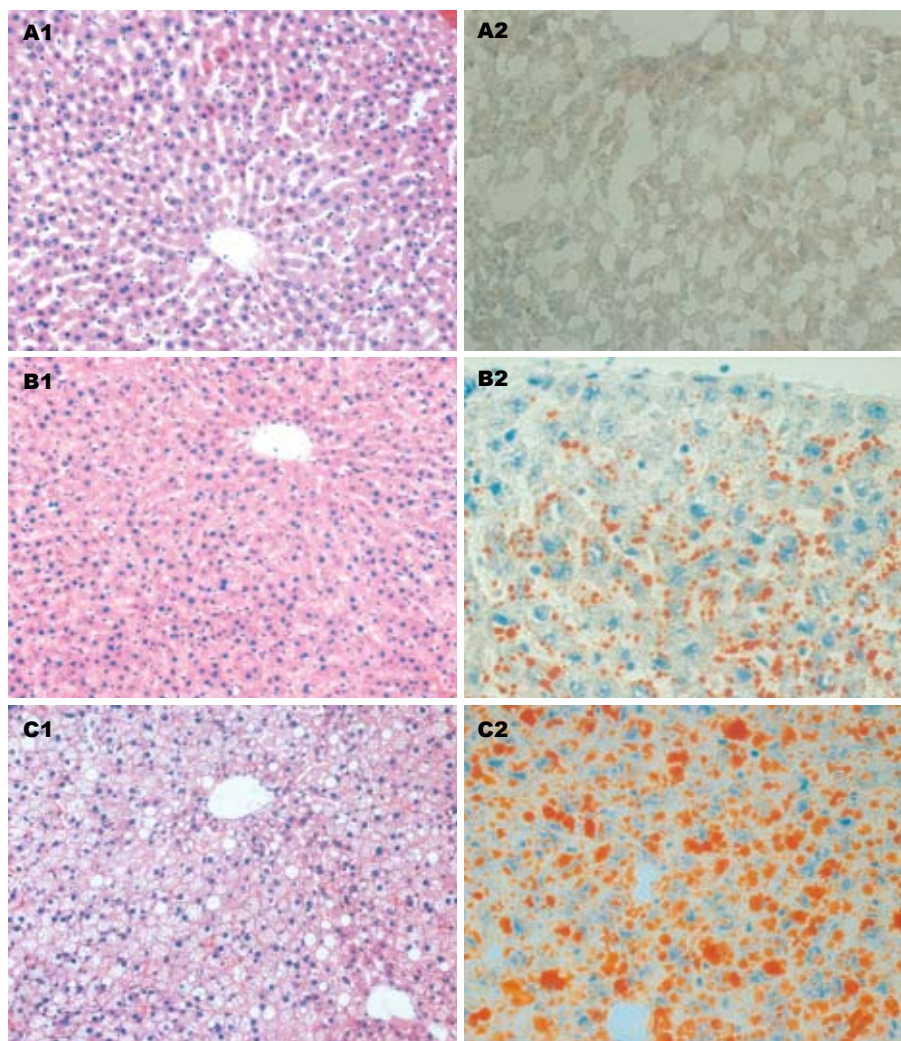


图 1 肝组织的HE( $\times 200$ )及苏丹Ⅲ染色( $\times 400$ ). A1-2:空白对照组; B1-2:罗格列酮组; C1-2:模型组.

表 2 肝组织中Adiponectin的mRNA表达

分组	相对比值
空白对照组	666.12 $\pm$ 273.45 <sup>a</sup>
模型组	215.95 $\pm$ 135.87
罗格列酮组	552.40 $\pm$ 268.13 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组.

大橙红色脂肪液泡(图1-C2).

**2.3 实时荧光定量RT-PCR** 模型组Adiponectin mRNA的表达明显低于空白对照组( $P < 0.05$ ),罗格列酮治疗后,Adiponectin的表达增多( $P < 0.05$ )(表2).

**2.4 Western blot** 模型组Adiponectin的蛋白表达低于空白对照组,罗格列酮治疗后,Adiponectin的表达增多(图2).

### 3 讨论

脂肪肝是各种原因导致的肝脏脂肪蓄积过多的

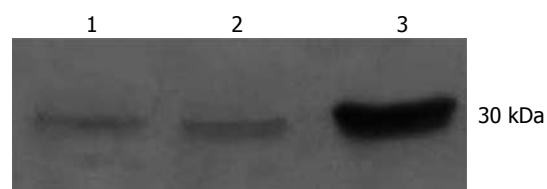


图 2 肝组织中Adiponectin蛋白的表达. 1: 模型组; 2: 罗格列酮组; 3: 空白对照组.

一种病理状态,非酒精性脂肪肝已被认为是源性肝硬化的常见原因,最常见的病因乃高脂饮食导致IR,从而诱发NAFLD的发生<sup>[17]</sup>.建立IR动物模型是研究IR机制的基础.目前IR大鼠模型主要分为3类<sup>[18-22]</sup>:遗传性肥胖模型、特殊药物模型和特殊膳食喂养模型.特殊膳食喂养法主要有高脂肪和高果糖2种饲料,其中高脂肪饲料喂养法因具有可靠性强、饲养方便且价格相对较低等优点常常被研究者采用.高脂饮食使肝脏的TG含量增加,胰岛素抑制肝糖产生的能力降低,肝糖产生和肝糖输出增加,产生IR.当

IR发生后又可加重脂肪肝, 因为IR时胰岛素抑制脂肪组织的脂解作用减弱, 造成脂质外溢增加, 使肝脏脂肪增加. 本实验采用主要为饱和脂肪酸的动物脂肪的高脂饮食饲养Wistar大鼠, 喂养8 wk后, 大鼠的体质量明显增加, 出现高胰岛素、高脂血症, 肝功异常. 肝组织病理学显示弥漫性肝细胞大泡或小泡性的脂肪变性, 以大泡性变性为主. 肝细胞脂肪变性面积达到2/3以上. 同时大鼠的HOMA-IR指数升高, 表明高脂饮食8 wk能成功诱发大鼠NAFLD合并IR.

Adiponectin是目前发现惟一的由WAT分泌的细胞因子<sup>[23-28]</sup>. 当脂肪体积增大时其分泌反而减少. Adiponectin在人体的血浆浓度为5-30 mg/L, 为其他常见激素的3倍, 且女性高于男性, 无昼夜节律的变化. Adiponectin与体质量指数、体脂百分比、血糖及空腹胰岛素水平呈负相关, 与胰岛素敏感性、高密度脂蛋白水平呈正相关. Adiponectin水平在正常人、糖调节受损(IGT)及2型糖尿病患者体内逐渐减少, 且存在显著差异, 发生2型糖尿病后脂联素进一步下降, Adiponectin水平的降低与胰岛素敏感性的下降相平行<sup>[29-32]</sup>. 本实验显示NAFLD模型大鼠IR明显, 并随IR的加重而加重. 而NAFLD组Adiponectin水平降低, 且与胰岛素敏感性的下降相平行, 提示高脂饮食导致大鼠体内脂肪细胞的增多和分泌功能失调. 其中, Adiponectin的下降可能直接或间接的促进了全身以及局部IR的发生.

噻唑烷二酮类(Thiazolidinediones, TZDs)药物的作用机制是降低脂肪细胞游离脂肪酸(FFA)和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的释放, 增加葡萄糖的利用, 同时提高胰岛素的敏感性, 调节血糖和FFA的水平, 能抑制脂质过氧化和TNF- $\alpha$ 的活性, 并能选择性的将脂肪从内脏转移到皮下组织. 代表性的药物有曲格列酮、罗格列酮和匹格列酮<sup>[33]</sup>. Caldwell *et al*<sup>[34]</sup>应用曲格列酮治疗非酒精性脂肪肝患者证明有确切的疗效, 但由于曲格列酮可诱导致死性的肝毒性, 已经撤出市场. Belfort *et al*<sup>[35]</sup>给糖耐量减低或2型糖尿病, 经活检证实患非酒精性脂肪性肝炎的患者在低卡路里饮食的基础上po匹格列酮每天45 mg, 共计6 mo. 患者TG、糖耐量及转氨酶明显改善, 肝脏炎症程度也明显减轻, 但是该药长期使用的安全性需要进一步临床研究. 罗格列酮是PPAR- $\gamma$ 激动剂, PPAR- $\gamma$ 在脂肪组织表达和调控的特异性最强, 对脂肪细胞的分化和参与糖、脂代谢

酶的基因有调控作用. Yamauchi *et al*<sup>[36]</sup>在动物试验中发现罗格列酮能明显减少肝脏、肌肉等非脂肪组织的脂肪堆积, 减轻IR, 与本实验的结果类似. 值得一提的是罗格列酮组大鼠体质量高于正常对照组, 但是肝湿重和肝脏在体质量中所占的比例却明显下降, 提示罗格列酮还可促使脂肪重新分布, 特别是减少内脏脂肪蓄积, 这可能是通过增多Adiponectin从而缓解肝脏等内脏组织的IR完成的.

#### 4 参考文献

- 1 Canbay A, Bechmann L, Gerken G. Lipid metabolism in the liver. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 35-41
- 2 Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, Li J, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G871-G871
- 3 Gasbarrini G, Vero V, Miele L, Forgiione A, Hernandez AP, Greco AV, Gasbarrini A, Grieco A. Nonalcoholic fatty liver disease: defining a common problem. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 253-259
- 4 Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 149-160
- 5 Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 184-195
- 6 Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193-198
- 7 Saadeh S. Nonalcoholic Fatty liver disease and obesity. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 1-10
- 8 Imai Y, Varela GM, Jackson MB, Graham MJ, Crooke RM, Ahima RS. Reduction of hepatosteatosis and lipid levels by an adipose differentiation-related protein antisense oligonucleotide. *Gastroenterology* 2007; 132: 1947-1954
- 9 Sakurai M, Takamura T, Ota T, Ando H, Akahori H, Kaji K, Sasaki M, Nakanuma Y, Miura K, Kaneko S. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 312-317
- 10 Raman M, Allard J. Non alcoholic fatty liver disease: a clinical approach and review. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 345-349
- 11 Tarantino G, Conca P, Coppola A, Vecchione R, Di Minno G. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 48-53
- 12 Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 263-270
- 13 Goralski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 113-132
- 14 Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:

#### 名词解释

1 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD): 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征

2 脂联素(Adiponectin): 主要由脂肪细胞分泌的一种蛋白质. 1995年首先从鼠的脂肪细胞分离出来. 相对分子质量为30 kDa, 故又名ACRP30, 是脂肪组织中最多的转录产物, 也是唯一的随体脂含量增多而减少的脂肪因子.

## 同行评价

本文探讨了罗格列酮对高脂饮食引起的NAFLD的影响, 选题较好, 实验方法恰当, 结果可靠, 图片清晰, 结论可信, 有一定的科学性和临床意义。

- 282-289
- 15 Hoteit MA, Anania FA. Treatment of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 47-53
- 16 Xu G, Huang X, Qiu L, Wu J, Hu Y. Mechanism study of chitosan on lipid metabolism in hyperlipidemic rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 Suppl 1: 313-317
- 17 Marchesini G, Babini M. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol* 2006; 54: 229-239
- 18 Ota T, Takamura T, Kurita S, Matsuzawa N, Kita Y, Uno M, Akahori H, Misu H, Sakurai M, Zen Y, Nakanuma Y, Kaneko S. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 282-293
- 19 Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, Ferretti G, Bachetti T, Marzoni M, De Minicis S, Nobili L, Salzano R, Omenetti A, Pacetti D, Sigmund S, Benedetti A, Casini A. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol* 2006; 169: 846-860
- 20 Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, Zhang L, Wang Y. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life Sci* 2006; 79: 1100-1107
- 21 Vivekanandan P, Gobianand K, Priya S, Vijayalakshmi P, Karthikeyan S. Protective effect of picroliv against hydrazine-induced hyperlipidemia and hepatic steatosis in rats. *Drug Chem Toxicol* 2007; 30: 241-252
- 22 Sandhya VG, Rajamohan T. Beneficial effects of coconut water feeding on lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *J Med Food* 2006; 9: 400-407
- 23 Woods SC. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. *Am J Med* 2007; 120: S19-25
- 24 Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev* 2007; 8 Suppl 1: 41-44
- 25 Seematter G, Tappy L. Effect of nutritional support on glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 210-214
- 26 Anghel SI, Bedu E, Delucinge Vivier C, Descombes P, Desvergne B, Wahli W. Adipose tissue integrity as a prerequisite for systemic energy balance : A critical role for PPAR $\gamma$ . *J Biol Chem* 2007
- 27 Saito K, Arata S, Hosono T, Sano Y, Takahashi K, Choi-Miura NH, Nakano Y, Tobe T, Tomita M. Adiponectin plays an important role in efficient energy usage under energy shortage. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 709-716
- 28 Pravdova E, Fickova M. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocr Regul* 2006; 40: 91-104
- 29 Derosa G, Fogari E, Cicero AF, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo SA, Gravina A, Ferrari I, Fogari R. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertens Res* 2007; 30: 387-394
- 30 Wu HS, Yu JH, Li YY, Yang YS, He QJ, Lou YJ, Ji RY. Insulin-sensitizing effects of a novel  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -phenoxylpropionate derivative in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 417-422
- 31 Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, Kunnari A, Vartiainen J, Ruokonen A, Kesaniemi YA, Tapanainen JS, Ukkola O, Morin-Papunen L. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 263-269
- 32 Velasquez MT, Bhatthena SJ. Role of dietary soy protein in obesity. *Int J Med Sci* 2007; 4: 72-82
- 33 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Montano-Reyes MA, Uribe M. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7826-7831
- 34 Caldwell SH, Hespeneide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-525
- 35 Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307
- 36 Yamauchi T, Waki H, Kamon J, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Miki H, Kubota N, Terauchi Y, Tsuchida A, Tsuboyama-Kasaoka N, Yamauchi N, Ide T, Hori W, Kato S, Fukayama M, Akanuma Y, Ezaki O, Itai A, Nagai R, Kimura S, Tobe K, Kagechika H, Shudo K, Kadowaki T. Inhibition of RXR and PPAR $\gamma$  ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2001; 108: 1001-1013

编辑 何燕 电编 何基才