

· 论著 ·

二甲双胍联合恩替卡韦治疗 2 型糖尿病合并 HBV 感染并发 NAFLD 的疗效分析

王慧 李忠淑

自贡市第一人民医院内分泌科 643000

通信作者:王慧,Email:37911311@qq.com

【摘要】 目的 对比二甲双胍联合恩替卡韦与胰岛素联合恩替卡韦治疗 2 型糖尿病合并乙型肝炎病毒 (HBV) 感染并发非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的疗效。**方法** 回顾性收集 2010 年 3 月至 2018 年 12 月自贡市第一人民医院收治的符合 2 型糖尿病合并慢性乙型病毒性肝炎同时并发 NAFLD 的患者,随访患者半年、1 年时间段的病史、辅助检查、实验室检查结果,采用 SPSS23 统计软件,对比二甲双胍联合恩替卡韦组与胰岛素联合恩替卡韦组二者相关统计数据之间的差异。**结果** 剔除不符合要求的患者,最终纳入 165 例,其中使用二甲双胍联合恩替卡韦患者 50 例,胰岛素联合恩替卡韦患者 115 例。二者基线特征中男女比例、吸烟人数、糖化血红蛋白、C 肽、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、脂肪衰减指数、AST/血小板比值 (APRI) 指数、纤维化 4 (FIB-4) 指数、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、白蛋白、NAFLD 纤维化积分、空腹血糖差异无统计学意义。随访半年,二者在糖化血红蛋白 ($t=3.239, P=0.03$)、 γ -GT ($t=1.345, P=0.03$)、NAFLD 纤维化积分 ($t=1.256, P=0.04$)、空腹血糖 ($t=2.157, P=0.02$) 指标差异有统计学意义。两组随访 1 年后,糖化血红蛋白 ($t=2.314, P=0.04$)、FIB-4 指数 ($\chi^2=1.782, P=0.03$)、脂肪衰减指数 ($t=2.279, P=0.04$)、 γ -GT ($t=4.263, P=0.01$)、NAFLD 纤维化积分 ($t=4.256, P=0.01$)、白蛋白 ($t=2.231, P=0.03$)、空腹血糖 ($t=2.157, P=0.02$) 差异有统计学意义。**结论** 对比胰岛素联合恩替卡韦组,二甲双胍联合恩替卡韦有助于降低 2 型糖尿病合并 HBV 感染并发 NAFLD 患者的肝纤维化风险,但对于强化血糖控制效果稍低于胰岛素联合恩替卡韦组患者。服用二甲双胍有可能减少乙肝肝硬化进程,降低肝硬化发病风险。

【关键词】 二甲双胍;2 型糖尿病;乙型肝炎病毒感染;非酒精性脂肪性肝病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200711-07031

Therapeutic effect of metformin combined with entecavir on type 2 diabetes mellitus complicated with HBV infection and NAFLD Wang Hui, Li Zhongshu. Department of Endocrinology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China

Corresponding author: Wang Hui, Email:37911311@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of metformin combined with entecavir and insulin combined with entecavir in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with HBV infection and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** From March 2010 to December 2018, the patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic hepatitis B and NAFLD in our hospital were collected retrospectively, and the results of medical history, auxiliary examination and laboratory examination were followed up for half a year and one year. The statistical differences between metformin combined with entecavir group and insulin combined with entecavir group were compared by SPSS23 software. **Results** Unqualified patients were excluded, and finally 165 cases were included, including 50 cases of metformin combined with entecavir and 115 cases of insulin combined with entecavir. There was no significant difference in the ratio of male to female, smoking number, glycosylated hemoglobin, C-peptide, AST, ALT, fat attenuation index, APRI index, FIB-4 index, total cholesterol, low density lipoprotein, γ -GT, albumin, NAFLD fibrosis score and fasting blood glucose between the two baseline characteristics. At half a year's follow-up, the levels of glycosylated hemoglobin ($t=3.239, P=0.03$), γ -GT ($t=1.345, P=0.03$), NAFLD fibrosis score

($t=1.256$, $P=0.04$), and fasting blood glucose ($t=2.157$, $P=0.05$) were significantly higher than those of the two groups. After one year's follow-up, the glycosylated hemoglobin ($t=2.314$, $P=0.04$), FIB-4 index ($\chi^2=1.782$, $P=0.03$), fat attenuation index ($t=2.279$, $P=0.04$), and γ -GT ($t=4.263$, $P=0.02$) were significantly different between the two groups. **Conclusion** Compared with insulin combined with entecavir, metformin combined with entecavir can reduce the risk of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes complicated with HBV infection and NAFLD, but the effect of blood glucose control is slightly lower than that of insulin combined with entecavir. Taking metformin may reduce the progression and risk of hepatitis B related cirrhosis.

[**Keywords**] Metformin; Type 2 diabetes mellitus; HBV infection; Nonalcoholic fatty liver disease

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200711-07031

糖尿病患者人数从 1980 年的 1.08 亿上升到 2014 年的 4.22 亿。全球 18 岁以上成年人的糖尿病患病率从 1980 年的 4.7% 上升至 2014 年的 8.5%。2000—2016 年,糖尿病导致的过早死亡增加了 5%^[1]。而在这部分患病人群中,不少患者伴有慢性乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染,刘大风等^[2]的一项流行病学调查显示,40 岁以上男性慢性乙型肝炎患者易合并糖尿病,以 2 型糖尿病为主。而糖尿病患者往往容易并发非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[3]。目前针对 2 型糖尿病合并 HBV 感染并发 NAFLD 患者使用二甲双胍联合恩替卡韦治疗方面的相关研究较少,为此,本研究就此进行相关回顾性分析,以便进一步明确二者联合治疗对患者肝脏病变的改善情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2010 年 3 月至 2018 年 12 月自贡市第一人民医院收治的符合 2 型糖尿病合并慢性乙型病毒性肝炎患者,随访患者半年、1 年的诊治情况,所有纳入患者均为首次使用胰岛素联合恩替卡韦或二甲双胍联合恩替卡韦方案治疗。纳入及排除标准:(1)2 型糖尿病诊断符合中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)标准^[4]。(2)符合慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)标准^[5]。(3)NAFLD 符合非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)标准^[6],排除合并长期酗酒、非乙型病毒性肝炎患者。(4)首次使用胰岛素联合恩替卡韦治疗方案或使用二甲双胍联合恩替卡韦治疗方案。(5)年龄在 18~75 岁之间。(6)排除孕妇、年龄小于 18 岁或大于 75 岁、合并恶性肿瘤、严重肝损害、合并其他严重并发症(糖尿病酮症酸中毒、肝衰竭、慢性阻塞性肺疾病急性期、肾衰竭、心功能衰竭等)、使用引起脂肪肝病药物患者,最终纳入患者 165 例,其中

使用二甲双胍联合恩替卡韦者 50 例,胰岛素联合恩替卡韦者 115 例。所有患者均签署知情同意书并经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 (1)全面收集纳入病例初始、半年、1 年 3 个时间段的病史、体重指数(BMI)、肝脏弹性纤维检查、实验室检查结果(血常规、血糖、糖化血红蛋白、C 肽、肝功能及生化检查),通过相关实验室检查及患者基本信息计算得出谷草转氨酶(AST)/血小板比值(APRI)指数、纤维化-4(FIB-4)指数、NAFLD 纤维化积分,结果纳入统计数据。以上三者其中 NAFLD 纤维化积分按照美国肝脏病学会、胃肠病学会、胃肠病学院^[7]提供的计算公式 $[-1.675 + 0.037 \times \text{年龄} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{静脉空腹血浆葡萄糖值(IFG)/糖尿病(是=1,否=0)} + 0.99 \times \text{AST/谷丙转氨酶(ALT)比值} - 0.013 \times \text{血小板计数}(\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{白蛋白}/10(\text{g/L})]$ 、APRI 指数、FIB-4 指数计算公式 $[(\text{年龄} \times \text{AST})/(\text{血小板计数} \times \sqrt{\text{ALT}})]$ 按照中华肝脏病学会《肝纤维化诊断及治疗共识 2019 版》^[8]。所有血糖、肝功能、C 肽及生化检查均为入院当晚 10 点钟以后禁食,早晨 6 时空腹抽血结果。(2)恩替卡韦为 0.5 mg,1 次/d,口服。胰岛素及二甲双胍用量因患者个体化差异,暂无法统一胰岛素种类及胰岛素和二甲双胍用量。对比二甲双胍联合恩替卡韦组与胰岛素联合恩替卡韦组二者相关统计数据之间的差异,定义二甲双胍联合恩替卡韦组为 A 组,胰岛素联合恩替卡韦组为 B 组。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 23.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析法;非正态分布的计量资料以中位数 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 一共收集 207 例患者,剔除不符合要求的患者 23 例(3 例年龄小于 18 岁,1 例大于 75 岁,6 例合并长期酗酒史,7 例严重肝损害,3 例合并原发性肝癌,3 例合并丙型肝炎病毒感染),失访 19 例,最终纳入患者 165 例。165 例患者中,试验组患者 50 例,对照组患者 115 例,其中男性 105 例,女性 60 例,所有病例平均年龄为(40.85 ± 1.29)岁。有 35 例患者合并代偿期肝硬化。

2.2 两组随访相关指标变化情况

2.2.1 两组基线情况 男女比例、吸烟人数、肝硬化人数、糖化血红蛋白、C 肽、AST、ALT、脂肪衰减指数、APRI 指数、FIB-4 指数、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、白蛋白、NAFLD 纤维化积分、空腹血糖差异无统计学意义(表 1)。

2.2.2 两组随访半年后相关指标变化情况 A 组与 B 组随访半年后结果显示,糖化血红蛋白($t=3.239, P=0.03$)、 γ -GT($t=1.345, P=0.03$)、NAFLD 纤维化积分($t=1.256, P=0.04$)、空腹血糖($t=2.157, P=0.02$)差异有统计学意义。而 C 肽、AST、ALT、脂肪衰减指数、APRI 指数、FIB-4 指数、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、白蛋白指标差异无统计学意义(表 2)。

2.3 两组随访 1 年后相关指标变化情况 A 组与 B 组随访 1 年后结果显示,糖化血红蛋白

($t=2.314, P=0.04$)、FIB-4 指数($\chi^2=1.782, P=0.03$)、脂肪衰减指数($t=2.279, P=0.04$)、 γ -GT($t=4.263, P=0.01$)、NAFLD 纤维化积分($t=4.256, P=0.01$)、白蛋白($t=2.231, P=0.03$)、空腹血糖($t=2.157, P=0.02$)差异有统计学意义。而 C 肽、AST、ALT、APRI 指数、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇等指标差异无统计学意义(表 3)。

2.4 对比脂肪衰减指数(图 1A)、 γ -GT(图 1B)、糖化血红蛋白(图 1C)、NAFLD 纤维化积分(图 1D)初始、半年后、1 年后结果显示, A 组脂肪衰减指数、 γ -GT、NAFLD 纤维化积分数值下降趋势大于 B 组,而 A 组糖化血红蛋白指标下降幅度略低于 B 组。

3 讨论

目前,NAFLD 的发病机制仍有争议,而“二次打击学说”越来越得到学术界的广泛认可,其学说认为,糖尿病引起的相关胰岛素抵抗及糖代谢紊乱容易造成肝脏脂肪堆积,造成 NAFLD,而同时 NAFLD 的诱因肝脏脂肪堆积又会导致肝细胞氧化应激,从而引发肝脏炎症及纤维化,并同时促进胰岛素分泌,加重胰岛素抵抗。脂肪衰减指数、FIB-4 指数、NAFLD 纤维化积分以及 γ -GT 是肝脏纤维化的重要指标,而肝纤维化进一步进展为肝硬化将增加原发性肝癌的患病风险。本研究通过随访 1 年结果显示,二甲双胍联合恩替卡韦组脂肪衰减指数、FIB-4

表 1 A 组与 B 组基线特征[($\bar{x} \pm s$), $M(P25, P75)$]

	A 组	B 组	χ^2 值/ t 值/ Z 值	P 值
男/女	31/19	74/41	0.317	0.63
吸烟人数	17	41	0.814	0.09
肝硬化人数	14	21	0.218	0.79
年龄(岁)	41.27 ± 1.23	40.37 ± 0.92	0.467	0.54
糖尿病病程(年)	7.15 ± 1.65	6.80 ± 1.53	1.318	0.12
BMI(kg/m ²)	23.14 ± 2.07	22.85 ± 1.95	0.862	0.57
腰臀比	0.78 ± 0.16	0.76 ± 0.15	0.771	0.15
糖化血红蛋白	10.34 ± 1.23	11.5 ± 1.15	0.239	0.73
C 肽(nmol/L)	2.2 ± 0.25	2.4 ± 0.18	0.946	0.22
AST(U/L)	52.34 ± 15.13	59.18 ± 12.04	0.913	0.13
ALT(U/L)	64.27 ± 12.35	65.34 ± 11.27	0.347	0.54
脂肪衰减指数	289.24 ± 23.18	284.14 ± 25.19	0.152	0.78
APRI 指数	1.25(0.61, 3.24)	0.72(1.60, 2.89)	0.214	0.49
FIB-4 指数	3.25(1.25, 5.24)	2.25(1.05, 4.57)	0.614	0.23
总胆固醇(mmol/L)	6.25 ± 1.25	6.42 ± 1.04	0.104	0.82
低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	4.51 ± 0.65	4.76 ± 0.57	0.126	0.89
γ -GT(U/L)	73.21 ± 15.26	75.29 ± 11.73	0.257	0.73
白蛋白(g/L)	35.12 ± 5.21	36.4 ± 4.69	0.136	0.85
NAFLD 纤维化积分	0.37 ± 0.07	0.42 ± 0.07	0.216	0.75
空腹血糖(mmol/L)	8.95 ± 2.45	10.23 ± 2.78	0.792	0.14

注: BMI: 体重指数; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; APRI: 谷草转氨酶/血小板比值; FIB-4: 纤维化 4; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病

表 2 A 组与 B 组随访半年相关指标分析[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P25, P75)$]

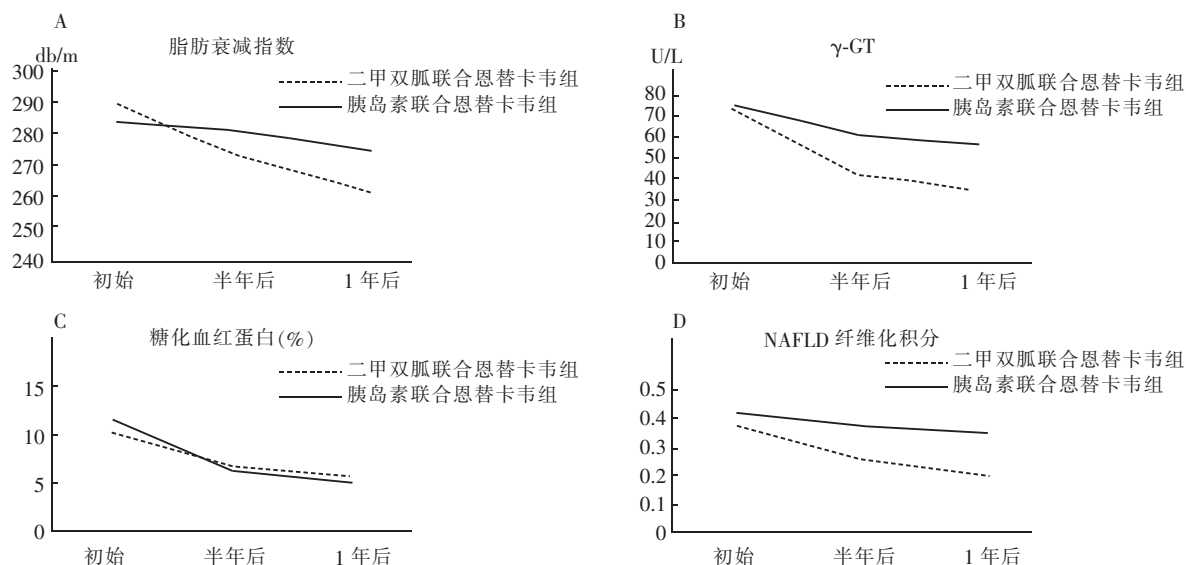
	A 组	B 组	χ^2 值/ t 值/ Z 值	P 值
糖化血红蛋白	6.7 ± 1.07	6.1 ± 1.27	3.239	0.03
C 肽 (nmol/L)	2.1 ± 0.19	2.3 ± 0.57	0.424	0.37
AST (U/L)	32.16 ± 6.19	30.15 ± 5.27	0.347	0.62
ALT (U/L)	34.15 ± 6.14	32.81 ± 5.46	0.251	0.72
脂肪衰减指数 (db/m)	272.16 ± 21.62	280.72 ± 23.24	0.932	0.12
APRI 指数	1.06 (0.58, 2.39)	1.58 (0.68, 2.47)	0.314	0.57
FIB-4 指数	2.15 (1.37, 3.78)	2.38 (1.12, 4.89)	0.879	0.15
总胆固醇 (mmol/L)	6.13 ± 1.28	6.31 ± 1.35	0.127	0.80
低密度脂蛋白-胆固醇 (mmol/L)	4.32 ± 0.78	4.45 ± 0.81	0.134	0.83
γ -GT (U/L)	343.25 ± 11.86	62.50 ± 12.25	1.345	0.03
白蛋白 (g/L)	337.25 ± 3.26	33.37 ± 2.74	0.897	0.15
NAFLD 纤维化积分	0.26 ± 0.02	0.38 ± 0.05	1.256	0.04
空腹血糖 (mmol/L)	6.13 ± 1.52	5.15 ± 1.31	2.157	0.02

注:AST:谷草转氨酶;ALT:谷丙转氨酶;APRI:谷草转氨酶/血小板比值;FIB-4:纤维化-4; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病

表 3 A 组与 B 组随访 1 年相关指标分析[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P25, P75)$]

	A 组	B 组	χ^2 值/ t 值/ Z 值	P 值
糖化血红蛋白	5.6 ± 0.97	5.0 ± 1.03	2.314	0.04
C 肽 (nmol/L)	2.3 ± 0.15	2.2 ± 0.53	0.224	0.72
AST (U/L)	30.13 ± 8.23	28.47 ± 8.25	0.447	0.36
ALT (U/L)	32.71 ± 10.52	29.16 ± 6.27	0.551	0.41
脂肪衰减指数 (db/m)	261.39 ± 17.32	274.18 ± 21.37	2.279	0.04
APRI 指数	0.89 (0.45, 1.87)	1.34 (0.60, 2.15)	0.987	0.09
FIB-4 指数	1.87 (0.87, 3.23)	2.15 (1.04, 4.56)	1.782	0.03
总胆固醇 (mmol/L)	5.78 ± 1.03	6.02 ± 1.23	0.672	0.21
低密度脂蛋白-胆固醇 (mmol/L)	3.67 ± 0.26	4.01 ± 0.56	0.792	0.16
γ -GT (U/L)	35.12 ± 5.32	56.78 ± 7.26	4.263	0.01
白蛋白 (g/L)	38.15 ± 2.76	34.65 ± 3.01	2.231	0.03
NAFLD 纤维化积分	0.20 ± 0.03	0.35 ± 0.04	4.256	0.01
空腹血糖 (mmol/L)	5.81 ± 1.24	4.62 ± 0.76	2.143	0.02

注:AST:谷草转氨酶;ALT:谷丙转氨酶;APRI:谷草转氨酶/血小板比值;FIB-4:纤维化-4; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病



注: γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病

图 1 脂肪衰减指数(A)、 γ -GT(B)、糖化血红蛋白(C)、NAFLD 纤维化积分(D)初始、半年后、1 年后的数值比较

指数、NAFLD 纤维化积分以及 γ -GT 值低于胰岛素联合恩替卡韦组。而血糖及糖化血红蛋白控制情况胰岛素联合恩替卡韦组要好于二甲双胍联合恩替卡韦组。提示二甲双胍的使用显著改善患者的肝功能指标,降低了肝纤维化风险。既往普遍认为,二甲双胍并不适用于肝功能不全的患者,容易引起高乳酸血症。但近期美国一项研究显示,二甲双胍有助于改善轻中度慢性肝病患者再住院率及降低相关并发症造成的死亡风险^[9]。Handzlik 等^[10]研究显示,二甲双胍联合饮食治疗组对比单纯饮食治疗组,前者脂肪衰减指数低于后者,显示二甲双胍联合饮食治疗似乎能有效减少肝脂肪变性和纤维化。多项国外研究显示,2 型糖尿病可以增加原发性肝癌患病风险,加速肝纤维化进程及增加死亡风险,而服用二甲双胍可以降低肝脏纤维化进程,降低相关死亡风险及肝癌患病率^[11-12]。同样国内张利利等^[13]的研究表明,二甲双胍可以降低乙肝后肝硬化合并糖尿病患者原发性肝癌患病率。肝硬化诊断后继续使用二甲双胍可降低 57% 的死亡风险。因此,如果没有明确的禁忌证,糖尿病合并肝硬化患者应继续使用二甲双胍^[14]。当前,关于二甲双胍改善 NAFLD 的机制尚不明确。一般认为,二甲双胍通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路从而改善脂肪性肝炎、肝纤维化、炎性因子产生,延缓或逆转肝纤维化进程^[14]。也有研究认为^[15-16],二甲双胍也可能通过降低患者血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 以及升高脂联素水平,从而提高肝脏对胰岛素的敏感,减少肝内脂肪堆积,并发挥抗炎作用抑制肝脏损伤。

4 结论

本研究结果显示,二甲双胍联合恩替卡韦有助于降低 2 型糖尿病合并 HBV 感染并发 NAFLD 患者肝纤维化的风险,但对于强化血糖控制效果稍低于胰岛素联合恩替卡韦组患者。服用二甲双胍可能减缓乙肝肝硬化进程,降低肝硬化发病风险。对于其长期效果,还需进一步随访对比分析。限于病例数量可能存在不足之处,需进一步扩大样本量联合多中心增加病例数量,以获得更为准备的统计结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Diabetes [EB/OL]. [2020-7-10]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [2] 刘大风,冉兴无,王林,等.病毒性肝炎合并糖尿病的流行病学特征分析[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,06(2):121-124. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.02.009.
- [3] 中国研究型医院学会肝病专业委员会,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会,中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组,中华医学会内分泌学会肝病与代谢学组.脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019 年修订版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2426-2430. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.007.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,(7):447-498. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [5] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- [6] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002.
- [7] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [J]. Gastroenterology, 2012, 142(7):1592-1609. DOI:10.1053/j.gastro.2012.04.001.
- [8] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J].胃肠病学,2019,24(9):546-556. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2019.09.007.
- [9] Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(3):191-200. DOI:10.7326/M16-1901.
- [10] Handzlik G, Holecki M, Kozaczka J, et al. Evaluation of metformin therapy using controlled attenuation parameter and transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(2):183-188. DOI:10.1016/j.pharep.2018.10.013.
- [11] Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong VW, et al. Type 2 diabetes and metformin use associate with outcomes of patients with nonalcoholic Steatohepatitis-related, Child-Pugh A cirrhosis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(1):136-145. e6. DOI:10.1016/j.cgh.2020.04.083.
- [12] Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(3):317-328. DOI:10.1111/apt.15331.
- [13] 张利利,李玉芳,张驰,等.乙型肝炎肝硬化合并 2 型糖尿病发生原发性肝癌的风险研究[J].中华肝脏病杂志,2019,27(10):788-792. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.10.010.
- [14] Musi N, Hirshman MF, Nygren J, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51(7):2074-2081. DOI:10.2337/diabetes.51.7.2074.
- [15] Su JR, Lu ZH, Su Y, et al. Relationship of serum adiponectin levels and metformin therapy in patients with type 2 diabetes [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(2):92-98. DOI:10.1055/s-0035-1569287.
- [16] Zulian A, Cancellato R, Girola A, et al. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin [J]. Obes facts, 2011, 4(1):27-33. DOI:10.1159/000324582.

(收稿日期:2020-07-11)