

重视非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗的防治

季光, 张莉

季光, 张莉, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032
国家自然科学基金资助项目, No. 30873260
上海市优秀学科带头人计划基金资助项目, No. 09XD1403800
上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305
作者贡献分布: 文献检索、资料分析由张莉完成; 选题、写作、审校由季光完成。
通讯作者: 季光, 教授, 200032, 上海市宛平南路725号, 龙华医院脾胃病研究所. jiliver@vip.sina.com
电话: 021-64286261
收稿日期: 2009-12-31 修回日期: 2010-04-20
接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-05-18

Prevention and treatment of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease

Guang Ji, Li Zhang

Guang Ji, Li Zhang, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Supported by: Natural Science Foundation of China, No. 30873260; the Program of Shanghai Subject Chief Scientist, No. 09XD1403800; and the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. J50305
Correspondence to: Professor Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com
Received: 2009-12-31 Revised: 2010-04-20
Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-05-18

Abstract

Insulin resistance is significantly associated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and represents a key pathogenic parameter in the natural history of NAFLD. Insulin resistance not only participates in the progression of NAFLD but also affects the therapeutic effects of drugs against NAFLD by enhancing the sensitivity of hepatocytes to factors that can induce liver injury. Prevention and treatment of insulin resistance will enhance the therapeutic effects of drugs against NAFLD and improve the prognosis of the disease. Chinese medicine has displayed its characteristics and advantages in treating insulin resistance. Further exploration of the mechanisms responsible for the syndromes of insulin resistance and scientific evaluation of the effective prescriptions for insulin resistance

will be able to improve the prevention and treatment of NAFLD by Chinese medicine.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Chinese Medicine

Ji G, Zhang L. Prevention and treatment of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(14): 1469-1473

摘要

胰岛素抵抗广泛存在于非酒精性脂肪性肝病发生、发展的各个环节. 胰岛素抵抗的存在不仅影响非酒精性脂肪性肝病的进展, 还提高肝细胞对损肝因素的敏感性, 影响药物治疗的效果. 重视非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗的诊治和治疗, 将有益于改善非酒精性脂肪性肝病的预后, 提高药物治疗效果. 中医药治疗胰岛素抵抗已经显示了一些特色和优势, 在加强患者科学管理, 重视生活方式干预的基础上, 开展对非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗证候病机的研究, 加强对有效方药的科学评价并积极探索其作用机制, 将有助于提高中医药防治胰岛素抵抗的研究水平.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 中医药

季光, 张莉. 重视非酒精性脂肪性肝病胰岛素抵抗的防治. 世界华人消化杂志 2010; 18(14): 1469-1473
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1469.asp>

0 引言

越来越多的证据显示, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生、发展的重要环节, IR甚至广泛存在于肝硬化、病毒性肝炎等其他慢性肝病中. 2008年欧洲肝脏研究学会(EASL)第43届年会特设“肝病中的胰岛素抵抗: 3型糖尿病”专题报告会, 研讨脂肪肝患者IR的机制、IR与糖在肝硬化中的作用以及肝硬化患者的胰岛素信号系统等问题. 这些内容进一步说明了IR在肝病中的重要地位, IR对疾病进展和治疗的影响不容忽视.

■背景资料

随着NAFLD研究的不断深入, IR在其发生、发展的重要作用逐渐明确, 重视胰岛素抵抗对控制疾病进展和治疗非常关键.

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 研发前沿

目前, IR是代谢性疾病研究的热点, 在对其研究中发现其不仅对NAFLD的发生发展相关, 还能影响其他慢性肝病的治疗. 中医药防治IR的研究才刚刚起步, 科学、规范的操作将成为IR中医药研究的主要任务.

1 NAFLD与IR

目前NAFLD的发病机制还不十分清楚, 主要认为与肥胖(尤其是腹型肥胖)、糖尿病、高脂血症有关^[1]. 有学者认为NAFLD是代谢综合征的肝脏表现^[2]. 虽然世界卫生组织和美国的代谢综合征定义中尚未包括脂肪肝, 但美国临床内分泌医生学会(AACE)已经将脂肪肝作为代谢综合征定义的主要条件之一^[3]. IR可能是脂肪肝形成的一个独立危险因素, 还独立与转氨酶呈正相关, 说明IR不仅导致脂肪在肝脏堆积, 而且还引起肝细胞炎症、坏死, 形成非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)甚至肝硬化^[4]. 其原理可能为IR引起肝脏脂质代谢异常和氧应激增加, 导致肝细胞损伤. Biddinger等^[5]研究发现, 在标准饮食下, 肝胰岛素受体敲除(liver-specific insulin receptor knockout, LIRKO)小鼠具有致动脉粥样硬化的脂蛋白特征: 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)水平较低, 极低密度脂蛋白颗粒显著较多. 而经过12 wk高脂饮食后, LIRKO组100%出现高胆固醇血症(对照组为0), 并发生严重的动脉粥样硬化. 该研究提示代谢综合征并非仅仅是各种独立异常的组合, 而更像是一种真正的综合征, 且其中的糖脂代谢紊乱均源于胰岛素信号传导通路中的缺陷.

引起代谢综合征的IR可能是导致肝脂肪变性的关键因素. 有研究显示体质量、性别、基础代谢率(body mass index, BMI)、脂肪分布、葡萄糖耐量与NAFLD的关系不明显, 而IR是NAFLD最强的预测因子. 可能是因为IR可减弱和(或)破坏胰岛素对脂肪代谢的调节作用, 增加脂质溶解, 提高循环中游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)浓度, 促进肝脏对血FFA的摄取和肝细胞内甘油三酯(triglyceride, TG)合成, 减少TG从肝细胞内排出, 并抑制线粒体的脂肪酸氧化, 因此, 肝细胞内脂肪蓄积沉着, 肝细胞变性、肿大, 形成脂肪肝.

在NAFLD肝纤维化进程中, 内脂素与IR可能起重要作用, 内脂素水平的降低可加重IR^[6], IR可致血脂代谢紊乱, 加重肝脏脂肪沉积, 并进一步诱发对肝脏的“多重打击”, 引起细胞外基质的生成过多, 形成脂肪性肝纤维化甚至肝硬化. 内脂素可能抑制肝细胞脂肪酸合成酶的活性, 减少脂质产生, 减低脂肪的转运, 从而减少脂肪聚集.

脂肪代谢异常是IR的另一重要原因. 脂肪

组织可分泌多种蛋白激素如脂联素、抵抗素以及众多细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白介素)、血管活性分子(如血管紧张素原、血浆酶原激活酶抑制因子-1、一氧化氮)、脂质成分(如FFA)、前列腺素等, 这些脂肪因子通过内分泌、旁分泌和自分泌途径参与维持机体众多生理功能, 包括调节胰岛素作用、能量平衡等, 来维护内环境的稳定, 这些因子与单个组织或全身IR有关. 脂肪细胞释放FFA水平升高, 可抑制肌肉摄取葡萄糖, 导致高胰岛素血症和IR已被证实.

近年来, 国内外学者对慢性肝炎合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)和(或)脂肪肝患者进行了大量深入、细致的研究. 流行病学表明, HBV和HCV慢性感染患者的DM发病率显著高于普通人群, HCV感染与DM的关系比HBV感染更加密切. 流行病学和实验室数据提示HCV感染者易患NAFLD. 肝脏脂肪变性是慢性HCV感染者的一个重要的病理学特征. 因此病毒性肝病与NAFLD、DM常常同时存在, 关系复杂, 可能与IR有关.

在有关NAFLD的研究中发现, HCV患者伴发NAFLD与代谢综合征密切相关, 而且是肝纤维化进展的危险因素. 这些患者的肝纤维化进展与体质量、是否患糖尿病、是否存在肝细胞气球样变及其程度有关. 法国学者Maylin等^[7]进行的1项前瞻性研究表明, IR是HCV感染的一种特殊表现. 该研究共纳入500例慢性丙型肝炎患者和100例慢性乙肝患者. 研究结果显示, 462例非糖尿病HCV患者中, 32.4%有IR, 在这组人群中, IR与代谢综合征、明显肝纤维化、严重脂肪变性和年龄 ≥ 40 岁有关. 在145例没有代谢综合征或明显纤维化的HCV患者中, 15%存在IR, 后者与血清HCV RNA水平高和中重度肝脏坏死炎症有关. 此外还显示, HCV患者中IR(35%)发生率高于HBV患者(5%).

2 改善IR对NAFLD的治疗具有积极影响

Donthamsetty等^[8]证实患有脂肪肝的肝脏对肝毒素敏感性的显著提高. 用甲硫氨酸和胆碱饮食喂养雄性Sprague-Dawley大鼠, 在第31天产生脂肪肝, 然后腹腔注射CCl₄ 2 mL/kg, 12-72 h大鼠的死亡率为70%, 而对照组则没有死亡. 研究证实, 过度表达的解耦联蛋白2无力补充三磷酸腺苷, 以及生长抑制因子P21导致G₁/S定相阻滞是提高脂肪肝肝细胞对有毒物品诱导的肝脏损伤

敏感性的主要机制。

IR是影响抗病毒疗效的重要因素之一,有研究认为抗病毒有效性与IR有关。Thomopoulos等^[9]在5年内分析了116例接受干扰素加利巴韦林治疗的肝硬化患者。治疗前肝脂肪变的检出率44.8%。在治疗前无肝脂肪变的64例患者中,42例获得持续病毒反应(sustained virological responders, SVR)(65.6%),而在有脂肪变的52例患者中仅20例获得SVR(38.4%)($P = 0.009$)。多因素分析显示,治疗前肝活检发现肝脂肪变是获得SVR的独立相关因素。肝脂肪变的存在妨碍肝硬化患者干扰素治疗SVR的获得。目前研究发现肝硬化患者中肝纤维化的类型(窦周和中央静脉纤维化)与NAFLD患者中的类型相似,因此肝硬化中脂肪变促进纤维化的机制可能也与NAFLD相似^[10]。肝脂肪变除了能促进肝纤维化的进展,还能促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生。已有学者在伴有脂肪肝的ob/ob大鼠中发现肝细胞增生,提示肝脏继发于脂肪变出现恶性改变^[11]。Ohata等^[12]研究了161例肝硬化患者,观察年龄、性别、BMI、饮酒、糖尿病、ALT、基因型、核心蛋白的水平、干扰素治疗、肝纤维化、炎症和肝脂肪变对HCC发生的影响。结果发现HCC的发生率在5、10、15年内分别为24%、51%和63%。

HCV感染患者伴有肝脏脂肪变性者抗病毒效果与IR关系比较复杂^[13]。研究发现基因1型患者的肝脏脂肪变性与IR有关并且影响抗病毒疗效;而在基因3型患者中,抗病毒治疗过程中持续病毒学应答后,其肝脏脂肪变性程度可以明显改善,病毒相关的肝脏脂肪变性可以消退,而宿主相关的肝脂肪变性未发生变化。因此有人主张在改善IR的基础上抗病毒治疗。还有研究显示,在聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗的基础上,同时应用他汀类降脂药物治疗可以提高抗病毒疗效,其机制是否因为改善了脂肪代谢,减少炎症因子释放,从而减轻IR,尚不清楚。对于慢性肝炎病毒感染患者合并肝脏脂肪变性时要注意分析主要是病毒感染导致的还是同时合并NAFLD,改善IR可能提高疗效。

2008 EASL专题研讨了改善IR对脂肪肝疗效的影响^[14],吡格列酮、熊去氧胆酸联合维生素E治疗1年均可以显著改善NASH患者的IR,同时血清ALT、AST水平下降,肝组织学提示肝脏脂肪变性和坏死炎症程度显著降低,但是延长治疗时间并不能带来额外益处,尽管胰岛素敏感

性持续改善,肝脏损伤程度则不能进一步改善。

总之,IR促进肝脂肪变的发生,而氧化应激或脂质过氧化损伤、瘦素抵抗等则可促进NAFLD的发展,伴随的心血管疾病和肝硬化为导致NAFLD患者死亡的主要原因。尽管有许多新药正处于临床试验中,但NASH治疗进展还是很有限,主要原因是目前对导致NAFLD患者肝脏损伤的机制仍不十分明确。无论如何,这些新的研究都或多或少给了我们一些新的启示。

3 中医药改善IR显示了一定的特色和优势

对包括NAFLD在内的代谢综合征相关疾病的IR的中医药防治,已经开展了一些探索,也显示了一定的应用前景。Zhang等^[15]研究发现,小檗碱可显著改善2型糖尿病合并血脂异常患者血糖、血脂及IR指标的水平,对代谢综合征可能具有治疗作用。该研究纳入初发2型糖尿病合并1项(或1项以上)血脂升高患者116例,所有患者未接受任何降糖或降脂药物治疗,在严格饮食控制和合理运动的基础上,按双盲随机原则被分至小檗碱治疗组和安慰剂对照组,观察3 mo。与治疗前相比,治疗组空腹血糖、口服糖耐量试验检测的餐后2 h血糖水平、糖化血红蛋白水平等均有明显下降。治疗组患者各参数水平均显著低于对照组($P < 0.0001$)。研究者认为,小檗碱显示的降糖效能已接近于目前临床常规应用的降糖药物。通过IR评估“金标准”-高胰岛素正葡萄糖钳夹技术检测显示,治疗组葡萄糖利用率比基线水平显著增加($P = 0.037$),但与对照组相比差异并不显著($P = 0.063$)。说明患者接受小檗碱治疗后,其体内IR状况得到了一定程度的改善。治疗组血清TG、TC及LDL-C水平也比基线时显著降低($P \leq 0.001$)。

国内肖凤英等^[16]观察了糖肝煎(由白芍、当归、柴胡、茯苓、茵陈组成)对2型糖尿病并脂肪肝实验性大鼠糖脂代谢相关指标及转氨酶的影响。小剂量链脲佐菌素(strep-tozocin, STZ)注射加高脂饲料喂养,建立2型DM并脂肪肝实验性大鼠模型,分别给予糖肝煎、文迪雅治疗,测空腹血糖、负荷后血糖、空腹胰岛素、负荷后胰岛素、TG、TC、HDL-c、LDL-c、FFA、脂蛋白脂酶、AST、ALT、总胆红素,稳态模型法计算HOMA-IR。证实糖肝煎能有效改善2型DM并脂肪肝模型实验性大鼠IR状态,并能降糖调脂,降低转氨酶,保护肝脏。

何春燕等^[17]在“聚证”学说指导下观察益气

■ 相关报道

长期以来,IR在代谢综合征的临床和实验研究中有大量报道,对其机制有了更深一步的认识。近期,在其他疾病合并IR的临床疗效评价的报道不断增多,IR的研究领域将不断扩展。

■创新盘点

本文对IR进行了全面的阐述,不仅对其发生原因、机制及后续效应有详尽的总结,对IR治疗提高NAFLD及其他慢性肝病合并IR的疗效有明确的比较,还为中医药防治和研究IR的未来指明了方向。

散聚方(由乌药、黄芪、黄连、泽泻、生蒲黄等组成)对中心性肥胖男性相关脂肪细胞因子水平的影响。30例健康志愿者为参照,将45例中心性肥胖患者随机分为中药组和安慰剂组,分别予益气散聚方和安慰剂治疗10 wk,观察治疗前后IR、相关脂肪细胞因子的水平。结果发现益气散聚方能显著改善患者IR,改善脂肪细胞因子水平,与安慰剂组相比有统计学差异。

4 对提高中医药防治IR疗效的一些意见

4.1 加强对患者的科学管理 治疗前评估以确立NAFLD、肝硬化或病毒性肝炎的诊断,了解疾病程度,判断是否存在IR和其他代谢综合征的组成疾病;建立良好的医患关系,进行长期、系统和个体化的治疗;积极治疗原发基础疾病,避免其他肝损害因素,尤其是酒精和药物性损害;建立电子化患者信息管理系统,规范信息采集、存储条件;加强治疗过程监测,通过临床观察、影像学、实验室(肝组织学)检查评估干预措施的疗效和安全性。动态观察不能仅限于肝脏病变,还需对相关代谢危险因素、肿瘤发生和心脑血管事件进行监测。

4.2 重视生活方式的干预 生活方式的干预包括行为纠正、饮食调整和运动。这些非药物性基础治疗可改善NAFLD病变及其伴同的退行性和代谢性损害,为药物干预创造条件并提高其疗效,还可提高生活质量和费用成本效应。欧洲观察以适当增加饮食中蔬菜、水果、坚果和橄榄油,控制饮酒(男<20 g/d,女<6 g/d),戒烟及运动(200 min/wk, 30 min/d)为主要特点的地中海式生活方式,可使长期遵循的70-90岁老年人的全因死亡率及个因死亡率下降50%以上^[8]。生活方式干预中,可给患者实施简单可行的个体化心理治疗,并鼓励其建立自我验证的措施,长期饮食和运动相结合才能获得较好结果。

4.3 合理使用胰岛素增敏剂 包括噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)和二甲双胍类药物,可改善NAFLD伴糖尿病或糖耐量损害者的IR、降低促炎因子活性并提高抗炎因子、促进FAA氧化、降低蛋白尿。现有研究表明,胰岛素增敏剂有助于NAFLD患者血清ALT水平复常,部分患者组织学有不同程度改善。但目前普遍关注几个问题,即对NAFLD的适用对象、治疗剂量和期限、联合用药、缺乏满意的组织学评估,尤其是对肝纤维化的影响、存在不良反应时的风险及效应比。TZDs有较好的抗糖尿病疗效,但

其可引起体质量增加和脂肪移位再分布、心血管事件风险增大及肝毒性等不良反应,确切疗效尚需进一步观察^[9]。

4.4 开展对慢性肝病胰岛素抵抗证候病机的研究 IR作为代谢综合征共有的病理基础,在代谢综合征的不同组成部分,在NAFLD、肝硬化、病毒性肝炎的不同阶段,有其作为主要病理环节的共性特点,也具有在不同疾病、不同疾病阶段的不同表现形式,这种基本规律和个性特点并存的现象与疾病中医证候研究的基本思路十分接近。在规范信息采集手段的基础上,加强对不同疾病及疾病不同阶段IR患者证候病机规律的研究,建立IR患者的基本证候及其判别模式,揭示IR患者主要证候病机的演变规律,是构建IR治疗中医理、法、方、药体系的基础性工作,应予以重视并尽快完善。

4.5 加强对有效方药的科学评价和深入的机制研究 中医药防治IR的研究起步不久,有限的研究报告了一些单体成分如小檗碱、白藜芦醇,一些复方中药如黄连解毒汤、桃核承气汤、益气散聚方对IR的疗效和作用环节,为深入研究中医药防治IR奠定了基础。从临床证据出发,在对IR患者科学管理和行为干预的基础上,开展对有效方药(单方、单体成分)长疗程、个体化的干预和效果评价,贯彻“有所为,有所不为”的工作原则,开展以社区为单元的综合整体干预研究,体现中医药“治未病”的防病思想,充分发挥中医药在IR防治中的优势和特色。同时,坚持发扬中医药多层次、多途径、多靶点的治疗特点,和特别适合治疗IR这种多系统损害的疾病的优势,针对产生IR的分子机制,开展深入的机制研究,提升中医药防治IR的研究水平,提高中医药对现代生活方式病的防治能力,更好地为经济建设和社会发展服务。

5 结论

IR不仅影响NAFLD的发生、进展以及预后,在其他慢性肝病同时合并NAFLD时,IR的存在还能影响药物治疗的效果。重视NAFLD合并IR的诊断和治疗,能有效的指导慢性肝病用药,提高临床疗效。中医药能有效改善IR,但其作用机制还不完全明确。对NAFLD证候病机及有效方药科学、系统的研究将有助于提高中医药防治IR的研究水平。

6 参考文献

- 1 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J*

- Med* 2002; 346: 1221-1231
- 2 Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20
 - 3 Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 933-939
 - 4 Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-1023
 - 5 Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, Scapa EF, Agarwal C, Carey MC, Stephanopoulos G, Cohen DE, King GL, Ginsberg HN, Kahn CR. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7: 125-134
 - 6 Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 327-333
 - 7 Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, Giuily N, Castelnau C, Cardoso AC, Asselah T, Féray C, Nicolas-Chanoine MH, Bedossa P, Marcellin P. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 821-829
 - 8 Donthamsetty S, Bhave VS, Mitra MS, Latendresse JR, Mehendale HM. Nonalcoholic fatty liver sensitizes rats to carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Hepatology* 2007; 45: 391-403
 - 9 Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Tsamantas AC, Siagris D, Dimitropoulou D, Gogos CA, Labropoulou-Karatza C. Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 149-153
 - 10 Fernández-Rodríguez CM, Gutiérrez ML, Serrano PL, Lledó JL, Santander C, Fernández TP, Tomás E, Cacho G, Nevado M, Casas ML. Factors influencing the rate of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1971-1976
 - 11 Wyatt J, Baker H, Prasad P, Gong YY, Millson C. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 2004; 57: 402-406
 - 12 Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, Abiru S, Nakagawa Y, Shigeno M, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036-3043
 - 13 Lonardo A, Adinolfi LE, Petta S, Craxì A, Loria P. Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 293-308
 - 14 范建高. 2008年脂肪性肝病研究进展. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 85-87
 - 15 Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, Huo L, Wang M, Hong J, Wu P, Ren G, Ning G. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2559-2565
 - 16 肖凤英, 胡爱明, 郑云, 王建华. 糖肝煎对糖尿病性脂肪肝模型大鼠糖脂代谢及转氨酶的影响. *中国老年医学杂志* 2007; 27: 1560-1562
 - 17 何春燕, 傅晓东, 李玢, 何燕铭, 陈伟华, 应健, 王文健. 益气散聚方对中心性肥胖男性相关脂肪细胞因子水平的影响. *上海中医药杂志* 2007; 41: 16-18
 - 18 Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433-1439
 - 19 McCullough AJ. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis--promising but not ready for prime time. *N Engl J Med* 2006; 355: 2361-2363

■同行评价

本文对胰岛素抵抗在非酒精性脂肪肝病发病中的作用及其致病机制进行了分析, 对中医药改善胰岛素抵抗的可能作用进行了阐述, 并对今后中医药治疗的研究方向提出了建议。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.