

度拉糖肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病 患者肝脂肪及纤维化的影响

邹琳 马俊花 陈霞 李映璇 陆建灿 周星璐 孙菲[▲]

上海市浦东新区公利医院内分泌科,上海 200135

[摘要] 目的 探讨度拉糖肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 对患者肝脂肪及纤维化的影响。方法 选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月在上海市浦东新区公利医院内分泌科治疗的 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 85 例为研究对象。观察患者使用度拉糖肽前后体重指数 (BMI)、颈围、腰围、臀围;内脏脂肪含量 (VFV)、皮下脂肪含量 (SFV);血糖指标[空腹血糖 (FBG)、空腹 C 肽 (C-P)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})];肝功能指标[谷丙转氨酶 (GPT)、谷草转氨酶 (GOT)、 γ -谷氨酰转氨酶 (γ -GGT)、碱性磷酸酶 (ALP)、白蛋白 (ALB)];血脂指标[胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、游离脂肪酸 (FFA)];肝脂肪变性指数 (HSI)、脂肪肝指数 (FLI)]及天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数 (APRI) 评分、肝纤维化评分 (NFS) 的变化。结果 治疗后, BMI、腰围、臀围低于用药前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, FBG、HbA_{1c} 低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗前后 CP 和 FINS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, FFA 低于治疗前, HDL-C 高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前后 TG、TC、LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, GPT、GOT 低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前后 γ -GGT、ALP、ALB、GOT/GPT 比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, VFV、PC 和 SFV 低于治疗前, 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 肝脂肪中 FLI 指数、HSI 指数、APRI 评分、NFS 评分低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前后 FIB-4 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 度拉糖肽可以改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的糖脂代谢及肝脂肪及纤维化程度。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;度拉糖肽;肝纤维化;代谢指标

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2024)01(c)-0098-05

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.03.20

Effect of Durotide on liver fat and fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease

ZOU Lin MA Junhua CHEN Xia LI Yingxuan LU Jiancan ZHOU Xinglu SUN Fei[▲]

Department of Endocrinology, Gongli Hospital of Shanghai Pudong New Area, Shanghai 200135, China

[Abstract] Objective To investigate the effects of Dulotide on liver fat and fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 85 patients with type 2 diabetes combined with NAFLD who were treated in the Department of Endocrinology, Gongli Hospital Pudong New Area, Shanghai from July 2021 to July 2022 were selected as the study objects. The body mass index (BMI), neck circumference, waist circumference and hip circumference of the patients were observed after one year of use of Dulotide. Visceral fat content (VFV), subcutaneous fat content (SFV); blood glucose index (fasting blood glucose [FBG], fasting C-peptide [C-P], fasting insulin [FINS], glycated hemoglobin [HbA_{1c}]); liver function indicators (alanine aminotransferase [GPT], glutamic oxalic aminotransferase [GOT], γ -glutamyltransferase [γ -GGT], alkaline phosphatase [ALP] albumin [ALB]); changes of lipid indexes (cholesterol [TC], triglyceride [TG], high density lipoprotein cholesterol [HDL-C], low density lipoprotein cholesterol [LDL-C], free fatty acid [FFA], hepatic steatosis index [HSI], fatty liver index [FLI]), aspartateaminotransferase to platelet

[基金项目] 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划项目 (PWRq2020-30); 上海市卫生健康委员会科研课题 (202040315); 上海市浦东新区公利医院人才培养计划项目 (GLRq2018-02)。

[▲]通讯作者

ratio index (APRI) score, and NAFLD fibrosis score (NFS) were observed before and after use of Dulotide. **Results** The BMI, waist circumference, and hip circumference after treatment were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, FBG

and HbA_{1c} were lower than before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), while CP and FINS were not statistically significant compared with before treatment ($P > 0.05$). After treatment, FFA was lower than before treatment, HDL-C was higher than before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in TG, TC and LDL-C before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, GPT and GOT were lower than before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in the ratios of γ -GGT, ALKP, ALB and GOT/GPT before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, VFV, PC, and SFV were lower than before treatment, and the differences were highly statistically significant ($P < 0.001$). After treatment, the FLI index, HSI index, APRI score, and NFS score of liver fat were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in FIB-4 before and after treatment ($P > 0.05$).

Conclusion Dulaglutide can improve the metabolic status, liver fat, and liver fibrosis in T2DM with NAFLD patients.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; Dulaglutide; Liver fibrosis; Metabolic parameters

随着生活方式的改变,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率逐年上升,据最新数据统计,全球患病率高达 25%,而我国 NAFLD 患病率高达 32.9%^[1]。NAFLD 是一类疾病谱,包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL),非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和由 NASH 进展到肝硬化及肝癌,其中 NAFLD 中约 1/2 的患者为 NASH,近 1/4 的 NASH 可在 10~15 年发展为肝硬化,1/6 的患者将进展为肝细胞癌。NASH 的患病人数也在逐年增加,并导致肝硬化、终末期肝病、肝移植及肝癌的患病人数增加,它也被认为是一类与代谢密切相关的慢性肝病,是 2 型糖尿病、心血管疾病、慢性肾病等独立危险因素^[2-3]。相关研究表明,糖尿病可以加快 NAFLD 的发病病程,一项 meta 分析表明糖尿病至少增加 2 倍以上的肝硬化及肝脏相关的死亡风险^[4]。因此识别和治疗 NAFLD 合并糖尿病患者尤其是处于 NAFLD 进展期的患者迫在眉睫。

但目前尚无美国食品药品监督管理局获批的药物用于治疗 NASH 或肝纤维化。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂为较新的一类降糖药物,研究提示 GLP-1 受体激动剂类药物可能对 NAFLD 治疗有效,度拉糖肽为 GLP-1 受体激动剂的周制剂,与人内源性 GLP-1 90%同源,不容易过敏^[5]。本研究观察 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者使用度拉糖肽治疗后,患者糖脂代谢指标及肝脂肪、肝纤维化的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月就诊于上海市浦东新区公利医院的 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者共 85 例为研究对象。其中男 49 例,女 36 例,平均年龄为 (57.84 ± 11.22) 岁,9 例体重指数(body mass index, BMI) $< 24 \text{ kg/m}^2$, 35 例 BMI 为 $24 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 41 例

BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$, 平均病程为 (6.21 ± 2.17) 年。纳入标准:年龄 18~79 岁, BMI $19 \sim 40 \text{ kg/m}^2$, 同时符合 2018 年中华医学会《非酒精性脂肪性肝病防治指南》^[6] 及 2021 年美国糖尿病协会糖尿病医学诊疗标准^[7]; 患者签署知情同意书。排除标准:病毒性、酒精性、免疫性、药物性、遗传代谢性等肝炎、肝硬化; 严重心肝肾不全, 恶性肿瘤; 内分泌腺疾病; 孕产妇; 精神病; 糖尿病急性并发症; 1 型糖尿病及特殊类型糖尿病; 有胰腺炎病史或甲状腺细胞肿瘤。本研究通过上海市浦东新区公利医院伦理委员会审批 (GLYY1s2021-008)。

1.2 治疗方法

入选的患者在生活方式干预的基础上加用度拉糖肽 1.5 mg, 1 次/周, 皮下注射, 连续使用 1 年后 (Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG, 生产批号: D498843)。生活方式干预同治疗前, 仍按照指南要求制订患者的饮食及运动计划, 并要求患者严格执行, 定期与患者联系, 了解其治疗依从性。

1.3 观察指标

所有患者在治疗前后分别记录基本项目 (年龄、性别、身高、体重、颈围、腰围、臀围); 并采集 5~10 ml 的空腹肘静脉血。①使用生化分析仪 (雅培 C16000) 检测谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、GOT/GPT、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltransferase, γ -GGT) 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白 (albumin, ALB); 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA); 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹 C 肽 (fasting C-peptide, C-P)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}); 尿酸

(uric acid,UA)。②使用全自动血液细胞分析仪(罗氏)检测超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP);血小板计数(platelet count,PC)。③使用内脏脂肪检测仪(欧姆龙 HDS-2000)检测治疗前后内脏脂肪测定(visceral fat volume,VFV)及皮下脂肪测定(subcutaneous fat volume,SFV)。④计算稳态模型胰岛素抵抗指数(insulin resistance index,HOMA-IR)指数。其中 BMI= 体重 / 身高²,HOMA-IR 指数 =FBG×FIN/22.5。⑤肝脂肪变性指数(hepatic steatosis index,HSI): $HSI=8\times(ALT/AST \text{ 比值})+BMI$ (如果女性+2;如果糖尿病+2)($HSI<30$ 时,可排除 NAFLD, $HSI>36$ 时,可判定为 NAFLD);⑥脂肪肝指数(fatty liver index,FLI): $FLI=e^{0.953\times\log_e^{TG}+0.139\times BMI+0.718\times\log_e^{GGT}+0.053\times WC-15.745}/(1+e^{0.953\times\log_e^{TG}+0.139\times BMI+0.718\times\log_e^{GGT}+0.053\times WC-15.745})\times 100$ ($FLI<30$ 排除脂肪肝,灵敏度为 87.0%; $FLI\geq 60$ 判定肝脂肪变性,特异度为 86.0%)。⑦天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数(aspartate transaminase to platelet ratio index,APRI)评分: $APRI=[AST(U/L)/AST(ULN)\times 100]/PLT(\times 10^9/L)$ (>1 肝

硬化; >0.7 进展期肝纤维化);⑧肝纤维化评分(NAFLD fibrosis score,NFS): $NFS=-1.675+0.037\times \text{年龄}+0.094\times BMI+1.13\times \text{是否糖耐量受损或糖尿病(是 1,否为 0)}+0.99\times AST/ALT \text{ 比值}-0.013\times \text{血小板}(\times 10^9/L)-0.66\times \text{白蛋白}(g/dl)$ (<-1.45 排除晚期纤维化; >0.675 诊断晚期纤维化);FIB-4 评分: $FIB-4=\text{年龄}(\text{岁})\times AST(U/L)/PLT(\times 10^9/L)\times ALT(U/L)-1/2$ (<1.45 排除进展期肝纤维化, >3.25 进展期肝纤维化)^[8]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后一般资料比较

治疗后 BMI、腰围、臀围低于用药前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 患者治疗前后一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

时间	例数	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	颈围(cm)	腰围(cm)	臀围(cm)
治疗前	85	79.01 ± 13.69	28.34 ± 3.97	40.39 ± 3.79	100.39 ± 11.45	100.67 ± 7.50
治疗后	85	76.46 ± 10.82	27.80 ± 3.97	39.93 ± 3.65	98.65 ± 10.48	99.18 ± 7.45
<i>t</i> 值		1.382	1.854	1.962	3.326	3.370
<i>P</i> 值		0.088	0.029	0.054	0.001	0.001

注 BMI:体重指数。

2.2 患者治疗前后血糖相关指标比较

治疗后,FBG、HbA_{1c} 低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后,CP 和 FINS 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 患者治疗前后血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	FBG (mmol/L)	C-P (ng/ml)	FINS (μIU/ml)	HbA _{1c} (%)	HOMA-IR 指数
治疗前	8.82 ± 3.62	2.74 ± 0.90	15.17 ± 1.49	9.36 ± 2.20	5.63 ± 1.27
治疗后	7.40 ± 2.26	2.67 ± 0.67	15.28 ± 1.37	7.90 ± 1.70	3.43 ± 0.55
<i>t</i> 值	7.112	0.717	0.373	12.753	6.241
<i>P</i> 值	0.002	0.433	0.742	0.009	0.005

注 FBG:空腹血糖;C-P:空腹 C 肽;FINS:空腹胰岛素;HbA_{1c}:糖化血红蛋白;HOMA-IR 指数:稳态模型胰岛素抵抗指数。

2.3 患者治疗前后血脂相关指标比较

治疗后,FFA 低于治疗前,HDL-C 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,TG、TC、LDL-C 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 患者治疗前后血脂相关指标比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

时间	TG	TC	HDL-C	LDL-C	FFA
治疗前	2.61 ± 0.90	4.61 ± 1.51	0.95 ± 0.47	2.73 ± 0.80	0.64 ± 0.15
治疗后	2.49 ± 0.67	4.46 ± 1.37	1.08 ± 0.43	2.57 ± 0.66	0.50 ± 0.14
<i>t</i> 值	1.093	0.531	4.103	0.912	2.973
<i>P</i> 值	0.146	0.627	<0.001	0.382	0.003

注 TG:甘油三酯;TC:胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;FFA:游离脂肪酸。

2.4 患者治疗前后肝脏相关指标变化

治疗后,GPT、GOT 低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,γ-GGT、ALP、ALB、GOT/GPT 比值与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 患者治疗前后内脏脂肪含量及皮下脂肪含量比较

治疗后,PC、VFV 和 SFV 低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.6 患者治疗后肝脂肪、肝纤维化相关模型比较

治疗后,肝脂肪中 FLI、HSI、APRI 评分、NFS 评分低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,FIB-4 与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 4 患者治疗前后肝脏相关指标变化($\bar{x}\pm s$)

时间	GPT(U/L)	GOT(U/L)	γ -GGT(U/L)	ALKP(U/L)	ALB(g/L)	GOT/GPT 比值
治疗前	42.66 $\pm$ 7.35	29.17 $\pm$ 3.15	46.77 $\pm$ 8.30	62.98 $\pm$ 21.09	41.30 $\pm$ 5.34	0.87 $\pm$ 0.03
治疗后	25.94 $\pm$ 6.62	23.57 $\pm$ 1.98	39.96 $\pm$ 3.99	57.48 $\pm$ 19.39	42.30 $\pm$ 5.80	0.53 $\pm$ 0.06
t 值	5.455	6.541	0.716	1.763	0.915	1.958
P 值	0.016	<0.001	0.378	0.212	0.464	0.068

注 GPT:谷丙转氨酶;GOT:谷草转氨酶; γ -GGT: γ -谷氨酰转氨酶;ALKP:碱性磷酸酶;ALB:白蛋白。

表 5 患者治疗前后内脏脂肪含量及皮下脂肪含量比较($\bar{x}\pm s$)

时间	PC($\times 10^9/L$)	VFV(cm^2)	SFV(cm^2)
治疗前	224.92 $\pm$ 62.27	107.73 $\pm$ 4.65	236.33 $\pm$ 75.45
治疗后	231.37 $\pm$ 65.71	95.87 $\pm$ 39.54	224.29 $\pm$ 72.46
t 值	2.097	4.793	4.572
P 值	0.037	<0.001	<0.001

注 PC:血小板计数;VFV:内脏脂肪含量;SFV:皮下脂肪含量。

3 讨论

NAFLD 是肝脏的代谢综合征,当疾病进展到 NASH 时,则进展为肝硬化、肝癌的风险明显升高,

NAFL 时期已有炎症反应,尤其是进展期肝纤维化可以预测肝脏的结局,一项 meta 分析表明 4 期肝纤维化患者发生肝癌的风险更高^[9]。但肝纤维和 NASH 目前仍是 NAFLD 的治疗难点,研究表明 2 型糖尿病人群中 47.3%~63.7% 合并有 NAFLD,两者之间有相似的发病机制,如 PNPLA3 和 TM6SF2 基因变异不仅存在于进展型肝纤维化或 NASH,还存在于糖尿病患者^[10-11];同时,两者均有胰岛素抵抗、脂质代谢异常、炎症反应等病理变化,并且两者导致死亡的主要因素

表 6 患者治疗后肝脂肪、肝纤维化相关模型比较[M(P₂₅,P₇₅)]

时间	例数	FLI	HSI	APRI	FIB-4	NFS
治疗前	85	36.07(25.07,47.12)	42.19(38.41,46.75)	0.29(0.16,0.30)	1.41(1.14,1.57)	0.03(-0.96,1.77)
治疗后	85	34.56(24.93,42.17)	40.37(36.79,43.60)	0.20(0.12,0.24)	1.14(0.97,1.22)	0.00(-1.01,1.51)
Z 值		2.339	3.720	3.324	1.526	0.425
P 值		0.020	<0.001	<0.001	0.102	0.033

注 FLI:脂肪肝指数;HSI:肝脂肪变性指数;APRI 评分:天冬氨酸转氨酶和血小板比率;FIB-4:基于 4 因子的纤维化指数;NFS:肝纤维化评分。

均是心血管疾病及脑卒中,这也为糖尿病药物同时用于改善 NAFLD 提供理论依据,对于 NAFLD 的管理不仅包含疾病本身,应更多考虑代谢合并症的管理^[3,12]。诊断 NAFLD 严重程度的金标准为肝穿刺,但由于其有创性,大部分患者不能接受,目前已有多种无创检测手段,包括肝酶指标、CK18 及各种评分模型,肝脏弹性超声、磁共振质子密度脂肪含量测定、肝脏磁共振弹力成像等影像手段^[13],本研究通过各种评分模型来判断患者治疗后糖脂代谢、肝脏病变的改善情况。目前针对 NAFLD 的治疗主要包括饮食、营养、运动指导及一些药物治疗如维生素 E、吡格列酮等,但由于药物的副作用,目前尚无确切的安全有效的药物,新的药物仍在研发中,如法尼脂激动剂、甲状腺激素受体、成纤维细胞生长因子 21 等^[14-16]。GLP-1 受体激动剂是目前较新的糖尿病药物,相关研究表明对心脑血管有保护作用,同时可用于肝功能异常的患者^[17]。它是一种肠促胰岛素,以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌,延迟胃排空及食物吸收,达到降低血糖、减重效果^[18-19]。研究表明它可以减少脂肪蓄积,还可以抑制炎症反应^[20]。研究表明利拉鲁肽持续注射或增加 GLP-1 浓度可以激活 AMP 依赖的蛋白激酶^[21]。而 AMPK 是胰岛素信号通路的重要酶并可以抑制胆固醇调节元件结合蛋白,减少碳水化合物反应元件结合蛋白刺激的肝脏从头脂肪生成^[22]。利拉鲁肽还可以激活肝细胞脂肪酸 β -

氧化中的过氧化物酶增殖物激活受体^[23]。也有研究表明利拉鲁肽可改善 GPT、GOT、 γ -GGT 等指标,对 NASH 有改善作用^[24]。本研究发现,度拉糖肽使用 1 年后,患者肝功能、血脂、血糖代谢明显改善,VFV 及 SFV 减少,肝脂肪变指数及纤维化指数均有改善,这表明 GLP-1 受体激动剂具有改善脂质在内脏中的异常沉积,减少炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 等的表达,减少氧化应激产物,达到抑制肝脏炎症反应作用的可能^[25]。

度拉糖肽对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者具有明显的降糖,减重,减轻内脏脂肪和皮下脂肪,改善血脂,肝功能,肝炎性指标、肝纤维化指标的作用,是 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的良好选择。本研究的不足之处在于未设立对照组,未能排除安慰剂效应,同时,在没有肝穿刺的条件下,可通过弹性超声,磁共振质子密度脂肪含量测定、肝脏磁共振弹力成像等影像学检查联合模型提高诊断,使研究证据更充分,后期会在今后的临床研究中进一步完善。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.

- [2] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, *et al.* Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6):2672-2682.
- [3] Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk [J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(5):15.
- [4] Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4):284-296.
- [5] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Metabolites*, 2021, 11(2):73.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 范建高, 等. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2):30-39.
- [7] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S15-S33.
- [8] Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH [J]. *Cells*, 2020, 9(4):1005.
- [9] Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, *et al.* Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):1611-1625.e12.
- [10] Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics [J]. *Metabolism*, 2019, 92:82-97.
- [11] Ádasdiá A, Gál V, Masszi T, *et al.* PNPLA3 rs738409 risk genotype decouples TyG index from HOMA2-IR and intrahepatic lipid content [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):64.
- [12] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, *et al.* The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:3920196.
- [13] Xiong S, Yin S, Deng W, *et al.* Impact of liver fibrosis score on the incidence of stroke: A cohort study [J]. *Liver Int*, 2022, 42(10):2175-2185.
- [14] Namisaki T, Kaji K, Shimozato N, *et al.* Effect of combined farnesoid X receptor agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker on ongoing hepatic fibrosis [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2022, 41(2):169-180.
- [15] Seifert J, Chen Y, Schöning W, *et al.* Hepatic Energy Metabolism under the Local Control of the Thyroid Hormone System [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4861.
- [16] Liu C, Schönke M, Spoorenberg B, *et al.* FGF21 protects against hepatic lipotoxicity and macrophage activation to attenuate fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Elife*, 2023, 12:e83075.
- [17] Branch KRH, Dagenais GR, Avezum A, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular and heart failure outcomes in patients with and without heart failure: a post-hoc analysis from the REWIND randomized trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10):1805-1812.
- [18] Hong JH, Kim DH, Lee MK. Glucolipotoxicity and GLP-1 secretion [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1):e001905.
- [19] Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1):29-38.
- [20] Khalifa O, H Mroue K, Mall R, *et al.* Investigation of the Effect of Exendin-4 on Oleic Acid-Induced Steatosis in HepG2 Cells Using Fourier Transform Infrared Spectroscopy [J]. *Biomedicines*, 2022;10(10):2652.
- [21] Liu J, Li X, Lu S, *et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) improved diabetic lung fibrosis *via* AMPK and microRNA-27a (miR-27a) [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(6):492.
- [22] Sakiyama H, Li L, Inoue M, *et al.* ChREBP deficiency prevents high sucrose diet-induced obesity through reducing sucrase expression [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2022, 71(3):221-228.
- [23] Quarta C, Stemmer K, Novikoff A, *et al.* GLP-1-mediated delivery of tesaglitazar improves obesity and glucose metabolism in male mice [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(8):1071-1083.
- [24] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10019):679-690.
- [25] Puddu A, Maggi D. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1R Activation in the Retina [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12428.

(收稿日期:2023-07-25)