

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00959

饮食诱导肥胖与肥胖抵抗型非酒精性脂肪肝大鼠的对比研究

王莹¹, 蔡东联^{1*}, 王鸿², 黄莺³, 张蕾¹

1. 第二军医大学长海医院营养科, 上海 200433

2. 解放军 461 医院临床护理部, 长春 130021

3. 第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 观察饮食诱导肥胖与肥胖抵抗型非酒精性脂肪肝大鼠相关指标的变化。**方法** 140 只雄性 SD 大鼠, 体质量(100±10) g。随机抽取 20 只作为正常对照组, 喂食普通饲料; 剩余 120 只用于模型建立, 喂食高脂、高能饲料。连续 8 周后, 将体质量大于正常对照组平均体质量+1.96 倍标准差的模型大鼠作为肥胖型非酒精性脂肪肝组(O-N 组), 体质量小于正常对照组平均体质量+1.0 倍标准差的模型大鼠作为肥胖抵抗型非酒精性脂肪肝组(OR-N 组), 并挑出 O-N 组体质量增加最多的 20 只和 OR-N 组体质量增加最少的 20 只作为实验对象。8 周内动态观察大鼠的一般情况和体质量变化, 8 周末每组随机取 8 只处死, 比较血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、瘦素(leptin)含量、胰岛素敏感指数(ISI)及能量利用率变化, 并观察肝脏形态学改变。**结果** O-N 与 OR-N 组大鼠在喂养期间体质量差距逐渐增大, 至 8 周末, O-N 组体质量显著高于 OR-N 组及正常对照组($P<0.01$); 两组 ALT、TG、leptin 均显著升高($P<0.05$, $P<0.01$), O-N 组大鼠血清 TC、TG、leptin、能量利用率均显著高于 OR-N 组($P<0.05$, $P<0.01$); O-N 组大鼠 ISI、HDL 显著低于 OR-N 组和正常对照组($P<0.01$, $P<0.05$); O-N 组与 OR-N 组肝细胞内弥散大量脂肪空泡。**结论** 高脂、高能饲料在诱导 SD 大鼠发生非酒精性脂肪肝的同时, 发生肥胖与肥胖抵抗, 血清 leptin 和胰岛素水平的变化可能与其直接相关。

[关键词] 肥胖症; 肥胖抵抗; 非酒精性脂肪肝; 瘦素

[中图分类号] R 589.25

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2010)09-0959-05

A comparative study of diet-induced obesity and diet-induced obesity-resistant non-alcoholic fatty liver in rats

WANG Ying¹, CAI Dong-lian^{1*}, WANG Hong², HUANG Ying³, ZHANG Lei¹

1. Department of Nutriology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Clinical Nursing, No. 461 Hospital of PLA, Changchun 130021, Jilin, China

3. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe the changes of non-alcoholic fatty liver related indices in diet-induced obesity-resistant rats and diet-induced obesity rats. **Methods** A total of 140 male Sprague Dawley(SD) rats were randomly divided into normal control group ($n=20$, normal diet for 8 weeks) and model group ($n=120$, high fat diet for 8 weeks). The rats of model group were further divided into 2 groups: O-N (obesity with non-alcoholic fatty liver) and OR-N (obesity-resistance with non-alcoholic fatty liver) groups. The rats with body mass higher than mean +1.96 folds standard deviation were included in O-N group and those with body mass lower than mean +1.0 fold standard deviation were included in OR-N group. The animals with the top 20 weight gains in the O-N group and those with the least 20 weight gains in OR-N group were used in the present study. The general conditions and weight changes of rats were dynamically observed for 8 weeks. Eight rats were sacrificed in each group at the end of the 8th week and the following indices were compared among the three groups, including serum levels of alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high-density lipoprotein (HDL), insulin sensitivity index (ISI), leptin, energy utilization and body fat ratio. The pathological changes of liver tissues were observed by H-E staining. **Results** The weight difference of rats in the O-N group and the OR-N group gradually increased; at the end of the 8th week, the weight of rats in O-N group was significantly higher than those in the OR-N group and the normal control group($P<0.01$). The serum levels of ALT, TG, and leptin were significantly increased in both O-N and OR-N groups ($P<0.05$, $P<0.01$). The TC, TG, leptin levels and energy utilization in O-N group were significantly higher than those in OR-N group ($P<0.05$, $P<0.01$). The HDL and ISI levels in the O-N group were significantly lower than those in the OR-N and normal control groups

[收稿日期] 2009-09-11 **[接受日期]** 2010-05-18

[作者简介] 王莹, 博士, 住院医师, E-mail: viviannutrition@yahoo.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873168, E-mail: nutrition1226@sohu.com

($P < 0.01$, $P < 0.05$). Light microscopy showed a great number of fat vacuoles in the liver cells of O-N and OR-N groups.

Conclusion High fat diets can induce SD rat to develop non-alcoholic fatty liver with obesity and obesity-resistance. Increase in serum leptin and ISI may play a role in resisting diet-induced obesity and non-alcoholic fatty liver of rats.

[**Key words**] obesity; obesity-resistant; non-alcoholic fatty liver; leptin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(9):959-963]

临床流行病学调查发现肥胖患者脂肪肝患病率是非肥胖者的 6.24 倍,30%以上肥胖患者患有脂肪肝^[1]。范建高等^[2]随机调查了上海市 3 175 名 16 岁以上居民,其中 611 例为非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者,经年龄和性别调整后显示上海市成人 NAFLD 患病率为 15.35%,占脂肪肝患者的 88.78%。而 Das 等^[3]的研究发现,发展中国家的非肥胖人群中,NAFLD 及重大肝病的患病率也较高,机体脂肪分布对脂肪肝的发展比总体脂肪升高可能更有意义。但是,目前对于非肥胖的 NAFLD 患者,在疾病的防治上没有引起足够的重视。本研究在肥胖与肥胖抵抗型 NAFLD 大鼠模型的基础上,探讨其糖脂代谢、胰岛素抵抗的不同作用及机制,为更好地防治 NAFLD 提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物和饲料 清洁级雄性 SD 大鼠 140 只,5~6 周龄,体质量(100±10) g,由第二军医大学实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK 沪 2007-0003。饲料:(1)高脂、高能饲料(基础饲料 78.9%、胆固醇 1%、胆酸盐 0.1%、蛋黄粉 10%、猪油 10%),能量密度为 20.75 kJ/g;(2)基础饲料为实验动物标准饲料,能量密度为 14.56 kJ/g。饲料均购自于第二军医大学海军医学研究所。

1.2 动物分组 实验前大鼠称体质量,随机抽取 20 只,喂食普通饲料,作为正常对照组,剩余 120 只喂食高脂、高能饲料,用于制备肥胖与肥胖抵抗型大鼠 NAFLD 模型。连续 8 周后,按体质量将模型大鼠分为肥胖(O-N)组及肥胖抵抗(OR-N)组,并挑出 O-N 组体质量增加最多的 20 只和 OR-N 组体质量增加最少的 20 只作为实验对象。肥胖与肥胖抵抗判定标准:体质量大于正常对照组平均体质量+1.96 倍标准差的为 O-N 组,体质量小于正常对照组平均体质量+1.0 倍标准差的为 OR-N 组^[4-5]。

1.3 观察指标及测定方法

1.3.1 一般情况 实验期间,每周称大鼠体质量 1 次,估算摄入的食物总量并计算能量摄入量,同时观察毛色、食欲、行动、粪便、对外界刺激的反应。

1.3.2 血清生化指标 8 周末每组随机取 8 只大鼠,禁食 12 h 后眼球后静脉丛取血,制备血清。采用日立 7600-020 型全自动生化分析仪检测血清中

丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 以及高密度脂蛋白 (HDL) 含量。采用罗氏公司 ACCU-CHEK advantage 血糖仪测定血浆葡萄糖。采用双抗体放射免疫分析法测定血清胰岛素,采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定血清瘦素 (leptin) 含量(试剂盒由上海生物制品研究所提供),所有操作均按试剂盒说明书进行。

1.3.3 生理学指标观察 大鼠处死后,取出肾周、睾周脂肪垫和肝脏称量,进行相关计算。脂体比 (%) = [睾周脂肪量 (g) + 肾周脂肪量 (g)] / 体质量 (g) × 100%; 能量利用率 (g/MJ) = 总体质量增量 (g) / 总能量摄入量 (MJ)。

1.3.4 病理组织学检查 肉眼观察大鼠肝脏大体变化,并作病理切片 H-E 染色,光镜下观察大鼠肝脏脂肪变性情况。

1.4 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 11.0 软件包进行统计学分析。组间比较采用方差分析,检验水平 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 一般特征 与正常对照组大鼠比较,模型大鼠饮水和尿量均明显增多,部分大鼠大便稀软,排泄物异味重,体毛光亮度减退,毛色偏黄,活动减少。

2.2 体质量变化 每周大鼠称重,动态观察其体质量改变情况。造模成功后,O-N 组大鼠为 67 只 (55.8%),OR-N 组为 24 只 (20.0%)。对实验对象的体质量变化进行统计学分析发现,同组间不同时间点的体质量差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 不同组间多样本均数的两两比较结果显示,从第 5 周开始,O-N 组体质量明显升高,第 6 周开始 O-N 组与 OR-N 组和正常对照组之间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),OR-N 组与正常对照组间差异无统计学意义 (表 1)。提示同样喂食高脂、高能饲料,大鼠的体质量出现明显分化。

2.3 对血清生化指标的影响 由表 2 可见,实验结束时 O-N 组和 OR-N 组大鼠血清 ALT、TG 均明显高于正常对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 OR-N 组相比,O-N 组大鼠血清 TC、TG 明显升高 ($P < 0.05$)。O-N 组 HDL 明显低于正常对照组及 OR-N 组 ($P < 0.05$),OR-N 组与正常对照组间差异无统计学意义。

表1 各组大鼠体质量变化

Tab 1 Body weight changes of rats in 3 groups

(n=20, $\bar{x} \pm s$, m/g)

Group	0 week	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks	5 weeks	6 weeks	7 weeks	8 weeks
O-N	107.8±7.1	149.3±10.2	199.4±11.4	248.1±12.2	278.0±11.7	318.5±17.4	343.1±24.1 [△]	374.2±13.9 ^{**△△}	398.4±13.7 ^{**△△}
OR-N	104.9±7.9	144.2±11.9	181.7±15.7	213.2±44.9	257.1±36.4	285.1±31.7	312.2±33.3	319.9±23.4	328.4±12.3
Control	105.8±11.6	131.5±13.8	173.2±13.0	211.5±14.7	252.7±20.3	270.6±14.1	294.0±23.3	314.8±21.3	318.8±17.3

O-N: Obesity with non-alcoholic fatty liver; OR-N: Obesity-resistance with non-alcoholic fatty liver. *P<0.05, **P<0.01 vs control group; [△]P<0.05, ^{△△}P<0.01 vs OR-N group

表2 各组大鼠血清 ALT、TC、TG、HDL 含量变化

Tab 2 Serum contents of ALT, TC, TG and HDL in 3 groups

(n=8, $\bar{x} \pm s$)

Group	ALT $\bar{x}_B / (U \cdot L^{-1})$	TC $\bar{x}_B / (mmol \cdot L^{-1})$	TG $\bar{x}_B / (mmol \cdot L^{-1})$	HDL $\bar{x}_B / (mmol \cdot L^{-1})$
O-N	77.63±20.71*	1.96±0.17 [△]	1.67±0.24 ^{**△}	0.57±0.06 ^{*△}
OR-N	74.81±16.82*	1.66±0.24	1.32±0.28*	0.68±0.02
Control	60.52±12.37	1.63±0.12	0.94±0.22	0.73±0.04

ALT: Alanine aminotransferase; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL: High-density lipoprotein. *P<0.05, **P<0.01 vs control group; [△]P<0.05 vs OR-N group

2.4 对体脂含量及脂体比的影响 如表3,造模8周后 O-N 组大鼠肾周脂肪垫、睾周脂肪垫质量明显高于正常对照组(P<0.01)和 OR-N 组(P<0.05); OR-N 组明显高于正常对照组(P<0.05, P<0.01); O-N 组和 OR-N 组大鼠脂体比均明显高于正常对照组(P<0.05),但两组间差异无统计学意义。

表3 各组大鼠体脂含量及脂体比

Tab 3 Body fat content and ratio of rats in 3 groups

(n=8, $\bar{x} \pm s$)

Group	Perirenal fat m/g	Testicle fat m/g	Body fat ratio (%)
O-N	8.53±1.41 ^{**△}	11.21±1.40 ^{**△}	4.92±0.59*
OR-N	6.12±0.94*	9.25±1.53 ^{**}	4.56±0.55*
Control	4.44±0.63	5.89±1.01	3.21±0.43

*P<0.05, **P<0.01 vs control group; [△]P<0.05 vs OR-N group

2.5 各组大鼠能量利用率比较 O-N 组大鼠能量摄入逐渐增多,至造模结束时,明显高于 OR-N 组和正常对照组(P<0.05); OR-N 组摄食总能量与正常对照组比较差异无统计学意义。O-N 组大鼠能量利用率与 OR-N 组和正常对照组相比,均明显升高(P<0.01), OR-N 组与正常对照组比较差异无统计学意义。详见表4。

表4 各组大鼠能量利用率变化

Tab 4 Changes of energy utilization in 3 groups

(n=8, $\bar{x} \pm s$)

Group	Weight gain m/g	Total energy intake Q/MJ	Energy utilization (g/MJ)
O-N	290.72±14.32 ^{**△△}	24.40±4.72 [△]	12.96±3.54 ^{**△△}
OR-N	225.45±13.91	21.27±8.3	10.64±2.47
Control	219.14±9.90	20.02±5.4	9.94±1.69

*P<0.05, **P<0.01 vs control group; [△]P<0.05, ^{△△}P<0.01 vs OR-N group

2.6 各组大鼠血糖、胰岛素敏感指数及血清 leptin 含量变化 O-N 组大鼠血糖(FBG)显著升高(P<0.01); 两实验组胰岛素(FINS)、leptin 显著升高(P<0.05, P<0.01),且 O-N 组显著高于 OR-N 组(P<0.01); 两组大鼠胰岛素敏感指数(ISI)均显著降低(P<0.05, P<0.01), O-N 组显著低于 OR-N 组,组间差异有统计学意义(P<0.01),见表5。

2.7 各组大鼠肝脏组织病理变化 肉眼观察,8周处死的正常对照组大鼠肝脏颜色呈暗红; O-N 组和 OR-N 组肝脏体积增大,包膜稍紧张,边缘圆顿,局部呈奶黄色,有油腻感。光镜下,正常对照组大鼠肝脏组织结构完整,基本无异常情况(图1A), O-N 组和 OR-N 组可见弥散性肝细胞空泡变性,未见炎性

变、坏死灶及肝纤维化,肝细胞肿胀明显,胞质内充满大量脂肪空泡(图 1B、1C)。

表 5 各组大鼠血糖、胰岛素敏感指数和 leptin 的比较

Tab 5 Comparison of fasting blood glucose, ISI and leptin between 3 groups

(n=8, $\bar{x} \pm s$)

Group	FBG $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	FINS $z_B/(mU \cdot L^{-1})$	ISI	Leptin $\rho_B/(ng \cdot ml^{-1})$
O-N	11.07 ± 1.90 **	64.78 ± 14.7 ** $\Delta\Delta$	-6.54 ± 0.28 ** $\Delta\Delta$	1.26 ± 0.37 ** $\Delta\Delta$
OR-N	9.05 ± 1.05	41.17 ± 18.1 *	-5.60 ± 0.14 *	0.75 ± 0.13 **
Control	7.05 ± 1.20	26.00 ± 9.7	-4.90 ± 0.11	0.43 ± 0.04

FBG: Fasting blood glucose; FINS: Fasting insulin; ISI: Insulin sensitivity index. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs OR-N group

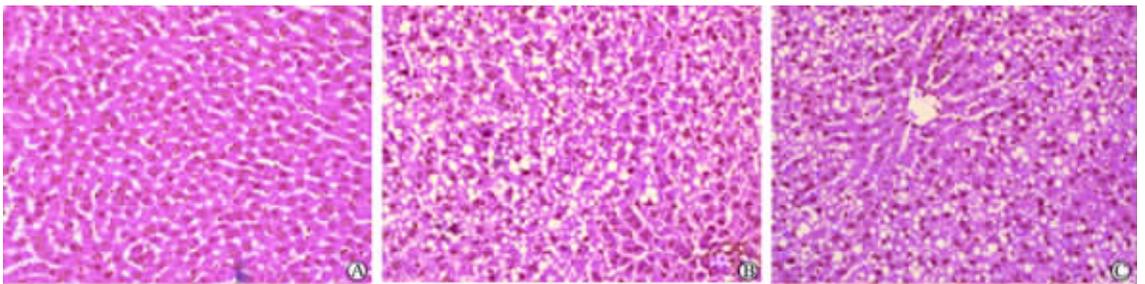


图 1 各组大鼠肝脏组织病理变化

Fig 1 Pathological changes of rat liver tissue in 3 groups (H-E staining)

A: Control group; B: O-N group; C: OR-N group. Original magnification: $\times 200$

3 讨论

超重、肥胖是脂肪肝患病的危险因素,已为人们所共识。但是在临床实践中,显然并不是所有的 NAFLD 患者都存在肥胖。非肥胖的 NAFLD 的研究对于全面认识 NAFLD 及其与肥胖的关系,寻求有效防治 NAFLD 的方法,具有重要意义。

在肥胖研究中,饮食诱导动物肥胖模型的方法应用非常广泛。以往获得饮食诱导大鼠肥胖模型的方法是用同一品系的大鼠,随机分组后,基础组动物喂饲基础饲料,肥胖组动物喂饲高能饲料,这种方式获得的肥胖鼠个体差异性大^[6]。本研究在用高脂、高能饲料造模 NAFLD 大鼠后,也发现了同样的现象。故在 NAFLD 大鼠造模成功后,按照体质量将其分为肥胖型和肥胖抵抗型,研究两者间的差异及导致这种现象的机制,为指导建立正确生活方式和临床治疗提供实验依据。

本实验结果显示,在造模的 8 周末,O-N 组体质量及脂体比均显著增加,OR-N 组尽管体质量同正常对照组差异无统计学意义,但体脂含量及比例要高于对照组大鼠,同 Levin^[7]的研究结果一致。说明同种系、同性别的大鼠对高脂、高能饲料诱导肥胖的

易感性存在较大的个体差异,与 OR-N 组及正常对照组相比,O-N 组大鼠能量利用率较高,可能导致了体质量增加及脂肪堆积有关。廖志红等^[8]认为,腹内型肥胖是脂肪肝重要的危险因素。这除与腹内脂肪位于腹腔内,其代谢产物直接进入门脉系统的解剖途径有关外,更重要的是其在受体分布、脂肪细胞分泌性因子、脂肪细胞内酶的活性等方面与皮下脂肪组织有显著差异^[9]。

在 Day 提出的以氧应激、脂质过氧化为核心的“二次打击”学说中认为,第一次打击主要是肝脏内脂肪,脂肪酸和 TG 的堆积^[10]。肝脏动态平衡被破坏,FFA 被不断运送至肝组织,而肝脏对 FFA 的氧化能力及合成分泌极低密度脂蛋白(VLDL)下降加重 TG 血症。TG 升高合并 TC 升高是 NAFLD 主要的血脂特点,尤其是 TG 增高与 NAFLD 关系密切^[11]。本实验结果显示,O-N 组大鼠 TC、TG 血清含量较正常对照组及 OR-N 组大鼠均有显著升高,HDL 显著降低;OR-N 组大鼠 TG 亦显著高于正常对照组,但 HDL 未发生显著变化。说明 O-N 组大鼠存在明显的 TG 和 TC 代谢紊乱,OR-N 组也存在高 TG 的现象。

胰岛素抵抗表现为胰岛素的敏感性降低,胰岛

素敏感性指数是反映胰岛素敏感性的较好指标。研究表明,脂肪肝患者虽有胰岛素抵抗,但在不同程度脂肪肝患者间无差异^[12],表明胰岛素抵抗可能是脂肪肝的原发病理变化,而非继发性改变。Capeau等^[13]认为胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症在脂肪肝发病过程中有重要作用,是NAFLD发生的独立危险因素。本实验显示O-N组血糖水平显著高于正常对照组,OR-N组亦有升高的趋势。O-N组与OR-N组大鼠均存在胰岛素抵抗的现象,其空腹胰岛素水及胰岛素敏感指数与正常对照组均有显著性差异,其与NAFLD的形成密切相关。腹部脂肪堆积引起的脂类代谢紊乱与胰岛素抵抗对于NAFLD的形成的先后关系与相互作用,还有待进一步研究。

在NAFLD的发生发展过程中,leptin的作用日益受到重视。最近的研究显示,NAFLD常伴有胰岛素抵抗和高胰岛素血症,并与机体对leptin的敏感性降低有关^[14]。目前认为,leptin可通过3种途径调节机体脂肪的沉积:(1)抑制食欲,减少能量摄取;(2)增加能量消耗;(3)抑制脂肪合成。本研究显示,O-N组大鼠血清leptin水平高于正常对照组和OR-N组。O-N组大鼠leptin水平虽然高,但体质量高于OR-N组和正常对照组大鼠,推测饮食诱导肥胖大鼠对leptin反应的敏感性下降。与之相反,OR-N组大鼠血清leptin水平高于正常对照组大鼠,体质量与正常对照组无差别,提示OR-N组大鼠并没有降低leptin的敏感性,这可能是OR-N组大鼠抵抗肥胖发生的重要原因之一。也许正是由于O-N组大鼠体内leptin敏感性下降,引起胰岛素-leptin反馈机制破坏,导致肥胖倾向大鼠血清胰岛素水平明显升高。本研究结果表明,高leptin血症在NAFLD中普遍存在,推测NAFLD大鼠体内血清leptin浓度升高的可能机制首先是伴随体脂增多而出现。

肥胖是NAFLD最主要的危险因素之一,NAFLD和肥胖症关系密切,但并不完全重叠。本实验发现NAFLD大鼠胰岛素抵抗指数、血清leptin浓度及TG成正相关,说明脂肪组织分泌的leptin及其在脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗在NAFLD发病中起了很重要作用;其机制可能是leptin抵抗及其

在“脂肪-胰岛内分泌轴”双向反馈环作用失调引发反馈环的调节紊乱。目前关于肥胖、肥胖抵抗及NAFLD发生机制尝未完全明了,应进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Wanless I R, Lentz J S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors[J]. *Hepatology*,1990,12:1106-1110.
- [2] 范建高,朱军,李新建,李锐,戴菲,宋晓敏,等.上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查[J]. *中华肝脏病杂志*,2005,13:85-88.
- [3] Das K, Das K, Mukherjee P S, Ghosh A, Ghosh S, Mridha A R, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease[J]. *Hepatology*,2010,51:1593-1602.
- [4] Levin B E, Triscari J, Sullivan A C. Metabolic features of diet-induced obesity without hyperphagia in young rats[J]. *Am J Physiol*,1986,251:433-440.
- [5] 王舒然,麻微微,赵丹,王国秀,蔺威鸣.高脂饮食诱导肥胖与肥胖抵抗动物模型建立[J]. *中国公共卫生*,2007,7:774-775.
- [6] 王重建,杨年红,许明佳,袁晓梅,刘烈刚,孙秀发.高脂饮食诱导大鼠肥胖易感性差异的研究[J]. *华中科技大学学报:医学版*,2005,34:65-68.
- [7] Levin B E, Dunn-meynell A A. Reduced central Leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2002,283:R941-R948.
- [8] 廖志红,邵精英,严晋华,卫国红,翁建平.腹型肥胖对肥胖患者合并非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. *中华消化杂志*,2005,25:439-440.
- [9] 张斯棋,孔俭,何淑梅,高海梅.腹型肥胖的流行病学筛查新指标体系[J]. *中国老年学杂志*,2009,29:715-717.
- [10] Non-alcoholic stenohepatitis (NASH): Where are we now and where are we going [J]. *Gut*,2002,50:585-588.
- [11] 阎彩凤,向红丁,平凡,陈伟.不同类型非酒精性脂肪肝与糖脂代谢的相关分析[J]. *中国慢性病预防与控制*,2006,14:345-348.
- [12] 李运红,徐肇敏,吕瑛,黄群,邹晓平.胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝的关系研究[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*,2008,28:787-789.
- [13] Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans[J]. *Diabetes Metab*,2008,34(6 Pt 2):649-657.
- [14] Brabant G, Müller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H. Hepatic leptin signaling in obesity[J]. *FASEB J*,2005,19:1048-1050.

[本文编辑] 孙岩