

# 过氧化物酶体增殖物活化受体与非酒精性脂肪性肝病

曹涵 曲仲

**【摘要】** 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率正在逐年升高, 肝脏脂肪沉积是 NAFLD 的临床病理特征和诊断的金标准。过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPARs) 是配体激活的核受体, 在脂代谢、糖代谢和炎症反应中起关键作用, 其可作为治疗 NAFLD 的靶点。PPARs 激动剂可减少肝内脂肪沉积, 从而逆转 NAFLD 的发展进程, 但因其尚存在较多不良反应, 所以对 PPARs 与 NAFLD 的机制需要进一步研究, 从而为 PPARs 治疗 NAFLD 提供更有力的证据。

**【关键词】** 过氧化物酶体增殖物活化受体; 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪沉积

**Peroxisome proliferator-activated receptors and non-alcoholic fatty liver diseases** Cao Han, Qu Shen.

Department of Endocrinology, Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

**【Abstract】** The morbidity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing in recently decades. The hepatic steatosis is the main clinical pathological character and is used as the golden standard for the diagnosis of NAFLD. Peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) are ligand-activated nuclear receptors which regulate lipid and glucose metabolism as well as inflammation, and are therefore considered to be a therapeutic target of NAFLD. Studies showed that PPARs agonists reduced fat accumulation in the liver, thus reversing NAFLD progress. However, many side effects are noticed for PPARs agonists in the treatment of NAFLD, more studies are needed to improve our understanding of the roles of PPARs in the progress of NAFLD and find out new evidences for its usage in NAFLD.

**【Key words】** Peroxisome proliferators activated receptors; Non-alcoholic fatty liver disease; Fat accumulation

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:404-407)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一类以肝细胞脂肪变性及脂质蓄积为临床特点并排除与乙醇摄入有关的肝脏脂肪变性, 是代谢综合征在肝脏的一种表现。NAFLD 可在细胞损伤和炎症反应浸润下发展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 部分患者可进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 并且易于并发心、脑血管疾病而导致相关的致死、致残率上升<sup>[1]</sup>。过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPARs) 是核激素受体家族的成员, 作为一种配体激活的转录因子来调控多种生物转化进程。PPARs 按其结构及功能可分为 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  及 PPAR $\gamma$  3 种亚型。主要发

挥转录因子的作用, 调控大量基因的表达, 从而调控着糖、脂代谢、内稳态平衡、脂肪合成、胰岛素敏感性、免疫表达、细胞生长及分化等。近年来, 很多学者都认为 PPARs 参与了脂肪肝的发病机制, 并起到了显著作用, 针对 PPARs 在 NAFLD 中的研究也越来越多。

PPAR $\alpha$  在肝脏、肌肉、小肠和棕色脂肪组织中高度表达。在肝细胞中, PPAR $\alpha$  调节脂肪酸的转运及  $\beta$  氧化, 从而降低脂肪的存储<sup>[2]</sup>。PPAR $\alpha$  还调节糖异生和氨基酸的代谢。此外, PPAR $\alpha$  还能控制肝脏和其他组织中的炎症反应, 直接阻断由核因子- $\kappa$ B 介导的炎症反应基因表达并降低由白细胞介素-1 介导的 C 反应蛋白的表达。

PPAR $\gamma$  在脂肪组织中高度表达, 控制着脂肪细胞的分化。同时在增加胰岛素敏感性和促进脂肪细胞对脂肪酸的摄取中起主导作用, 最终可减少脂肪酸转运至肝脏<sup>[3-4]</sup>。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.012

基金项目: 中华医学会临床医学科研专项基金 (12020550355); 申康慢病综合防治项目 (SHDC12012303)

作者单位: 200072 上海, 同济大学附属第十人民医院内分泌代谢病科

通信作者: 曲仲, Email: qushencn@hotmail.com

相对于 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  来说,PPAR $\beta/\delta$  的药理作用尚未明确。但是越来越多的证据表明,PPAR $\beta/\delta$  是一个重要的代谢调节因子,主要作用于骨骼肌、脂肪、小肠、肝脏和心脏。它的激活可以加强脂肪酸的转运和氧化,改善胰岛素敏感性和增加血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)的浓度。

## 1 PPAR $\alpha$ 和 NAFLD

饮食缺乏甲硫氨酸和胆碱(methionine-and choline-deficient diet, MCD)可诱导小鼠出现进展性脂肪性肝炎,进而出现与人类相似的肝纤维化,该模型被广泛运用于 NASH 的研究中。研究发现,PPAR $\alpha$  缺乏的 MCD 小鼠可出现更严重的肝脂肪变及肝炎,PPAR $\alpha$  激动剂可抑制 MCD 野生型小鼠出现肝脂肪变及脂肪性肝炎,其机制是抑制了肝内脂肪和脂质过氧化物的堆积<sup>[5]</sup>。除此之外,PPAR $\alpha$  激动剂还能够逆转脂肪性肝炎,甚至可通过下调纤溶蛋白标志基因纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)来逆转肝纤维化,其机制是通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路从而上调小异二聚体伴侣(SHP)基因的表达,而 SHP 是孤儿核受体超家族一员,在抗纤维化中发挥重要的作用<sup>[6-7]</sup>。

载脂蛋白 E<sub>2</sub> 重组(APOE<sub>2</sub>KI)小鼠表现为血脂异常、动脉粥样硬化及饮食诱导的 NASH<sup>[8]</sup>。APOE<sub>2</sub>KI 小鼠比单纯载脂蛋白 E 缺乏的小鼠对药物的反应更敏感,从而在对药物的疗效性研究方面可得到更显著的统计学意义的结果。高脂饮食喂养的 APOE<sub>2</sub>KI 小鼠,通过给予 PPAR $\alpha$  激动剂非诺贝特的治疗,可减少肝脂肪变和肝巨噬细胞沉积,从而减少 NASH 的发生<sup>[9]</sup>。

OLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima fatty)大鼠模型是一种缺乏胆囊收缩素 A 受体的模型,此类大鼠有多食、高血糖和肥胖的表现,最终可发展为与 NAFLD 相似的肝脏组织学改变<sup>[10]</sup>。已有研究证实,PPAR $\alpha$  激动剂可改善 OLETF 大鼠的肝脏组织学形态,主要的作用机制是调控多种蛋白的表达,如 PEBP、C11orf59 蛋白等,从而控制脂肪酸氧化<sup>[11]</sup>。因此,PPAR $\alpha$  激动剂可改善脂代谢,进而改善 NAFLD 患者的肝脏脂肪变性和炎症反应。

PPAR $\alpha$  激动剂贝特类药物可用来治疗混合性血脂异常和单纯性高甘油三酯血症。人体研究证实,贝特类药物相对安全,有较少的不良反应,目前尚无可靠的临床研究结果证明贝特类对 NAFLD 的疗效。最新一项研究发现,PPAR $\alpha/\delta$  双重激动剂 GFT505 治疗 4~12 周可降低代谢综合征患者的谷

丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶指标<sup>[5]</sup>。同样用 GFT505 治疗血脂、血糖异常的肥胖患者研究发现,治疗 1 个月后血甘油三酯水平降低,HDL-C 升高,其机制是同时下调了血浆载脂蛋白 CⅢ 和 B 水平,从而抑制了 LPL 的活性,同时 GFT505 还可增强载脂蛋白 AⅠ 和 AⅡ 的活性,从而升高了 HDL-C 的浓度<sup>[12]</sup>。但上述研究缺乏对 PPAR $\alpha$  的特异性,且无肝脏组织学指标评估 NASH 的程度。另一项针对胆汁淤积性肝病患者的研究发现,PPAR $\alpha$  可刺激胆汁酸糖脂化,从而抑制高胆汁酸浓度对肝脏的毒性,保护肝脏功能<sup>[13]</sup>。

## 2 PPAR $\gamma$ 和 NAFLD

PPAR $\gamma$  的激活对 NAFLD 的发展有双重效应。Sec61a1 基因突变小鼠可表现出肝脏的脂肪沉积,其机制因 PPAR $\gamma$  水平上调,增加了肝脏对脂肪酸的摄取,同时还发现热休克蛋白 90(HSP90)水平升高,可进一步促进 PPAR $\gamma$  激活,从而加重肝脂肪沉积<sup>[14]</sup>。

相反,PPAR $\gamma$  激动剂可抑制 NAFLD 的进展,它可以调控脂肪细胞的生成和分化,从而改善 NAFLD 患者的肝内脂肪变及炎症反应。噻唑烷二酮类(TZDs)药物是 PPAR $\gamma$  的激动剂,作为胰岛素增敏剂广泛应用于 T2DM 患者,吡格列酮作为其代表药物之一,可以显著改善肝脏脂肪变和肝纤维化,同时降低血清转氨酶、甘油三酯、游离脂肪酸、葡萄糖、胰岛素的浓度。另外,它还可显著升高血清脂联素水平,增强肝内脂联素 mRNA 和 AMPK 蛋白的表达,从而抑制肝星形细胞的活化、减少细胞外基质的形成,减轻肝脏纤维化程度<sup>[15]</sup>。一种新型人工合成的 PPAR $\gamma$  激动剂 SKLB102 治疗 NAFLD 模型大鼠,结果该激动剂可抑制 NAFLD 的进展,其机制与它能调控脂肪细胞因子表达和增加胰岛素敏感性有关<sup>[16]</sup>。

总之,PPAR $\gamma$  调节 NAFLD 的进展主要因其在多种细胞及组织中表达。PPAR $\gamma$  可增加外周组织如脂肪组织和骨骼肌的胰岛素敏感性,从而减少肝脏对脂肪酸的吸收<sup>[3,4]</sup>。胰岛素敏感性增加可使脂联素的分泌增加,进一步激活 PPAR $\alpha$  和脂肪酸的氧化作用,达到抗炎的效果,最终抑制肝内脂肪沉积。PPAR $\gamma$  的激活可抑制肝星形细胞(HSC)的活化与分化,从而减少其纤维化表型的表达。在巨噬细胞如肝 Kupffer 细胞中,PPAR $\gamma$  的激活可起到抗炎的作用,另外 PPAR $\gamma$  的激活还可诱导单核细胞表达 M2 表型,从而起到抗炎性因子的作用<sup>[17]</sup>。虽然 PPAR $\gamma$  在肝内皮细胞的表达较少,但其同样可起到

抗炎的作用<sup>[17-18]</sup>。

TZDs 是 PPAR $\gamma$  的激动剂,可以增加 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性从而控制血糖。研究表明,吡格列酮和罗格列酮在 NASH 患者中有改善胰岛素抵抗、降低血清转氨酶、减少肝内脂肪沉积的作用<sup>[19]</sup>。另外,吡格列酮还可降低空腹血糖、游离脂肪酸和糖化血红蛋白、甘油三酯水平,同时增加血清脂联素水平,减少肝内脂肪含量,但体重有显著增加<sup>[20]</sup>。

总之,应进一步研发新型或选择性的 PPAR $\gamma$  激动剂,可以发挥其增加胰岛素敏感性和改善肝功能异常的作用,并去除那些已知的不良反应如体重增加和水肿。

### 3 PPAR $\beta/\delta$ 和 NAFLD

在野生型小鼠中,PPAR $\beta/\delta$  激动剂 KD3010 可防止由四氯化碳感染或胆管结扎诱导的肝纤维化发生<sup>[21]</sup>。另一种 PPAR $\beta/\delta$  激动剂 GW501516 治疗高脂饮食的小鼠,可以改善小鼠的血脂异常,其机制是加强了小鼠肝内及肝外 PPAR $\alpha$  的表达<sup>[22]</sup>。PPAR $\beta/\delta$  也在多种细胞及组织中表达,在外周细胞及组织中,PPAR $\beta/\delta$  可以防止肝脂肪变,其机制是加强脂肪酸的  $\beta$  氧化,减少肝内脂肪沉积。同时 PPAR $\beta/\delta$  还在肝 Kupffer 细胞表达,促进巨噬细胞由促炎作用的 M1 表型极化成选择性抗炎作用的 M2 表型,以降低肝内炎性反应。PPAR $\beta/\delta$  在 HSCs 中也有高度表达,在肝脏损伤后,PPAR $\beta/\delta$  可以通过激活 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 MAPKs 信号通路来增加 HSC 的分化,进而加重肝内炎性反应及纤维化进程<sup>[23]</sup>。PPAR $\beta/\delta$  对肝脂肪变和炎性反应有改善作用,但其对肝纤维化的作用,尤其是在 HSCs 激活的情况下,PPAR $\beta/\delta$  的作用有待进一步研究。

PPAR $\beta/\delta$  激动剂 GW501516 用于治疗肥胖患者,研究结果显示血甘油三酯水平降低和 HDL-C 水平升高,另一项相似的研究提示治疗后肝内脂肪含量减少了 20%。但是 GW501516 因其药物安全性的问题暂时被搁置<sup>[24]</sup>。一项最新研究采用新型的 PPAR $\beta/\delta$  激动剂 MBX-8025 治疗肥胖患者 8 周,降低总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、游离脂肪酸,增加了 HDL-C 水平,增加了胰岛素敏感性,同时肝酶水平如  $\gamma$ -谷氨酰转移酶和碱性磷酸酶也有下降,可能提示了肝内脂肪减少<sup>[25]</sup>。

综上所述,PPAR 的 3 种表型在 NAFLD 中发挥着各自特异性和相互结合的作用,未来的发展方向是将这些 PPARs 的功能相结合,同时激活 2 种或

3 种受体。如新型 PPAR $\alpha$ /PPAR $\beta/\delta$  激动剂 GFT505 可降低血甘油三酯、升高 HDL-C、增加胰岛素敏感性、降低肝转氨酶水平等<sup>[16,26]</sup>。

理想的 PPAR 激动剂是将 PPAR 亚型的有利作用相结合,去除激动剂给人体带来的不良反应,使其除了作用于外周组织及细胞外,还作用于肝脏的实质与非实质细胞,最终达到治疗 NAFLD 的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Guleria A, Duseja A, Kalra N, et al. Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. Trop Gastroenterol, 2013, 34 (2): 74-82.
- [2] Monsalve FA, Pyrasani RD, Delgado-Lopez F, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases[J]. Mediators Inflamm, 2013 (2013): 549627.
- [3] Fiévet C, Staels B. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists in diabetes and coronary artery disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2009, 11 (4): 281-288.
- [4] Lalloyer F, Staels B. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (5): 894-899.
- [5] Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2013, 58 (6): 1941-1952.
- [6] Chanda D, Lee CH, Kim YH, et al. Fenofibrate differentially regulates plasminogen activator inhibitor-1 gene expression via adenosine monophosphate-activated protein kinase-dependent induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner [J]. Hepatology, 2009, 50 (3): 880-892.
- [7] Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, et al. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis[J]. Gastroenterology, 2004, 127 (5): 1497-1512.
- [8] Bieghs V, Van Gorp PJ, Wouters K, et al. LDL receptor knock-out mice are a physiological model particularly vulnerable to study the onset of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2012, 7 (1): e30668.
- [9] Shiri-Sverdlov R, Wouters K, van Gorp PJ, et al. Early diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates[J]. J Hepatol, 2006, 44 (4): 732-741.
- [10] Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, et al. Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 306 (3): E300-E310.
- [11] Hahm JR, Ahn JS, Noh HS, et al. Comparative analysis of fat and muscle proteins in fenofibrate-fed type II diabetic OLETF rats; the fenofibrate-dependent expression of PEBP or C11orf59 protein [J]. BMB Rep, 2010, 43 (5): 337-343.
- [12] Cariou B, Zair Y, Staels B, et al. Effects of the new dual PPAR alpha/delta agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or im-

- paired glucose metabolism [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (9): 2008-2014.
- [13] Trottier J, Perreault M, Rudkowska I, et al. Profiling serum bile acid glucuronides in humans: gender divergences, genetic determinants, and response to fenofibrate [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94 (4): 533-543.
- [14] Wheeler MC, Gekakis N. Hsp90 modulates PPAR $\gamma$  activity in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55 (8): 1702-1710.
- [15] Zhang W, Wu R, Zhang F, et al. Thiazolidinediones improve hepatic fibrosis in rats with non-alcoholic steatohepatitis by activating the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39 (12): 1026-1033.
- [16] Zheng H, Li S, Ma L, et al. A novel agonist of PPAR- $\gamma$  based on barbituric acid alleviates the development of non-alcoholic fatty liver disease by regulating adipocytokine expression and preventing insulin resistance [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659 (2-3): 244-251.
- [17] Yang L, Stimpson SA, Chen L, et al. Effectiveness of the PPAR $\gamma$  agonist, GW570, in liver fibrosis [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59 (12): 1061-1071.
- [18] Kakiuchi-Kiyota S, Vetro JA, Suzuki S, et al. Effects of the PPAR $\gamma$  agonist troglitazone on endothelial cells *in vivo* and *in vitro*: differences between human and mouse [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 237 (1): 83-90.
- [19] Ratzliff V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (2): 445-453.
- [20] Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, et al. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19 (12): 2310-2315.
- [21] Iwaisako K, Haimel M, Paik YH, et al. Protection from liver fibrosis by a peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (21): E1369-E1376.
- [22] Barroso E, Astudillo AM, Balsinde J, et al. PPAR $\beta/\delta$  activation prevents hypertriglyceridemia caused by a high fat diet. involvement of AMPK and PGC-1 $\alpha$ -Lipin1-PPAR $\alpha$  pathway [J]. *Clin Invest Arterioscler*, 2013, 25 (2): 63-73.
- [23] Kostadinova R, Montagner A, Gouranton E, et al. GW501516-activated PPAR $\beta/\delta$  promotes liver fibrosis via p38-JNK MAPK-induced hepatic stellate cell proliferation [J]. *Cell Biosci*, 2012, 2 (1): 34.
- [24] Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15 (4): 493-503.
- [25] Bays HE, Schwartz S, Littlejohn T, et al. MBX-8025, a novel peroxisome proliferator receptor-delta agonist: lipid and other metabolic effects in dyslipidemic overweight patients treated with and without atorvastatin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9): 2889-2897.
- [26] Ban S, Kasuga JI, Nakagome I, et al. Structure-based design, synthesis, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)-preventive effect of phenylpropanoic acid peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$ -selective agonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19 (10): 3183-3191.

(收稿日期: 2014-07-14)

(上接第 392 页)

- [10] Li J, Guan M, Li C, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin protects against dyslipidemia-related kidney injury in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (7): 11416-11434.
- [11] Declèves AE, Zolkipli Z, Satriano J, et al. Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet-induced kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (3): 611-623.
- [12] Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (5): 585-594.
- [13] Li Z, Woollard JR, Wang S, et al. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301 (5): F1078-F1087.
- [14] Tanaka Y, Kume S, Araki SI, et al. Fenofibrate, a PPAR $\alpha$  agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis [J]. *Kidney Int*, 2011, 79 (8): 871-882.
- [15] Jauregui A, Mintz DH, Mundel P, et al. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18 (6): 539-545.
- [16] Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function [J]. *Cell Metab*, 2010, 12 (4): 329-340.
- [17] Lennon R, Pons D, Sabin MA, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (11): 3288-3296.
- [18] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (1): 55-63.
- [19] Siew ED, Ikizler TA. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease [J]. *Semin Dial*, 2010, 23 (4): 378-382.
- [20] Samuel VT, Liu ZX, Wang A, et al. Inhibition of protein kinase C $\epsilon$  prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (3): 739-745.
- [21] Sun X, Pan H, Tan H, et al. High free fatty acids level related with cardiac dysfunction in obese rats [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95 (2): 251-259.
- [22] Ouwers DM, Sell H, Greulich S, et al. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14 (9): 2223-2234.
- [23] Kerr JD, Holden RM, Morton AR, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 26.

(收稿日期: 2014-06-27)