

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.041

非酒精性脂肪性肝病的研究进展*

王婷婷 庄丽维[△] 韩继武 凌霄华 王立国 朱承雁

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)在西方国家较为常见,近年来在我国的发病呈上升趋势,且发展逐渐低龄化。非酒精性脂肪性肝病患者可能因持续性肝损伤而导致纤维化进展,可与慢性病毒性肝炎和酒精性肝病一样发展到终末期肝硬化,并出现肝硬化严重并发症,也有可能发展成肝癌,最终需要肝移植治疗。它严重危害人类的健康,影响人类的生活及生存质量。多因素的发病机制使其愈来愈被人们所重视,研究和了解非酒精性脂肪性肝病的流行病学、发病机制、诊断及治疗方法,对人类非常重要,如果在疾病的早期,也就是单纯性脂肪肝阶段就对疾病进行干预,这样可以取得很好的治疗效果,NAFLD是人类在本世纪需要面对的疾病之一,因此研究它的发病机制及治疗方法是非常必要的。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;流行病学;发病机制;治疗方法

中图分类号:R575.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1570-03

Recent Progress in Research of Nonalcoholic Fatty liver Disease*

WANG Ting-ting, ZHUANG Li-Wei[△], HAN Ji-wu, LING Xiao-hua, WANG Li-guo, ZHU Cheng-yan

(The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common disease in Western countries. In recent years, the incidence is rising in our country, and gradually develop at a younger age. Non-alcoholic fatty liver disease may be due to liver damage caused by persistent fibrosis, with chronic viral hepatitis and alcoholic liver disease as development to end-stage cirrhosis and severe complications of cirrhosis, it may develop into cancer, ultimately require liver transplantation. It seriously endanger human health, affecting the quality of human life and survival. Multifactorial pathogenesis makes it increasingly been emphasized, It is important to study and understand the non-alcoholic fatty liver disease epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. If intervention was performed in the early stage, that is, the stage of simple fatty liver, then patients would achieve a good therapeutic effect. NAFLD is one of the diseases that human need to face in this century, so the research of its pathogenesis and treatment method is very necessary.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Epidemiology; Pathogenesis; Management

Chinese Library Classification(CLC): R575.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)08-1570-03

前言

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要病理改变为特征,患者无过量饮酒史,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌。NAFLD不仅已成为21世纪全球重要的公共健康问题之一,同时也是我国愈来愈重视的慢性肝病问题。

1 流行病学

欧美等西方国家普通成人的患病率为20%~33%,2型糖尿病和高血脂症患者NAFLD患病率分别为28%~55%和27%~92%。近20年亚洲国家NAFLD增长迅速且呈低龄化趋

势。在发达国家和发展中国家的儿童和青少年肥胖的患病率急剧增加,小儿脂肪肝的患病率变化估计在2.6%和9.6%之间,并与性别、年龄和种族有关。国内相关资料较少,2000年的研究发现我国儿童脂肪肝的发病率在2%-4%。

2 机制

2.1 基因的易感性与非酒精性脂肪性肝病

既往研究已经发现CYP2E1基因诱导也可以发生在糖尿病大鼠中,同样在饥饿状态下也可以。已经证实了大鼠NASH模型肝脏CYP2E1水平升高,部分研究得出NASH患者肝脏CYP2E1水平升高,提出了脂肪酸有可能也诱导CYP2E1。Schattenberg^[1]等人发现CYP2E1基因在体外肝细胞株的过度表达,被证明是损害胰岛素信号,使胰岛素受体底物(IRS)-1和IRS-2的磷酸化下降,其他影响包括减少糖原合酶激酶3活性和对胰岛素的反应中检测到的葡萄糖的分泌。胰岛素抵抗

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D201139)

作者简介:王婷婷(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:非酒精性脂肪性肝病, E-mail:tingting86129@126.com

△ 通讯作者:庄丽维, E-mail:zhuangliwei@126.com

(收稿日期:2013-07-31 接受日期:2013-08-25)

是 NAFLD 发病因素,可以得出 CYP2E1 可能对胰岛素抵抗起到一定的作用。在最近 Kathirvel^[2]等人的研究中,利用转基因小鼠在特定的肝细胞 CYP2E1 基因过表达和饲喂高脂,可以看到较高的空腹胰岛素水平和胰岛素信号下降,反过来,Zong^[3]等人研究中,敲除 CYP2E1 基因的小鼠喂高脂饮食,在这种情况下,小鼠没有发胖,并显示胰岛素抵抗。Chtioui^[4]等人研究比较肝活检证实单纯性脂肪肝和 NASH 的患者 CYP2E1 表达和活动,发现两组患者之间没有差异。然而,在两者体重指数和脂肪肝得分方面,CYP2E1 活性呈显著正相关。Hirschhorn^[5]等人认为,CYP2E1 在 II 型糖尿病和肥胖症患者的表达增加,提出了一种可能性 CYP2E1 基因的表达可能是与非酒精性脂肪性肝病发病机制先关。Petta^[6]等人,对 160 例肝活检证实的 NAFLD 患者,进行体格检测,生物化学指标及 patatin 样磷脂酶 3(PN-PLA3)及白细胞介素 28B(IL28B)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)检测,发现在 IL28B(rs12979860 CC)纯合、慢性丙型肝炎患者具有良好的抗病毒治疗的反应相关的基因型和病理诊断为脂肪肝患者的队列的小叶内炎症的严重程度三者之间的关联,提示在非酒精性脂肪肝患者,IL28B(rs12979860 CC)基因型和 PNPLA3(rs738409 GG)一起,与肝损伤的严重程度有关。

2.2 细胞自噬与非酒精性脂肪性肝病

近几年发现自噬也可以和 NAFLD 有联系,自噬是膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等形成自噬体,并与内涵体形成所谓的自噬内涵体,最后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物,以实现细胞稳态和细胞器的更新。自噬可以控制细胞内脂代谢,并起到重要作用,与脂肪迅速动员有关。自噬参与的脂质动员是有选择性的,是需要一定刺激才会发生,细胞自噬需要丙型肝炎病毒感染,在转入的 RNA 病毒的翻译传递过程中发挥作用,Vescovo^[7]等人通过对 22 例丙型肝炎患者的肝活检样本进行自噬水平的分析及体外细胞培养的方法,发现自噬与小泡性肝脂肪变呈负相关,提示自噬对抗由丙型肝炎病毒引起的脂质代谢改变,自噬中断过程可能有助于丙型肝炎患者脂肪肝的发展。

2.3 血中离子水平与非酒精性脂肪性肝病

有学者对上海嘉定地区进行了一项以社区为基础的横断面研究,通过临床数据采集,生物化学测量,发现在中年和老年的中国人中,血清钾水平与 NAFLD 患病率呈负相关的,提示血清钾水平是独立于其他传统的代谢风险的因素。Kowdley 等^[8]发现血清铁大于正常值上限 1.5 倍时与肝脏铁沉积和组织学炎症有关,进一步证明了铁沉积与 NAFLD 的关系,通过对 1558 名男性(21-78 岁),进行临床研究,发现在 NAFLD 患者血清钙水平低,二者呈负相关,但在进行线性回归分析这种相关性消失,NAFLD 患者血清钙水平叫对照组低($P < 0.01$),考虑血清钙有可能不是一个独立的危险因素。

2.4 激素与非酒精性脂肪性肝病

既往已有研究证实,性激素可以减少体脂,新近的研究发现褪黑素有减少脂质过氧化作用和限制后阻止氧化压力有作用,褪黑素的抗氧化作用包括:其抗氧化酶的刺激,调节抗氧化酶基因转录,其直接自由基清除剂作用,葡萄糖刺激谷胱甘肽合成,以增加活动的其他抗氧化剂的能力,抗氧化保护免受氧

化损伤的酶,它在线粒体呼吸链上的作用,据此,褪黑激素降低电子泄漏,并降低了生成自由基。Hatzis G^[9]等人,通过动物实验,发现褪黑激素表现出强烈减轻肝细胞脂肪变性和削减肝重、门静脉压力、血清转氨酶的倾向。提示在动物实验高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝时褪黑激素可以减轻氧化压力,减轻肝损害,改善肝脏组织学。

2.5 胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病

既往研究已证明,第一次打击是以胰岛素抵抗为中心引起的肝脏脂肪浸润,脂肪组织来源的脂肪酸向肝中转运增多。NAFLD 患者肝脏和肌肉存在胰岛素抵抗。Lomonaco 等^[10]对 207 例 NAFLD 患者及 22 例不是 NAFLD 的患者进行临床相关代谢数据的分析,发现脂肪组织 IR 与肝脏脂肪含量、代谢参数、肝脏 IR 及纤维化呈显著相关。提示脂肪组织胰岛素抵抗在肥胖的 NAFLD 患者中参与肝损伤,代谢及组织学异常发展中起到重要作用。

3 诊断方法

肝活检病理诊断是最可靠的依据,但是一项有创的检查,并且在取样和诊断上有一定的误差,彩超一直是临床上常用的诊断方法。近年来肝纤维化的无创诊断一直备受重视。瞬时弹性(transient elastography, TE)超声成像技术评估肝纤维化价值明确,但由于存在超重、肥胖及皮下脂肪过厚等情况,TE 存在一定比例的探测失败率,Myers^[11]等人发现在使用 XL 探头后诊断率会提高,提示超重或者肥胖患者建议使用 XL 探头增加检出率。Palmeri ML^[12]等发现以声学发射压迫脉冲(ARFI)剪切波成像技术测定肝脏硬度,在肥胖的慢性肝病患者诊断肝纤维化有一定的优势。Pihlajamaki J^[13]等人对 119 例病态肥胖患者进行组织学特征及基因进行评估,结合血清 IL-1 和 ALT 及多因素分析,发现血清 IL-1RA、肝脏 IL1RN(编码 IL-1RA 基因)mRNA 的表达都与小叶炎症程度及 NASH 有关,提示测定血清 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RA)对与诊断 NASH 有关。肝脏血清标记物 CK-18 是预测 NASH 生物标记物,Joka D^[14]等人通过 ELIBA 的方法对已经区分肝纤维化不同程度及健康患者进行检测,发现 M65 可以识别轻度及明显的肝纤维化,提示 M65 可以识别轻度纤维化和单纯性脂肪变者。

4 治疗

4.1 基础治疗

通过宣传健康的生活方式和行为,参照代谢综合征的治疗意见(III),推荐中等程度的热量限制,肥胖成人每日热量摄入需减少 2 092~4 184 kJ(500~1 000 千卡)。改变饮食组分,平衡膳食以低糖低脂为主,同时减少含蔗糖饮料以及饱和脂肪和反式脂肪的摄入并增加膳食纤维含量;进行中量有氧运动,建议每周 4 次以上,累计锻炼时间累计至少要达到 150 分钟。Haufe S^[15]等人,发现低热量饮食可以减少肝内脂质的沉积,是以一种独立于全身的内脏脂肪的下降,是有利于 NAFLD 患者的饮食方式。同样 Musso G 等人^[16]发现可以通过生活习惯的改变,控制及减轻体重,进而使肝脏甘油三酯降低来治疗 NAFLD,有 7% 以上的体重减轻可改善肝脏炎症,然而有效率仅 50%。Sullivan^[17]等人发现治疗 NAFLD 不是通过增加运动量

而是减轻体重。

4.2 药物治疗

改善胰岛素抵抗,患者可安全使用血管紧张素受体阻滞剂、胰岛素增敏剂(二甲双胍、吡格列酮、罗格列酮)以及他汀类药物,治疗代谢危险因素,可以降低血压,防止糖脂代谢紊乱、以及动脉粥样硬化。Mahady SE^[18]等人进行 meta 分析发现,噻唑烷二酮药可以一定程度的改善 NASH 患者的肝脏细胞气球样变和纤维化。临床观察可见,保肝药物虽然可以改善血液生化指标,但用于 NAFLD 的治疗至今仍有争论,中国指南推荐,在进行改善生活方式及减重治疗下,下列情况使用护肝药:(1)肝组织学确诊的 NASH;(2)临床、实验室以及影像学资料以证明的有肝损伤或进展性肝纤维化者,可以是合并血清转氨酶增高、MetS、2 型糖尿病的 NAFLD 患者;(3)伴其他药物诱发的肝损伤,基础治疗中出现血清转氨酶增高者;(4)合并嗜肝病毒现症感染或其他肝病者,推荐疗程 6-12 个月以上^[19]。肖霞^[20]等人发现多烯磷脂酰胆碱可以渗入细胞膜和亚细胞膜内,增加了膜的完整性,可以使受损的肝功能和活力恢复正常,促进肝组织再生。杨锡梅^[21]等人发现多烯磷脂酰胆碱可以把中性脂肪及胆固醇转化为卵磷脂,促进脂肪分解,消耗肝脏脂肪。

既往大量的临床和动物实验表明雌激素^[22]或者雄激素^[23]在减少体脂上获得良好的效果,从而改善脂肪肝。Hua Zhang^[24]等人,通过动物实验发现雌激素/ER 路径主要抑制肝细胞脂肪变性,大多在 3 区减少脂质,通过诱导的 P-ACC,并且反过来,通过抑制线粒体功能改善质子漏。雄激素/AR 途径主要是通过增加抑制肝细胞脂肪变性 CPT-1 介导的氧化,主要集中在 1 区,减少胆固醇的生物合成。提示雌激素和雄激素,调节肝脏脂质代谢,通过减少脂肪合成和胆固醇的生物合成和通过增加氧化;两个通路下调 TNF- α 和 IL-6,可以防止 NASH。这为研究出激素制剂治疗 NAFLD 提供新思路。

5 结论及展望

近些年非酒精性脂肪性肝病的患病率在我国增高,且逐渐低龄化,单纯性脂肪肝继续发展可能发展成肝硬化、肝癌等不良后果,这引起广泛的关注。从基因的易感性、细胞自噬、血中离子水平、激素、胰岛素抵抗这些方面了解疾病的发病机制,通过病理活检进行诊断,病理检查虽是金标准但毕竟有创伤,可以通过超声进行筛查,及早进行预防或者早期诊断,早期治疗。在疾病还处在单纯性脂肪肝肝病这种稳定的病情时,对疾病进行诊断及干预,通过控制饮食,适量运动,调整生活方式必要时加以胰岛素增敏剂、保肝药物等,在疾病的早期控制疾病,可以取得很好的疗效。近年来发现激素可以减少体脂,这对治疗非酒精性脂肪性肝病带来新的方法,同时对基因和表观遗传学的研究对靶向治疗非酒精性脂肪性肝病带来了新方向。

参考文献(References)

- [1] Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, et al. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling[J]. J Biol Chem, 2005, 280(11): 9887-9894
- [2] Kathirvel E, Morgan K, French SW, et al. Overexpression of liver-specific cytochrome P4502E1 impairs hepatic insulin signaling in a transgenic mouse model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(9): 973-983
- [3] Zong H, Armoni M, Harel C, et al. Cytochrome P-450 CYP2E1 knockout mice are protected against high-fat diet-induced obesity and insulin resistance[J]. Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(5): E532-E539
- [4] Chtioui H, Semela D, Ledermann M, et al. Expression and activity of the cytochrome P450 2E1 in patients with nonalcoholic steatosis and steatohepatitis[J]. Liver Int, 2007, 27(6): 764-771
- [5] Hirschhorn J, Gajdos Z. Genome-wide association studies: results from the first few years and potential implications for clinical medicine[C]. Annu Rev Med, 2011, 62: 11-24
- [6] Petta S, Grimaudo S, Camma C, et al. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2012, 56(6): 1356-1362
- [7] Vescovo T, Romagnoli A, erdomo AB, et al. Autophagy protects cells from HCV-induced defects in lipid metabolism [J]. Gastroenterology, 2012, 142(3): 644-653
- [8] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2012, 55(1): 77-85
- [9] Hatzis G, Ziakas P, Kavantzias N, et al. Melatonin attenuates high fat diet-induced fatty liver disease in rats [J]. World J Hepatol, 2013, 5(4): 160-169
- [10] Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2012, 55(5): 1389-1397
- [11] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients [J]. Hepatology, 2012, 55(1): 199-208
- [12] Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic of radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver diseases [J]. Hepatol, 2011, 55: 666-672
- [13] Pihlajamaki J, Kuulasmaa T, Kaminska D, et al. Serum interleukin 1 receptor antagonist as an independent marker of nonalcoholic steatohepatitis in humans[J]. Hepatol, 2012, 56: 663-670
- [14] Joaka D, Wahl K, Moeller S, et al. Prospective biopsycontrolled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2012, 55: 455-464
- [15] Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects [J]. Hepatology, 2011, 53:1504-1514
- [16] Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. Diabetologia, 2012, 55(4): 885-904

- [7] 葛菲, 陈文林, 滑志鹏, 等. 合并 2 型糖尿病的乳腺癌患者的预后评价 [J]. 中国医药导报, 2011, 08(3): 23-24, 29
Ge Fei, Chen Wen-lin, Hua Zhi-peng, et al. Clinical evaluation of prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese herald of Medicine, 2011, 08(3): 23-24, 29
- [8] 李志华, 罗永辉, 龚宇, 等. 合并 2 型糖尿病乳腺癌患者的临床特征及分子表型分析 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 05(10): 2829-2834
Li Zhi-hua, Luo Yong-hui, Gong Yu, et al. Analysis of clinical characteristics and molecular phenotype in breast cancer patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of clinicians (electronic version), 2011, 05(10): 2829-2834
- [9] 曹立芬. 2 型糖尿病与乳腺癌临床病理特征及预后关系分析 [D]. 湖南: 中南大学, 2011: 1-37
Cao Li-fen. Analysis of the relationship between type 2 diabetes and clinicopathological features and prognosis of breast cancer [D]. Hunan: Middle and Southern University, 2011: 1-37
- [10] 褚美珍, 陆翔, 陈彩萍. 2 型糖尿病对乳腺癌患者预后的影响 [J]. 浙江实用医学, 2012, 17(4): 265-266, 269
Chu Mei-zhen, Lu Xiang, Chen Cai-ping. Effect of type 2 diabetes on the prognosis of patients with breast cancer [J]. Zhejiang Practical Medicine, 2012, 17(4): 265-266, 269
- [11] Chen W W, Shao Y Y, Shau W Y, et al. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia [J]. Oncologist, 2012, 17(4): 485-491
- [12] Hou G, Zhang S, Zhang X, et al. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(3): 807-816
- [13] 孙蓓, 侯国芳, 张霄蓓, 等. Luminal B 型乳腺癌合并糖尿病患者临床病理特征及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, (17): 1042-1046
Sun Bei, Hou Guo-fang, Zhang Xiao-bei, et al. Analysis of the clinical pathological characteristics and prognosis of Luminal B breast cancer patients with diabetes [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, (17): 1042-1046
- [14] 智亮辉, 王少文, 易小龙, 等. 乳腺癌合并 2 型糖尿病患者的临床病理特征及预后影响因素分析 [J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(11): 56-58
Zhi Liang-hui, Wang Shao-wen, Yi Xiao-long, et al. Analysis on the clinical pathological features and factors affecting of prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus in breast cancer patients [J]. Journal of Medicine, 2013, 25(11): 56-58
- [15] Xiao Y, Zhang S, Hou G, et al. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of diabetic women with luminal subtype breast cancer [J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2035-2045
- [16] 汲广岩, 帅磊渊, 王子卫. 乳腺癌和糖尿病关系的探讨 [J]. 成都医学院学报, 2013, 8(3): 352-354
Ji Guang-yan, Shuai Lei-yuan, Wang Zi-wei. Study on the relationship between breast cancer and diabetes [J]. Journal of Chengdu Medical College, 2013, 8(3): 352-354
- [17] 张娇, 崔文静, 马祥敏, 等. 糖尿病与乳腺癌相关性研究进展 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2012, 06(5): 343-345
Zhang Jiao, Cui Wen-jing, Ma Xiang-min, et al. Progress in the study of the correlation between diabetes and breast cancer [J]. Chinese Journal of endocrine surgery, 2012, 06(5): 343-345
- [18] 罗荔, 李晓岚, 王敏哲. "双 C" 方案在 2 型糖尿病合并乳腺癌患者化疗期间血糖控制中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3049-3050
Luo Li, Li Xiao-lan, Wang Min-zhe. Application of "double C" scheme in the control of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus patients during chemotherapy of breast cancer [J]. China Journal of Gerontology, 2012, 32(14): 3049-3050
- [19] 刘朝俊, 李军涛, 刘慧. 2 型糖尿病与乳腺癌关系的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(12): 958-962
Li Chao-jun, Li Jun-tao, Liu Hui. Progress in research on the relationship between type 2 diabetes and breast cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, 20(12): 958-962
- [20] 马牧原, 赵景波, 李莹, 等. II 型糖尿病与乳腺癌关系病例对照研究 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 509-511
Ma Mu-yuan, Zhao Jing-bo, Li Ying, et al. Control study of the relationship between diabetes and breast cancer cases [J]. Chinese Journal of Public Health, 2013, 29(4): 509-511

(上接第 1572 页)

- [17] Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, et al. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2012, 55(6): 1738-1745
- [18] Mahady S, Webster A, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis a systematic review and meta analysis [J]. Hepatol, 2011, 55: 1383-1390
- [19] 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 (2010 年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 163-170
Chinese Medical Association Hepatology fatty liver and alcoholic liver disease study group. Non-alcoholic fatty liver disease treatment guidelines (2010 Revision) [J]. Hepatology, 2010, 18: 163-170
- [20] 肖霞, 吴剑. 多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的临床观察 [J]. 四川医学, 2012, 33(4): 674-675
Xiao Xia, Wu Jian. Clinical observation of Polyene phosphatidyl choline joint dimethyl phthalate double muscle treatment of nonalcoholic fatty liver [J]. Sichuan Medical, 2012, 33(4): 674-675
- [21] 杨锡梅, 卜凡叶, 王景坤, 等. 多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的体会 [J]. 医学信, 2011, 24(2): 715-716
Yang Xi-mei, Piao Fan-ye, Wang Jing-kun, et al. The experience of polyene phosphatidyl choline treatment of fatty liver phthalocyanine [J]. Medical Letter, 2011, 24(2): 715-716
- [22] Simpson E, Jones M, Clyne C. Lessons from the ArKO mouse [M]. Switzerland: Birkhäuser Verlag, 2006: 139-155
- [23] Vandenput L, Mellstrom D, Lorentzon M, et al. Androgens and glucuronidated androgen metabolites are associated with metabolic risk factors in men [J]. Clin. Endocrinol. Metab, 2007, 92: 4130-4137
- [24] Zhang Hua, Liu Yuan-wu, Wang Li, et al. Differential effects of estrogen/androgen on the prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the male rat [J]. Lipid Res, 2013, 54: 345-357