

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.009

2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪性肝病的患病率及危险因素分析*

徐 静¹, 卜 宁^{1,2}, 焦 杨¹, 董 鹏¹, 孔 颖¹, 张春虹¹, 魏 嘉¹

(1. 西安交通大学第二附属医院内分泌科, 西安 710004; 2. 西安交通大学第一附属医院麻醉科, 西安 710004)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的患病率及其危险因素,为临床防治 T2DM 合并 NAFLD 的发生、发展提供理论依据。**方法** 选取 2014 年 7 月至 2015 年 4 月在西安交通大学第二附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者 808 例,通过腹部超声分为 T2DM 组($n=431$)和 T2DM 合并 NAFLD 组($n=377$),收集患者基本资料,检测血糖、血脂等生化指标进行分析。**结果** 46.66% 的 T2DM 患者合并 NAFLD,男性患者 NAFLD 患病率高于女性,差异无统计学意义(48.47% vs. 43.36%, $P>0.05$);病程 5~10 年(44.9%)、 >10 年的患者(33.5%) NAFLD 患病率明显低于病程小于 5 年(56.2%)的患者($P<0.01$);logistic 回归分析发现,体重指数(BMI)、腰围(WC)、胱抑素 C(Cys-C)、空腹 C 肽(FCP)是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素($OR=1.039, 1.076, 0.184, 1.919, P<0.05$),经性别分层发现,女性患者 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素是 BMI、载脂蛋白 B(apoB)、FCP($OR=1.533, 27.416, 3.859, P<0.05$),男性患者 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素是 WC、Cys-C、FCP($OR=1.096, 0.073, 1.700, P<0.05$)。**结论** T2DM 患者约一半合并 NAFLD,尤其以年轻、病程短的男性患者易合并 NAFLD,肥胖、血糖控制差、血脂紊乱、肝细胞炎症及肾功能异常是 NAFLD 的主要危险因素。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 非酒精性脂肪性肝病; 患病率; 危险因素; 性别差异

[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)14-2284-05

Analysis of prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus*

XU Jing¹, BU Ning^{1,2}, JIAO Yang¹, DONG Peng¹, KONG Ying¹, ZHANG Chunhong¹, WEI Jia¹

(1. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), in order to provide theoretical references for prevention and treatment of T2DM combined with NAFLD. **Methods** A total of 808 patients with T2DM who hospitalized in Department of Endocrinology of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University were enrolled from July 2014 to April 2015. All patients were divided into the T2DM group ($n=431$) and the T2DM combined with NAFLD group ($n=377$) according to the results of abdominal ultrasound imaging. The demographic data were collected, and the blood sugar, blood lipids and other biochemical indicators were detected for analysis. **Results** 46.66% of these T2DM patients had NAFLD, and the prevalence of NAFLD in male patients was higher than that in females, but there was no statistically significant difference (48.47% vs. 43.36%, $P>0.05$). The prevalence of NAFLD in patients with a course of 5—10 years (44.9%) and more than 10 years (33.5%) was significantly lower than that of patients with a course of less than 5 years (56.2%), and the difference was statistically significant ($P<0.01$). Logistic regression analysis found that the body mass index (BMI), waist circumference (WC), cystatin-C (Cys-C), fasting C peptide (FCP) were independent risk factors for T2DM combined with NAFLD ($OR=1.039, 1.076, 0.184, 1.919, P<0.05$). According to gender stratification, the independent risk factors for T2DM combined with NAFLD in female patients were BMI, apolipoprotein B (apoB) level and FCP ($OR=1.533, 27.416, 3.859, P<0.05$), and those were WC, Cys-C and FCP in males ($OR=1.096, 0.073, 1.700, P<0.05$). **Conclusion** Nearly half of T2DM

* 基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目(2017SF-046)。 作者简介: 徐静(1962—), 主任医师, 硕士, 主要从事糖尿病及其慢性并发症的基础与临床研究。

patients suffered from NAFLD, especially in new-onset and young male patients. Obesity, poorly controlled blood sugar, dyslipidemia, hepatocyte inflammation and renal dysfunction are major risk factors for the formation and progression of NAFLD.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; non-alcoholic fatty liver disease; prevalence; risks factors; gender differences

随着社会生活水平的提高及生活模式的现代化,代谢性疾病人群数量在全球呈迅猛式增长,且多种疾病常合并存在,尤其是 2 型糖尿病(T2DM)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。研究表明,NAFLD 与肥胖、心血管疾病、T2DM 等多种代谢性疾病具有共同的发病基础,属于代谢综合征的肝脏表现^[1]。WONG 等^[2]对中国香港地区的人群调查显示,NAFLD 的患病率为 27.3%,但在 T2DM 人群中,NAFLD 患病率为 42.1%~75.2%^[3]。意大利人群 NAFLD 患病率为 25%,但在 T2DM 人群中 NAFLD 患病率升高至 70%^[4];美国人群 NAFLD 患病率为 34%^[5],但在 T2DM 人群中 NAFLD 患病率升高至 42.6%^[6],说明这两种疾病经常共存。此外,当两种疾病合并在一起时,可以加重另一疾病的不良后果。研究表明,NAFLD 人群患糖尿病的风险比普通人群高 4.462 倍^[7],T2DM 也有可能增加 NAFLD 的患病风险。而且,NAFLD 增加 T2DM 患者发生心血管事件的危险性是其他人群的 1.87 倍^[8],T2DM 人群可能患有更加严重的 NAFLD 并发症,包括肝硬化甚至死亡。研究表明,合并 T2DM 是肝脏纤维化的独立危险因素之一^[9]。T2DM 合并 NAFLD 较其中一种疾病单独存在有更严重的不良结局。因此,寻找 T2DM 合并 NAFLD 发生、发展的危险因素,可以有效防治病情进展,从而减少不良结局的发生^[10]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月至 2015 年 4 月在西安交通大学第二附属医院内分泌科住院的 T2DM 患者 808 例,均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断及分型标准。其中,男 522 例,女 286 例,平均年龄(55.26 ± 12.32)岁,平均病程(7.76 ± 6.45)年。NAFLD 的诊断标准符合中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》,排除饮酒(饮酒量大于 40 g/d)、病毒性肝炎、药物及免疫等因素引起的脂肪肝及其他内分泌代谢性疾病。根据患者是否合并 NAFLD 分为 T2DM 组($n=431$)和 T2DM 合并 NAFLD 组($n=377$);按照糖尿病病程分为小于 5、5~10、>10 年 3 组,按照年龄分为小于 50、50~60、>60 岁 3 组,本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集

收集患者年龄、性别、糖尿病病程、身高、体重、体重指数(BMI)、腰围(WC)、臀围(HC)、腰臀比

(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等基本资料。

1.2.2 生化指标检测

所有患者隔夜禁食 8~12 h,次日清晨空腹抽取静脉血,通过全自动生化仪检测以下指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酸氨基转移酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys-C)、血尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(apoA1)、载脂蛋白 B(apoB)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP)及餐后 2 h 血糖(2 h PG)、餐后 2 h 胰岛素(2 h INS)和餐后 2 h C 肽(2 h CP)。血糖检测采用葡萄糖氧化酶法;胰岛素、C 肽检测采用放射免疫法。

1.2.3 脂肪肝检测

根据亚太地区 NAFLD 诊疗指南,应用美国 PHILIPU22 超声显像仪,由指定影像医师对所有患者行腹部超声检查,具备以下异常发现中的 2 项以上者可诊断为脂肪肝:(1)肝脏近场回声增强,远场回声减弱;(2)肝脏实质回声致密,强于肾脏实质;(3)肝内血管和胆道结构显示不清。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS18.0 统计软件分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 logistic 回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基本特征比较

与 T2DM 组相比,T2DM 合并 NAFLD 组患者 BMI、WC、WHR、DBP、TC、TG、LDL-C、apoB、UA、HbA1c、FINS、2 h INS、FCP、2 h CP 水平均明显升高($P < 0.05$),而年龄、病程、HDL-C、Cys-C 均明显降低($P < 0.05$),见表 1。

2.2 T2DM 患者 NAFLD 的患病率

在 808 例 T2DM 患者中 NAFLD 的患病率为 46.66%(377/808),其中男性 NAFLD 患病率为 48.47%(253/522),女性 NAFLD 患病率为 43.36%(124/286),二者差异无统计学意义($\chi^2 = 1.939, P > 0.05$)。年龄小于 50、50~60、>60 岁组 NAFLD 患病率分别为 53.94%(137/254)、50.56%(135/267)、36.58%(105/287);在女性患者中,<50、50~60、>

60 岁组 NAFLD 患病率分别为 35.09% (20/57)、54.17% (52/96)、39.10% (52/133); 在男性患者中, 各年龄段 NAFLD 患病率分别为 59.39% (117/197)、48.54% (83/171)、34.42% (53/154)。在小于 50 岁年龄段, 男性 NAFLD 患病率明显高于女性 (59.39% *vs.* 35.09%, $P<0.01$), 而 50~60、>60 岁年龄段男女 NAFLD 患病率比较, 差异无统计学意义 (54.17% *vs.* 48.54%, 39.10% *vs.* 34.42%, $P>0.05$), 见图 1。糖尿病病程小于 5、5~10、>10 年 3 个病程段的 NAFLD 患病率分别为 56.18% (200/356)、44.89% (101/225) 和 33.48% (76/227), 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 按照性别分层后, 在女性患者中, NAFLD 患病率分别为 51.78% (58/112)、38.10% (32/84)、37.78% (34/90); 在男性患者中, NAFLD 患病率分别为 58.20% (142/244)、48.94% (69/141)、30.66% (42/137); 在不同的病程中, 男女患者 NAFLD 患病率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 2。

表 1 两组患者的基本特征比较

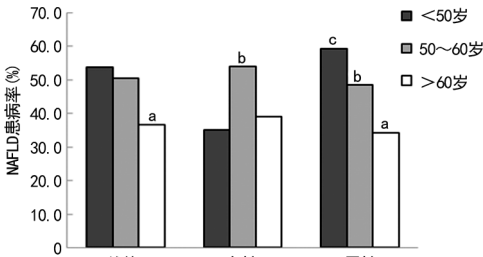
基本特征	T2DM (<i>n</i> =431)	T2DM 合并 NAFLD(<i>n</i> =377)	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	269/162	253/124	0.184
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.52±11.61	52.68±12.61	<0.001
病程($\bar{x}\pm s$,年)	8.95±6.66	6.41±5.92	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) ^a	8.12±0.65	8.67±0.65	<0.001
WC($\bar{x}\pm s$,cm)	89.64±9.21	96.98±9.35	<0.001
WHR($\bar{x}\pm s$)	0.88±0.17	0.92±0.19	<0.001
SBP($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	132.24±20.04	139.23±22.17	0.145
DBP($\bar{x}\pm s$,mm Hg) ^a	8.78±0.59	8.97±0.61	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.68±1.32	5.02±1.37	<0.001
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.62±1.44	2.63±2.50	<0.001
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.21±0.34	1.10±0.28	<0.001
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.98±0.97	3.12±1.02	0.011
apoA1($\bar{x}\pm s$) ^a	1.18±0.13	1.17±0.13	0.082
apoB($\bar{x}\pm s$)	0.91±0.28	0.99±0.28	<0.001
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L) ^b	2.44±0.12	2.49±0.11	<0.001
Cr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	67.7±25.42	64.7±16.00	0.488
Cys-C($\bar{x}\pm s$)	0.98±0.39	0.89±0.21	0.004
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	8.75±2.36	9.07±2.13	0.005
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	7.30±2.25	7.46±2.06	0.142
2 h PG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	15.61±4.25	15.05±3.82	0.062
FINS($\bar{x}\pm s$,mU/L)	13.24±18.52	14.10±16.45	<0.001
2 h INS($\bar{x}\pm s$,mU/L)	27.30±23.94	33.06±25.88	<0.001
FCP($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	1.25±0.65	1.79±0.85	<0.001
2 h CP($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	3.54±2.10	4.48±2.10	<0.001

^a:数据经自然对数转换;^b:数据经开方转换。

2.3 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素

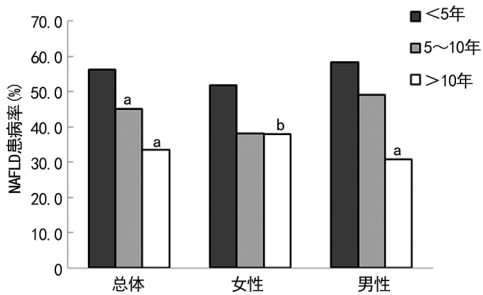
以是否合并 NAFLD 作为因变量,选择独立变量

年龄、病程、BMI、WC、WHR、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、apoB、UA、Cys-C、HbA1c、FINS、2 h INS、FCP、2 h CP 作为自变量,进行二元 logistic 回归分析。以上变量全部进入方程,检验水准 $\alpha=0.05$,最终发现 BMI、WC、Cys-C 和 FCP 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素 ($P<0.05$)。当按性别分层后,女性患者 NAFLD 的独立危险因素为 BMI、apoB 和 FCP,男性患者 NAFLD 的独立危险因素为 WC、Cys-C 和 FCP,见表 2。



^a: $P<0.01$,^b: $P<0.05$,与小于 50 岁组比较;^c: $P<0.01$,与女性患者比较。

图 1 不同年龄段 T2DM 患者 NAFLD 患病率比较



^a: $P<0.01$,^b: $P<0.05$,与小于 5 年组比较。

图 2 不同病程 T2DM 患者 NAFLD 患病率比较

表 2 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素

变量	β	SE	<i>P</i>	OR	95%CI
全部人群					
BMI	0.038	0.02	0.043	1.039	0.999~1.080
WC	0.073	0.019	0.000	1.076	1.035~1.118
Cys-C	-1.695	0.500	0.001	0.184	0.069~0.489
FCP	0.652	0.202	0.001	1.919	1.291~2.852
女性					
BMI	0.427	0.134	0.001	1.533	1.178~1.994
apoB	3.311	1.198	0.006	27.416	2.619~286.982
FCP	1.350	0.391	0.001	3.859	1.795~8.296
男性					
WC	0.092	0.019	0.000	1.096	1.057~1.137
Cys-C	-2.621	0.664	0.073	0.073	0.020~0.267
FCP	0.530	0.225	0.019	1.700	1.093~2.643

3 讨论

本研究选取陕西西安地区 T2DM 患者,通过腹部超声检测 NAFLD 患病率为 46.66%,低于 LV 等^[11]

研究估计的山东青岛 T2DM 患者 NAFLD 患病率 (61.0%), 但高于周健等^[12]报道的上海地区 T2DM 患者 NAFLD 患病率 (42.1%)。NAFLD 患病率在各个地方的差异可能与地区环境及饮食习惯有关。由于临床上的种种限制, 没有采用肝活检及组织学检查识别肝脏脂肪病变, 腹部超声诊断脂肪性肝病的灵敏度为 60%~94%, 但当发展到肝纤维化阶段其灵敏度低于 30%^[13-14]。因此, 腹部超声有可能存在漏诊, 导致对 T2DM 患者 NAFLD 患病率的低估。所以本试验可能低估了住院 T2DM 患者的 NAFLD 患病率, 需要提高常规筛查的意识。

本研究显示, T2DM 男性患者 NAFLD 患病率稍高于女性, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在不同的年龄段中, < 50 岁男性 T2DM 患者的 NAFLD 患病率高于女性 ($P < 0.05$), $50 \sim 60$ 、 > 60 岁年龄段 NAFLD 患病率比较无明显性别差异 ($P > 0.05$), 这与周健等^[12]的研究结果一致, 与 LV 等^[11]的研究结果不一致。PARK 等^[15]通过腹部超声评估 6 648 名韩国市民, 发现在男性 NAFLD 患病率为 23.0%, 女性 NAFLD 患病率为 13.7%, 按年龄分组后, < 50 岁人群中男性 NAFLD 患病率明显高于女性 (22.6% vs. 6.8%), 而在大于 50 岁人群中, 女性 NAFLD 患病率高于男性 (24.2% vs. 23.6%)。总体而言, 不管在一般人群还是糖尿病人群中, 男性 NAFLD 患病率高于女性。可能的原因是男性患者的热量摄入较女性高, 不够注意健康饮食, 且男性人群普遍存在不健康的生活方式 (如吸烟), 这些均有可能导致男性 NAFLD 患病率高于女性^[12]。但在 50 岁之后女性 NAFLD 患病率升高, 这可能与女性体内雌激素水平骤降有关。研究表明, 绝经后女性 NAFLD 患病率高于绝经前女性 ($OR = 2.05, 95\%CI: 1.43 \sim 2.94$), 在激素替代治疗的女性中, NAFLD 患病率较未治疗的绝经女性低 ($OR = 0.69, 95\%CI: 0.48 \sim 0.99$)^[16]。在 50 岁之前, 女性人群中体内雌激素水平高, 可以抑制内脏脂肪的累积, 而在 50 岁后, 大部分女性体内雌激素水平骤降, 机体内部生理发生巨大变化, 包括全身脂肪重新分布及各种物质代谢异常 (血脂紊乱、血糖升高), 并且能量的消耗及生理活动减少^[17], 这些均增加发生 NAFLD 的风险。同时, 本研究发现大于 60 岁女性患者的 NAFLD 患病率降低, 这可能是由于现代医疗检测手段的普及及人们健康意识的提高, 女性患者能够按时规律服用降糖药物并长期坚持锻炼, 从而使 NAFLD 的患病风险降低。综合以上因素, 住院 T2DM 患者中男性的 NAFLD 患病率高于女性, 但如以年龄分组, 发现 $50 \sim 60$ 岁女性患者 NAFLD 患病率高于男性。

本研究提示, T2DM 患者 NAFLD 患病率随着年龄的增长明显降低, 这与 LV 等^[11]的研究结果一致, 尤其是 $40 \sim 59$ 岁易患 NAFLD。DUVNJAK 等^[18]研

究表明, $40 \sim 60$ 岁人群 NAFLD 患病率最高, 进一步证实了本研究结果。分析原因可能为中年人群缺乏时间参加体育活动, 且经常在外用餐, 一般在用餐后继续静坐投入工作中; 反之, 年龄大甚至退休人群有更多的时间参加体育锻炼, 有更多的精力投入健康的生活方式, 合理搭配各种营养物质。不良行为可能是中年人群易于患 NAFLD 的原因之一, 同时也解释了本研究发现 T2DM 患者 NAFLD 患病率随年龄增长而降低。

本研究按照病程分组, 发现随着病程的延长, T2DM 患者 NAFLD 患病率明显降低, 并且按照性别分层后这种趋势依然存在。可能是由于 T2DM 早期严重的高胰岛素血症促进肝细胞对游离脂肪酸的吸收^[6]。此外, POPOVIC 等^[19]研究提示糖尿病的病程与 FINS 及胰岛素抵抗呈负相关。即随着糖尿病病程的延长, FINS 水平逐渐降低, 继而引起肝细胞对游离脂肪酸的吸收减少, NAFLD 患病率降低。其潜在机制可能是增加的 FINS 和肝细胞胰岛素抵抗也许会通过改变 apoB 的合成与降解率、脂肪的从头合成或游离脂肪酸从脂肪组织流入肝脏而减少含 TG 丰富的脂蛋白降解, 并增加肝细胞内 LDL-C 的产生, 从而造成 NAFLD 的发生^[20]。因此, 不论在男性还是女性患者中, 随着糖尿病病程的延长, NAFLD 患病率均随之下降。

NAFLD 的发生、发展是一个多因素过程, 受遗传、环境、代谢及压力等相关因素影响。T2DM 患者合并 NAFLD 是一个重要的疾病负担, 其血糖控制情况较单纯 T2DM 更糟糕, 并发症较单纯 T2DM 患者出现得更早。因此, 寻找其危险因素可以有效控制病情进展, 从而减少不良结局的发生。目前, NAFLD 的危险因素尚未完全清楚^[21]。本研究发现, BMI、WC、Cys-C、FCP 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素。肥胖是 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素, 尤其是腹型肥胖。可能的机制是内脏脂肪组织肥大后释放多种炎性因子, 可能会引起脂肪组织产生对胰岛素最早期的抵抗。同时, 肝细胞内脂肪组织也会形成胰岛素抵抗, 而且肝细胞在胰岛素抵抗的情况下, 摄取外周游离脂肪酸的能力增加, 这均有助于 NAFLD 的形成与发展^[22]。

本研究发现, T2DM 合并 NAFLD 组中 FCP 水平 (代表体内胰岛素水平) 明显升高, 说明 T2DM 合并 NAFLD 患者的胰岛分泌胰岛素水平不低, 但存在明显的胰岛素抵抗, 从而造成血糖难以控制。提示对于 T2DM 合并 NAFLD 患者的治疗应该倾向于改善胰岛素抵抗, 而不仅仅是通过增加药物种类或胰岛素用量降低血糖^[23]; 此外, 胰岛素对肝脏有一定的促纤维化作用, 这有可能解释本研究发现 FCP 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素, 但 FCP 的潜在机制还需进一步研究。T2DM 合并 NAFLD 组患者 Cys-C 水

平明显低于 T2DM 组,与谭欣蓓^[24]的研究结果一致,该研究发现 Cys-C 水平与年龄呈正相关。此外,当按照性别分层后,发现男性与女性患者 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素不一样。在女性患者中 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素是 BMI、apoB、FCP,而男性患者 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素是 WC、Cys-C 和 FCP。造成这种差异可能是由于生活方式及体内性激素水平对血糖的影响^[17],还需进一步深入研究。

综上所述,NAFLD 是 T2DM 患者的常见并发症,提示需要经常评估 T2DM 患者的肝脏情况,尽早诊断,并通过健康的生活方式,以及血糖、血压及血脂的控制,降低 NAFLD 的发生率,从而预防肝细胞功能的进一步恶化。

参考文献

- [1] 熊钦,包玉倩. 脂质运载蛋白家族与非酒精性脂肪肝病研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2016,8(7):436-438.
- [2] WONG V W, CHU W C, WONG G L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography [J]. Gut, 2012, 61(3):409-415.
- [3] LU H, ZENG L, LIANG B, et al. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Arch Med Res, 2009, 40(7):571-575.
- [4] TARGHER G, BERTOLINI L, PADOVANI R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2007, 30(5):1212-1218.
- [5] KIM H J, KIM H J, LEE K E, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults [J]. Arch Intern Med, 2004, 164(19):2169-2175.
- [6] WILLIAMSON R M, PRICE J F, GLANCY S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in People with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(5):1139-1144.
- [7] MING J, XU S, GAO B, et al. Non-alcoholic fatty liver disease predicts type 2 diabetes mellitus, but not prediabetes, in Xi'an, China: a five-year cohort study[J]. Liver Int, 2015, 35(11):2401-2407.
- [8] TARGHER G, BERTOLINI L, RODELLA S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2007, 30(8):2119-2121.
- [9] HOSSAIN N, AFENDY A, STEPANOVA M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(11):1224-1229.
- [10] MU W, CHENG X F, LIU Y, et al. Potential nexus of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: insulin resistance between hepatic and peripheral tissues[J]. Front Pharmacol, 2019, 9:1566.
- [11] LV W S, SUN R X, GAO Y Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(20):3134-3142.
- [12] 周健,贾伟平,包玉倩,等. 2 型糖尿病患者脂肪肝患病率调查及危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(32):2249-2252.
- [13] FIERBINTEANU-BRATICEVICI C, DINA I, PETRISOR A, et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(38):4784-4791.
- [14] 张文龙,虎月燕,许欢. 瞬时弹性成像在非酒精性脂肪肝中的应用进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(32):4180-4183.
- [15] PARK S H, JEON W K, KIM S H, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(1 Pt 1):138-143.
- [16] CLARK J M, BRANCATI F L, DIEHL A M. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2002, 122(6):1649-1657.
- [17] LOVEJOY J C, CHAMPAGNE C M, DE JONGE L, et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition[J]. Int J Obes, 2008, 32(6):949-958.
- [18] DUVNJAK M, LEROTIC I, BARSIC N, et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(34):4539-4550.
- [19] POPOVIC L, ZAMAKLAR M, LALIC K, et al. Analysis of the effect of diabetes type 2 duration on beta cell secretory function and insulin resistance[J]. Srp Arh Celok Lek, 2006, 134(5/6):219-223.

- [15] HAYAKAWA M, YAMAKAWA K, KUDO D, et al. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6):874-883.
- [16] MATSUBARA T, YAMAKAWA K, UMEMURA Y, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model[J]. *Thromb Res*, 2019, 181:17-23.
- [17] KOBAYASHI N, MAEKAWA T, TAKADA M, et al. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the research committee on DIC in Japan[J]. *Bibl Haematol*, 1983(49):265-275.
- [18] IBA T, UMEMURA Y, WATANABE E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(3):223-232.
- [19] IBA T, NISIO M D, LEVY J H, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e017046.
- [20] IBA T, ARAKAWA M, LEVY J H, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in coagulopathic patients with decreased antithrombin and treated by antithrombin[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(7):1020-1026.
- [21] WADA H, HASEGAWA K, WATANABE M. DIC: an update on diagnosis and treatment[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2017, 58(5):523-529.
- [22] DI NISIO M, BAUDO F, COSMI B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5):e177-184.
- [23] LEVI M, TOH C H, THACHIL J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1):24-33.
- [24] WU Y, LUO L, NIU T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: a multicenter prospective study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9057.
- [25] LUO L, WU Y, NIU T, et al. A multicenter, prospective evaluation of the Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Res*, 2019, 173:131-140.
- [26] SAITO S, UCHINO S, HAYAKAWA M, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems[J]. *J Crit Care*, 2019, 50:23-30.
- [27] YOSHIMURA J, YAMAKAWA K, KODATE A, et al. Prognostic accuracy of different disseminated intravascular coagulation criteria in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12):e024878.
- [28] GANDO S, SHIRAISHI A, YAMAKAWA K, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis[J]. *Thromb Res*, 2019, 178:182-188.

(收稿日期:2019-12-20 修回日期:2020-03-13)

(上接第 2288 页)

- [20] MESHKANI R, ADELI K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(13/14):1331-1346.
- [21] 范建高, 朱军, 李新建, 等. 上海市成人脂肪肝病率及其危险因素流行病学调查[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(2):83-88.
- [22] ALMOBARAK A O, BARAKAT S, SULIMAN E A, et al. Prevalence of and predictive factors for nonalcoholic fatty liver disease in Sudanese individuals with type 2 diabetes: is metabolic syndrome the culprit? [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2015, 16(2):54-58.
- [23] FUJII H, IMAJO K, YONEDA M, et al. HOMA-IR: an independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(8):1390-1395.
- [24] 谭欣蓓. 胱抑素 C 与 2 型糖尿病合并非酒精性肝病的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.

(收稿日期:2019-12-27 修回日期:2020-03-17)