

血浆肾素-血管紧张素系统与非酒精性脂肪肝病的相关性

罗晓英, 曾 峥

■背景资料

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率逐年上升且发病年龄日趋提前,其发病机制复杂,与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、脂质代谢紊乱等多因素密切相关。研究表明,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)能促进IR及脂肪细胞肥大, RAS中的血管紧张素 II (Ang II)在NAFLD的发病发挥重要作用。本研究旨在探讨血浆RAS与NAFLD发生进展的相关性,为NAFLD机制探讨提供理论依据。

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

罗晓英, 曾峥, 广州医科大学附属广州市第一人民医院老年病科 广东省广州市 510180

罗晓英, 在读硕士, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

2011年广州市卫生局中西医结合基金资助项目, No. 20112A011009

作者贡献分布: 本课题由曾峥设计; 研究过程和数据分析由罗晓英操作完成; 病例收集由罗晓英完成; 论文写作由罗晓英与曾峥共同完成; 曾峥负责审校。

通讯作者: 曾峥, 主任医师, 510180, 广州市越秀区盘福路1号, 广州市第一人民医院老年病科. sunnyzeng@163.com

电话: 020-81046965

收稿日期: 2013-09-23 修回日期: 2013-11-17

接受日期: 2013-11-27 在线出版日期: 2013-12-28

Relationship between plasma renin-angiotensin system and nonalcoholic fatty liver disease

Xiao-Ying Luo, Zheng Zeng

Xiao-Ying Luo, Zheng Zeng, Department of Geriatrics, Guangzhou First People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Supported by: the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Foundation of Guangzhou Sanitary Bureau, NO. 20112A011009

Correspondence to: Zheng Zeng, Chief Physician, Department of Geriatrics, Guangzhou First People's Hospital, 1 Panfu Road, Yuexiu District, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. sunnyzeng@163.com

Received: 2013-09-23 Revised: 2013-11-17

Accepted: 2013-11-27 Published online: 2013-12-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between plasma renin-angiotensin system (RAS) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: Three hundred and fifty hospitalized patients and outpatients who had complete medical records were collected and divided into two groups: a NAFLD group and a control group. NAFLD was diagnosed by abdominal CT and clinical symptoms. Plasma renin activity (PRA), angiotensin I (Ang I), angiotensin II (Ang II), as well as serum biochemical parameters were measured. The association between those indexes and NAFLD was analyzed.

RESULTS: The concentrations of plasma RAS

(including PRA, Ang I, and Ang II) in the NAFLD group were higher than those in the control group (all $P < 0.05$); but HDL-C in NAFLD patients was lower ($P < 0.01$). PRA, Ang I and Ang II were positively associated with the severity of NAFLD ($P = 0.000$), but negatively with the ratio of CT value of the liver to that of the spleen ($P < 0.05$). PRA was an independent risk factor for the occurrence of NAFLD ($B = 0.034$, $OR = 1.034$, $P = 0.012$).

CONCLUSION: Increased plasma RAS plays a significant role in the occurrence and progress of NAFLD.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Renin-angiotensin system; Plasma renin activity; Angiotensin; Nonalcoholic fatty liver disease

Luo XY, Zeng Z. Relationship between plasma renin-angiotensin system and nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(36): 4158-4163
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4158.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4158>

摘要

目的: 探讨血浆肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)与非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生进展的相关性。

方法: 收集350例住院和体检者,经腹部CT检查及临床诊断分NAFLD组与对照组,检测血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)及生化指标,统计分析上述因素与NAFLD的关系。

结果: NAFLD组的血浆RAS(包括PRA、Ang I、Ang II)含量均较对照组显著升高($P < 0.05$); PRA、Ang I、Ang II均与NAFLD的严重程度(正常、轻度、中度、重度)呈正相关($P = 0.000$),而与肝/脾CT值比呈负相关($P < 0.05$)。PRA可作为NAFLD发病的独立危险

因素($B = 0.034$, $OR = 1.034$, $P = 0.012$).

结论: 血浆RAS的激活对NAFLD的发生进展有重大影响.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肾素-血管紧张素系统; 血浆肾素活性; 血管紧张素; 非酒精性脂肪肝病

核心提示: 本研究结果显示, 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者血浆肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)[包括血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)]浓度均明显升高, 且随着NAFLD的进展血浆RAS浓度有上升趋势; RRA是NAFLD发生的独立危险因素, 提示RAS是NAFLD发生进展的机制之一.

罗晓英, 曾峥. 血浆肾素-血管紧张素系统与非酒精性脂肪肝病的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(36): 4158-4163
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4158.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4158>

0 引言

伴随人们生活水平的提高和不良生活方式的扩大化, 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的人数逐年增加且发病年龄日趋提前. 据统计, 广东省NAFLD患病率已达15%^[1], 广州市城市居民的患病率亦升至13.7%^[2]. NAFLD发病机制复杂, 至今尚未完全明确. 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是一类血管调节因子, 通过内分泌作用, 能分泌肾素(renin, REN)、血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)和血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II). 近期研究表明^[3], 血浆RAS和肝脏RAS与脂肪肝、肝纤维化、肝硬化有密切联系, 其中Ang II为主要活性物质在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、炎症、增生等发病过程中具有重要作用^[4-6], 但多数研究局限在细胞和动物水平, 临床研究尚不足, 且仅针对RAS中Ang II对NAFLD的作用, 而REN对NAFLD的影响国内外鲜有报道. 本研究对广州市第一人民医院350例住院和体检者(其中临床诊断为NAFLD的159例, 非NAFLD的191例)检测其血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)、Ang I及Ang II, 分析血浆RAS在NAFLD发生进展的变化, 进一步探讨血浆RAS在NAFLD发生进展

的作用机制, 为NAFLD发生、转归的评价寻求合适的诊断指标.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-01/2013-06广州市第一人民医院住院和体检者350例, 年龄在20-95岁, 根据肝脏CT结果及临床诊断, 分为NAFLD组159例和对照组191例. 肾素、血管紧张素 I 及血管紧张素 II (增强化学发光法)试剂盒均购自广东虹业抗体科技有限公司. 320排螺旋CT(东芝Aquilion ONE)、全自动生化分析仪(日立7600型)、虹业化学发光免疫分析仪.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)NAFLD组: 按照“中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组的非酒精性脂肪肝病诊疗指南”^[7]标准诊断为NAFLD, 并根据肝/脾CT值比结果分轻度($0.7 < \text{CT值比} < 1.0$)、中度($0.5 < \text{CT值比} \leq 0.7$)、重度($\text{CT值比} \leq 0.5$); (2)对照组: 无饮酒史或饮酒折合乙醇量 $< 140 \text{ g/wk}$ (男), $< 70 \text{ g/wk}$ (女); 肝脏CT提示无明显异常.

1.2.2 排除标准: (1)排除病毒性肝炎、酒精性肝病、肝硬化、原发性肝癌、药物性肝损害、甲状腺功能亢进或减退症、自身免疫性疾病、高血压、严重心律失常、冠心病、醛固酮增多症、肾上腺肿瘤、糖尿病、肾功能不全; (2)排除长期服用RAS阻断剂(包括肾素抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂)、醛固酮拮抗剂及降脂药的患者; (3)排除精神病及严重神经官能症者.

1.2.3 资料采集: (1)一般情况: 姓名、性别、年龄、饮酒史、吸烟史、既往病史; (2)腹部CT: 由CT医师检查, 于同一CT层面上测出肝和脾的CT值, 计算肝/脾CT值比.

1.2.4 血液标本测定: 所有研究对象空腹8 h后, 取仰卧位, 采静脉血6 mL. (1)采用全自动生化分析仪检测生化指标: 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma glutamyl transferase, GGT)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血

■ 研发前沿

近年研究发现RAS和肝脏RAS与脂肪肝、肝硬化、肝纤维化有密切联系. RAS在NAFLD的发病机制的作用逐渐成为研究热点, 但多数研究局限在细胞和动物水平, 临床研究尚不足, 且仅针对RAS中Ang II对NAFLD的作用, 而肾素(renin, REN)对NAFLD的影响国内外鲜有报道, 有待进一步探讨.

■ 相关报道

RAS在NAFLD发病发挥关键作用, 动物实验和临床研究均发现, RAS的激活增加了机体胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及肝脏脂质过氧化致使肝组织发生脂肪变、炎症及纤维化; 而肝脏损伤能上调肝脏中局部RAS, 在慢性肝病和肝硬化患者中系统和局部RAS活性增加, 如此相互作用形成恶性循环.

■创新盘点

本研究全面比较NAFLD患者与正常者血浆RAS(PRA、Ang I、Ang II)浓度,分析血浆RAS与NAFLD严重程度及生化指标的相关性,并运用多因素Logistic回归分析探讨了RAS中对NAFLD发生的关键危险因素。

表 1 对照组和NAFLD组各指标比较(mean ± SD)

指标	分组		值	P值
	对照组	NAFLD组		
<i>n</i>	191	159		
ALT(U/L)	14.25 ± 8.23	22.79 ± 14.11 ^b	-6.720	0.000
AST(U/L)	19.94 ± 6.18	21.87 ± 9.17 ^a	-2.254	0.025
GGT(U/L)	28.65 ± 20.85	39.70 ± 27.80 ^b	-4.118	0.000
CHE(U/L)	6795.35 ± 1546.98	7820.03 ± 1826.13 ^b	-4.881	0.000
ALP(U/L)	78.34 ± 41.06	77.02 ± 21.20	0.334	0.739
TG(mmol/L)	1.24 ± 0.81	1.98 ± 1.20 ^b	-6.509	0.000
TC(mmol/L)	4.55 ± 0.92	4.83 ± 1.04 ^b	-2.650	0.008
HDL-C(mmol/L)	1.22 ± 0.31	1.05 ± 0.23 ^b	5.690	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.59 ± 0.77	2.86 ± 0.84 ^b	-3.127	0.002
FBG(mmol/L)	5.32 ± 0.96	5.66 ± 1.15 ^b	-2.835	0.005
2 h PBG(mmol/L)	9.24 ± 4.86	9.78 ± 3.98	-0.885	0.377
HbA1c(%)	6.04 ± 1.17	6.20 ± 1.15	-1.016	0.311
PRA(pg/mL)	27.58 ± 22.75	41.94 ± 32.97 ^b	-4.465	0.000
Ang I(ng/mL)	2.05 ± 1.37	3.10 ± 1.98 ^b	-5.095	0.000
Ang II(pg/mL)	73.43 ± 99.60	129.32 ± 138.03 ^b	-3.865	0.000

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ -谷氨酰转氨酶; CHE: 胆碱酯酶; ALP: 碱性磷酸酶; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; PRA: 血浆肾素活性; NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; Ang I: 血管紧张素I; Ang II: 血管紧张素II.

糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c); (2)采用增强化学发光法测定血浆肾素活性(卧位)(plasma renin activity, PRA)、血Ang I、Ang II.

统计学处理 SPSS17.0软件处理, 计数资料进行Spearson相关, 计量资料进行 t 检验和Pearson相关, 并行多因素非条件Logistic回归分析, 检验均取双侧 $\alpha = 0.05$ 为显著性临界水平, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究对象350例, 男189例, 女161例. NAFLD组159例, 男: 女 = 93: 66; 对照组191例, 男: 女 = 96: 95. NAFLD组平均年龄53.9岁 ± 20.7岁, 对照组平均年龄57.1岁 ± 16.0岁. 两组性别和年龄均无统计学差异($P > 0.05$).

2.1 NAFLD组与对照组血液指标比较 经两独立样本 t 检验, 与对照组相比, NAFLD组的ALT、AST、GGT、CHE、TG、TC、LDL-C)、FBG、血浆RAS(PRA、Ang I、Ang II)均显著升高($P < 0.05$), 而HDL-C则显著降低($P < 0.01$), 差异有统计学意义(表1).

2.2 血浆RAS与NAFLD发生进展及生化指标的关系

2.2.1 血浆RAS(PRA、Ang I、Ang II)与NAFLD发生进展的相关性: PRA、Ang I、Ang II均与NAFLD的严重程度(正常、轻度、中度、重度)呈正相关($P = 0.000$). PRA、Ang I、Ang II均与肝/脾CT值比呈负相关($P < 0.05$, 表2).

2.2.2 血浆RAS与生化指标的相关性: (1)血浆RAS与肝功能呈正相关: PRA与GGT呈正相关($P = 0.000$); Ang I与ALT、GGT、CHE呈正相关($P < 0.05$); Ang II与ALT、GGT呈正相关($P < 0.05$); (2)血浆RAS与血脂指标的相关性: PRA与LDL-C呈正相关($P = 0.010$), 但与TG、TC、HDL-C无明显相关性($P > 0.05$); Ang I与TG呈正相关($P = 0.016$), 但与TC、LDL-C无明显相关性($P > 0.05$); Ang II与血脂指标无明显相关($P > 0.05$); (3)血浆RAS与FBG均无明显相关性($P > 0.05$, 表2)

2.3 NAFLD发生的多因素分析 以“是否患NAFLD”为应变量, “TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG、PRA、Ang I、Ang II”为自变量, 进行多因素Logistic回归分析: PRA和TG可分别作为NAFLD发病的独立危险因素($B = 0.034$, $OR = 1.034$, $P = 0.012$; $B = 0.659$,

表 2 血浆RAS(PRA、Ang I、Ang II)与NAFLD严重程度及生化指标的关系

指标	PRA		Ang I		Ang II	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
NAFLD严重程度 ¹	0.276 ^b	0.000	0.303 ^d	0.000	0.280 ^f	0.000
肝/脾CT值比 ¹	-0.190 ^a	0.029	-0.182 ^c	0.035	-0.210 ^e	0.014
ALT	0.112	0.052	0.167 ^d	0.004	0.159 ^f	0.006
AST	0.055	0.342	0.107	0.065	0.079	0.174
GGT	0.225 ^b	0.000	0.202 ^d	0.000	0.252 ^f	0.000
CHE	0.101	0.139	0.159 ^c	0.019	0.080	0.239
TG	0.073	0.212	0.139 ^c	0.016	0.107	0.065
TC	0.112	0.054	0.049	0.403	0.053	0.359
HDL-C	-0.114	0.050	-0.114 ^c	0.049	-0.100	0.086
LDL-C	0.149 ^a	0.010	0.096	0.098	0.081	0.163
FBG	-0.024	0.693	-0.002	0.979	-0.039	0.514
PRA	-	-	0.674 ^d	0.000	0.756 ^f	0.000
Ang I	0.674 ^b	0.000	-	-	0.653 ^f	0.000
Ang II	0.756 ^b	0.000	0.653 ^d	0.000	-	-

¹运用Spearman相关, 其余指标运用Pearson相关; ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs PRA; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs Ang I; ^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ vs Ang II. NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ -谷氨酰转氨酶; CHE: 胆碱酯酶; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; PRA: 血浆肾素活性; Ang I: 血管紧张素I; Ang II: 血管紧张素II.

表 3 NAFLD发病的多因素Logistic回归分析

自变量	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI for OR	P值
常数项	-2.868	1.610	3.173	0.057		0.075
TG	0.659	0.317	4.322	1.933	1.038-3.598	0.038
TC	-1.281	0.784	2.672	0.278	0.060-1.290	0.102
HDL-C	-0.693	1.405	0.243	0.500	0.032-7.853	0.622
LDL-C	0.237	0.817	0.084	1.268	0.256-6.293	0.771
FBG	0.279	0.183	2.337	1.322	0.924-1.892	0.126
PRA	0.034	0.013	6.339	1.034	1.008-1.062	0.012
Ang I	-0.007	0.151	0.002	0.993	0.739-1.334	0.962
Ang II	0.000	0.002	0.078	0.999	0.995-1.004	0.780

NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; PRA: 血浆肾素活性; Ang I: 血管紧张素I; Ang II: 血管紧张素II.

OR = 1.933, $P = 0.038$), 回归方程为: $\ln[p/(1-p)] = -2.868 + 0.034\chi^1 + 0.659\chi^2$. 而TC、HDL-C、LDL-C、FBG、Ang I、Ang II未能进入回归方程($P>0.05$, 表3).

3 讨论

3.1 RAS与NAFLD发生进展的关系 NAFLD是一种受遗传基因、生活方式、社会环境等多因素影响的肝脏脂肪性病变. NAFLD与IR、肥胖、2型糖尿病、高脂血症及心血管疾病等代谢综合征密切相关^[8]. 而NAFLD的发病机制至今尚未

完全明确, 目前认为IR、氧化应激等因素能导致脂肪性肝病发生炎症、坏死和纤维化^[9]. RAS由RE)、血管紧张素原和Ang组成, 循环中的血管紧张素原在REN作用下, 生成Ang I, Ang I经过血管紧张素转换酶的作用生成Ang II, Ang II最具广泛生物学活性, 作用于全身多个器官. 循环中REN的增多可导致组织内Ang II持续生成, 进而导致疾病的发生^[10]. 国内外基础实验发现RAS的激活, 可促进炎症反应、氧化应激、交感神经系统的活性等引起IR及肝脏脂质过氧化致使肝组织发生脂肪变、炎症及纤维化^[11-14]; 既往

■应用要点
本研究通过增强化学发光法检测PRA、Ang I及Ang II浓度, 该检测方法准确、快速、简便, 能定量分析血浆RAS在NAFLD发生进展中的作用; 且血浆RAS的浓度与NAFLD的严重程度呈正相关, 提示血浆RAS活性检测可作为NAFLD严重程度评价的辅助指标之一.

■名词解释

非酒精性脂肪肝病: 除外酒精和其他明确的肝损害因素所致, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变和脂肪沉积为主要特征的临床病理综合征; RAS: 由REN、血管紧张素原和Ang组成, 循环中的血管紧张素原在REN作用下, 生成Ang I, Ang I经过血管紧张素转换酶的作用生成Ang II, Ang II最具广泛生物学活性, 作用于全身多个器官。此外, 检测人体血浆中REN含量以血浆肾素活性表达。

临床研究发现慢性肝炎和肝硬化患者中循环和局部RAS浓度有所增加^[15,16], 肝细胞的损伤亦能上调肝脏中局部RAS活性^[17,18]。本研究亦发现NAFLD患者血浆RAS(包括PRA、Ang I、Ang II)浓度均明显升高, PRA、Ang I、Ang II分别与肝/脾CT值比呈负相关, 与NAFLD严重程度呈正相关, 揭示了随着NAFLD的进展血浆RAS活性有上升趋势; 与对照组相比, NAFLD组肝功能(ALT、GGT)较高, 提示NAFLD患者肝细胞有一定程度损害, 而肝功能与血浆RAS含量呈正相关, 再次揭示肝细胞损害能上调RAS。经多因素Logistic回归分析, PRA的升高可作为NAFLD发生的独立危险因素, 提示一旦PRA增加, 循环中Ang II持续增加, 循环RAS得到激活, 从而促进机体IR和氧化应激, 能增加NAFLD发病的危险性甚至加速NAFLD的恶化。RAS的激活与肝脏脂肪变、炎症发展如此相互作用形成恶性循环。此外, 本研究发现血浆RAS与血脂有一定的相关性(如PRA与LDL-C呈正相关, Ang I与TG呈正相关), 据报道RAS的激活亦可通过上调血管紧张素受体-1(angiotensin type 1 receptor, ATR1)而影响肝脏脂肪酸代谢^[19], 提示RAS的激活可能直接使脂质代谢紊乱而致肝脂肪变。总之, 血浆RAS是NAFLD发病的关键机制之一。

3.2 PRA的检测可作为NAFLD发生进展的辅助评价指标 本研究通过Logistic回归分析发现PRA是NAFLD发生的独立危险因素, 而Ang I、Ang II虽对NAFLD的发生进展呈正相关, 但未能进入回归方程, 说明PRA对NAFLD发病的影响强于Ang I和Ang II, 可认为Ang I和Ang II对NAFLD发生进展的作用可能因PRA的增加, 经RAS激活途径, 从而以生物活性最强的Ang II发挥作用。可见PRA可作为NAFLD发生进展评价的辅助指标。NAFLD诊断的金标准是肝活检病理诊断, 但手术创伤性和风险性较大、且费用高、在临床上难以普遍开展, 不适于NAFLD的普查和转归预后的评价。本研究通过增强化学发光法检测血浆RAS(PRA、Ang I、Ang II)浓度, 该方法具准确、快速、简便等优点, 因此可考虑运用增强化学发光法检测PRA辅助评价NAFLD的严重程度, 为NAFLD早期诊断和转归的评价有重要意义。

4 参考文献

- 1 周永健, 李瑜元, 马金香, 聂玉强. 广东省城市成人脂肪肝患病率调查. 广东医学 2008; 29: 1085-1087
- 2 曹创裕, 曾峥, 李瑜元. 非酒精性脂肪肝病的流行现状

- 3 及自然病程调查. 广东医学 2010; 31: 2850-2852
- 4 汪亮, 张霞. 肾素-血管紧张素系统在非酒精性脂肪肝发病中的作用. 重庆医学 2010; 39: 3139-3149
- 5 Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am* 2009; 93: 569-582 [PMID: 19427492 DOI: 10.1016/j.mcna.2009.02.014]
- 6 Kitade M, Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Yamazaki M, Uemura M, Yamao J, Fujimoto M, Mito A, Toyohara M, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fukui H. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5193-5199 [PMID: 19891019 DOI: 10.3748/wjg.15.5193]
- 7 Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes* 2008; 57: 3297-3306 [PMID: 18829990 DOI: 10.2337/db08-0805]
- 8 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 9 Ampuero J, Romero-Gómez M. [Influence of non-alcoholic fatty liver disease on cardiovascular disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 585-593 [PMID: 22541252 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.02.005]
- 10 Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 195-203 [PMID: 20195271 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.21]
- 11 Iravanian S, Dudley SC. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008; 5: S12-S17 [PMID: 18456194 DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.02.025]
- 12 崔卫东, 张年宝, 黄顿松, 丁伯平. 局部肾素-血管紧张素系统与相关疾病. 中国医药导报 2011; 8: 12-13
- 13 张利莉, 袁莉. 血管紧张素II信号系统与胰岛素信号转导. 国际内科学杂志 2008; 35: 8-12
- 14 张凤, 周华梅, 张霞. 肾素-血管紧张素系统阻断剂治疗代谢综合征的进展. 中国药业药专论 2012; 21: 21-24
- 15 Pereira RM, dos Santos RA, da Costa Dias FL, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2579-2586 [PMID: 19496186 DOI: 10.3748/wjg.15.2579]
- 16 Helmy A, Jalan R, Newby DE, Hayes PC, Webb DJ. Role of angiotensin II in regulation of basal and sympathetically stimulated vascular tone in early and advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 565-572 [PMID: 10702208 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70263-0]
- 17 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 C. *Hepatology* 2000; 31: 828-833 [PMID: 10733535 DOI: 10.1053/he.2000.6253]
- 18 Paizis G, Cooper ME, Schembri JM, Tikellis C, Burrell LM, Angus PW. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology* 2002; 123: 1667-1676 [PMID: 12404241 DOI: 10.1053/gast.2002.36561]

- 18 Ueki M, Koda M, Yamamoto S, Matsunaga Y, Murawaki Y. Preventive and therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis induced by bile duct ligation in rats. *J Gastroenterol* 2006; 41: 996-1004 [PMID: 17096069 DOI: 10.1007/s00535-006-1891-1]
- 19 de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010; 100: 525-534 [PMID: 20381510 DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.03.018]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



■同行评价
RAS与NAFLD密切相关, 本文从临床角度探讨血浆RAS是NAFLD发生进展的机制之一, 有一定的创新意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。