

非酒精性脂肪性肝病与冠心病的关系及相关研究进展

周琦综述, 范建高审校

(上海交通大学附属第一人民医院消化内科/脂肪肝诊治中心, 上海市 200080)

[关键词] 内科学; 非酒精性脂肪性肝病; 冠心病; 发病机制; 治疗

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病发病率不断升高且有低龄化趋势。非酒精性脂肪性肝病除可导致终末期肝病和肝癌外, 还与冠心病关系密切。非酒精性脂肪性肝病患者冠心病相关残疾和死亡显著增加, 并且非酒精性脂肪性肝病和不明原因的肝酶持续异常可独立预测动脉硬化和冠心病的发生。非酒精性脂肪性肝病伴随的氧化应激, 脂联素减少而瘦素、抵抗素增多, 以及饱餐后血脂的代谢异常, 可能对血管内皮细胞产生损害, 从而参与动脉硬化的发生和发展。非酒精性脂肪性肝病的基础治疗为通过改变生活方式以控制体重和腰围, 伴有冠心病的病例可试用胰岛素增敏剂、抗氧化药、降脂药、保肝药, 而胰高血糖素样肽 1 受体激动剂以及大麻受体 1 拮抗剂等新药仍在研究中。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

脂肪肝现已成为常见慢性肝病之一, 主要是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver, NAFLD) 发病率愈来愈高, 而在所有类型脂肪肝中, 与冠心病关系最为密切的也是 NAFLD。临床上, NAFLD 包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 和肝硬化, 胰岛素抵抗和遗传易感性参与其发病。最近众多临床研究表明, NAFLD 患者冠心病发病率增加。NAFLD 常与肥胖、糖尿病、高血脂、高血压以及代谢综合征合并存在。NAFLD 虽未被列入代谢综合征的定义中, 但“NAFLD 是代谢综合征的肝脏表现”这一观点已被公认。目前越来越多的人关注“到底是代谢综合征还是 NAFLD 与冠心病有关”这个问题。

1 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病的关系

有学者直接对比研究了 NAFLD 患者与健康人冠心病的发病率, 从而了解 NAFLD 与心血管疾病之间的联系, 如 Hamaguchi 等^[1] 在 1 637 名完全健康的日本成人中进行了一项前瞻性的调查, 在 1 221 份有效问卷中, 231 例 NAFLD 患者心血管疾病的发生率(冠心病 5 例, 脑梗死 6 例, 脑出血 1 例) 显著高于 990 例对照人群(冠心病 3 例, 脑梗死 6 例, 脑出血 1 例)。多元回归分析发现去除常规的危险因子, NAFLD 是心血管疾病的先兆。代谢综合征虽也和心血管疾病有着独立的关系, 但是从统计学角度来说 NAFLD 比代谢综合征更为重要。另外, 也有学者通过研究 NAFLD 与冠心病的一些亚临床征象的关系来推测他们之间的联系。例如, 曾有人以 85 例 NAFLD 患者和 160 例健康人作为样本, 结果发现 NAFLD 患者颈动脉内膜厚度显著高于对照组, 并且这些改变独立于年龄、性别、体质指数、吸烟史以及低密度脂

白胆固醇和胰岛素抵抗(由稳态模式评估) 等代谢综合征的经典组分。另有研究表明, NAFLD 患者肝脏组织病理学与早期颈动脉粥样硬化关系密切, 且独立于胰岛素抵抗和代谢综合征^[2]。为此 NAFLD 可能为冠心病的独立危险因素。

1.1 非酒精性脂肪性肝病伴有冠心病在 2 型糖尿病患者中十分普遍

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 的发病与胰岛素抵抗关系密切, 而 2 型糖尿病的许多患者也存在胰岛素抵抗, 而且目前也有多项研究表明 2 型糖尿病患者的 NAFLD 发病率比普通健康人群明显升高, 那么 NAFLD、2 型糖尿病及冠心病之间的关系如何呢? 有学者对此作了多项研究, 旨在了解 NAFLD 伴有 2 型糖尿病的患者中冠心病的发病率。Targher 等^[3] 先是以 2 103 例的 2 型糖尿病患者为样本, 进行了为期 5 年的前瞻性调查, 结果发现调整了年龄、性别、吸烟史、糖尿病病程、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、肝酶活性以及服药史后, NAFLD 仍会显著增加患冠心病的危险。即使调整了代谢综合征的因素, 此关系仍然存在, 只是稍稍减弱。此后他们又以 400 例 2 型糖尿病伴有 NAFLD 和 400 例 2 型糖尿病不伴有 NAFLD 的患者作为样本, 结果发现无论是男性还是女性, 伴有 NAFLD 患者的冠心病(23.0% 比 15.5%)、脑血管病(17.2% 比 10.2%) 以及外周血管性疾病(12.8% 比 7.0%) 的发病率均显著增加^[4]。矛盾的是, 随后他们又以 2 839 例 2 型糖尿病患者为样本, 虽然得出相同的结论, 但具有更明显的年龄、性别差异^[5]。总的来说, 不管 2 型糖尿病伴有 NAFLD 患者的冠心病发病率是否与性别、年龄有关, NAFLD 伴有冠心病在 2 型糖尿病患者中是很普遍的, 这个观点可以十分明确。

1.2 C 反应蛋白与非酒精性脂肪性肝病和冠心病的关系

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 与包括系统性炎症反应在内的一些代谢紊乱有关, C 反应蛋白是代表炎症反应的一项敏感指标, 那么 NAFLD 患者中的 C 反应蛋白水平如何呢? 为此 Lizardi-Cervera 等^[6] 比较了 310 例 NAFLD 患者和 630 例

[收稿日期] 2008-04-21

[修回日期] 2008-07-18

[作者简介] 周琦, 硕士研究生, 研究方向为脂肪肝与动脉粥样硬化, E-mail 为 sofia_yq@163.com。范建高, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂肪肝, E-mail 为 fanjiangao@gmail.com。

健康对照人群,结果发现患病组与对照组代谢综合征发病率存在明显差异,患病组年龄偏大,体质指数、血糖、血胆固醇和血甘油三酯也偏高,血敏 C 反应蛋白的浓度明显升高。同时发现在患病组中患冠心病的风险也上升,暗示在 NAFLD 患者中,高敏 C 反应蛋白这个指标可预示患心血管疾病的危险。

1.3 谷丙转氨酶与非酒精性脂肪性肝病和冠心病的关系

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者最常见的肝功能改变为谷丙转氨酶升高,因此血清谷丙转氨酶异常提示 NAFLD 的存在,并已被证实能预测可能发生的 2 型糖尿病。最近,谷丙转氨酶被证明还与血管内皮功能障碍及颈动脉粥样硬化有关。Schindhelm 等^[7]进行了一项为期 10 年的前瞻性研究,他们评估了年龄 50~75 岁的白人谷丙转氨酶异常者 10 年间心血管疾病事件、冠心病事件的发生率与死亡率的关系,结果发现,血清谷丙转氨酶水平升高者调整其年龄和性别等危险因素后,死亡系数、心血管疾病事件和冠心病事件预测危险系数分别为 1.30(0.92~1.83)、1.40(1.09~1.81)和 2.04(1.35~3.10);调整了代谢综合征和其他经典的危险因素后,血清谷丙转氨酶水平升高者心血管疾病事件和冠心病事件预测危险系数分别为 1.88(1.21~2.92)和 1.75(1.12~2.73),提示谷丙转氨酶升高与冠心病的发生关系密切,至于是否与冠心病的分期、分级有关,则有待进一步研究。

2 非酒精性脂肪性肝病伴发冠心病的机制

众所周知,冠心病的基础病理特征是动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化的发病机制目前大多数学者所认同的是损伤反应学说,即各种危险因素最终都损伤动脉内膜,内皮损伤可表现为内皮功能紊乱,内皮细胞的许多活性功能相继改变,进而形成动脉粥样硬化。Villanova 等^[8]在 52 例 NAFLD 患者及与之年龄和性别匹配的 28 例健康人中测量肱动脉回缩缺血的血管弹性(一项检验内皮功能的试验)以及心血管疾病的危险因素,结果发现 NAFLD 患者的血管弹性显著低于对照组,在 NAFLD 组中 NASH 又显著低于单纯脂肪肝患者。调整了年龄、性别、体质指数与胰岛素抵抗等因素后,NAFLD 患者血管弹性仍处于较低水平,并且 NAFLD 患者 10 年内心血管危险事件概率增高,NASH 患者尤其明显。提示 NAFLD 可能通过某些途径对血管内皮细胞产生了损害。

2.1 氧化应激和炎症

胰岛素抵抗造成肝细胞甘油三酯的积累是 NAFLD“两次打击”学说的第一步。线粒体不饱和脂肪酸氧化导致氧化应激、炎性细胞因子的表达和脂肪细胞因子等都被认为是造成二次打击潜在因素,导致肝细胞损伤、炎症和纤维化。不过,促进疾病进展到肝硬化的因素还不清楚。增强游离脂肪酸氧化,氧自由基形成增加,进而导致脂质过氧化,线粒体功能障碍、细胞损伤及其大量分泌的细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和 C 反应蛋白都会加强氧化应激。Kerner 等^[9]发现谷丙转氨酶与 C 反应蛋白的关系。相比之下,Haukeland 等^[10]进行了 NAFLD 患者与健康人系统性炎症关系的研究,结果表明调整体质指数、年龄和性别后,NAFLD 患

者白细胞介素 6 升高,NASH 相比单纯性脂肪肝^[10]而言,肿瘤坏死因子 α 更高。另一项由 Targher 等^[11]进行的研究证明 NAFLD 患者 C 反应蛋白升高。同时已有很多研究表明炎症反应在冠心病的发病机制中占很重要的地位^[12]。所以这些加强氧化应激的炎症介质在促进 NAFLD 发展的同时也会导致冠心病的发病。

2.2 脂联素、瘦素和抵抗素

脂肪组织有丰富的内分泌功能,其通过分泌脂联素、瘦素和抵抗素等脂肪激素参与糖脂代谢紊乱、NAFLD 和动脉硬化的发病。

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者与健康人群相比有较低的脂联素水平,这种改变独立于代谢紊乱^[10,13]。而脂联素降低又与心血管疾病的发病相关。故脂联素水平降低可能代表了 NAFLD 与心血管病关联的机制之一。

瘦素通过中枢神经系统调节食物摄入和脂肪的代谢。曾有人发现瘦素是 NAFLD 和 NASH 进展中的一个调节因素,其通过上调转化生长因子 β 发挥作用^[14]。然而也有研究认为瘦素与肝脏疾病严重程度并不关联^[15]。至于瘦素是否参与 NAFLD 的发病,NAFLD 患者的瘦素是否因此有所改变则有待进一步研究。

抵抗素是一种与胰岛素抵抗相关的蛋白质,能够促进内皮增生与功能改变,促进血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进巨噬细胞的脂质沉积,提高炎症反应水平,促进糖耐量与胰岛素抵抗并能引起脂质代谢紊乱,从而参与动脉粥样硬化的发病。最近有研究显示 NAFLD 和 NASH 患者血浆抵抗素水平显著增高^[15]。

2.3 餐后糖脂代谢异常

早有研究比较肝活检证实的 NASH 但不伴有糖尿病的患者与健康人群饱餐后甘油三酯和游离脂肪酸水平,结果发现 NASH 比健康人群具有显著的餐后高甘油三酯水平。之后又有研究发现 NAFLD 伴有血清转氨酶增高者比转氨酶正常者有更高的餐后血糖水平^[16]。伴有肥胖和糖尿病的脂肪肝患者脂肪肝程度(通过 CT 量化)与血清甘油三酯呈正比,与高密度脂蛋白胆固醇呈反比,而与低密度脂蛋白胆固醇无关^[17]。然而重度脂肪肝患者低密度脂蛋白胆固醇颗粒较小,提示脂肪肝可能通过甘油三酯升高来富集极低密度脂蛋白颗粒,降低高密度脂蛋白胆固醇并增加小而致密低密度脂蛋白胆固醇粒子,参与心血管疾病的发病。NAFLD 与血清甘油三酯的关系在轻度脂肪肝时最明显,而在较重度脂肪肝患者中这种关系有所削弱,这可能是甘油三酯进入极低密度脂蛋白胆固醇有一个有限的能力范围^[17]。

3 非酒精性脂肪性肝病伴冠心病患者的治疗对策

生活方式的干预(包括节食和锻炼)导致体重减轻及共同改善心血管疾病的模式,已被证明可以降低肝脏脂肪含量。这些干预措施可提高胰岛素敏感性和/或减少氧化应激,这在 NAFLD 与冠心病的发病中都是重要的病理生理因素。虽然这些生活方式的干预,在短期来说似乎大有希望,长期效果还有待证实,而且当患者具有多个心血管疾病的危

险因素时,单纯依靠生活方式的干预可能达不到满意的疗效,这时需要联合药物治疗以控制 NAFLD 的发展。

3.1 改善胰岛素敏感性的药物

胰岛素增敏剂主要包括二甲双胍和过氧化体增殖物激活型受体激动剂。早有一项开放性的标记试验表明,使用二甲双胍(20 mg/kg)治疗 NAFLD 1 年仅表现出暂时性的肝酶活性改善。Tiikkainen 等^[18]通过为期 16 周的二甲双胍(2 000 mg/d)和过氧化体增殖物激活型受体激动剂罗格列酮(8 mg/d)的随机双盲试验发现,罗格列酮可降低 51% 的肝脂肪含量,而二甲双胍则对肝脂肪变无显著影响。相比之下, Burgianni 等^[19]在为期 12 个月的开放标记的随机试验发现,与维生素 E 或单纯改变生活方式相比,二甲双胍可使更多患者谷丙转氨酶恢复正常;治疗后重新肝活检发现二甲双胍使肝脂肪含量减少 50%,伴肝脏炎症和坏死程度改善^[19]。然而这项研究没有受试者维生素 E 或减肥干预的肝活检的配对信息。最近有研究对 55 例 NAFLD 患者进行为期 6 个月有安慰剂对照的吡格列酮治疗试验,前后肝活检发现治疗组比安慰剂组肝脂肪含量显著减少,伴血清谷丙转氨酶下降和肝脏胰岛素敏感性增加^[20]。另外,国内也有研究表明,罗格列酮能干预冠心病患者血清炎症因子^[21]。

3.2 抗氧化剂

抗氧化剂包括维生素 E、维生素 C 和 β 甜菜碱等。两个小样本的初步临床试验发现维生素 E 可降低 NASH 患者的血清谷丙转氨酶水平,然而后来两个样本的随机对照试验却未能重复此结果。Harrison 等^[22]随机对 45 例采用联合维生素 E(1 000 u/d)和维生素 C(1 000 mg/d)治疗或安慰剂治疗 6 个月的患者进行比较,结果发现两组治疗后肝脏炎症和纤维化程度均有改善,但两组之间差异并无显著性。在临床试验中,维生素 E 尚缺乏预防心血管疾病的证据,最近还有研究显示维生素 E 有增加心功能衰竭和死亡的风险^[23]。因此在缺乏有力证据之前,维生素 E 不能推荐为治疗 NAFLD 的临床用药。一项初步的临床试验给 10 例成年 NASH 患者口服 β 甜菜碱 1 年,结果发现 7 例患者血清转氨酶、肝脂肪病变程度、炎症坏死程度及肝纤维化等都有显著改善。

3.3 降脂药

包括他汀类、吉非罗齐和氯贝丁酯等。NAFLD 大部分患者表现为高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白胆固醇血症,故有研究对降脂药治疗 NAFLD 进行了相关研究。以前认为在肝病活动期或持续不明原因的转氨酶升高的情况下需禁用他汀类,但目前更多的证据表明这些肝脏转氨酶升高的患者使用标准剂量的他汀并不会增加肝毒性^[24]。随后两个小规模试点试验显示阿洛伐他汀能改善 NAFLD 患者肝脏转氨酶水平。同时也有研究表明阿洛伐他汀对冠心病患者具有调脂与抗炎的作用^[25],在动物试验中阿洛伐他汀具有改善内皮细胞功能的作用^[26]。近期, Lewis 等^[27]进行了一项关于大剂量普伐他汀的随机双盲安慰剂对照试验,研究纳入了 326 例血清低密度脂蛋白持续升高的高脂血症合并慢性代偿性肝病的成年患者,并将其随机分为两组[普伐他汀组(80 mg/d)和安慰剂组],治疗 36 周,意向治疗分析显示,在第 12

周时,普伐他汀组患者的低密度脂蛋白水平比安慰剂组显著降低,在 36 周的治疗期间,普伐他汀组 8% 的患者和安慰剂组 13% 的患者基线谷丙转氨酶增加了一倍($P > 0.05$),故他汀对肝脏是安全的。另外早有研究报道氯贝丁酯对 NAFLD 患者肝脏转氨酶及组织学改变无明显改善,但吉非罗齐却对肝脏脂肪变性具有一定保护作用,且可通过改善内皮功能阻止动脉粥样硬化的发生。

3.4 针对脂肪性肝炎的药物治疗

己酮可可碱可以抑制肿瘤坏死因子 α , 并已证实可改善重症酒精性肝炎的短期生存率。也有临床试验报道,己酮可可碱(1 200~1 600 mg/d)可降低 NAFLD 患者血清转氨酶水平。熊去氧胆酸具有抗炎、免疫调节的作用,对慢性胆汁淤积性肝病疗效显著。曾有一系列试验表明熊去氧胆酸对 NASH 可能亦有效果,然而之后的一项大型的随机安慰剂对照研究却发现口服熊去氧胆酸长达 2 年并不比安慰剂更能改善肝脏转氨酶水平和肝组织学损伤。

最近不断有一些有希望的新药应用于临床,如胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和利莫那班——大麻受体 1 拮抗剂。胰高血糖素样肽 1 受体激动剂被发现能降低 ob/ob 小鼠体重和肝脂肪含量^[28],并能使参与脂肪酸合成的调控基因表达下降^[29]。Tushuizen 等^[29]对 1 例 59 岁老年男性 2 型糖尿病患者使用胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗 44 周后进行肝脏磁共振检查,发现肝脏脂肪沉积显著减少。利莫那班可有效减轻体重和改善血脂,在小鼠肝损伤模型中,大麻受体 1 拮抗剂 SR14716A 能抑制肝脏纤维化^[30],提示大麻受体 1 拮抗剂可能成为未来治疗 NAFLD 和 NASH 的一种新方向。

[参考文献]

- [1] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, **13** (10): 1 579-584.
- [2] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Care*, 2006, **29** (6): 1 325-330.
- [3] Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2005, **54** (12): 3 541-546.
- [4] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabet Med*, 2006, **23** (4): 403-409.
- [5] Schindhelm RK, Heine RJ, Diamant M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2007, **30** (9): 1 212-218.
- [6] Lizardi-Cervera J, Chavez-Tapia NC, Prez-Bautista O, et al. Association among C-reactive protein, fatty liver disease, and cardiovascular risk [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, **52** (9): 2 375-379.
- [7] Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **191** (2): 391-396.
- [8] Villanova, Nicola M, Simona R, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, **42** (2): 473-480.
- [9] Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (1): 193-197.
- [10] Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in non-

- alcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2 [J]. *J Hepatol*, 2006, **44** (6): 1 167-174.
- [11] Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Nonalcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in nondiabetic men: role of visceral adipose tissue [J]. *Diabet Med*, 2005, **22** (10): 1 354-358.
- [12] Patel S, Celermajer DS, Bao S. Atherosclerosis-underlying inflammatory mechanisms and clinical implications [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, **40** (4): 576-580.
- [13] Pagano C, Soardo G, Esposito W, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, **152** (1): 113-118.
- [14] Ikejima K, Okumura K, Lang T, et al. The role of leptin in progression of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatol Res*, 2005, **33** (2): 151-154.
- [15] Pagano C, Soardo G, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91** (3): 1 081-086.
- [16] Su CC, Wang K, Hsia TL, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with abnormal aminotransferase and postprandial hyperglycemia [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, **40** (6): 551-554.
- [17] Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, **29** (6): 1 845-850.
- [18] Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2004, **53** (8): 2 169-176.
- [19] Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, **100** (5): 1 082-090.
- [20] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2006, **355** (2): 2 297-307.
- [21] 苟连平, 吕湛, 秦俭, 等. 罗格列酮和洛伐他汀早期干预不稳定型心绞痛患者血清炎症因子[J]. *中国药房*, 2008, **19** (5): 357-359.
- [22] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, **98** (11): 2 485-490.
- [23] Guallar E, Hanley DF, Miller ER 3rd. An editorial update: annus horribilis for vitamin E [J]. *Ann Intern Med*, 2005, **143** (2): 143-145.
- [24] Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver [J]. *Hepatology*, 2005, **41** (4): 690-695.
- [25] 董少红, 温隽珉, 罗林杰, 等. 大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征的调脂及抗炎作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (7): 613-616.
- [26] 苏晓叶, 刘志忠, 李小波, 等. 不同剂量的阿托伐他汀对心肌梗死大鼠内皮祖细胞动员及血管内皮功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (4): 277-280.
- [27] Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *Hepatology*, 2007, **46** (5): 1 453.
- [28] Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagonlike protein 1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice [J]. *Hepatology*, 2006, **43** (1): 173-181.
- [29] Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis [J]. *Liver Int*, 2006, **26** (8): 1 015-017.
- [30] Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis [J]. *Nat Med*, 2006, **12** (6): 671-676.

(此文编辑 许雪梅)