

恩格列净联合熊去氧胆酸对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗、肝功能以及肝纤维化的影响[△]

秦国鼎*,裴赵伟,朱红梅[#](乌鲁木齐市第一人民医院分院内三科,乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R977.1⁺5;R975⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0291-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.009



摘要 目的:探讨恩格列净联合熊去氧胆酸对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者胰岛素抵抗、肝功能以及肝纤维化的影响。方法:纳入2020年6月至2022年12月于该院就诊的2型糖尿病合并NAFLD患者108例,按随机数字表法分为对照组54例和研究组54例。对照组患者给予二甲双胍联合多烯磷脂酰胆碱治疗,研究组患者给予恩格列净联合熊去氧胆酸治疗。比较两组患者治疗前后胰岛素抵抗、肝功能以及炎症因子水平变化。结果:研究组患者治疗后糖化血红蛋白、空腹胰岛素、空腹血糖、胰岛素抵抗指数和餐后2h血糖水平,体重指数、腰臀比明显低于治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$);而对照组患者上述指标与治疗前的差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗后天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转转移酶、总胆红素水平以及肝脏硬度明显低于治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者治疗后肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6以及C反应蛋白水平明显低于治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:恩格列净联合熊去氧胆酸可明显降低2型糖尿病合并NAFLD患者的胰岛素抵抗水平,减轻肝损伤,改善肝纤维化程度,降低血清炎症因子水平。

关键词 2型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;恩格列净;熊去氧胆酸;胰岛素抵抗

Effects of Empagliflozin Combined with Ursodeoxycholic Acid on Insulin Resistance, Liver Function and Liver Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[△]

QIN Guoding, PEI Zhaowei, ZHU Hongmei (Dept. of Internal Medicine, the First People's Hospital of Urumqi, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of empagliflozin combined with ursodeoxycholic acid on insulin resistance, liver function and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS:** A total of 108 patients with type 2 diabetes complicated with NAFLD admitted into the hospital from Jun. 2020 to Dec. 2022 were selected to be divided into 54 cases in the control group and 54 cases in the research group via random number table method. The control group was given metformin combined with polyene phosphatidyl choline, while the research group was given empagliflozin combined with ursodeoxycholic acid. The changes of insulin resistance, liver function and inflammatory factor levels were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** The glycosylated hemoglobin, fasting insulin, fasting blood glucose, insulin resistance index (HOMA-IR) and 2 h postprandial blood glucose, body mass index and waist-hip ratio of the research group after treatment were significantly lower than those before treatment and the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$), the differences of the above indicators in the control group were not statistically significant before and after treatment ($P>0.05$). Aspartate transaminase, alanine aminotransferase, γ -glutamyltranspeptidase, total bilirubin and liver stiffness of the research group after treatment were significantly lower than those before treatment and the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and C reactive protein of the research group after treatment were significantly lower than those before treatment and the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The combination of empagliflozin with ursodeoxycholic acid can

[△] 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2020D01C221)

* 副主任医师。研究方向:糖尿病诊疗。E-mail:weric77@163.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:糖尿病及其并发症诊疗。E-mail:1150726524@qq.com

significantly reduce the insulin resistance level, alleviate liver injury, improve liver fibrosis and reduce serum inflammatory factors in patients with type 2 diabetes complicated with NAFLD.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Non-alcoholic fatty liver disease; Empagliflozin; Ursodeoxycholic acid; Insulin resistance

2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是我国中老年人常见的慢性基础性疾病, 目前我国上述 2 种疾病的发病率呈现逐年升高趋势^[1-2]。众所周知, 2 型糖尿病与 NAFLD 有相同的危险因素——胰岛素抵抗^[3]。有研究结果也证实, 胰岛素抵抗是贯穿 2 型糖尿病和 NAFLD 发生、发展的中心环节^[4-5]。相关研究结果显示, 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的糖脂代谢紊乱程度、胰岛素抵抗水平、炎症水平以及氧化应激水平等明显高于单纯 2 型糖尿病或单纯 NAFLD 患者, 其心脑血管并发症、肝硬化和肝癌发生风险也明显高于单纯 2 型糖尿病或单纯 NAFLD 患者^[6]。目前, 医学界对于 2 型糖尿病合并 NAFLD 并无特效治疗方案, 主要治疗方式包括控制体重、合理膳食、适量运动以及个体化降糖治疗。作为高度选择性的钠-葡萄糖耦联转运体 2 (SGLT2) 抑制剂, 恩格列净不仅具有显著的降糖、降血压、降血脂、抗炎和改善胰岛素抵抗效果, 还具有减轻肝脏炎症损伤、抗肝脏纤维化的作用^[7-9]。熊去氧胆酸是临床常用的保肝药物, 具有抑制肝脏中胆固醇的合成, 减少肝脏脂质沉积, 促进胆汁排泄的作用^[10-11]。但关于恩格列净联合熊去氧胆酸对 2 型糖尿病合并 NAFLD 的疗效未见相关文献报道, 本研究尝试探讨两者联合应用对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者胰岛素抵抗、肝功能以及肝纤维化的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入 2020 年 6 月至 2022 年 12 月于我院就诊的 108 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者作为研究对象, 年龄 48~79 岁, 平均 (56.5±7.4) 岁; 平均体重指数 (BMI) 为 (26.2±1.7) kg/m²; 男性 73 例, 女性 35 例。纳入标准: 年龄 18~70 岁, 性别不限; 于我院首次明确诊断为 2 型糖尿病合并 NAFLD 并接受降糖及保肝药物治疗。排除标准: 1 型糖尿病患者; 合并其他慢性肝病如病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病和胆道梗阻等患者; 肝硬化患者; 酗酒或既往有饮酒史者; 合并感染性疾病者; 合并恶性肿瘤者。本研究经我院医学伦理委员会批准 (伦理批号: 2020031745), 所有患者以及家属均知情同意。按随机数字表分为对照组 54 例和研究组 54 例, 两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史和基础病史等一般临床资料具有可比性, 见表 1。

1.2 方法

两组患者的常规治疗包括戒烟戒酒, 适量运动, 低盐、低脂、优质蛋白饮食, 控制体重。对照组患者在常规治疗的基础上给予盐酸二甲双胍片 (规格: 0.5 g), 1 次 0.25 g, 随餐或餐后口服, 1 日 3 次; 多烯磷脂酰胆碱胶囊 (规格: 228 mg), 1 次

表 1 两组患者一般临床资料比较				
项目	对照组 (n=54)	研究组 (n=54)	χ^2	P
年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	56.3±7.2	56.9±7.5	0.242	0.778
性别(男性/女性)/例	39/15	34/20	1.156	0.283
吸烟史(是/否)/例	29/25	32/22	0.456	0.571
饮酒史(是/否)/例	21/33	16/38	0.691	0.453
高血压(是/否)/例	35/19	37/17	0.213	0.861
脑梗死(是/否)/例	12/42	9/45	0.292	0.769
冠心病(是/否)/例	19/35	20/34	0.278	0.781

456 mg, 口服, 1 日 3 次。研究组患者在常规治疗的基础上给予恩格列净片 (规格: 10 mg), 1 次 10 mg, 早餐前口服, 1 日 1 次; 熊去氧胆酸胶囊 (规格: 250 mg), 1 次 500 mg, 口服, 1 日 3 次。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

测定并记录两组患者治疗前和治疗 3 个月的 BMI 和腰臀比。采用日立 7600 型全自动生化分析仪 (日本日立公司) 检测患者血清生化指标水平, 包括天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、总胆红素、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素以及糖化血红蛋白; 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹血糖 (mmol/L) × 空腹胰岛素 (IU/L) / 22.5。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) (试剂盒购自上海抚生实业有限公司) 和白细胞介素 6 (IL-6) (试剂盒购自上海科翰盛生物科技有限公司) 水平; 采用放射免疫法检测患者血清 C 反应蛋白 (CRP) (试剂盒购自武汉天正源生物科技有限公司) 水平。采用 FIBROSCAN 502 肝纤维化无创诊断仪 (无锡海斯凯尔医学技术有限公司) 检测患者肝脏硬度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对所有数据进行处理。正态分布的连续性变量 (年龄、BMI、腰臀比、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、HOMA-IR、餐后 2 h 血糖、GGT、肝脏硬度、TNF- α 、IL-6 以及 CRP) 以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验比较两组的差异; 非正态分布的连续性变量 (ALT、AST 以及总胆红素) 采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验比较两组的差异。计数资料 (性别、吸烟史、饮酒史、高血压、脑梗死以及冠心病) 以率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 胰岛素抵抗、肝功能、肝纤维化以及炎症因子水平的组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用两独立样本 t 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰岛素抵抗相关指标

两组患者治疗前 BMI、腰臀比、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、空腹血糖、HOMA-IR 及餐后 2 h 血糖水平比较, 差异均无

统计学意义 ($P>0.05$); 研究组患者治疗后的 BMI、腰臀比、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、空腹血糖、HOMA-IR 及餐后 2 h 血糖水平明显低于治疗前和对照组治疗后, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后胰岛素抵抗相关指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	BMI/(kg/m ²)		腰臀比		糖化血红蛋白/%		空腹胰岛素/(μIU/mL)		空腹血糖/(mmol/L)		HOMA-IR		餐后 2 h 血糖/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=52$)	26.3±1.7	22.1±1.2 ^a	0.9±0.2	0.7±0.1 ^a	8.7±1.6	6.0±1.0 ^a	18.3±3.7	11.2±2.8 ^a	8.1±1.0	6.2±0.9 ^a	2.6±0.4	1.7±0.2 ^a	15.9±2.6	10.0±1.8 ^a
对照组 ($n=52$)	26.1±1.7	25.8±1.5	0.9±0.3	0.8±0.2	8.6±1.3	7.1±1.2 ^a	18.0±3.5	13.4±3.4 ^a	8.0±1.1	7.3±1.0 ^a	2.6±0.3	2.2±0.3 ^a	15.5±2.4	12.1±2.2 ^a
t	0.189	2.873	0.114	2.435	0.123	4.123	0.187	2.839	0.145	2.926	0.102	2.672	0.172	2.411
P	0.834	0.008	0.897	0.013	0.884	0.000	0.834	0.000	0.869	0.005	0.947	0.015	0.848	0.009

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后肝功能和肝纤维化指标比较

两组患者治疗前 AST、ALT、GGT、总胆红素水平及肝脏硬度比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 研究组患者治疗后的 AST、ALT、GGT、总胆红素水平及肝脏硬度较治疗前明显降低,

且明显低于对照组治疗后, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 而对照组患者治疗后的 AST、ALT、GGT、总胆红素水平及肝脏硬度较治疗前虽有降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肝功能和肝纤维化指标比较

组别	AST/[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]		ALT/[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]		GGT/($\bar{x}\pm s$, U/L)		总胆红素/[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]		肝脏硬度/($\bar{x}\pm s$, kPa)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=52$)	59.7(40.6, 68.2)	38.4(30.4, 45.3) ^a	61.2(41.2, 68.3)	37.2(29.4, 45.9) ^a	96.2±9.2	81.2±7.5 ^a	37.8(31.7, 47.8)	25.8(20.8, 31.5) ^a	11.8±2.8	8.5±2.1 ^a
对照组 ($n=52$)	58.2(40.1, 67.5)	54.5(38.7, 65.4)	59.2(40.5, 68.5)	55.5(38.4, 66.4)	97.8±8.8	94.5±8.7	36.9(31.2, 48.4)	34.7(30.3, 46.2)	11.2±2.7	10.1±2.5
t	0.488	5.737	0.534	4.971	0.114	4.569	0.379	3.566	0.114	3.276
P	0.543	0.000	0.512	0.000	0.896	0.000	0.652	0.000	0.912	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 TNF-α、IL-6 及 CRP 水平比较

两组患者治疗前 TNF-α、IL-6 及 CRP 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 研究组患者治疗后的 TNF-α、IL-6 及

CRP 水平明显低于治疗前和对照组治疗后, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 而对照组患者治疗后的 TNF-α、IL-6 及 CRP 水平较治疗前虽有降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 TNF-α、IL-6 及 CRP 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF-α/(ng/L)		IL-6/(μg/L)		CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ($n=52$)	12.8±2.8	9.3±2.2 ^a	8.9±1.5	7.0±1.1 ^a	3.8±0.9	1.9±0.5 ^a
对照组 ($n=52$)	12.4±2.7	11.5±2.5	8.7±1.4	8.2±1.3	3.7±0.8	3.3±0.7
t	0.321	2.453	0.256	3.565	0.198	4.959
P	0.734	0.021	0.785	0.000	0.803	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

3 讨论

二甲双胍作为临床常用的治疗 2 型糖尿病的一线药物, 可增强机体组织和靶细胞对胰岛素反应的敏感性, 有效降低空腹血糖和餐后血糖, 改善糖脂代谢紊乱, 降低心脑血管并发症发生风险。研究结果证实, 二甲双胍可明显降低 2 型糖尿病患者的 BMI、血脂及胰岛素抵抗水平^[12-13]。二甲双胍虽然能够阻碍脂质类物质聚集损伤肝细胞, 但是在改善肝功能、减轻肝脏炎症损伤和抗肝脏纤维化方面效果欠佳。多烯磷脂酰胆碱作为临床上治疗 NAFLD 常用的保肝药物, 可以修复损伤肝细胞膜、改善肝功能、抗炎症损伤和氧化应激损伤, 但其在治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 方面的疗效尚存争议。本研究结果显示, 二甲双胍联合多烯磷脂酰胆碱可以显著降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的空腹血糖和餐后 2 h 血糖, 改善胰岛素抵抗, 但是其在改善肝功能、抗肝脏纤维化和抗炎症反应方面不及恩格列净联合熊去氧胆酸。

目前新型降糖药 SGLT2 抑制剂-恩格列净已于 2017 年在我国批准上市, 其降糖机制是通过抑制肾小管对葡萄糖的重

吸收, 增加葡萄糖在尿液中的排泄以达到降血糖的效果^[14-15]。相关研究结果显示, 恩格列净除了可有效控制 2 型糖尿病患者空腹血糖和餐后血糖, 显著降低糖化血红蛋白水平, 改善胰岛素抵抗, 还可降低体重、血脂和血压, 降低心脑血管和肾脏不良事件发生风险, 且低血糖的不良反发生率较低, 具有良好的安全性和耐受性^[16-17]。范国治等^[18]的研究发现, 恩格列净可明显降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的总脂肪量, 降低其皮下脂肪和内脏脂肪, 同时能降低血清游离脂肪酸、铁蛋白、肝纤维化标志物 IV 型胶原、FIB-4 指数和 NAFLD 纤维化评分, 抑制肝脏炎症损伤, 从而改善肝功能、延缓肝纤维化进展。熊去氧胆酸能够增加内源性胆汁酸的分泌, 有利于结石中胆固醇的溶解, 使胆汁成分改变, 抑制肝脏胆固醇和胆固醇脂合成^[19]; 还能够通过增加肝脏中过氧化氢酶的活性, 提高肝脏的抗毒、解毒能力, 促进肝糖原蓄积^[20]; 能促进胆固醇从肠道排泄, 减少内源性胆汁酸重吸收^[21]。本研究结果提示, 恩格列净联合熊去氧胆酸用于 2 型糖尿病合并 NAFLD, 能协同发挥两药减体重、降血脂、改善肝功能和延

缓肝纤维化进展的独特作用。

胰岛素抵抗和炎症反应在 2 型糖尿病和 NAFLD 的发生、发展中起至关重要的作用,胰岛素抵抗发生后,外周葡萄糖摄取障碍,并形成高胰岛素血症,促进肝脏脂质合成,从而造成脂质沉积,肝细胞中脂质大量积聚可激活炎症细胞分泌和释放大促炎因子如 TNF- α 、IL-6,而 TNF- α 、IL-6 促进肝脏合成 CRP,这些炎症因子大量释放加重肝脏炎症损伤和肝细胞坏死、凋亡,损伤胰岛 β 细胞进而加重机体胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱^[3,22];此外,由胰岛素抵抗引起的糖脂代谢紊乱和氧化应激反应对肝细胞具有氧化应激损伤作用,可促进炎症反应,诱导 NAFLD 进展为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝癌^[23]。相关动物实验结果显示,相较于单纯糖尿病或单纯 NAFLD,2 型糖尿病合并 NAFLD 小鼠体内 TNF- α 、IL-6 和 CRP 等炎症因子表达水平显著升高,而使用恩格列净治疗 3 个月后,2 型糖尿病合并 NAFLD 小鼠体内上述炎症因子水平明显降低,提示恩格列净可抑制小鼠体内炎症反应^[24]。但以上仅为动物实验研究结果,目前尚无关于恩格列净降低炎症反应的临床研究。本研究结果提示,相较于二甲双胍联合多烯磷脂酰胆碱,恩格列净联合熊去氧胆酸可明显降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者体内炎症水平,从而明显改善胰岛素抵抗,其可能原因为两药联合应用可协同发挥抗炎、减体重、降血脂、降血糖的作用,进而更显著地改善胰岛素抵抗,但其疗效和具体作用机制还需进一步研究探讨。

综上所述,恩格列净联合熊去氧胆酸可明显降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的胰岛素抵抗水平,减轻肝损伤,改善肝纤维化程度,降低血清炎症因子水平。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学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. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.

[2] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2024,16(2):147-189.

[3] 杨燕,姚艺璇,洪秀韬,等. 应用胰岛素抵抗替代指标评估 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝及进展性肝纤维化的价值[J]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):281-287.

[4] TANASE D M, GOSAV E M, COSTEA C F, 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.

[5] 王慧慧,闫晓光,马佳妮,等. 新诊断 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血浆内脂素及视黄醇结合蛋白 4 的表达水平及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国医药导报,2015,12(33):98-101.

[6] 倪琳琳,王玉玲,韦友华,等. 糖异平联合二甲双胍治疗肝郁脾虚型 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝 72 例临床观察[J]. 滨州医学院学报,2020,43(4):294-296.

[7] 张文君,孙文早,胡绍波,等. 恩格列净、利拉鲁肽与二甲双胍治疗新发 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床疗效及对血

清炎性因子、D-二聚体及肝功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(8):834-838.

[8] FRAMPTON J E. Empagliflozin: a review in type 2 diabetes[J]. Drugs, 2018, 78(10):1037-1048.

[9] 孟祥凤,李红艳,王雪松,等. 恩格列净联合二甲双胍治疗对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者 visfatin 水平的影响[J]. 潍坊医学院学报,2022,44(3):238-241.

[10] KEELY S J, STEER C J, LAJCZAK-MCGINLEY N K. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 317(6):G872-G881.

[11] 杨振声,苏沛珠. 阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(19):77-81.

[12] 徐娟,邱春娟,宫雯雯,等. 达格列净联合二甲双胍对新诊断成人 2 型糖尿病患者的临床观察[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(7):66-69.

[13] 李少卿,刘湛一. 二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗的作用[J]. 中国医药科学,2017,7(2):64-66.

[14] 张小丽,王旭桃,王丹杰,等. 恩格列净治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 实用糖尿病杂志,2020,16(5):110-111.

[15] WANNER C, INZUCCHI S E, LACHIN J M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4):323-334.

[16] HUSSAIN M, ATIF M, BABAR M, et al. Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add on therapy in type 2 diabetic patients [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2021, 33(4):593-597.

[17] 周密,高明松,肖方喜,等. 恩格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察[J]. 临床内科杂志,2021,38(12):847-848.

[18] 范国治,刘珊,樊静珊,等. 恩格列净对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 现代生物医学进展,2023,23(19):3709-3713.

[19] 宋银芳,张秋香,姜付泉,等. 消脂祛浊方联合熊去氧胆酸治疗痰湿型非酒精性单纯性脂肪肝临床研究[J]. 湖北中医药大学学报,2022,24(4):67-70.

[20] 李微,高强,马凌波. 维生素 E 与熊去氧胆酸对非酒精性脂肪肝大鼠的协同肝保护机制[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(12):5713-5718.

[21] SHEN Y Y, LU C J, SONG Z B, et al. Ursodeoxycholic acid reduces antitumor immunosuppression by inducing CHIP-mediated TGF- β degradation[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):3419.

[22] 邱宇珍,龙辉. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者炎症反应及氧化应激水平与动脉硬化的关系[J]. 临床内科杂志,2013,30(2):89-91.

[23] 谈力欣,刘焱,张秀云,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者炎性因子、氧化应激、硫氧还蛋白互作蛋白水平研究及相关性分析[J]. 河北医药,2018,40(9):1285-1289.

[24] 李亭. 恩格列净对 2 型糖尿病小鼠非酒精性脂肪性肝病的作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学,2020.

(收稿日期:2023-09-25 修回日期:2023-10-30)