

## 短期二甲双胍治疗肥胖儿童非酒精性脂肪性肝病的疗效分析

张媛媛, 陈红珊, 杜敏联, 李燕虹, 马华梅, 陈秋莉, 张 军, 郭 松  
(中山大学附属第一医院儿科, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】观察二甲双胍对于肥胖儿童非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的治疗效果。【方法】回顾性分析2013年7月10日至2016年8月23日中山大学附属第一医院儿科内分泌门诊诊断为NAFLD,伴ALT、AST升高,单纯使用二甲双胍进行治疗的患儿,共10例。比较二甲双胍治疗前后患儿的肝酶学、肝脏彩超表现、血脂、血糖、胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),BMI及腰围身高比(WHtR)的变化。【结果】脂肪性肝炎(NASH)患儿10例,其中男孩5例,女孩5例。二甲双胍短期治疗后血ALT、AST、HOMA-IR、空腹胰岛素及WHtR均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),其中ALT、AST、HOMA-IR降低显著( $P < 0.01$ ),下降率为100%(10/10),并随疗程延长呈逐渐下降趋势,而BMI、TG、血糖在治疗前后无统计学差异( $P > 0.05$ )。其中3例有复查肝脏彩超的患儿均显示脂肪肝程度有所改善。【结论】二甲双胍治疗短期内即可有效的改善NASH患儿肝酶学的异常和胰岛素敏感性,而短期内对于血脂和BMI无明显改善。

**关键词:**二甲双胍;非酒精性脂肪性肝病/NAFLD;儿童;肥胖;ALT;AST

中图分类号:R725.8

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)03-0406-06

## Efficacy of Short-term Metformin Treatment on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children

ZHANG Yuan-yuan, CHEN Hong-shan, DU Min-lian, LI Yan-hong, MA Hua-mei, CHEN Qiu-li,  
ZHANG Jun, GUO Song

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: CHEN Hong-shan, E-mail: hongshand@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To observe the efficacy of metformin treatment on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children. 【Methods】 A retrospective analysis was performed of 10 patients over 10 years old with NAFLD from July 10, 2013 to August 23, 2016. These patients were treated with metformin in pediatric endocrinology outpatient department of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. The changes of liver ultrasonography, hepatic enzymes, blood lipids, blood glucose, insulin, HOMA-IR, BMI, and waist circumference height ratio were compared before and after treatment with metformin. 【Results】 There were 10 cases of NASH, including 5 boys and 5 girls. The short-term treatment of metformin reduced the levels of ALT, AST, and HOMA-IR for all 10 patients ( $P < 0.01$ ). ALT, gradually decreased with the course of treatment. Fasting insulin and waist circumference to height ratio also improved with the treatment ( $P < 0.05$ ); the changes of TG, BMI, and fast glucose were not obvious ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】 Metformin can effectively reduce liver enzymes and improve insulin sensitivity in children with NASH in short term, the improvement of TG and BMI in short term is not obvious.

**Key words:** metformin; nonalcoholic fatty liver disease/NAFLD; children; obesity; ALT; AST

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(3): 406-411]

收稿日期:2016-11-17

基金项目:广东省科技计划项目(2007B031500006)

作者简介:张媛媛,硕士研究生,研究方向:儿童内分泌遗传代谢疾病,E-mail:289156573@qq.com;陈红珊,通信作者,主任医师,研究方向:儿童肥胖与内分泌遗传代谢性疾病,E-mail:hongshand@163.com

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一类以肝脂肪堆积,肝脏病理改变类似于酒精性脂肪肝而无饮酒史的慢性肝脏疾病或不伴随肝炎和肝纤维化,其疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞肝癌<sup>[1-2]</sup>。随着肥胖症在儿童中的流行,NAFLD在儿童中的发病率也显著增高,已成为引起儿童慢性肝炎最常见的病因,与胰岛素抵抗,糖尿病的发生,心脏血管疾病的进展均有密切联系<sup>[3-5]</sup>。本中心前期报道NAFLD在就诊肥胖儿童中的检出率已高达41.7%<sup>[6-7]</sup>。因此,对NAFLD的治疗应及早进行并引起重视。然而,目前对NAFLD的治疗除了生活方式外,对于药物治疗尚未形成统一的认识<sup>[8]</sup>。对于儿童NAFLD的治疗同样无确切有效的治疗方案。研究发现二甲双胍可用于改善成年人非酒精性脂肪肝的转氨酶,并且有确切的疗效<sup>[9]</sup>,国外已有研究报道二甲双胍治疗3个月,非2型糖尿病肥胖儿童BMI、代谢相关危险因素、ALT均有显著改善<sup>[10]</sup>,而基于我们的文献检索,单纯用二甲双胍治疗儿童NAFLD的治疗效果在国内尚未见文献报道。本文对10例NAFLD患儿予口服二甲双胍治疗后的疗效进行分析报道。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本院儿科内分泌门诊就诊并确诊为NAFLD的患儿(诊断标准参考2010年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的非酒精性脂肪肝诊断标准<sup>[1]</sup>及2017年北美儿童青少年NAFLD诊疗指南<sup>[2]</sup>),选择在初诊时B超证实为脂肪肝,且谷丙氨酸转氨酶(ALT)≥正常值上线(40 U/L)者。通过询问病史或各种实验室检查排除可能引起脂肪肝和肝功能损害的其他原因:饮酒史(按酒精含量,男>140 g/周,女>70 g/周)、肝炎病毒现症感染、自身免疫病、Wilson病、血色病以及药物等。单独应用二甲双胍治疗两周以上,并有及时复查二甲双胍治疗后肝酶者共10例,其中男孩5例,女孩5例,就诊时年龄10~14岁,10例均肥胖。

### 1.2 研究方法

详细记录入选患儿的临床和实验室检查资料;予二甲双胍治疗两周至一年不等,剂量0.5 g/次,每日2~3次。治疗后复查患儿身高(Ht)、体质量(Wt)、腰围(Wc)、空腹血糖(FGLU)、空腹胰岛素(INS)、肝酶学(ALT、AST)、甘油三酯(TG);计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR), BMI及腰围身高比(waist circumference to height ratio, WHtR);初诊血压异常者进行复测。HOMA-IR、BMI、腰围身高比(WHtR)计算参照文献<sup>[11-12]</sup>。

### 1.3 各代谢相关指标异常诊断方法

空腹血糖受损(IFG):空腹血糖≥5.6 mmol/L。高血压:收缩压或舒张压≥同年龄同性别儿童血压的第95百分位(P95)。高甘油三酯血症: TG ≥ 1.47 mmol/L。肥胖: BMI ≥ 同年龄同性别儿童BMI的P95,或青春期前腰围≥同年龄同性别儿童腰围的P85(青春期后P90),中心性肥胖(CO):腰围≥同年龄同性别儿童腰围的P90。青少年中心性肥胖: WHtR ≥ 同年龄同性别儿童WHtR的P90,即女孩≥0.48~0.49、男孩(≥10岁)≥0.50~0.54。高胰岛素血症:青春期前儿童空腹胰岛素水平>15 mU/L,青春期儿童>30 mU/L。胰岛素抵抗:稳态模型的胰岛素低抗指数(HOMA-IR)>3.16诊断<sup>[12-13]</sup>。

### 1.4 统计方法

应用SPSS20.0软件分析。计量资料数据均值:正态分布资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布资料用中位数M(四分位数)表示。计量资料比较:样本总体正态分布且方差齐,采用配对t检验;样本总体非正态分布,采用秩和检验;正态性检验采取Shapiro-Wilk检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

10例患儿5例男孩,5例女孩,就诊时年龄10~14岁,10例均在青春发育期,Tanner分期Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ期分别为:1/7/2例,10例患儿均为足月出

生, 产后喂养史无特殊, 其中1例为巨大儿, 其母孕期有妊娠期糖尿病; 其余9例母孕期健康, 为正常出生体质量儿。10例患儿均有心血管疾病或(和)糖尿病家族史(父、母、祖父、祖母、外祖父、外祖母)。10例患儿中2例轻度高血压, 余8例血压正常。10例患儿均达肥胖标准<sup>[14]</sup>, 且均为中

心性肥胖, 肥胖持续时间2~10年不等, 二甲双胍治疗总疗程平均为5.79月, 最短0.8月, 最长13.8月(表1)。

## 2.2 二甲双胍治疗前、后各代谢相关指标的改变

二甲双胍治疗前, 10例患儿均达到NASH诊断标准; 10例患儿中8例肝脏B超诊断为轻度脂

表1 10例NAFLD患儿初诊时的基本临床资料  
Table 1 The clinical data of 10 children with NAFLD

	Average		Average
Age/years	11.76 ± 1.53	SP/kPa)	15.08 ± 1.19
BMI/kg/m <sup>2</sup>	29.47 ± 4.72	DP/kPa)	9.30 ± 1.05
WC/cm	97.00 ± 11.68	Total course/month	5.78 ± 4.80

BMI: body mass index; WC: waist circumference; SP: systolic pressure; DP: diastolic pressure.

表2 NAFLD患儿二甲双胍治疗前后各代谢指标的比较

Table 2 Comparison of metabolic parameters before and after treatment with metformin in NAFLD children (n = 10)

	Before	After	t	P
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	29.47 ± 4.72	29.08 ± 4.08	1.027	0.331
ALT/(U/L)	81.50(55.50, 156.75)	33.00(24.50, 55.00)	-2.803 <sup>3)</sup>	0.005 <sup>2)</sup>
AST/(U/L)	72.30 ± 32.59	31.30 ± 12.82	5.265	0.001 <sup>2)</sup>
TG/(mmol/L)	1.59 ± 0.95	1.30 ± 0.33	1.310	0.222
FGLU/(mmol/L)	5.12(4.90, 5.43)	4.91 ± 0.47	0.533	0.607
INS/(mU/L)	32.69 ± 17.14	22.36 ± 7.32	2.802	0.021 <sup>1)</sup>
HOMA-IR	6.83 ± 2.27	4.81 ± 1.41	4.572	0.001 <sup>2)</sup>
WHtR	0.63 ± 0.05	0.62 ± 0.05	2.535	0.032 <sup>1)</sup>

BMI: body mass index; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TG: triglyceride; FGLU: fasting glucose; INS: insulin; WHtR: waist to height rate. 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$ , 3) signed-rank test.

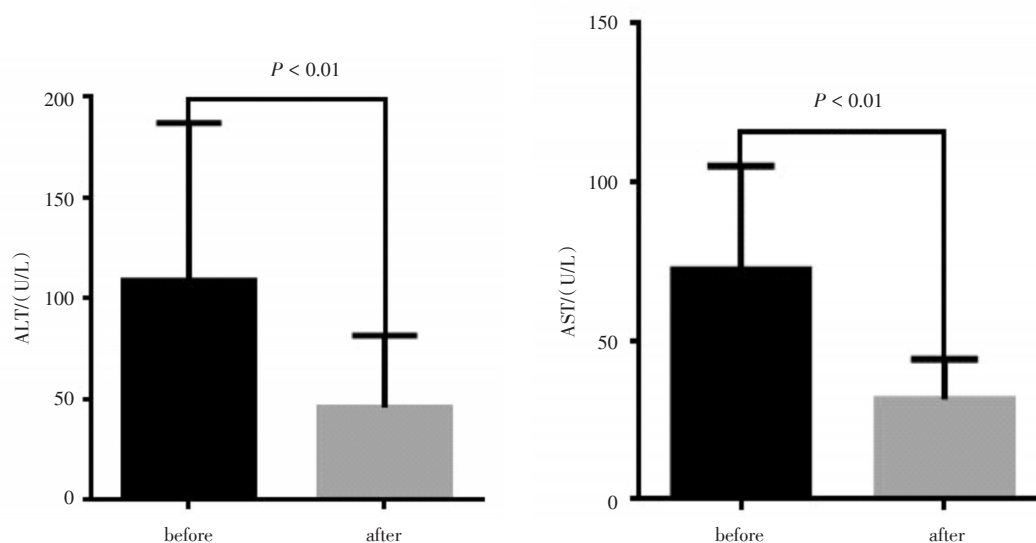


图1 二甲双胍治疗前后ALT和AST的比较

Fig.1 Comparison of ALT and AST before and after treatment with metformin

肪肝,1例为轻-中度脂肪肝,1例为中度脂肪肝;10例患儿ALT均高于正常值,7例AST异常;4例患儿有高甘油三酯(TG)血症;10例患儿空腹血糖

围;患儿BMI变化趋势不一;HOMA-IR指数较治疗前有所降低( $P < 0.01$ ;图2)。

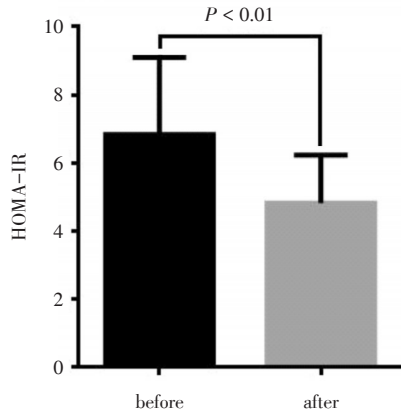


图2 二甲双胍治疗前后HOMA-IR的比较  
Fig.2 Comparison of HOMA-IR before and after treatment with metformin

### 3 讨论

随着儿童肥胖症的发病率逐年增长,儿童非酒精性脂肪肝病的发生率也呈逐渐增加的趋势,然而目前国内外对于儿童NAFLD的治疗尚无确切有效的方案。有学者发现长期生活方式干预的确可有效降低肥胖患儿体质量,对脂肪肝等级、肝小叶炎症、肝细胞的气球样变及NAFLD的活动性评分均有改善,同时在转氨酶、甘油三酯、胆固醇、空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素敏感性均有显著改善<sup>[8,15]</sup>。然而,事实证明长期持续的生活方式干预在儿童期存在操作上的困难,并且难以达到短期使病变逆转的目的<sup>[3,15-16]</sup>。因此,寻找能及时有效遏止脂肪性肝病进展的治疗途径,应引起重视,以免病情发展至不可逆阶段。本研究结果显示短期的二甲双胍治疗后10例患儿除空腹胰岛素水平及HOMA-IR有显著改善外,肝酶均有所降低,并发现有持续复查肝脏彩超的3例患儿其脂肪肝的程度有逆转的趋势,与成年人及国外NAFLD儿童中的研究呈现一致结果<sup>[9-10]</sup>。另外,有报道二甲双胍联合生活方式干预治疗NAFLD肥胖儿童的研究发现,联合治疗对BMI、糖代谢指数、ALT及血脂的改善程度显著优于单纯的生活方式干预<sup>[17]</sup>。可推测二甲双胍在防治NAFLD发生发展的过程中起重要作用。

(FGLU)均正常,但均存在胰岛素抵抗。

二甲双胍治疗后,ALT、AST、HOMA-IR、空腹胰岛素及WHtR均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),而BMI、TG、血糖在治疗前后无统计学差异( $P > 0.05$ )。如表2。

2.2.1 肝酶的改变 在短期二甲双胍治疗后ALT与AST即有显著降低( $P < 0.01$ ),并随用药疗程的延长呈逐步下降的趋势。第一次复查时,10例患儿中5例血清ALT仍高于正常范围,但已明显下降低于治疗前。其中1例仅经过0.8月的治疗ALT及AST即有显著的下降。肝酶仍有异常的5例患儿中有3例仍有继续服用二甲双胍随访并及时复诊,经过近半年的治疗,3例中的2例肝酶恢复正常,1例肝酶仍偏高,但较前有降低(图1)。

2.2.2 肝影像学表现 二甲双胍治疗前,10例患儿肝脏彩超均诊断为脂肪肝,治疗后有复查肝脏彩超的3例患儿中,其中1例仅经过5.7月恢复为正常,1例经13.8月复查正常,1例3.7月后复查仍为脂肪肝,但程度有所改善。

2.2.3 胰岛素敏感性及血脂、BMI等改变 初诊时,4例(4/10)患儿有高甘油三酯血症;10例患儿血糖均正常,10例存在胰岛素抵抗。第一次复诊时4例高甘油三酯血症患者1例恢复正常,3例有降低趋势;10例患儿空腹血糖始终都在正常范

NAFLD的发生与许多代谢性的危险因素包括胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、心血管疾病尤其是肥胖都有极为密切的关系,而对于NAFLD发生时的病理生理机制尚无定论。目前被广泛接受的是“多重打击模型”:多种基因和环境因素的相互作用及不同器官组织(脂肪组织、胰腺、肠道和肝脏)的交互调节引起广泛性代谢功能异常,NAFLD作为其中的肝脏表现<sup>[18]</sup>,而肥胖和胰岛素抵抗又被认为是第一个“真正”的打击<sup>[19]</sup>。因此,改善肥胖状态及胰岛素抵抗或许可作为NAFLD治疗的新契机。

二甲双胍改善肝功能的具体作用机制目前仍不是很清楚。研究认为二甲双胍可能通过改变

一些脂肪因子的表达(例如脂联素、PGRN、Adipolin等)直接或间接改善胰岛素敏感性,进而减少脂肪在肝脏及骨骼肌的异位沉积<sup>[10,20]</sup>。因为脂肪的异位沉积可诱导炎症、过氧化等反应,也可通过损坏IRS-1的酪氨酸磷酸化而抑制胰岛素受体后信号通路(IRS-1/PI3K/AKT2)<sup>[21]</sup>。已有动物实验发现二甲双胍对高脂诱导的肥胖大鼠NAFLD有一定的预防作用,可能是通过改善胰岛素抵抗所起的作用<sup>[22]</sup>。这或许可成为二甲双胍改善肝功能的一种机制。另外,有研究发现二甲双胍对于腹部脂肪的改善较为有效<sup>[23]</sup>,动物实验已经证明高脂诱导的肥胖大鼠主要以腹部脂肪增加为主,其中25%的脂肪堆积于肝脏<sup>[24]</sup>。腰围身高比作为反映腹部脂肪及中心性肥胖的间接指标在本研究中也体现,10例患儿在二甲双胍治疗前后腰围身高比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),间接说明二甲双胍可降低脂肪在肝脏的沉积。

另外,在其他研究中二甲双胍对血脂和BMI均有改善作用<sup>[8,15,17]</sup>,而本研究对于BMI及甘油三酯的改善程度尚不是十分明显,可能与二甲双胍干预的时间较短有关。

本研究结果显示短期应用二甲双胍即可改善儿童脂肪性肝病患者的肝功能,同时改善胰岛素敏感性,及时阻止病情进展,不足之处是样本量较小,观察周期较短,可加大样本量做进一步分析证明,并延长观察周期来确定治疗后的远期效果。另外,对于二甲双胍改善肝功能的作用机制还需要进一步的研究。

#### 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. 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.  
The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of nonalcoholic fatty liver disease: an updated and revised edition [J]. Chin J Hepatol, 2010, 18(3): 163-166.
- [2] Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(2): 319-334.
- [3] Della CC, Mazzotta AR, Nobili V. Fatty liver disease and obesity in youth [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2016, 23(1): 66-71.
- [4] Newton KP, Hou J, Crimmins NA, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease [J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(10): e161971.
- [5] Di Sessa A, Umamo GR, Miraglia DGE, et al. From the liver to the heart: Cardiac dysfunction in obese children with non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Hepatol, 2017, 9(2): 69-73.
- [6] 巴宏军, 陈红珊, 李燕虹, 等. 肥胖儿童非酒精性脂肪性肝病发病的相关危险因素分析 [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(12): 1131-1134.  
Ba HJ, Chen HS, Li YH, et al. Analysis of risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in children with simple obesity [J]. J Clin Pediatr, 2009, 27(12): 1131-1134.
- [7] 徐玲玲, 陈红珊, 李燕虹, 等. 肥胖儿童代谢综合征临床特征及其代谢成分异常的相关性分析 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(2): 301-305.  
Xu LL, Chen HS, Li YH, et al. Metabolic Syndrome in Childhood Obesity and Its Characteristic of Metabolic Abnormality in a Single Centre Outpatients [J]. J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(2): 301-305.
- [8] Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis [J]. Metabolism, 2017, 68(3): 119-132.
- [9] 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.
- [10] Kendall D, Vail A, Amin R, et al. Metformin in obese children and adolescents: The MOCA trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 322-329.
- [11] Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6):

- 2526-2539.
- [12] 陈雪峰,梁黎,傅君芬,等. 中国儿童青少年形体测量学参数调查[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(5): 449-454.
- Chen XF, Liang L, Fu JF, et al. Study on physique index set for Chinese children and adolescents[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(5): 449-454.
- [13] 尹小俭,季成叶,季浏,等. 中国儿童青少年腰围和BMI的相关性研究[J]. 成都体育学院学报, 2013, 39(12): 64-70.
- Yin XJ, Ji CY, Ji L, et al. Relationship between Waist Circumference and Body Mass Index in Chinese Children and Adolescents [J]. J Chengdu Sport Univ, 2013, 39(12): 64-70.
- [14] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国0-18岁儿童青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 493-498.
- Li H, Ji CY, Zong XN, et al. Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years[J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(7): 493-498.
- [15] Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: lifestyle changes and pharmacologic treatments [J]. Nutrition, 2012, 28(7/8): 722-726.
- [16] Alkhoury N, Feldstein AE. Treating nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in children: not a cinch task [J]. Hepatology, 2017, 65(2): 399-760.
- [17] 刘秀芹,巩纯秀,黄慧,等. 不同糖代谢状态肥胖儿童脂肪肝的发病和治疗情况分析[J]. 北京医学, 2010, 32(1): 10-12.
- Liu XQ, Gong CX, Huang H, et al. The incidence and treatment of fatty liver in obese children with different status of glucose metabolism[J]. Beijing Med J, 2010, 32(1): 10-12.
- [18] Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment [J]. Ann Med, 2012, 44(1): 29-40.
- [19] Holterman AX, Guzman G, Fantuzzi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients [J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(3): 591-597.
- [20] Tan BK, Chen J, Hu J, et al. Circulatory changes of the novel adipokine adipolin/CTRPI2 in response to metformin treatment and an oral glucose challenge in humans [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(6): 841-846.
- [21] Yuan L, Ziegler R, Hamann A. Metformin modulates insulin post-receptor signaling transduction in chronically insulin-treated Hep G2 cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(1): 55-60.
- [22] 黄邀,傅君芬,施红波,等. 二甲双胍对大鼠非酒精性脂肪性肝病的干预作用及对肝细胞脂性凋亡磷脂酶A2-溶血磷脂酰胆碱通路的影响[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(2): 139-145.
- Huang Y, Fu JF, Shi HB, et al. Metformin prevents non-alcoholic fatty liver disease in rats: role of phospholipase A2/lysophosphatidylcholine lipopapoptosis pathway in hepatocytes [J]. Chin J Pediatr, 2011, 49(2): 139-145.
- [23] Yabiku K, Mutoh A, Miyagi K, et al. Effects of oral antidiabetic drugs on changes in the liver-to-spleen ratio on computed tomography and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Clin Ther, 2017, 01(15): 55-60.
- [24] Fu L, Bruckbauer A, Li F, et al. Interaction between metformin and leucine in reducing hyperlipidemia and hepatic lipid accumulation in diet-induced obese mice [J]. Metabolism, 2015, 64(11): 1426-1434.

(编辑 王晓鹰)