

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.038

非酒精性脂肪性肝合并 2 型糖尿病患者血清 chemerin 水平变化及其相关性分析*

闫丽丽¹ 吕 骥¹ 贾红玉¹ 徐梅梅¹ 姜东春¹ 吕 喆¹ 邢志书²

(1 河北医科大学附属秦皇岛市第一医院消化三科 河北 秦皇岛 066000;

2 河北医科大学第三医院消化内科 河北 石家庄 050051)

摘要 目的:探讨非酒精性脂肪性肝(NAFLD)合并 2 型糖尿病患者血清 chemerin 水平变化及其相关性,为其临床诊治提供参考。**方法:**选择河北医科大学附属秦皇岛市第一医院收治的 NAFLD 和 2 型糖尿病患者作为研究对象,其中 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者 100 例(A 组),单纯 NAFLD 患者 100 例(B 组),单纯 2 型糖尿病患者 100 例(C 组),并选取同期来该院检查的 100 例健康人作为对照组。比较各组患者的血清 chemerin、空腹血糖、胰岛素水平、肝功能、炎症因子、应激反应指标以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)差异,分析血清 chemerin 水平与各项指标的相关性。**结果:**按照 A 组、B 组、C 组以及对照组的顺序,患者血清 chemerin、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、丙二醛(MDA)、空腹血糖、胰岛素及 HOMA-IR 水平逐渐降低,而血清超氧化物歧化酶(SOD)以及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)水平逐渐升高,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析,血清 chemerin 水平与血清 ALT、AST、MDA、CRP、TNF- α 、空腹血糖、胰岛素水平及 HOMA-IR 水平呈现正相关,与 SOD、GSH 水平呈现负相关($P<0.05$)。**结论:**血清 chemerin 水平可通过对胰岛素抵抗、应激反应以及炎症反应等机制进行调节,参与 NAFLD 合并 2 型糖尿病的发生以及发展,并具有较好的相关性,可为 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的临床治疗提供新的突破点。

关键词:非酒精性脂肪性肝;2 型糖尿病;chemerin;相关性

中图分类号:R575.5;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)20-3968-05

Changes of Serum Chemerin Levels in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus and Their Correlation Analysis*

YAN Li-li¹, LV Ji¹, JIA Hong-yu¹, XU Mei-mei¹, JIANG Dong-chun¹, LV Zhe¹, XING Zhi-shu²

(1 Third Department of Gastroenterology, Qinhuangdao First Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China; 2 Department of Gastroenterology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes and correlation of serum chemerin level in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus, and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** NAFLD and type 2 diabetes mellitus patients admitted to Qinhuangdao First Hospital Affiliated to Hebei Medical University were selected as the research objects. Among them, 100 patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus (group A), 100 patients with simple NAFLD (group B), 100 patients with simple type 2 diabetes mellitus (group C), and 100 healthy persons who came to the hospital for examination during the same period were selected as the control group. The differences of serum chemerin, fasting blood glucose, insulin level, liver function, inflammatory factors, stress response index and homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) of patients in each group were compared, and the correlation between serum chemerin level and each index was analyzed. **Results:** According to the order of group A, group B, group C and control group, the serum chemerin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C reactive protein (CRP), malondialdehyd (MDA), fasting blood sugar, insulin and HOMA-IR levels of the patients gradually decreased, while the serum superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH) levels gradually increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, serum chemerin level was positively correlated with serum ALT, AST, MDA, CRP, TNF- α , fasting blood sugar, insulin and HOMA-IR level, but negatively correlated with SOD and GSH level ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum chemerin level can be regulated by insulin resistance, stress response and inflammation reaction. It can participate in the occurrence and development of NAFLD with type 2 diabetes mellitus, and has a good correlation. It can provide a new breakthrough point for the clinical treatment of NAFLD with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes; Chemerin; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R575.5; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)20-3968-05

* 基金项目:河北省医学科学研究计划项目(2017HB013);秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201502A171)

作者简介:闫丽丽(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:非酒精性脂肪性肝病诊治,E-mail: scdb101010@126.com

(收稿日期:2019-06-01 接受日期:2019-06-23)

前言

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是最常见的慢性肝病之一^[1-3], 它的发生与临床状态密切相关, 如肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病, 其涵盖的肝脏病变范围较广, 从简单的脂肪变性到 NAFLD、肝硬化和肝癌^[4,5]。研究显示, NAFLD 在美国的发病率为 25.65% 左右, 在我国也有 15% 左右的发病率, 并且随着人们生活方式的改变、生活水平的提高, 其发病群体呈现年轻化发展, 发病率也逐渐提高^[6]。胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 是糖尿病一级预防的关键指标, 然而, 由于 IR 的复杂性, 不同种族、年龄、性别、疾病、并发症等, HOMA-IR 的截断值也不同^[7]。有研究显示, 2 型糖尿病患者并发 NAFLD 的几率以及严重程度均显著升高, 大约有 50% 左右的 2 型糖尿病患者合并有 NAFLD, 远高于非糖尿病患者^[8,9]。另外, 2 型糖尿病也可一定程度增加患者脂肪肝的发病率, 是引起机体无症状性转氨酶升高的主要因素。已有研究证实, 抵抗素、脂联素以及瘦素等多种脂肪因子对肝脏的糖脂代谢产生不同程度的影响, 参与 NAFLD 的发病过程^[10]。chemerin 是一种新型脂肪因子, 可通过对脂肪细胞分泌瘦素进行调节, 在 NAFLD 病发过程中起着一定的作用^[11]。本文旨在探讨 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者血清 chemerin 水平变化, 并对各因素的相关性进行分析, 为其临床防治提供新的干预靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河北医科大学附属秦皇岛市第一医院收治的 NAFLD 和 2 型糖尿病患者作为研究对象, 2 型糖尿病诊断标准: 根据

中华医学会糖尿病学分会制定的中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)^[12], 具体如下: 空腹血糖 (至少 8h 无进食热量) ≥ 7.0 mmol/L; 合并有高血糖及高血糖危象者, 随机血糖含量 ≥ 11.1 mmol/L; 口服糖耐量试验, 2h 血糖量 ≥ 11.1 mmol/L; 糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。NAFLD 诊断标准: 参考《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》中的诊断标准^[13], 具体如下: B 超诊断: ① 肝内管道结构不清; ② 肝脏轻中度肿大、边缘角较圆钝; ③ 肝区近场回声弥漫性较肾脏和脾脏增强, 远场回声呈衰减趋势; ④ 彩色多普勒血流显像表明血流信号显示困难或者减少, 但是肝脏血管走行正常; ⑤ 肝脏右叶包膜与横膈回声显示不清晰或者不完整。其中具备第 ① 项和第 ② 项以及第 ③-⑤ 项中的两项为重度脂肪肝; 具备第 ③ 项以及第 ④-⑤ 项中的两项为中度脂肪肝; 具备第 ④ 项以及第 ⑤ 项中的一项为轻度脂肪肝。纳入标准: ① 符合上述诊断标准者; ② 男性每周饮酒含乙醇量 ≤ 140 g (女性 ≤ 70 g) 或无饮酒史; ③ 腹部超声符合弥漫性脂肪肝特征者; ④ 该项研究需得到北医科大学附属秦皇岛市第一医院医学伦理委员会批准; ⑤ 患者及家属自愿签署知情同意书。排除标准: ① 合并自身免疫性肝病、冠心病、病毒性肝炎、肝豆状核变性、药物性肝炎以及全胃肠外营养者; ② 合并严重的心肺功能不全以及感染者; ③ 有糖尿病急性并发症者; ④ 正在服用噻唑烷二酮类药物者; ⑤ 妊娠、哺乳期、多囊卵巢综合征者; ⑥ 患有不宜参与本临床试验的其他重大疾病者; ⑦ 依从性差, 中途退出者。其中 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者 100 例 (A 组), 单纯 NAFLD 患者 100 例 (B 组), 单纯 2 型糖尿病患者 100 例 (C 组), 并选取同期来该院检查的 100 例健康人作为对照组。各组受试者在年龄、性别、BMI、腰围、腰臀比以及舒张压等一般资料差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 各组受试者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data for each group of subjects

Groups	n	Age(years)	Male/Female	BMI(kg/m ²)	Waistline(cm)	Waist-hip ratio	Diastolic pressure(mmHg)
Group A	100	56.38 $\pm$ 2.58	46/54	22.39 $\pm$ 2.15	89.35 $\pm$ 6.21	0.96 $\pm$ 0.04	79.32 $\pm$ 2.69
Group B	100	57.12 $\pm$ 2.36	48/52	22.43 $\pm$ 2.10	89.25 $\pm$ 6.23	0.91 $\pm$ 0.06	79.82 $\pm$ 2.71
Group C	100	56.68 $\pm$ 2.62	51/49	22.57 $\pm$ 2.06	89.42 $\pm$ 6.19	0.86 $\pm$ 0.08	81.25 $\pm$ 2.62
Control group	100	56.92 $\pm$ 2.57	47/53	22.46 $\pm$ 2.19	88.96 $\pm$ 6.25	0.87 $\pm$ 0.07	80.64 $\pm$ 2.59
χ^2/F	-	0.095	1.725	3.126	0.354	0.865	4.218
P	-	0.962	0.163	0.217	0.682	0.136	0.184

1.2 方法

① 血清 chemerin 及炎症因子水平测定: 患者入院后次日清晨空腹抽取 10 mL 的静脉血, 取 4 mL, 在 4℃, 离心半径为 10 cm、转速 3600 r/min 条件下, 离心 15 min, 取上清, -80℃ 储存备用。另取 4 mL 全血用于其他生化指标测定。用酶联免疫吸附 (ELISA) 法对血清中 chemerin、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平进行测定, 所用试剂盒购自北京爱迪博生物科技有限公司。② 糖化血红蛋白水平测定: 采用高效液相色谱法对糖化血红蛋白水平进行检测。③ 肝功能: 采用 AU5800 系列全自动生化分析系统对血清谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、天

冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平进行测定。④ 氧化应激反应指标测定: 其中丙二醛 (MDA) 通过硫代巴比妥法 (丙二醛测定试剂盒) 测定, 超氧化物歧化酶 (SOD) 采用黄嘌呤氧化酶法 (超氧化物歧化酶试剂盒) 检测, 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH) 采用比色法检测。⑤ 胰岛素水平测定: 全自动化学发光免疫分析仪 (型号: BMbio 400Plus, 厂家: 江苏拜明生物技术有限公司) 结合配套的胰岛素测定试剂盒, 采用化学发光免疫夹心法检测血清胰岛素水平。⑥ HOMA-IR^[14]: $HOMA-IR = \text{空腹血糖水平} \times \text{空腹胰岛素水平} / 22.5$, 采用稳态模型进行评估, 试剂盒购自长春迪瑞医疗科技股份有限公司, 根据己糖激酶法对其空腹血糖含量进

行测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 进行统计学分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,单因素方差分析多组间的比较,两组间比较实施 t 检验,计数资料采用[例(%)]表示,行卡方检验,采用 Pearson 法对血清 chemerin 水平与各项指标间的相关性进行分析, $P < 0.05$ 则差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者肝功能以及血清 chemerin 水平变化

按照 A 组、B 组、C 组以及对照组的顺序,患者的血清 chemerin、ALT 及 AST 水平均逐渐降低,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组患者肝功能以及血清 chemerin 水平变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of liver function and serum chemerin levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	chemerin(ng/ml)	ALT(U/L)	AST(U/L)
Group A	100	242.32± 34.56 ^{#@*}	65.32± 12.69 ^{#@*}	78.92± 13.51 ^{#@*}
Group B	100	172.65± 32.61 ^{#@}	45.61± 13.51 ^{#@}	52.64± 12.08 ^{#@}
Group C	100	132.62± 28.63 [#]	34.97± 11.24 [#]	33.62± 10.58 [#]
Control group	100	96.52± 25.38	28.74± 6.87	26.33± 9.25
F		9.572	8.269	10.584
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, [#] $P < 0.05$; Compared with group C, [@] $P < 0.05$; Compared with group B, ^{*} $P < 0.05$.

2.2 各组患者血清应激反应指标变化

按照 A 组、B 组、C 组以及对照组的顺序,患者血清 MDA

水平逐渐降低,而血清 SOD 以及 GSH 水平逐渐升高,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组患者血清应激反应指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes of serum stress response indicators in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MDA(nmol/L)	SOD(U/L)	GSH(mg/mL)
Group A	100	64.25± 12.59 ^{#@*}	17.62± 3.15 ^{#@*}	35.66± 4.29 ^{#@*}
Group B	100	52.38± 7.65 ^{#@}	25.36± 4.31 ^{#@}	58.61± 5.37 ^{#@}
Group C	100	38.36± 6.53 [#]	32.52± 4.96 [#]	66.82± 5.98 [#]
Control group	100	12.15± 1.21	39.62± 6.36	78.65± 6.64
F		6.753	5.268	16.842
P		0.002	0.018	<0.001

Note: Compared with the control group, [#] $P < 0.05$; Compared with group C, [@] $P < 0.05$; Compared with group B, ^{*} $P < 0.05$.

2.3 各组患者炎症因子水平变化

按照 A 组、B 组、C 组以及对照组的顺序,患者血清 TNF- α 、

CRP 水平逐渐降低,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),

见表 4。

表 4 各组患者炎症因子水平变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Changes of inflammatory factors in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TNF- α (pg/mL)	CRP(mg/L)
Group A	100	47.89± 615 ^{#@*}	3.45± 0.39 ^{#@*}
Group B	100	41.03± 0.19 ^{#@}	2.51± 0.35 ^{#@}
Group C	100	35.19± 0.15 [#]	1.62± 0.28 [#]
Control group		31.31± 0.12	1.25± 0.26
F		15.326	20.569
P		0.000	0.000

Note: Compared with the control group, [#] $P < 0.05$; Compared with group C, [@] $P < 0.05$; Compared with group B, ^{*} $P < 0.05$.

2.4 各组患者空腹血糖、胰岛素水平及 HOMA-IR 变化

按照 A 组、B 组、C 组以及对照组的顺序,患者的空腹血

糖、胰岛素以及 HOMA-IR 水平逐渐降低,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 各组患者空腹血糖、胰岛素水平及 HOMA-IR 变化($\bar{x} \pm s$)Table 5 Changes of fasting blood glucose, insulin level and HOMA-IR in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Fasting blood glucose (mmol/L)	Insulin level(mU/L)	HOMA-IR
Group A	100	9.62± 2.21 ^{#@*}	11.26± 1.85 ^{#@*}	4.85± 1.39 ^{#@*}
Group B	100	9.45± 2.12 ^{#@}	10.58± 2.01 ^{#@}	4.56± 1.32 ^{#@}
Group C		8.36± 1.84 [#]	8.84± 1.53 [#]	3.56± 1.25 [#]
Control group	100	5.16± 0.69	7.62± 1.46	1.82± 0.56
F		4.256	26.217	3.261
P		0.026	0.000	0.033

Note: Compared with the control group, [#] $P < 0.05$; Compared with group C, [@] $P < 0.05$; Compared with group B, ^{*} $P < 0.05$.

表 6 血清 chemerin 水平与各项指标的相关性分析

Table 6 Analysis of correlation between serum chemerin level and various indicators

Indexes	r	P
ALT	0.781	0.005
AST	0.537	0.014
MDA	3.575	0.000
SOD	-0.543	0.000
GSH	-0.368	0.000
CRP	0.741	0.000
TNF- α	0.684	0.015
Fasting blood glucose	0.654	0.035
Insulin level	0.537	0.014
HOMA-IR	0.374	0.023

2.5 血清 chemerin 水平与各项指标的相关性分析

经 Pearson 相关性分析, 血清 chemerin 水平与血清 ALT、AST、MDA、CRP、TNF- α 、空腹血糖、胰岛素水平及 HOMA-IR 水平呈现正相关, 与 SOD、GSH 水平呈现负相关($P < 0.05$)。

3 讨论

NAFLD 与肥胖、炎症、胰岛素抵抗、2 型糖尿病等代谢紊乱疾病的特征相似, 因此被认为是肝脏代谢综合征, 其短期内可发展为肝硬化、纤维化以及癌变等不可逆的肝损害, 严重影响患者的生活质量和预期寿命^[15-17]。NAFLD 患者胰岛素抵抗的特点是全身、肝脏和脂肪组织胰岛素敏感性降低, 肝脏一旦产生胰岛素抵抗, 就会过度分泌葡萄糖, 刺激胰岛素分泌, 导致轻度高血糖和高胰岛素血症^[18-20]。美国肝脏病学会于 2002 年开展的 NAFLD 专题研讨会中指出, NAFLD 是患者代谢综合征在肝脏中的重要临床表现, 其高危因素为糖尿病和肥胖, 而胰岛素抵抗是连接 NAFLD 与糖尿病以及肥胖之间关系的关键^[21]。近年, NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的发病率逐渐升高, 脂肪肝的发生与胰岛素抵抗也有着一定的关系, 在胰岛素抵抗的作用下, 2 型糖尿病患者会发生糖代谢紊乱, 进而提高脂肪运动, 增加血液中游离脂肪酸的含量, 另外高胰岛素血症也会对脂肪酸的合成产生一定的促进作用, 最终致使肝脏蓄积大量

的脂肪酸, 肝脏负荷过大, 造成 NAFLD 的发生^[22-24]。另外, NAFLD 除可直接导致一系列肝脏代谢性疾病外, 还参与 2 型糖尿病、慢性肾疾病以及心血管疾病的发病, 这些疾病具有全身性慢性炎症、血脂异常及胰岛素抵抗等病理生理学过程^[25]。

chemerin 分布广泛, 在人类和小鼠的肝脏中高表达, 它是一种新型脂肪细胞因子, 最初被认为是作用于浆细胞样树突状细胞和自然杀伤细胞的趋化因子, 主要由脂肪组织和肝脏合成, 以无活性的 chemerin 前体蛋白的形式存在, 在细胞内经水解切除 N 端 20 个氨基酸的多肽段后, 以无活性的前体形式进入体循环。在炎症反应、凝集反应及纤维蛋白溶解反应中, 前体 chemerin 经血清蛋白酶切割 C 端片段后形成具有活性的 chemerin^[26]。有研究表明, chemerin 有促进脂肪细胞胰岛素信号转导途径, 调节脂肪分化、降解等生物学效应, 血液中 chemerin 水平与胰岛素抵抗以及肥胖有关, 与糖尿病、肥胖等疾病的发生发展密切相关^[27]。NAFLD 和 2 型糖尿病均属于代谢综合征的重要组成部分, 在发病机制方面具有一定的相似性, 均有脂肪因子、胰岛素抵抗以及慢性炎症的参与。本研究结果表明, 血清 chemerin 水平与 TNF- α 、CRP 因子呈正相关, 可能是由于非典型的 chemerin 受体与 chemerin 结合并将其呈递给 chemerin 的功能性受体(CMKLR1), 促进其与肝脏免疫细胞的结合, 从而调控机体炎症反应。chemerin 与其特异性受体结合, 并激活普弗细胞(KC)中的巨噬细胞, 释放 NO、H₂O₂ 等炎性介质, 使淋巴细胞等炎性细胞聚集于肝脏, 诱导甚至加剧炎症的发生发展^[28]。TNF- α 可介导肝脏损伤, 而 KC 产生的 TNF- α 可介导肝脏纤维化, 从而促进 NAFLD 的发展过程。另外, 最近一些研究表明, 改变锻炼和生活方式可以显著降低循环的 chemerin 水平, 其降低程度与肥胖及 2 型糖尿病患者中胰岛素抵抗的降低程度有关^[29]。本研究中血清 chemerin 水平与 MDA 水平呈正相关, 而与 SOD 以及 GSH 水平呈负相关, 可能是由于糖尿病引起的脂肪细胞因子代谢紊乱以及氧化损伤在肝脏脂肪代谢过程关系密切, 以 ROS 损伤作为启动因子, 从而引起下游的 chemerin 升高以及脂代谢紊乱, 最终通过对炎症因子释放以及巨噬细胞募集, 损伤肝脏细胞, 引起脂肪代谢发生变化^[30]。

综上所述, 血清 chemerin 水平可通过对胰岛素抵抗、应激反应以及炎症反应等机制进行调节, 参与 NAFLD 合并 2 型糖尿病的发生以及发展, 并具有较好的相关性, 可为 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的临床治疗提供新的突破点。

参考文献(References)

- [1] Saadati S, Sadeghi A, Mansour A, et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 133
- [2] Lee Y, Hu S, Park YK, et al. Health Benefits of Carotenoids: A Role of Carotenoids in the Prevention of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. Prev Nutr Food Sci, 2019, 24(2): 103-113
- [3] Roy S, Majumder A. A Retrospective Study to Examine the Correlation of Bioelectrical Impedance Analysis with Shear-wave Elastography in Indian Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes on Background Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy[J]. Cureus, 2019, 11(5): e4674
- [4] 汪运生,戴武.非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病关系的研究进展[J].安徽医学, 2019, 40(3): 339-342
- [5] 张芃子,葛智娟,王洪东,等.超重和肥胖患者血清泌乳素水平与非酒精性脂肪性肝病的关系[J].中华糖尿病杂志, 2018, 10(3): 186-192
- [6] Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions[J]. Diabetologia, 2016, 59(6): 1112-1120
- [7] 刘薇,原晶,苏志燕,等.不同体重指数的社区男性2型糖尿病患者骨代谢与胰岛素抵抗的相关性研究[J].临床内科杂志, 2018, 35(3): 173-176
- [8] 郭郁郁,隋春华,罗清琼,等.非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者血糖动态波动水平及其对预后的影响[J].临床和实验医学杂志, 2019, 18(11): 1173-1175
- [9] 宋娜,刘晓燕,刘畅,等.非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者血浆促甲状腺激素水平变化及其临床意义[J].实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 65-68
- [10] 王俊俊,陆伦根,蔡晓波.脂肪因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J].国际消化病杂志, 2019, 39(3): 149-152, 215
- [11] Kajor M, Kukla M, Waluga M, et al. Hepatic chemerin mRNA in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Pol J Pathol, 2017, 68(2): 117-127
- [12] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- [13] 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(3): 163-166
- [14] 李霞.2型糖尿病患者血清高分子量脂联素水平与胰岛素抵抗、C反应蛋白的相关性[J].中国现代药物应用, 2016, 10(12): 31-32
- [15] Gautam A, Agrawal PK, Doneria J, et al. Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(8): 62-66
- [16] Sinton MC, Hay DC, Drake AJ. Metabolic control of gene transcription in non-alcoholic fatty liver disease: the role of the epigenome[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 104
- [17] Theodotou M, Fokianos K, Moniatis D, et al. Effect of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 559-565
- [18] Barata L, Feitosa MF, Bielak LF, et al. Insulin Resistance Exacerbates Genetic Predisposition to Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals Without Diabetes[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(7): 894-907
- [19] Su X, Xu J, Zheng C. The relationship between non-alcoholic fatty liver and skeletal muscle mass to visceral fat area ratio in women with type 2 diabetes[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 76
- [20] Buzzetti E, Tsochatzis EA. Letter: use of collagen proportionate area to quantify liver fibrosis and predict clinical outcomes non-alcoholic fatty liver disease-authors' reply[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(3): 339
- [21] Hazim A, Purnamasari D, Kalista KF, et al. The influence of insulin resistance in the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease among first degree relatives of type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1431-1435
- [22] 王丹.艾塞那肽联合二甲双胍治疗对2型糖尿病合并NAFLD患者胰岛素抵抗、肝功能及炎症反应的效应[J].海南医学院学报, 2017, 23(18): 2495-2498
- [23] Maeda T, Miki S, Morihara N, et al. Aged garlic extract ameliorates fatty liver and insulin resistance and improves the gut microbiota profile in a mouse model of insulin resistance[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 857-866
- [24] Karoli R, Fatima J, Singh PS, et al. Association of Genetic Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance-Are we Different?[J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(3): 34-38
- [25] Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Effects of statins and antidiabetic drugs[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(3): 521-522
- [26] Hamza RT, Elkabbany ZA, Shedid AM, et al. Serum Chemerin in Obese Children and Adolescents Before and After L-Carnitine Therapy: Relation to Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Other Features of Metabolic Syndrome[J]. Arch Med Res, 2016, 47(7): 541-549
- [27] Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2018, 33(1): 33-43
- [28] 闫丽丽,吕骥,贾红玉.非酒精性脂肪性肝病患者血清 chemerin、Vaspin、TXNIP 水平研究及其相关性分析[J].贵州医药, 2019, 43(3): 364-366
- [29] 杨思谋,李少雄,王岳,等.血浆脂肪细胞因子 Chemerin 及炎症因子 TNF- α 与儿童非酒精性脂肪性肝病的相关性[J].肝脏, 2018, 23(6): 535-537
- [30] 林小晶,王晓慧.炎症因子 chemerin 在肥胖及其相关疾病中的作用及运动对 chemerin 调控的研究进展[J].生理科学进展, 2017, 48(5): 383-387