

非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病的药物治疗的病例对照研究*

刘彦¹,朱韦²,郑丹³,冯盼盼²,王运兵^{2Δ},李泽民^{4▲}

(1. 四川省成都市第五人民医院消化内科 611130; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010; 3. 重庆医科大学附属儿童医院儿童保健科 400014; 4. 重庆市彭水县人民医院 409600)

[摘要] **目的** 探讨对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)合并 2 型糖尿病的患者预后影响因素及有治疗作用的药物,为临床治疗提供依据。**方法** 对 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 7 月 1 日在重庆医科大学附属第二医院内分泌科住院治疗的 NAFLD 合并 2 型糖尿病的 150 例患者的临床资料进行回顾性分析,从血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血压、清蛋白、低密度脂蛋白(LDL)等指标及患者不同时间段的两次超声结果确定脂肪肝严重程度的变化来比较降糖药、降脂药他汀类,降压药 ACEI、钙离子拮抗剂等对 NAFLD 治疗效果的差别。本组研究按照治疗后与治疗前脂肪肝严重程度比较分为两组:好转者为病例组,无好转者为对照组,共纳入 150 例患者,病例组 52 例,对照组 98 例,主要从降糖药胰岛素及胰岛素类似物、双胍类、格列酮类、格列奈类、磺脲类、葡萄糖苷酶抑制剂、DDP4、GLP-1,降压药 ACEI、ARB、B-受体阻滞剂、钙离子拮抗剂,降脂药他汀类、贝特类的使用情况来比较病例组和对照组的疗效情况。**结果** (1)病例组与对照组治疗前各指标比较:病例组 HbA1c、丙氨酸氨基转移酶(ALT)较低;治疗后比较:血糖较高,LDL 较低;(2)病例组治疗前后比较:治疗后 HbA1c、血糖升高;对照组治疗前后比较:治疗后 HbA1c 降低;(3)不同药物使用情况疗效比较:使用降压药物组患者的有效率(42.86%)较未使用组(24.24%)更高,降脂药物组患者的有效率(33.33%)较未使用组(37.5%)更低。降糖合并降压药与降糖合并降脂药治疗脂肪肝好转率比较($\chi^2=6.063, P=0.014$);降糖合并降脂药与降糖合并降脂降压药治疗脂肪肝好转率比较($\chi^2=7.391, P=0.007$);(4)具体药物疗效分析:他汀类、ACEI 类和钙拮抗剂对脂肪肝好转有疗效($P\leq 0.05$)。**结论** 降糖药的使用可能对 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者治疗无效,ACEI、钙离子拮抗剂及他汀类对 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者治疗有效。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;药物治疗;血管紧张素转换酶抑制药;钙通道阻滞药;他汀**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)35-4474-05

Case-control study on drug therapy for nonalcoholic fatty liver disease complicating type 2 diabetes mellitus*

LIU Yan¹, ZHU Wei², ZHENG Dan³, FENG Panpan², WANG Yunbing^{2Δ}, LI Zemin^{4▲}

(1. Department of Gastroenterology, Chengdu Municipal Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 3. Department of Child Health Care, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 4. Pengshui County People's Hospital, Chongqing 409600, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic factors and therapeutic drugs for the patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) complicating type 2 diabetes mellitus (T2DM) to provide the evidence for clinical treatment. **Methods** The clinical data of 150 patients with NAFLD complicating T2DM admitted to the endocrinology department of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 1, 2014 to July 1, 2016 were retrospectively analyzed. The differences in treating NAFLD were compared among hypoglycemic agents, lipid-lowering drugs statins, antihypertensive drugs ACEI and calcium antagonists from the indexes such as blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood lipids, blood pressure, albumin, LDL and the severity change of fatty liver determined by twice ultrasound results. This study was divided into the two groups according to the severity of fatty liver after treatment and before treatment; the patients with improvement as the case group and the patients without improvement as the control group. A total of 150 cases were included, 52 cases in the case group and 98 cases in the control group. The effects

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研面上项目(2016MSXM206);四川省医学会项目(S16007);四川省卫生和计划生育委员会重点项目(17ZD008)。 作者简介:刘彦(1982-),主治医师,博士,主要从事消化内科肝脏疾病的诊治。 Δ 通信作者,E-mail:1533532097@qq.com; ▲ 共同通信作者,E-mail:597798806@qq.com。

were compared between the case group and control group mainly from the use situation of hypoglycemic agents insulin and insulin analogues, biguanides, glitazones, glinides, sulfonylureas, glucosidase inhibitors, DDP4, GLP-1, antihypertensive drugs ACEI, ARB, β -receptor blockers, calcium antagonists, lipid-lowering drugs statins and fibrates. **Results** (1) The comparison of the indicators before treatment between the case group and the control group: HbA1c and ALT were lower in the case group; after treatment: higher blood glucose and lower LDL; (2) comparison before and after treatment in the case group: HbA1c and blood glucose after treatment were increased; comparison before and after treatment in the control group: HbA1c after treatment was decreased; (3) the comparison of use situation of different drugs: the effective rate in the using antihypertensive drugs group was 42.86%, which was higher than 24.24% in the non-use group; the effective rate in the lipid-lowering drugs group was 33.33%, which was lower than 37.5% in the non-use group. The comparison of improvement rate in treating fatty liver between hypoglycemic combined antihypertensive drugs and hypoglycemic combined with lipid-lowering drugs ($\chi^2=6.063, P=0.014$); the comparison of improvement rate in treating fatty liver between hypoglycemic combined with lipid-lowering drugs and hypoglycemic combined with lipid-lowering antihypertensive drugs ($\chi^2=7.391, P=0.007$); (4) the analysis of specific drug efficacy: statins, ACEIs and calcium antagonists were effective in improving fatty liver ($P<0.05$). **Conclusion** The use of hypoglycemic agents may be ineffective in the treatment of the patients with NAFLD complicating T2DM. ACEI, calcium antagonists and statins are effective in the treatment of the patients with NAFLD complicating T2DM.

[Key words] nonalcoholic fatty liver disease; drug therapy; angiotensin-converting enzyme inhibitors; calcium channel blockers; statin

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝脏损伤,其可发生肝脏纤维化从而导致肝硬化^[1]。目前,国内外均缺乏对 NAFLD 有特定疗效的药物,而且,不同的临床指南推荐的药物不同。因此,本文回顾性分析了重庆医科大学附属第二医院就诊的 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的临床资料,探讨降糖药、他汀类、ACEI、钙离子拮抗剂是否对 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者有协同治疗效果,旨在为 NAFLD 合并 2 型糖尿病人群选择合适的药物提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 7 月 1 日在重庆医科大学附属第二医院内分泌科住院就诊的 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者共 150 例,年龄 38~84 岁,男 44 例,女 106 例。由同一名超声科医师对同一患者不同时间段做的彩超结果进行对比分析,并且根据脂肪肝的严重程度分为轻、中、重度,由此判断脂肪肝的好转情况。分组情况及检测指标:(1)治疗后脂肪肝好转者为病例组,无好转者为对照组。分别比较病例组与对照组治疗前、治疗后及组内治疗前后各指标,包括:年龄、血糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、凝血酶原时间;(2)按照降糖药单用,降糖药与降压药联合,降糖药与降脂药联合,以及降糖药、降脂药与降压药联合分为 4 个组,统计评价不同药物组合使用情况的治疗效果;(3)按照患者使用药物进行分组。统计

分析各具体药物的疗效情况。

1.2 纳入标准、排除标准及诊断标准 纳入标准:2014 年 1 月 1 日至 2016 年 7 月 1 日入院,至少住院两次的患者,诊断中包含 NAFLD 合并 2 型糖尿病。住院期间均通过腹部彩超明确诊断为脂肪肝者。排除标准:(1)1 型糖尿病,自身免疫性疾病患者;(2)2 型糖尿病酮症或酮症酸中毒期间、急性感染、急性冠脉综合征和严重糖尿病并发症等患者;(3)病毒性肝炎,饮酒,药物,自身免疫性肝病等患者;(4)肝肾功能不全、各类肿瘤患者、哺乳期妇女、妊娠糖尿病和精神疾病患者;(5)住院期间仅行彩超或腹部 CT 或 MRI 检查 1 次,无法进行前后比较的患者。诊断标准:(1)2 型糖尿病诊断依据 2015 年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)临床指南:成人 2 型糖尿病的管理^[2];(2)NAFLD 的诊断依据 2016 NICE 指南:NAFLD 的评估和管理^[3]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据的统计分析。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组治疗前各指标的比较 治疗前病例组与对照组比较:两组的年龄、血糖、三酰甘油、总胆固醇、HDL、LDL、凝血酶原时间等差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 病例组与对照组治疗后各指标的比较 治疗后病例组和对照组相比,只有尿素和乳酸差异有统计学

意义($P < 0.05$),其他指标,如:血糖、三酰甘油、总胆固醇、HDL、LDL、凝血酶原时间等指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 病例组治疗前后的指标比较 治疗后病例组糖化血红蛋白(HbA1c)、血糖、三酰甘油等升高,总胆固醇、HDL、LDL 等降低,与治疗前比较的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 病例组与对照组治疗前各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 病例组 | 对照组 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|--------------|-------------|-------------|----------|----------|
| 年龄(岁) | 61.81±10.53 | 59.51±11.78 | -1.18 | 0.24 |
| 血糖(mmol/L) | 8.86±3.80 | 10.11±5.29 | -1.21 | 0.23 |
| 三酰甘油(mmol/L) | 4.05±4.65 | 3.14±2.37 | 1.14 | 0.26 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 5.32±2.06 | 5.23±1.17 | 0.29 | 0.77 |
| HDL(mmol/L) | 1.02±0.25 | 1.06±0.20 | -0.91 | 0.37 |
| LDL(mmol/L) | 2.56±0.89 | 2.82±0.82 | -1.58 | 0.12 |
| 凝血酶原时间(s) | 12.42±1.39 | 12.26±0.72 | 0.74 | 0.47 |

表 2 病例组治疗前后的指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|--------------|-----------|------------|----------|----------|
| HbA1c(%) | 7.86±1.43 | 8.83±1.65 | -4.80 | <0.01 |
| 血糖(mmol/L) | 8.86±3.80 | 10.92±4.04 | -2.14 | 0.04 |
| 三酰甘油(mmol/L) | 4.05±4.65 | 5.15±6.71 | -2.22 | 0.03 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 5.32±2.06 | 4.93±2.23 | 2.23 | 0.03 |
| HDL(mmol/L) | 1.02±0.25 | 0.90±0.27 | 3.44 | <0.01 |
| LDL(mmol/L) | 2.56±0.89 | 2.17±1.12 | 2.09 | 0.01 |

2.4 对照组治疗前后的指标比较 治疗后对照组 HbA1c、总胆固醇、HDL 降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。血糖、三酰甘油、LDL 等指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 对照组治疗前后的指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|--------------|------------|-----------|----------|----------|
| HbA1c(%) | 8.80±1.88 | 8.38±1.15 | 2.60 | 0.01 |
| 血糖(mmol/L) | 10.11±5.29 | 9.61±3.76 | 1.02 | 0.31 |
| 三酰甘油(mmol/L) | 3.14±2.37 | 2.93±2.24 | 0.71 | 0.48 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 5.23±1.17 | 4.91±1.15 | 2.01 | 0.04 |
| HDL(mmol/L) | 1.06±0.20 | 1.02±0.18 | 2.04 | 0.04 |
| LDL(mmol/L) | 2.82±0.82 | 2.67±0.87 | 1.51 | 0.13 |

2.5 不同药物使用后治疗疗效比较 本研究共纳入 150 例患者中,84 例使用了降压药物(36 例有效,48 例无效),66 例未使用(16 例有效,50 例无效)。使用标准化矫正后 χ^2 检验比较结果提示:使用降压药物组患者的脂肪肝好转率(42.86%)较未使用组(24.24%)更高,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.655, P = 0.017$)。102 例使用了降脂药物(34 例有效,68 例无

效),48 例未使用(18 例有效,30 例无效)。使用标准化矫正后 χ^2 检验比较结果提示:使用降脂药物组患者的脂肪肝好转率(33.33%)较未使用组(37.5%)更低,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.250, P = 0.617$)。

使用多个样本率的矫正后 χ^2 检验后发现,各种药物组合对应的治疗效果差异有统计学意义($\chi^2 = 10.519, P = 0.015$)。分析得出:A 与 B 好转率比较($\chi^2 = 1.015, P = 0.132$);A 与 C 好转率比较($\chi^2 = 0.012, P = 0.911$);A 与 D 好转率比较($\chi^2 = 0.231, P = 0.631$);B 与 C 好转率比较($\chi^2 = 6.063, P = 0.014$);B 与 D 好转率比较($\chi^2 = 0.730, P = 0.393$);C 与 D 好转率比较($\chi^2 = 7.391, P = 0.007$),见表 4。

表 4 不同药物使用情况的疗效比较(*n*)

| 治疗组合 | 疗效 | | 合计 |
|-------------|----|-----|-----|
| | 好转 | 无好转 | |
| A(降糖) | 2 | 6 | 8 |
| B(降糖+降压) | 6 | 4 | 10 |
| C(降糖+降脂) | 6 | 32 | 38 |
| D(降糖+降脂+降压) | 38 | 56 | 94 |
| 合计 | 52 | 98 | 150 |

2.6 各种具体药物的疗效分析 他汀类、ACEI 类和钙拮抗剂对脂肪肝好转有效($P < 0.05$),而其他药物则未见明显疗效。见表 5。

表 5 常见的具体药物的疗效比较(*n*)

| 药物种类 | 疗效 | | χ^2 | <i>P</i> |
|---------------|----|----|----------|----------|
| | 有效 | 无效 | | |
| 降脂 | | | | |
| 他汀类 | 28 | 42 | 4.463 | 0.035 |
| 贝特类 | 10 | 30 | 2.056 | 0.152 |
| 降压 | | | | |
| 钙拮抗剂 | 22 | 40 | 5.255 | 0.022 |
| ARB 类 | 16 | 24 | 0.255 | 0.614 |
| ACEI 类 | 16 | 6 | 10.859 | 0.001 |
| β 受体阻滞剂 | 8 | 16 | 1.244 | 0.265 |
| 降糖 | | | | |
| 胰岛素及其类似物 | 40 | 74 | 0.037 | 0.847 |
| 硫脲类 | 12 | 16 | 1.020 | 0.313 |
| 格列酮类 | 8 | 2 | 1.546 | 0.214 |
| 格列奈类 | 18 | 38 | 0.251 | 0.616 |
| 双胍类 | 22 | 52 | 1.572 | 0.210 |
| DDP4 | 4 | 4 | 0.308 | 0.903 |
| GLP-1 | 6 | 6 | 0.718 | 0.397 |

3 讨论

NAFLD 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所

致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征^[4]。国内外大量研究提示,脂肪肝与肥胖、糖耐量减低、糖尿病、血脂异常及胰岛素抵抗(IR)等因素密切相关^[5-6]。

对于 NAFLD 的药物治疗,不同的临床指南推荐的药物不同。2012 年版《美国肝病研究学会:非酒精性脂肪性肝病临床实践指南》中提到将吡格列酮可用于治疗活检确诊为 NASH 患者的脂肪性肝炎的治疗。他汀类药物可用于治疗 NAFLD 和 NASH 患者的血脂异常^[7]。2014 年版《WGO 全球指南:非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝炎》中指出 IR 靶向药物(二甲双胍),可用于 NASH 患者的治疗。但这些药物的治疗被认为是实验性治疗,二期临床试验的依据尚不充分^[8]。

根据兰德尔周期可知不饱和脂肪酸可干扰糖代谢,游离脂肪酸可抑制葡萄糖进入细胞内氧化,增加脂质过氧化反应^[9-10]。患者 HDL 降低使机体运输游离脂肪酸能力下降,可能导致血液中游离脂肪酸堆积,从而抑制血液中葡萄糖进入细胞氧化利用,使血糖水平升高。另外,已有明确研究表明游离脂肪酸增高可导致 IR,使糖尿病治疗控制效果不佳,也可使血糖和 HbA1c 水平升高。但兰德尔周期只能解释血脂和血糖关系,不能直接确定脂肪肝和血糖关系^[11-12]。本研究中,病例组患者血糖和 HbA1c 水平升高,可用以上理论解释。

本研究结果显示病例组患者脂肪肝好转,但血糖和 HbA1c 两个指标升高,对照组脂肪肝无好转,但血糖和 HbA1c 指标降低,这可能提示脂肪肝的好转与糖尿病的治疗情况不呈平行关系。说明 IR 对机体为不可逆损伤,脂肪肝好转不一定代表糖尿病治疗会明显好转。

研究比较中发现降压药对脂肪肝治疗有一定的疗效。降糖合并降压药治疗比降糖合并降脂药治疗更有效。而具体药物分析发现 ACEI、钙离子拮抗剂,他汀类对脂肪肝好转有效,这一结果可能对 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的临床用药提供一个参考。

高血压主要危险因素为肥胖、高血脂,而后两者为脂肪肝的危险因素。QIAN 等^[13]的研究指出 NAFLD 与患者的血压水平相关。ANENI 等^[14]的研究指出 IR 是 NAFLD 的主要危险因素,IR 对高血压有作用,而高血压对 NAFLD 的发展有作用,三者之间的关系密不可分^[15-16]。

IR 使脂肪组织中的 FFAs 增加,从而导致线粒体功能紊乱和脂毒性发展,最终导致肝脏脂肪沉积^[17-18]。通过降压药的治疗,患者 IR 减弱,脂肪沉积减少,有利于脂肪肝的好转。

肾素-血管紧张素系统(RAS)可导致 NAFLD 的

发展^[19]。CAO 等^[18]研究发现 ACE2 基因(血管紧张素转化酶 2)敲除(ACE2^{-/-})小鼠表现出糖耐量受损和第一阶段胰岛素分泌减少,而 RAS 轴各组分干预肝脏代谢和炎症进程。本研究发现 ACEI 类药物对 NAFLD 有治疗效果。

有研究发现钙离子与 IR 有关。细胞内适宜的钙离子浓度是胰岛素发挥正常生理功能的前提。当细胞内外钙离子浓度出现异常时,从而影响 cAMP 依赖性蛋白激酶起作用,导致 IR 的发生^[20]。虽然指南中并未提到钙离子拮抗剂对 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者有治疗效果,但有研究经统计分析发现钙离子确实对 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者有疗效。他汀类药物是中华医学会推荐治疗 NAFLD 的药物^[21]。文献[21-24]指出他汀类药物是 HMG-CoA 的抑制剂,通过抑制 VLDL 脱辅基蛋白 B,提高胰岛素的敏感性,改善患者总胆固醇、LDL 及三酰甘油的水平,防止 NAFLD 进展。

本文主要研究方向为验证适合我国 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的治疗方案。本研究选择 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者而不是单纯 NAFLD 患者为研究对象,是考虑到以下 3 个方面的原因:(1)单纯以 NAFLD 就诊的患者数量较少,为保证样本量,选择 NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者;(2) NAFLD 合并 2 型糖尿病的患者需要一个综合的管理,这利于从中选择所需的数据进行统计研究;(3)NAFLD 和 2 型糖尿病关系密切,两者相互作用。

本研究也有一些不足之处。首先,是单地区、单中心研究,只能反映本地区的情况,不同地区、国家的医保、社保水平不同,对药物选择也有差别,对研究结果可能有一定影响。其次,本研究的样本量不充足,可能是导致部分研究结果无统计学差异的原因。再次,本研究采取的是病例对照试验,相比于随机对照试验,受影响因素更多,对结果干扰更大,可能会导致本研究结果和设想有出入。

参考文献

- [1] GUESS N D, CAENGPRASATH N, DORNHORST A, et al. Adherence to NICE guidelines on diabetes prevention in the UK: Effect on patient knowledge and perceived risk. [J] Prim Care Diabetes, 2015, 9(6): 407-11.
- [2] 柳涛, 张莉, 范建高, 等. 2016 年英国国家卫生与临床优化研究所非酒精性脂肪性肝病的评估和管理指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 11(32): 2036-2038.
- [3] DEY P K, SUTRADHAR S R, BARMAN T K, et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Myensingh Med J, 2013, 22(4): 649-654.
- [4] DAS K, DAS K, MUKHERJEE P S, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease[J].

- Hepatology, 2010, 51(5):1593-1602.
- [5] ARMSTRONG M J, HOULIHAN D D, BENTHAM L A, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1):234-240.
- [6] NÁDASDI Á, SOMOGYI A, IGAZ P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease - a summary and update based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines of 2016 [J]. *Orv Hetil*, 2018, 159(45):1815-1830.
- [7] REVIEW T, LABRECQUE D R, ABBAS Z, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(6):467-473.
- [8] MARCELINO H, VEYRAT-DUREBEX C, SUMMER-MATTER S, et al. A role for adipose tissue de novo lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a Randle cycle favoring fat storage[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2):362-372.
- [9] ERIKSSON J G, FORSN T, TUOMILEHTO J, et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study [J]. *BMJ*, 1999, 318(7181):427-431.
- [10] RAHIMI Y, CAMPOREZ J P, PETERSEN M C, et al. Genetic activation of pyruvate dehydrogenase alters oxidative substrate selection to induce skeletal muscle insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(46):16508-16513.
- [11] GUO Z. Pyruvate dehydrogenase, Randle cycle, and skeletal muscle insulin resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(22):E2854.
- [12] QIAN L Y, TU J F, DING Y H, et al. Association of blood pressure level with nonalcoholic fatty liver disease in nonhypertensive population: Normal is not the new normal[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(29):e4293.
- [13] ANENI E C, ONI E T, MARTIN S S, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(6):1207-1214.
- [14] LOPEZ-SUREZ A, GUERRERO J M, ELVIRA-GONZALEZ J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(11):1011-1017.
- [15] GASTALDELLI A, HARRISON S A, BELFORT-AGUILAR R, et al. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(4):1087-1093.
- [16] GAGGINI M, MORELLI M, BUZZIGOLI E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease[J]. *Nutrients*, 2013, 5(5):1544-1560.
- [17] FRACANZANI A L, VALENTI L, BUGIANESI E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes [J]. *Hepatology*, 2008, 48(3):792-798.
- [18] WEI Y, CLARK S E, MORRIS E M, et al. Angiotensin II-induced non-alcoholic fatty liver disease is mediated by oxidative stress in transgenic TG(mRen2)27(Ren2) rats [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(3):417-428.
- [19] CAO X, YANG F, SHI T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis activates Akt signaling to ameliorate hepatic steatosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 17(6):21592.
- [20] ZEMEL M B. Nutritional and endocrine modulation of intracellular Calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension[J]. *Mol Cell Biochem*, 1998, 188(1/2):129-136.
- [21] NASCIMBENI F, ARON-WISNEWSKY J, PAIS R, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *BMJ open gastroenterology*, 2016, 3(1):e000075.
- [22] DIMA A, MARINESCU AG, DIMA AC. Non-alcoholic fatty liver disease and the statins treatment[J]. *Rom J Intern Med*, 2012, 50(1):19-25.
- [23] NSEIR W, MAHAMID M. Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(3):305.
- [24] ATHYROS VG, TZIOMALOS K, GOSSIOS TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9756):1916-1922.

(收稿日期:2018-06-11 修回日期:2018-08-27)