

· 论 著 ·

GLP-1 受体激动剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的荟萃分析

张莹¹, 薛君², 董智慧², 张雅楠², 蔡志杰², 宋昭赫², 马秀琦¹

1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014010;

2. 内蒙古包钢医院老年病科, 内蒙古 包头 014010

摘要: **目的** 系统评价胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 合并代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 的临床疗效及安全性。**方法** 通过检索 PubMed、Cochrane、Embase、中国知网、万方、维普、CBM 等数据库中 GLP-1 受体激动剂联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 MAFLD 的全部随机对照试验 (RCTs) 的文献, 时间截止至 2021 年 4 月, 对所纳入的文献进行数据提取, 并使用 Cochrane 量表进行质量评价, 使用 RevMan 5.3 软件进行分析。**结果** 共纳入 7 篇 RCTs, 均为中文文献, 共计 640 例患者, 其中试验组给予 GLP-1 类似物联合二甲双胍进行干预, 对照组单独给予二甲双胍进行干预。最终 Meta 分析结果显示, 试验组在降低空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平方面优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 试验组不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** GLP-1 受体激动剂联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 MAFLD, 较单独使用二甲双胍在降低血糖及改善肝功能和血脂水平方面有较显著疗效, 且不增加不良反应发生率。

关键词: 2 型糖尿病; 代谢相关脂肪性肝病; 胰高血糖素样肽-1; 二甲双胍; 荟萃分析

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0025-07

GLP-1 receptor agonist combined with metformin in the treatment of T2DM complicated with metabolism-related fatty liver disease

ZHANG Ying*, XUE Jun, DONG Zhi-hui, ZHANG Ya-nan, CAI Zhi-jie, SONG Zhao-he, MA Xiu-qi

* Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014010, China

Corresponding author: XUE Jun, E-mail: byxuejun@sina.com

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of glucagon like peptide-1 (GLP-1) analogue combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with metabolic-related fatty liver disease (MAFLD). **Methods** All randomized controlled trials (RCTs) literatures of GLP-1 receptor agonist combined with metformin in the treatment of T2DM with MAFLD were searched in PubMed, Cochrane, Embase, CNKI, Wanfang, VIP, CBM and other databases from inception until April 2021. For the included literature data, Cochrane scale was used for quality evaluation, and Revman 5.3 software was used for analysis. **Results** In 7 RCTs Chinese literature, 640 patients were enrolled, including experimental group and control group. GLP-1 analogue combined with metformin was given in experimental group, and metformin alone was used in control group. The meta-analysis results showed that the efficacy in reducing the levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in experimental group was significantly higher than those in control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** In the treatment of T2DM complicated with MAFLD, GLP-1 receptor agonist combined with metformin is more effective than metformin alone in reducing the levels of blood glucose and blood lipid, and improving liver function, but does not increase the incidence of

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.005

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (2019MS08178); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目 [YKD2018KJBW (LH) 077]

通信作者: 薛君, E-mail: byxuejun@sina.com

adverse reactions.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Metabolic-related fatty liver disease; Glucagon like peptide-1; Metformin; Meta analysis

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019MS08178); Inner Mongolia Medical University Science and Technology Million Project [YKD2018KJBW(LH)077]

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指不含酒精、遗传性肝病、病毒性肝炎和药物作用等因素引起的肝内脂肪变性。NAFLD 与高血压、高血糖、肥胖和血脂异常密切相关^[1]。当前 NAFLD 患病率急剧上升,并缺乏确定性诊断标准,其发病机制主要与代谢损伤及葡萄糖-胰岛素稳态改变有关。因此,国际专家小组在 2020 年提出将 NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD),该标准基于存在肝脏脂肪变性,并合并以下三种情况:超重/肥胖、存在 2 型糖尿病 (T2DM) 或代谢失调中的任意一种即可诊断^[2],由原来的排除性诊断变为符合标准的确定性诊断。本文以下使用 MAFLD 代替 NAFLD。MAFLD 会促进全身轻度炎症,降低肝外组织胰岛素敏感性,还增加 T2DM 及其并发症、肥胖症、高尿酸血症的风险^[3-4]。此外,T2DM 还增加了 MAFLD 及其并发症进展的风险,如肝脏纤维化、肝硬化及肝细胞癌等^[5]。MAFLD 的一线治疗方法是饮食和运动干预,对于 MAFLD 患者来说,体重减轻 5%~10% 即有明显的改善^[6]。然而,大部分人很难通过运动及改变饮食结构达到理想体重,目前尚无获批用于治疗 MAFLD 的药物。目前一些药物在改善肝功能及肝脏脂肪含量方面已经显示出一定的疗效。二甲双胍被广泛应用于 T2DM 的治疗,其在 MAFLD 中也显示出一定的治疗潜力^[7-8],Vilar-Gomez 等^[9]研究显示,长期服用二甲双胍可以提高 T2DM 和 MAFLD 患者的生存率,降低死亡率。人体各组织均有胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体的存在,GLP-1 受体激动剂的合成分泌依赖于血糖的升高,可以有效达到降低血糖的目的,并减少低血糖的风险,因此被广泛应用于 T2DM 的治疗。多项研究显示,GLP-1 类似物除具有减轻体重、降低血糖等作用外,还能够减少肝脏炎症病变,减缓脂肪变性向纤维化转变的进程,提示其对脂肪肝有潜在的治疗作用^[10-11]。本研究针对 GLP-1 受体激动剂联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 MAFLD 的临床疗效进行系统评价,以期 T2DM 合并 MAFLD 的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 由两名研究者独立进行检索,分别

系统检索已发表的 GLP-1 类似物治疗 MAFLD 的随机对照试验 (RCTs) 的文献,检索关键词包括胰高血糖素样肽-1、胰升血糖素样肽 1、GLP-1、利拉鲁肽、艾塞那肽、阿必鲁肽、度拉鲁肽、利西拉来、二甲双胍、格华止、2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、代谢相关脂肪性肝病等为中文检索词,以及 Glucagon-like peptide 1、GLP-1、Glucagon like peptide 1、Liraglutide、Exenatide、Lixisenatide、Albiglutide、Dulaglutide、Metformin、Diabetes Mellitus, Type 2、T2DM、Non-alcoholic fatty liver disease、NAFLD、Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease、MAFLD 等为英文检索词,主题词结合自由词的方式在中文数据库知网、万方、维普、CBM 和 PubMed、Embase、Cochrane 等英文数据库进行检索,检索时间截止至 2021 年 4 月,手工检索符合纳入及排除标准的 RCTs,并进行质量评价。

1.2 纳入文献和排除文献标准

1.2.1 纳入文献标准 研究类型必须为 RCTs;研究对象要求为已确诊为 T2DM 合并 MAFLD 的患者,T2DM 的诊断符合 WHO 1999 年诊断标准^[12];MAFLD 的诊断标准为肝脏脂肪变性并存在以下三种情况之一:超重或肥胖、T2DM 或其他代谢相关性疾病^[13]。治疗组干预措施为 GLP-1 类似物联合二甲双胍;对照组干预措施为二甲双胍;结局指标包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、不良反应发生率等。

1.2.2 文献排除标准 (1) 研究对象合并其他严重疾病;(2) 未提供相关结局指标;(3) 个案报道、重复发表以及数据不全的文献。

1.3 质量评价 2 名研究者同时使用 Cochrane 协作网偏倚风险评估表进行评估,如评估结果不一致,则由两人协商或由第 3 位评价人协调解决。

1.4 统计学方法 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。使用相对危险度 (RR)、平均差 (MD) 为效应量对结局进行比较,使用 P 值及 I^2 值判断文章异质性大小,若 $P>0.1$ 和/或 $I^2<50\%$ 则说明纳入研究的异质性较小,采用固定效应模型进行效应量的合并分析,反之说明所纳入研究存在较大异质性,采用随机效应

模型进行分析。检验水准为 $\alpha=0.05$, 双侧检验。

效应量: 本研究为连续性变量, 选用两组干预前后的变化均值及其标准差来比较, 其计算按 $MD=MD_{\text{治疗后}}-MD_{\text{治疗前}}$, $SD=(SD_{\text{治疗前}}^2+SD_{\text{治疗后}}^2-2\times R\times SD_{\text{治疗前}}\times SD_{\text{治疗后}})^{1/2}$, R 取 0.4。因标准差非出自每例患者的原始数据, 故结果可能有一定偏差。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到 261 篇相关研究, 剔除重复文献 92 篇, 评论、综述、动物实验等 49 篇, 阅读摘要及全文后排除个案报道、干预措施不符等文献 113 篇, 共排除 254 篇文献, 最终有 7 篇 RCTs 被纳入研究^[14-20], 文献删选流程图见图 1。

2.2 纳入文献基本情况及质量评价 7 篇 RCTs 均是中文文献, 共 640 例患者, 其中男性 350 例, 女性 290 例, 各项研究基线相似, 其中 6 项^[14-19]研究中, 试验组的干预措施是利拉鲁肽联合二甲双胍治疗, 1 项研究试验组干预措施为艾塞那肽联合二甲双胍治疗^[20], 文献基本特征见表 1, 文献总体质量评价为中等, 评价结果见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 FBG 水平 纳入 4 项研究^[15,17-18,20] 包括 332 例患者, 异质性检验结果表明 4 项研究间不存在异质性 ($P=0.72$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果表明在降低 FBG 水平上试验组优于对照组 [$MD=-1.02$, $95\%CI(-1.17, -0.87)$], 差异有统计学意义 ($Z=13.32$, $P<0.01$)。见图 3。

2.3.2 HbA1c 水平 纳入 3 项研究^[15,17-18] 包括 236 例患者, 异质性检验结果提示 3 项研究间异质性较小 ($P<0.01$, $I^2=33\%$), 故用固定效应模型。Meta 分析结果提示在改善 HbA1c 水平上试验组优于对照组 [$Z=7.86$, $P<0.01$, $MD=-0.74$, $95\%CI(-0.92, -0.55)$]。见图 4。

2.3.3 TG 水平 纳入 7 项研究^[14-20], 异质性检验结果提示各研究间存在较高异质性 ($P<0.01$, $I^2=95\%$), 对其进行敏感性分析发现严妍等^[19] 对异质性影响较大, 剔除后进行检验, 提示各研究间不存在异质性 ($P=0.20$, $I^2=31\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果提示在降低 TG 水平方面试验组优于对照组 [$Z=20.93$, $P<0.01$, $MD=-0.70$, $95\%CI(-0.76, -0.63)$]。见图 5。

2.3.4 TC 水平 纳入 7 项研究^[14-20], 异质性检验结果提示 7 项研究间存在高度异质性 ($P<0.01$, $I^2=$

90%), 故用随机效应模型。Meta 分析结果提示在降低 TC 水平方面试验组优于对照组 [$Z=4.98$, $P<0.01$, $MD=-1.08$, $95\%CI(-1.50, -0.65)$]。见图 6。

2.3.5 ALT 水平 纳入 5 项 RCTs 研究^[14-16,19-20], 异质性检验结果显示存在高度异质性 ($P<0.01$, $I^2=99\%$), 故用随机效应模型。Meta 分析结果提示在降低 ALT 水平方面试验组优于对照组 [$Z=2.33$, $P=0.02$, $MD=-15.77$, $95\%CI(-29.04, -2.51)$]。见图 7。

2.3.6 AST 水平 纳入 5 项 RCTs 研究^[14-16,19-20], 异质性检验结果提示研究间存在高度异质性 ($P<0.01$, $I^2=95\%$), 故用随机效应模型。Meta 分析结果提示在降低 AST 水平上试验组优于对照组 [$Z=3.75$, $P<0.01$, $MD=-10.97$, $95\%CI(-16.71, -5.23)$]。见图 8。

2.3.7 不良反应发生率水平 纳入 4 项研究^[14-15,19-20], 异质性检验结果提示各研究间不存在异质性 ($P=0.73$, $I^2=0$), 故用固定效应模型。Meta 分析提示不良反应发生率水平两组间差异无统计学意义 [$RR=1.63$, $95\%CI(0.70, 3.77)$, $P=0.26$]。见图 9。

2.4 异质性分析及发表偏倚分析 分析发现, 对于 TG 的研究, 在删除严妍等^[19] 文章后, I^2 值从 75% 变为 0, TG 影响水平从 $MD=-0.48$ ($95\%CI: -0.53, -0.43$) 变为 $MD=-0.70$ ($95\%CI: -0.76, -0.63$), 该文章干预周期为 4 周, 其余研究干预周期为 12 周及以上, 提示干预时间可能是造成异质性的原因, 逐一剔除各项研究进行敏感性分析后最终 Meta 分析结果未受到影响, 说明纳入文献的稳定性良好, 本研究 TG 水平的漏斗图在去除严妍等^[19] 后各效应点基本对称分布于漏斗图顶部, 说明无明显发表偏倚。见图 10。

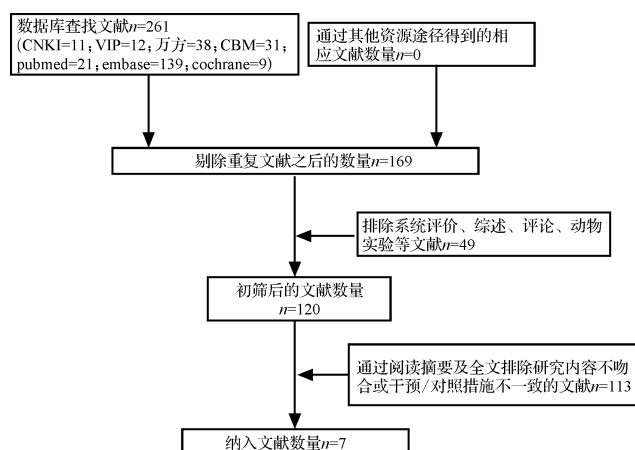


图 1 文献删选流程图

Fig. 1 Document selection flow chart

表 1 各研究基本特征
Tab. 1 Basic characteristics of each study

作者	年份	干预措施	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(男/女)	疗程(周)	结局指标
陈燕 ^[14]	2017	试验组 利拉鲁肽+二甲双胍	38	58.70± 1.80	23/15	12	(3)~(7)
		对照组 二甲双胍	38	58.20± 1.60	22/16	12	
董智慧 ^[15]	2020	试验组 利拉鲁肽+二甲双胍+熊去氧胆酸	31	70.25± 7.23	17/14	12	(1)~(7)
		对照组 二甲双胍+熊去氧胆酸	31	70.61± 7.40	18/13	12	
刘开渊 ^[16]	2017	试验组 利拉鲁肽+二甲双胍	76	54.82± 5.19	40/36	12	(3)~(6)
		对照组 二甲双胍	76	54.13± 5.22	43/33	12	
刘素青 ^[17]	2020	试验组 利拉鲁肽+二甲双胍	51	54.43± 6.78	27/24	12	(1)~(4)
		对照组 二甲双胍	51	54.27± 6.94	28/23	12	
王潇潇 ^[18]	2020	试验组 利拉鲁肽+二甲双胍	36	52.71± 6.60	20/16	12	(1)~(4)
		对照组 二甲双胍	36	52.58± 6.43	21/15	12	
严妍 ^[19]	2019	试验组 利拉鲁肽+二甲双胍	40	61.86±12.31	22/18	4	(3)~(7)
		对照组 二甲双胍	40	62.19±11.08	23/17	4	
赵若飞 ^[20]	2016	试验组 艾塞那肽+二甲双胍	48	51.90±12.70	22/26	24	(1)、(3)~(6)
		对照组 二甲双胍	48	52.60±12.40	24/24	24	

注:(1)FBG;(2)HbA1c;(3)TG;(4)TC;(5)ALT;(6)AST;(7)不良反应发生率。

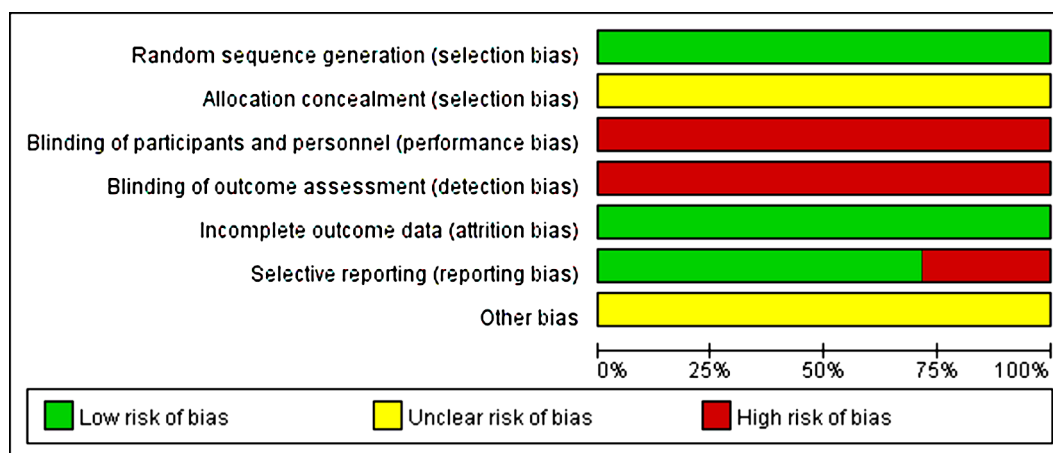


图 2 质量评价图

Fig. 2 Quality evaluation chart

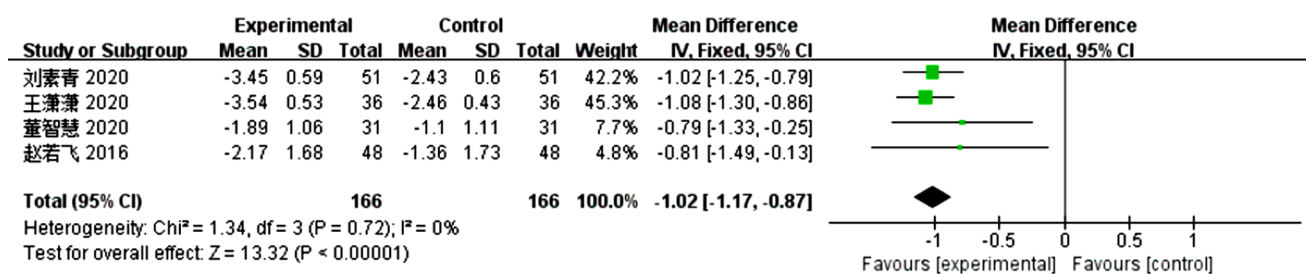


图 3 两种干预措施对 FBG 水平影响的森林图

Fig. 3 Effect of two interentions on FBG levels

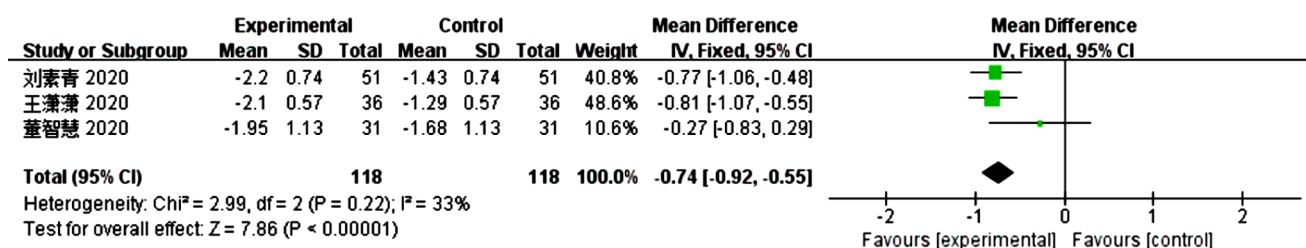


图 4 两种干预措施对 HbA1c 水平的影响森林图

Fig. 4 Effect of two interentions on HbA1c levels

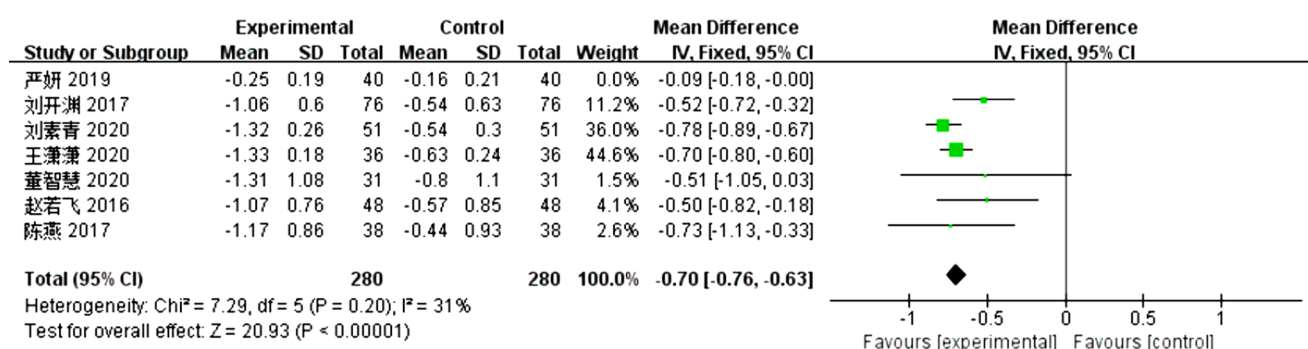


图 5 两种干预措施对 TG 水平的影响森林图

Fig. 5 Effect of two interentions on TG levels

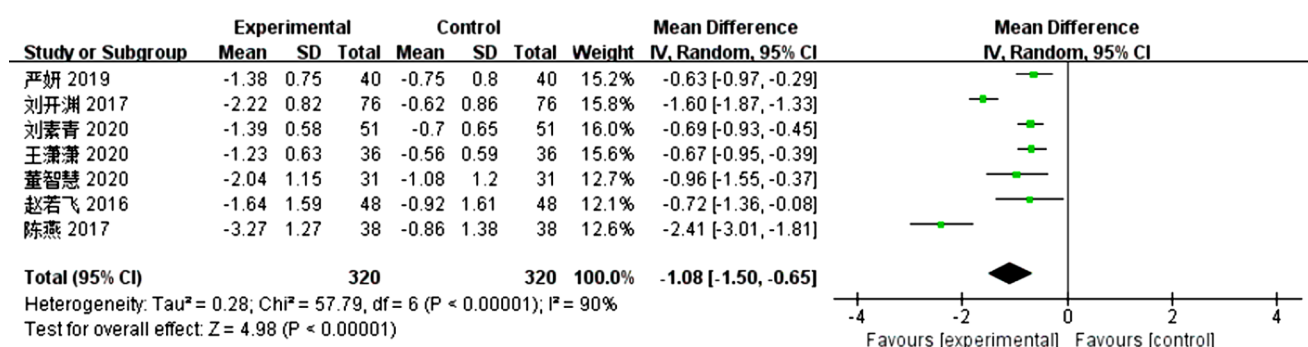


图 6 两种干预措施对 TC 水平的影响森林图

Fig. 6 Effect of two interentions on TC levels

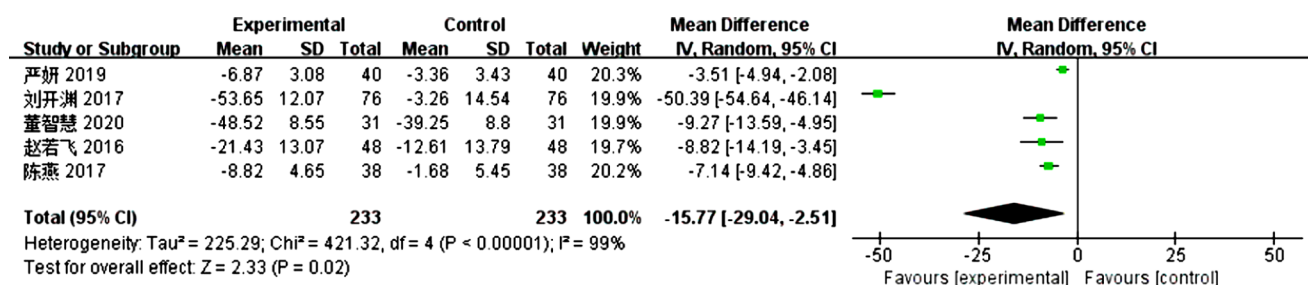


图 7 两种干预措施对 ALT 水平的影响森林图

Fig. 7 Effect of two interentions on ALT levels

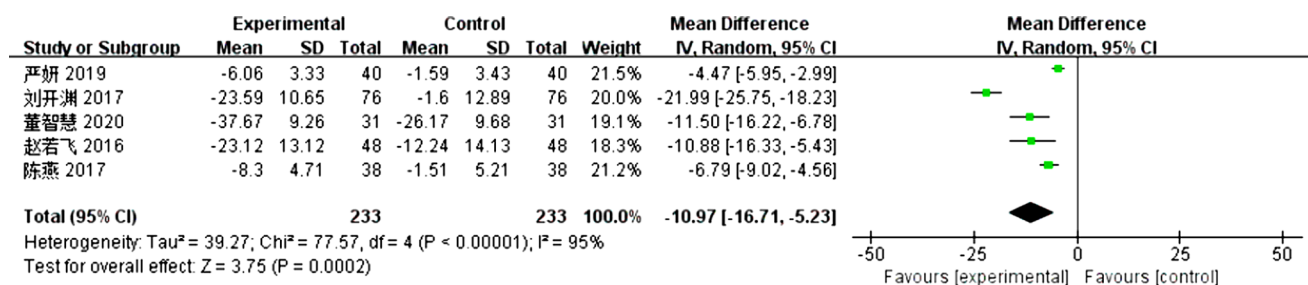


图 8 两种干预措施对 AST 水平的影响森林图

Fig. 8 Effect of two interentions on AST levels

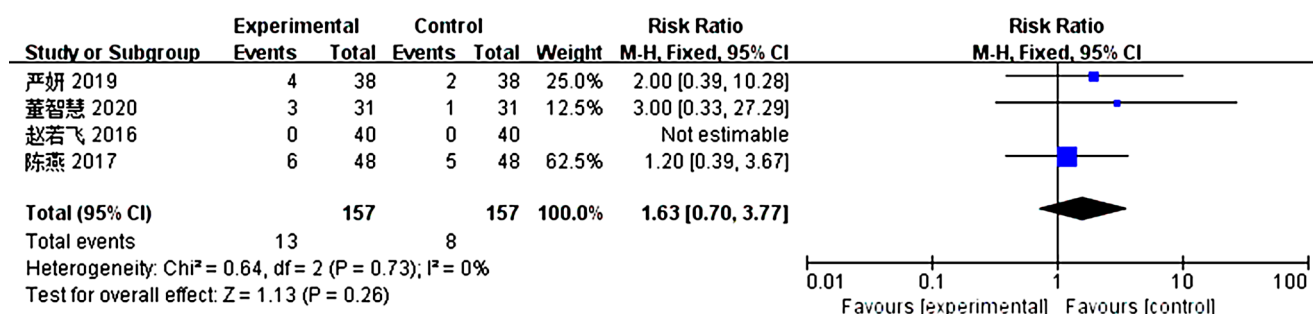


图 9 不良反应发生率比较的森林图
 Fig. 9 Comparison of adverse reaction rates

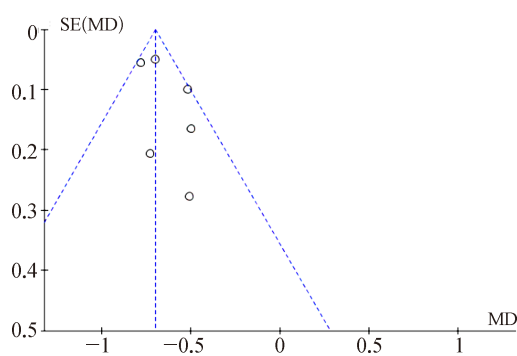


图 10 TG 漏斗图
 Fig. 10 TG funnel diagram

3 讨论

当今,MAFLD影响着全球近四分之一的人口,是全球慢性肝病的主要原因,在未来几十年里可能会成为终末期肝病的主要原因^[21]。MAFLD在中东和亚洲也呈流行趋势,其中中国的发病率最高,预计到2030年将会有3.14亿人口患病^[22]。MAFLD的主要危险因素是超重、肥胖以及T2DM,MAFLD本身也是T2DM的危险因素,它影响着近70%的T2DM患者^[23]。MAFLD和T2DM两种疾病共存会加重代谢负担、心血管疾病以及慢性肾脏病的风险。MAFLD是一种复杂的多因素疾病,涉及遗传、代谢和环境因素等,它与代谢综合征、肥胖、T2DM密切相关。目前MAFLD最根本的治疗方案是饮食运动干预,改变饮食结构、减轻体重等,尚无获批用于治疗MAFLD的药物。二甲双胍通过减轻体重、降低转氨酶水平、改善肝脏脂肪变性、降低肝脏脂肪含量,显示出其在MAFLD中的治疗价值^[24]。GLP-1类似物可减轻体重,降低HbA1c水平,减轻胰岛素抵抗,改善脂代谢状态,降低肝脏脂肪含量,通过多种途径改善MAFLD^[25-26]。Yang等^[27]研究显示,机体糖脂代谢和胰岛素敏感性的调节也受到肾素-血管紧张素系统(RAS)的调节,而糖脂代谢及胰岛素敏感性状态与

代谢综合征如肥胖症、T2DM和MAFLD密切相关,利拉鲁肽作为GLP-1类似物,可改善脂肪酸氧化,并抑制糖异生和NF- κ B/IL-1 β 炎症信号传导,调节肝脏RAS的表达及其活性,改善MAFLD。利拉鲁肽和二甲双胍联合使用对T2DM合并MAFLD患者有较好的临床疗效,可以有效改善患者肝脏及腹部脂肪含量^[28-29]。这说明两种药物合用相比于单独使用二甲双胍可以通过多种途径协同改善MAFLD症状。

本Meta分析结果显示,GLP-1受体激动剂联合二甲双胍组在降低FBG、TG、TC、AST、ALT、HbA1c水平上显著高于对照组,由此可以说明,GLP-1类似物联合二甲双胍在改善血糖状况的同时,还可以降低血脂、改善肝功能,且不会增加不良反应发生率,说明两药联合使用可能通过作用互补改善T2DM合并MAFLD患者状况。本Meta分析也存在一定的局限性,由于相符合的研究较少,导致所纳入样本较少,所纳入的研究未说明盲法以及其他偏倚,导致纳入文章整体质量偏低。

综上所述,GLP-1类似物联合二甲双胍治疗T2DM合并MAFLD,较单独使用二甲双胍更能有效降低FBG、HbA1c、TG、TC、ALT、AST水平,且不增加不良反应发生率。未来尚需纳入较多高质量及多中心的RCTs进一步验证及探讨。

参考文献

- [1] Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management[J]. Intern Med J, 2020, 50(9): 1038-1047.
- [2] Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1575.
- [3] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(14): 1341-1350.
- [4] Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e026677.

- [5] Rhee EJ. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(3): 226–233.
- [6] Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(3): 368–375.
- [7] Zhou J, Massey S, Story D, et al. Metformin: an old drug with new applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2863.
- [8] Rouabhia S, Milic N, Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8(4): 343–349.
- [9] 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.
- [10] 叶山东. 新型抗糖尿病药物和糖尿病肾脏疾病关系的研究进展[J]. *中国热带医学*, 2020, 20(4): 301–305.
Ye SD. Update on the relationship between new types of anti-diabetic drugs and diabetic kidney disease[J]. *Chin Trop Med*, 2020, 20(4): 301–305.
- [11] Tian F, Zheng Z, Zhang D, et al. Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181304.
- [12] WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus [J/OL]. http://libdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf, 1999.
- [13] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202–209.
- [14] 陈燕, 宣昊. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. *中国初级卫生保健*, 2017, 31(4): 70–71.
Chen Y, Xuan H. Clinical observation of treatment of type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease with combination of liraglutide and metformin[J]. *Chin Prim Heal Care*, 2017, 31(4): 70–71.
- [15] 董智慧, 薛君, 张雅楠. 利拉鲁肽对老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖脂代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(20): 4288–4291.
Dong ZH, Xue J, Zhang YN. Effect of Liraglutide on glucose and lipid metabolism of old type 2 diabetes combined with NAFLD patients[J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(20): 4288–4291.
- [16] 刘开渊. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝肝病脂肪变的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(3): 195–198.
Liu KY. The influence of Liraglutide treatment on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2017, 25(3): 195–198.
- [17] 刘素青. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血糖、血脂水平的影响[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(6): 1138–1140.
Liu SQ. Effects of lipopeptide on blood glucose and blood lipids in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Henan Med Res*, 2020, 29(6): 1138–1140.
- [18] 王潇潇. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床效果[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(1): 105–107.
Wang XX. Clinical efficacy of the treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Henan Med Res*, 2020, 29(1): 105–107.
- [19] 严妍, 吴新华, 黄玉杰, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝功能、脂代谢及微炎症反应的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(10): 1009–1012.
Yan Y, Wu XH, Huang YJ, et al. Effects of liraglutide on liver function, lipid metabolism and microinflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with NAFLD[J]. *Chin J Difficult Complicat Cases*, 2019, 18(10): 1009–1012.
- [20] 赵若飞, 李亚娟, 戴强, 等. 艾塞那肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝患者的疗效评价[J]. *药物评价研究*, 2016, 39(4): 623–626.
Zhao RF, Li YJ, Dai Q, et al. Clinic effects of exenatide combined with metformin on liver in type 2 diabetes mellitus patients combined with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Drug Eval Res*, 2016, 39(4): 623–626.
- [21] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11–20.
- [22] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896–904.
- [23] Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: state of art[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2350.
- [24] Linden MA, Lopez KT, Fletcher JA, et al. Combining metformin therapy with caloric restriction for the management of type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in obese rats[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2015, 40(10): 1038–1047.
- [25] Petit JM, Vergès B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43 Suppl 1: S28–S33.
- [26] Seghieri M, Christensen AS, Andersen A, et al. Future perspectives on GLP-1 receptor agonists and GLP-1/glucagon receptor co-agonists in the treatment of NAFLD[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 649.
- [27] Yang M, Ma X, Xuan X, et al. Liraglutide attenuates non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating the local renin-angiotensin system[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 432.
- [28] Guo W, Tian W, Lin L, et al. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 170: 108487.
- [29] Feng WH, Gao CX, Bi Y, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(8): 800–809.