

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.01.017

非酒精性脂肪性肝病男性患者的冠心病发病风险 与血管紧张素 II 水平的相关性研究

徐诣芝¹, 王 乐², 张 凤¹, 邱 秋¹, 刘美玲¹, 张桂蓉³, 吴小翎¹, 张 霞¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010; 2. 第三军医大学西南医院体检中心, 重庆 400038;

3. 重庆医科大学附属第二医院体检中心, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)男性患者的冠心病(coronary heart disease, CHD)发病风险与血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平的相关性。**方法:**受试者均为不吸烟男性。正常对照组 35 名, 病例组 85 名。测定其血清 Ang II 浓度, 胰岛素抵抗指数稳态模型(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)评估其胰岛素抵抗程度, Framingham 风险评分(Framingham risk score, FRS)预测其未来 10 年 CHD 发病风险。病例组按有无合并代谢综合征(metabolic syndrome, MS)分为 MS(+)组和 MS(-)组, 按 FRS 是否小于 0 分为 FRS<0 组和 FRS≥0 组。**结果:**Ang II 浓度在 MS(-)组显著高于正常对照组($P<0.001$), 而在 MS(+)组较 MS(-)组无统计学差异。FRS 在 MS(-)组显著高于正常对照组($P=0.035$), 且 MS(+)组亦显著高于 MS(-)组($P=0.042$)。Ang II 浓度在 FRS≥0 组显著高于 FRS<0 组($P=0.017$)。10 年 CHD 发病率与空腹胰岛素、HOMA-IR 和 Ang II 浓度呈显著正相关($r'=0.248, 0.335, 0.222, P'=0.009, <0.001, 0.02$)。**结论:**NAFLD 男性患者未来 10 年 CHD 发病风险明显增高, 与胰岛素抵抗程度及 Ang II 浓度呈正相关。抑制 Ang II 可能有助于降低 NAFLD 男性患者的 CHD 发病风险。

【关键词】代谢综合征; 非酒精性脂肪性肝病; Framingham 风险评分; 冠心病; 血管紧张素 II**【中国图书分类法分类号】**R575**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-07-05

Relationship between coronary heart disease risk and serum angiotensin II concentration in male patients with nonalcoholic fatty liver disease

XU Yizhi¹, WANG Le², ZHANG Feng¹, QIU Qiu¹, LIU Meiling¹, ZHANG Guirong³, WU Xiaoling¹, ZHANG Xia¹

(1. Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; 2. Medical Examination Center, Southwest Hospital, the Third Military Medical University;

3. Medical Examination Center, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between coronary heart disease (CHD) risk and serum angiotensin II (Ang II) concentration in male patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** All participants were non-smoking males, including 35 normal controls and 85 NAFLD patients. Fasting serum Ang II concentration was measured, insulin resistance (IR) was estimated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and 10-year CHD risk was assessed by Framingham risk score (FRS). According to the international diabetes federation criteria for metabolic syndrome (MS), NAFLD patients were subdivided into MS(+) and MS(-) groups. According to FRS, NAFLD patients were divided into FRS<0 and FRS≥0 groups. **Results:** Serum Ang II concentration was significantly higher in MS(-) and FRS≥0 groups than in control group ($P<0.001$) and FRS<0 group ($P=0.017$), respectively. There was no significant difference in Ang II concentration between MS(+) and MS(-) groups. FRS was significantly higher in MS(-) than in control group ($P=0.035$), significantly higher in MS(+) group than in MS(-) group ($P=0.042$). Ten-year CHD incidence risk ratio was positively associated with fasting plasma insulin, HOMA-IR and serum Ang II concentration ($r'=0.248, 0.335, 0.222, P'=0.009, <0.001, 0.02$). **Conclusions:** Increased 10-year CHD risk in male NAFLD patients is positively associated with IR and serum Ang II concentration. Inhibition of Ang II may decrease CHD risk in male NAFLD patients.

【Key words】metabolic syndrome; nonalcoholic fatty liver disease; Framingham risk score; coronary heart disease; angiotensin II

作者介绍: 徐诣芝, Email: xyzlzyat@gmail.com,

研究方向: 非酒精性脂肪性肝病。

通信作者: 吴小翎, Email: wuxiaoling@cqmu.edu.cn。

张 霞, Email: sunnyzhangx@gmail.com。

基金项目: 重庆市卫生局医学科研面上资助项目 (编号: 2009-2-161)。

随着超重和肥胖患病率的不断升高,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)已成为我国重要的公共健康问题之一。NAFLD 是一种无过量饮酒史,与胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,被普遍认为是代谢综合征(metabolic syndrome,MS)的肝脏表现。MS 的实质是冠心病(coronary heart disease,CHD)危险因素的聚集,包括中心性肥胖、高血压、血脂紊乱和高血糖。由于 NAFLD 与 MS 组分密切相关,进而对 NAFLD 进行代谢及 CHD 发病风险的评估亦受到更多重视^[1]。

Framingham 风险评分(Framingham risk score,FRS)是基于 Framingham 心脏病研究而建立的一种通过 CHD 的危险因素预测其未来 10 年发病风险的模型^[2]。CHD 是由冠状动脉粥样硬化及冠状动脉机能障碍导致的缺血性心脏病。血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)是肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system,RAS)最重要的活性成分之一,可诱导炎症因子的表达^[3]和内皮舒缩功能异常^[4]而促进 CHD 发生。文献报道 CHD 患者 Ang II 的血液浓度明显增高^[5],过度激活 RAS 导致 Ang II 增多可能是 CHD 的发病机制之一^[6]。

Ang II 的血液浓度亦受到如年龄、雌激素及吸烟这些非病理性因素的影响^[7-8],为排除这些因素对本研究结果的影响,因此本研究仅纳入不吸烟的男性进行研究。本研究分析了 NAFLD 男性患者有无合并 MS 的临床特征并以 FRS 作为标尺,预测其未来 10 年 CHD 的发病风险,并探讨了 10 年 CHD 发病率与 Ang II 血液浓度的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

在本院门诊及体检中心招募受试者 120 名。入组标准:中国男性;不吸烟;每周乙醇摄入量小于 140 g 的 NAFLD 患者或健康自愿者。健康自愿者中选取与 NAFLD 患者年龄匹配者作为正常对照组。排除标准:(1)病史:既往确诊的病毒性、自身免疫性肝炎,心脑血管疾病,慢性肺病,肾病,肿瘤或慢性炎症;(2)用药史:入组前 3 月服用降压药、降糖药或降脂药;入组前 1 周接受胰岛素、雌激素、糖皮质激素、非甾体药或保肝降酶药治疗。本试验符合《赫尔辛基宣言》,通过重庆医科大学附属第二医院伦理委员会的伦理审查。所有受试者均签署书面知情同意书。

1.2 诊断标准

NAFLD 的诊断参照 2007 年亚太地区关于脂肪肝的诊

断标准,至少满足下列 3 项腹部超声表现中的 2 项:①肝脏近场回声弥漫性增强(“明亮肝”),回声强于肾脏;②肝内管道结构显示不清;③肝脏远场回声逐渐衰减。MS 的诊断参照改良的 2005 年国际糖尿病联盟的诊断标准,至少满足下列 5 项指标中的 3 项:(1)中心性肥胖:腰围 ≥ 90 cm(男)或体质指数(body mass index,BMI) >25 kg/m²;(2)高甘油三酯血症:甘油三酯(triglyceride,TG) ≥ 1.7 mmol/L;(3)低高密度脂蛋白胆固醇血症:高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C) <1.03 mmol/L;(4)高血压:收缩压(systolic blood pressure,SBP) ≥ 130 mmHg 或舒张压(diastolic blood pressure,DBP) ≥ 85 mmHg,或此前已诊断高血压;(5)高血糖:空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG) ≥ 5.6 mmol/L或此前已诊断 2 型糖尿病。

1.3 研究方法

1.3.1 人体测量学指标 测量身高、体质量并计算 BMI;测量腰围、腹围并计算腰臀比。坐位测量右上臂肱动脉血压。

1.3.2 血液指标检测 受试者清晨空腹(禁食 8 h 以上)采静脉血测定:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase,GGT)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、FPG 及空腹胰岛素(fasting plasma insulin,FINS)。使用胰岛素抵抗指数稳态模型(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)评估受试者胰岛素抵抗情况。 $HOMA-IR = FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mU/L}) / 22.5$ 。另保留血清贮存于 -80 °C低温冰箱,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)同批测定空腹 Ang II 浓度。

1.3.3 采用 FRS 预测受试者未来 10 年 CHD 的发病风险 FRS 是根据胆固醇水平和非胆固醇因素(包括年龄、性别、血压水平、是否吸烟和有无糖尿病)分层积分以计算未来 10 年 CHD 发病率^[2]。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,对计量资料行正态检验,正态分布的数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的数据用中位数(第 25 百分位数~第 75 百分位数)表示。多组比较采用方差分析或秩和检验,相关分析采用秩相关及偏相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况

120 名受试者包括正常对照组 35 名和 NAFLD 患者 85 名。按改良的 2005 国际糖尿病联盟的诊断标准将 NAFLD 患者分为合并 MS 组[MS(+)]($n=47$),不合并 MS 组[MS(-)]($n=38$)。据 FRS 是否小于 0 将 NAFLD 患者分为 FRS <0 组($n=36$)和 FRS ≥ 0 组($n=49$)。FRS <0 表示未来 10 年无

CHD 发病风险, 对应 10 年 CHD 发病率 <0 ; 而 $FRS \geq 0$ 则表示有 CHD 发病风险, 对应 10 年 CHD 发病率 $\geq 1\%$ 。

2.2 正常对照组、MS(-)组与 MS(+)组各项指标的比较(表 1)

各组间年龄、ALP 的差异无统计学意义。BMI、腰围、腰臀比、SBP、DBP、ALT、AST、GGT、TG、TC、LDL-C、FINS 和 HOMA-IR 在 MS(-)组显著高于正常对照组。BMI、腰围、SBP、DBP、TG、FPG 和 HOMA-IR 在 MS(+)组显著高于 MS(-)组; HDL-C 显著降低。

Ang II 浓度在 MS(-)组显著高于正常对照组, 而在 MS(+)组较 MS(-)组虽有增高趋势, 但无统计学差异(图 1)。FRS 在 MS(-)组显著高于正常对照组, 在 MS(+)组亦显著高于 MS(-)组。

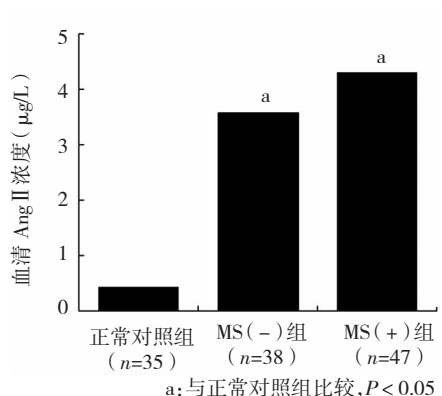


图 1 正常对照组、MS(-)组与 MS(+)组的血清 Ang II 浓度
Fig.1 Serum Ang II concentrations in normal, MS(-) and MS(+) groups

表 1 正常对照组、MS(-)组与 MS(+)组各项指标的比较

Tab.1 Comparison on various indicators among normal control, MS(-) and MS(+) groups

指标	正常对照组	MS(-)组	MS(+)组
例数(n)	35	38	47
年龄(岁)	36.49 ± 14.24	35.16 ± 12.59	39.57 ± 12.26
BMI(kg/m ²)	21.83 ± 1.47	26.61 ± 2.70 ^a	28.26 ± 2.82 ^b
腰围(cm)	78.63 ± 4.28	92.31 ± 6.16 ^a	95.52 ± 6.20 ^b
腰臀比	0.84(0.81~0.88)	0.91(0.89~0.94) ^a	0.92(0.89~0.94) ^b
SBP(mmHg)	120(112~120)	120(120~127) ^a	126(120~134) ^b
DBP(mmHg)	70(70~78)	80(76~82) ^a	84(78~89) ^b
ALT(U/L)	18(13~25)	44(29~74) ^a	39(26~59)
AST(U/L)	22(18~24)	30(25~43) ^a	27(22~37)
GGT(U/L)	16(13~22)	42(26~53) ^a	38(24~63)
ALP(U/L)	86(63~96)	88(77~107)	86(69~94)
TG(mmol/L)	0.89(0.68~1.12)	1.79(1.18~2.38) ^a	2.81(1.73~3.94) ^b
TC(mmol/L)	4.06 ± 0.76	4.94 ± 0.99 ^a	4.92 ± 0.75
HDL-C(mmol/L)	1.26(1.06~1.48)	1.25(1.13~1.38)	1.00(0.91~1.16) ^b
LDL-C(mmol/L)	2.27(1.90~2.59)	2.74(2.25~3.12) ^a	2.63(2.41~3.07)
FPG(mmol/L)	5.07(4.54~5.30)	5.01(4.74~5.33)	5.72(5.07~6.22) ^b
FINS(mU/L)	13.18(12.05~15.63)	17.19(14.48~19.70) ^a	18.63(15.56~24.02)
HOMA-IR	2.76(2.51~3.39)	3.95(3.03~4.70) ^a	4.97(3.89~6.41) ^b
Ang II(μg/L)	0.34(0.26~0.63)	3.44(1.93~4.50) ^a	3.75(1.89~6.12)
FRS(分)	-5(-8~-1)	-1(-4~5) ^a	2(-2~8) ^b

注: 与正常对照组比较, a, $P < 0.05$; 与 MS(-)组比较, b, $P < 0.05$

2.3 NAFLD 患者按 FRS 分组比较 Ang II 的血液浓度

Ang II 浓度在 $FRS \geq 0$ 组显著高于 $FRS < 0$ 组[2.77(1.84~4.46) vs. 4.50(2.30~6.22)]($Z = -2.382, P = 0.017$)(图 2)。

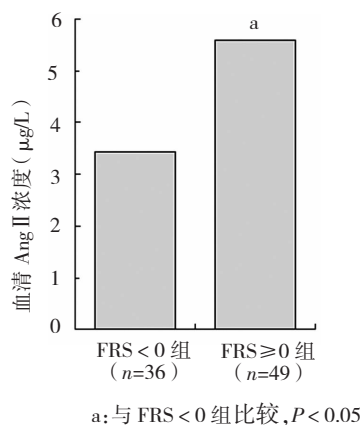


图 2 NAFLD 患者 FRS < 0 组和 FRS ≥ 0 组的血清 Ang II 浓度
Fig.2 Serum Ang II concentrations in FRS < 0 and FRS ≥ 0 groups

2.4 相关性分析

10 年 CHD 发病率与 FINS、HOMA-IR 和 Ang II 浓度呈显著正相关($r_s = 0.090, 0.213, 0.336, P = 0.033, 0.019, <0.001$), 予以校正年龄、BMI、腰围、腰臀比、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C 和 FPG 的混杂效应后, 上述相关性仍显著($r' = 0.248, 0.335, 0.222, P' = 0.009, <0.001, 0.02$)(表 2)。

表 2 10 年 CHD 发病率与其他指标的相关性
Tab.2 Correlation between 10-year CHD incidences and the other variables

指标	r_s	P 值	偏相关系数 r'	P' 值
年龄	0.797	< 0.001 ^a	—	—
BMI	0.179	0.051	—	—
腰围	0.201	0.027 ^a	—	—
腰臀比	0.270	0.003 ^a	—	—
SBP	0.193	0.034 ^a	—	—
DBP	0.163	0.075	—	—
ALT	0.043	0.644	-0.025	0.795
AST	0.139	0.131	0.019	0.846
GGT	0.175	0.055	0.000	0.998
ALP	0.090	0.329	0.014	0.884
TG	0.359	< 0.001 ^a	—	—
TC	0.474	< 0.001 ^a	—	—
HDL-C	-0.075	0.416	—	—
LDL-C	0.375	< 0.001 ^a	—	—
FPG	0.275	0.002 ^a	—	—
FINS	0.090	0.033 ^a	0.248	0.009 ^a
HOMA-IR	0.213	0.019 ^a	0.335	< 0.001 ^a
Ang II	0.336	< 0.001 ^a	0.222	0.020 ^a

注: a, 差异有统计学意义; —, 校正相关因素后无统计结果

3 讨 论

MS 和 CHD 发病均为遗传、环境因素及长期不良生活方式共同作用的结果。目前认为 MS 是由肥胖诱发的慢性炎症状态而形成的以 IR 为中心环节的代谢紊乱。MS 导致 CHD 危险因素的聚集, 机体的高炎症、高凝和内皮功能受损的状态, 必然增加 CHD 及其并发症的风险。来自 JAMA 的数据显示, MS 患者的 CHD 发病风险是非 MS 者的 3 倍, 且心肌梗塞、死亡等恶性 CHD 事件的发生率增加了 5~6 倍^[9]。对于 NAFLD 患者, 本研究发现合并 MS 时, 其 CHD 发病风险显著增高; 且即使未合并 MS, NAFLD 的 CHD 发病风险较对照组仍显著增高。一方面, NAFLD 肝细胞的脂肪变性及损伤被公认为 MS 的肝脏表现, 与 MS 组分泌密切伴随; 另一方面, NAFLD 的肝脏改变本身亦加剧全身炎症反应和 IR, 从而明显增加冠心病发病率^[10], 这些效应可独立于 MS 组分存在。本研究亦发现增高的 CHD 发病风险伴随显著增高的 HOMA-IR 且 10 年 CHD 发病率与 HOMA-IR 正相关。这些结果提示无论是 NAFLD 还是 MS, 其增加 CHD 发病风险的核心机制也许是在于他们

共同的发病机制——IR。IR 促进脂质在肝脏的异位沉积, 通过脂毒性, 诱发肝脏 IR, 并加剧外周 IR; 从而加重糖代谢紊乱, 损害胰岛功能, 减少胰岛素分泌, 加强脂肪分解, 增加游离脂肪酸, 加剧脂毒性; 最终形成恶性循环, 促进 NAFLD 的发生发展, 并构成促进动脉粥样硬化及 CHD 发生的血脂谱^[10]。本研究亦发现 NAFLD 患者伴有血脂紊乱, 表现为 TG、TC 和 LDL-C 升高, HDL-C 降低。

此外, 本研究发现 NAFLD 患者的 Ang II 浓度显著增高。Ang II 的前体为血管紧张素原, 主要由肝脏分泌。当肝脏出现脂肪变性, 其表达明显上调, 进而增加 Ang II 浓度^[11]。更重要的是, NAFLD 患者 Ang II 浓度增高的同时亦伴有高胰岛素血症和 IR。研究认为 RAS 的过度激活与 IR 互为因果关系^[12]。Saiki 等^[13]报道肥胖的 2 型糖尿病患者的 Ang II 的血液浓度是增高的, 且与 IR 程度呈正相关。其机制可能在于 Ang II 通过损伤肝脏、肌肉及脂肪这些胰岛素敏感组织中胰岛素受体、胰岛素受体底物、蛋白激酶 B 及葡萄糖转运体, 致使胰岛素信号通路受损进而促进 IR 的发生。IR 导致的高胰岛素血症又通过上调 Ang II 受体的表达及促进 Ang II 的分泌, 进一步增强 Ang II 的致 IR 效应^[14]。NAFLD 合并 MS 时, MS 存在的糖脂毒性则进一步加剧了肝脏及外周 IR。本研究亦发现 MS(+) 组具有更高的 HOMA-IR, 但提示 Ang II 浓度在 MS(+) 组较 MS(-) 组仅有增高趋势, 其差异无统计学意义。这个阴性结果可能与样本量偏小有关。

本研究还发现未来 10 年有 CHD 发病风险的 NAFLD 患者的 Ang II 浓度显著增高, 且 Ang II 浓度与 10 年 CHD 发病率呈正相关。除上述 Ang II 加重 IR 促进 CHD 发生的机制外, 增多的 Ang II 本身具有促进动脉粥样硬化发生的作用^[6], 主要通过以下几个环节: ①诱导血管内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 分泌更多的细胞因子加重动脉炎症^[3]; ②导致氧化应激, 活性氧簇产生增加, 引发舒血管因子失活和缩血管因子的释放, 最终致冠状动脉内皮舒缩功能异常^[4]; ③增加生长因子的分泌促进 VSMC 增殖, 并抑制其凋亡, 促进血管重塑和血管损伤^[15]; ④促进低密度脂蛋白的氧化修饰, 以利于被 VSMC 及巨噬细胞摄取, 形成最早的粥样硬化病变脂质条纹^[16]。此外, Ang II 还诱发冠脉痉挛、粥样斑块稳定性降低甚至斑块破

裂、血栓形成最终导致心肌梗塞甚至死亡的发生。

RAS 阻断剂包括血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂,通过抑制 Ang II,能改善肝脏炎症及外周 IR^[17],纠正糖脂代谢紊乱及动脉粥样硬化^[3]。本研究提示 NAFLD 男性患者 CHD 发病风险明显增高,与 IR 程度和 Ang II 浓度呈正相关。推测 RAS 阻断剂治疗 NAFLD 可能影响其 CHD 发病风险,此尚需前瞻性研究对其进行验证。此外,本研究局限于对男性的研究,亦需进一步纳入大样本的女性受试者,并据其雌激素水平进行亚组分析,以探讨 NAFLD 女性患者 CHD 发病风险和 Ang II 血液浓度的相关性。

参 考 文 献

- [1] Musso G, Gambino R, Cassader M. Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2011, 53(5): 1773-1774.
- [2] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP)[J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [3] Partigulova A S, Naumov V G. Inflammation and atherosclerosis; the role of renin-angiotensin system and its inhibition[J]. *Kardiologiia*, 2010, 50(10): 50-55.
- [4] Murdoch C E, Alom-Ruiz S P, Wang M, et al. Role of endothelial Nox2 NADPH oxidase in angiotensin II-induced hypertension and vasomotor dysfunction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(4): 527-538.
- [5] 林 涛, 王艳红, 张英霞, 等. 冠心病患者血浆肾素-血管紧张素 II-醛固酮活性变化及临床意义[J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(8): 660-661.
- Lin T, Wang Y H, Zhang Y X, et al. Changes of Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary heart disease[J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2006, 14(8): 660-661.
- [6] Durante A, Peretto G, Laricchia A, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(7): 981-1004.
- [7] Beutler E, West C. Sex- and age-related differences in activity of angiotensin-converting enzyme in serum[J]. *Clin Chem*, 1983, 29(8): 1570.
- [8] Baghai T C, Varallo-Bedarida G, Born C, et al. A polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is associated with smoking behavior[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(12): 1983-1985.
- [9] Lakka H M, Laaksonen D E, Lakka T A, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men[J]. *JAMA*, 2002, 288(21): 2709-2716.
- [10] Misra V L, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(1): 50-55.
- [11] Ramachandran V, Ismail P, Stanilas J, et al. Analysis of renin-angiotensin aldosterone system gene polymorphisms in Malaysian essential hypertensive and type 2 diabetic subjects[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 11.
- [12] Kalupahana N S, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system; a link between obesity, inflammation and insulin resistance[J]. *Obes Rev*, 2012, 13(2): 136-149.
- [13] Saiki A, Ohira M, Endo K, et al. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2009, 58(5): 708-713.
- [14] Samuelsson A M, Bollano E, Mobini R, et al. Hyperinsulinemia: effect on cardiac mass/function, angiotensin II receptor expression, and insulin signaling pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2): H787-796.
- [15] Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells[J]. *Hypertens Res*, 2004, 27(2): 101-108.
- [16] Recinos A, LeJeune W S, Sun H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1): 125-133.
- [17] 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.

(责任编辑:冉明会)