

初诊 T2DM 伴 NAFLD 患者应用水飞蓟宾对肝纤维化进程、糖脂代谢紊乱的调节效果*

汪美玲¹ 李毅芳¹ 房艳珍² 王朝华³ 肖倬君⁴

(1. 湖南省第二人民医院·湖南省脑科医院全科医学科, 湖南 长沙 410021;

2. 湖南省第二人民医院·湖南省脑科医院体检中心, 湖南 长沙 410021;

3. 湖南省第二人民医院·湖南省脑科医院心血管内科, 湖南 长沙 410021;

4. 湖南省儿童医院新生儿科, 湖南 长沙 410021)

【摘要】目的 探讨水飞蓟宾治疗初诊 2 型糖尿病(T2DM)伴非酒精性脂肪肝(NAFLD)对患者肝纤维化进程、糖脂代谢紊乱的调节效果。**方法** 选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月湖南省脑科医院收治的 93 例初诊 T2DM 伴 NAFLD 患者作为研究对象,采用随机数字表分为观察组 47 例和对照组 46 例。两组患者均采取运动、饮食干预+二甲双胍治疗,观察组同时服用水飞蓟宾治疗;对比两组治疗前后的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、脂联素、瘦素、白细胞介素-6(IL-6)、超氧化物歧化酶(SOD)、Ⅲ型前胶原肽(Ⅲ-PC)、层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)、肝脏彩超评分及不良反应。**结果** 治疗前,两组 FPG、2 h PG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、脂联素、瘦素、IL-6、SOD、彩超评分、Ⅲ-PC、LN、HA 测定值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 FPG、2 h PG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、瘦素、IL-6、彩超评分、Ⅲ-PC、LN、HA 较治疗前均降低,脂联素、SOD 水平较治疗前均升高(均 $P<0.05$),且观察组的 TC、TG、瘦素、IL-6、彩超评分、Ⅲ-PC、LN、HA 低于对照组,脂联素、SOD 水平高于对照组(均 $P<0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** T2DM 伴 NAFLD 患者采用水飞蓟宾联合运动、饮食干预+二甲双胍治疗在良好的控制血糖基础上,还能抑制肝纤维化进程,调节糖脂代谢紊乱,临床效果值得肯定。

【关键词】 水飞蓟宾;初诊 2 型糖尿病;非酒精性脂肪肝;二甲双胍;肝纤维化;糖脂代谢

【中图分类号】 R587.1;R575.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.021

Effect of silybin on the regulation of hepatic fibrosis process and glucose lipid metabolism disorder in newly diagnosed T2DM patients with NAFLD

WANG Meiling¹, LI Yifang¹, FANG Yanzhen², WANG Zhaohua³, XIAO Zhuojun⁴

(1. Department of General Medicine, Hunan Second People's Hospital, Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha 410021, China;

2. Physical Examination Center, Hunan Second People's Hospital, Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha 410021, China;

3. Department of Cardiovascular, Hunan Second People's Hospital, Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha 410021, China;

4. Department of Neonatology, Hunan Children's Hospital, Changsha, 410021, China)

【Abstract】Objective To investigate the regulation effect of silybin in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the progression of liver fibrosis and the disorder of glucose and lipid metabolism. **Methods** 93 newly diagnosed T2DM patients with NAFLD admitted to our hospital were selected as the study subjects. They were randomly divided into an observation group of 47 cases and a control group of 46 cases using a random number table. Both groups of patients received exercise, dietary intervention, and metformin treatment, while the observation group received silybin treatment simultaneously. Compare the fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), adiponectin, leptin, interleukin-6 (IL-6), superoxide dismutase

基金项目:湖南省科技创新计划项目(2018JJ6101)

引用本文:汪美玲,李毅芳,房艳珍,等.初诊 T2DM 伴 NAFLD 患者应用水飞蓟宾对肝纤维化进程、糖脂代谢紊乱的调节效果[J].西部医学,2024,36(11):1671-1675.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.11.021

(SOD), type III procollagen peptide (III-PC), lamin (LN), hyaluronic acid (HA), liver ultrasound scores, and adverse reactions between two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the FPG, 2 h PG, HbA1c, and HOMA-IR measurements of both groups of patients decreased compared to before treatment ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference in TC, TG, adiponectin, leptin, IL-6, SOD, ultrasound scores, III-PC, LN, and HA measurements between the observation group and the control group ($P > 0.05$). After treatment, the TC, TG, leptin, IL-6, ultrasound score, III-PC, LN, HA of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), while the levels of adiponectin and SOD were higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In T2DM patients with NAFLD, the treatment of silybin combined with exercise, dietary intervention and metformin can also inhibit the progression of liver fibrosis and regulate the disorder of glucose and lipid metabolism on the basis of good control of blood sugar, the clinical effect is worthy of recognition.

【Key words】 Silybin; Newly diagnosed type 2 diabetes; Non-alcoholic fatty liver; Metformin; Liver fibrosis; Glucose and lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver, NAFLD)常与代谢综合征及糖尿病共存,属于过多脂肪蓄积于肝脏而呈现出的非正常代谢的病理状态,亦是一种与胰岛素抵抗密切相关的获得性应激性代谢肝损伤^[1]。最新的流行病学数据提示,我国 VAFLD 发生率已超过 15%,是 10 年前的近 3 倍,对我国居民的健康水平造成了严重影响^[2-3]。二甲双胍是临床治疗糖尿病的一线药物,但是合并 NAFLD 的 2 型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)患者常需要联合其他药物治疗以保护肝脏功能。水飞蓟宾具有稳定肝细胞膜,维持肝细胞完整性的作用,起到抵抗毒素穿透、保护肝脏功能的作用,临床多用于治疗肝硬化、脂肪肝、胆管炎等疾病^[4-5]。为探索 T2DM 伴 NAFLD 的临床治疗新方法,本研究拟探讨水飞蓟宾治疗初诊 T2DM 伴 NAFLD 患者的具体效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月湖南省脑科医院收治的 93 例初诊 T2DM 伴 NAFLD 患者进行临床研究,采用随机数字表分为观察组 47 例和对照组 46 例。纳入标准:① T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南》中的标准^[6]。② NAFLD 患者参考中华医学会消化病学分会肝病学组指定的标准,主要表现为肝脏近场回声弥漫性增强且强于肾脏,肝内胆道结构显示不清楚,肝脏的远场回声逐渐衰减。③ 肝功能 Child-pugh 分级 A~B 级。④ T2DM 患者为新诊断患者。⑤ 治疗前与患者签署知情同意书。排除标准:① 伴有结核疾病者。② 恶性肿瘤疾病者。③ 感染性疾病者。④ 因其他疾病需要长期接受糖皮质激素治疗、免疫调节剂治疗者。⑤ 近 3 个月服用抗氧化剂相关药物者。⑥ 病毒性肝炎患者。本研究获本院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均采用运动、饮食干预+

二甲双胍治疗:禁酒及控制饮食,能量的摄入根据 25~30 kcal/(kg·d) 计算,同时还要根据患者的身高、体重、性别、年龄,以及活动量和应激状况等进行调整。采取低脂无糖饮食,每周不少于 4 次的中等量有氧运动,每周累及运动时间不低于 150 min;二甲双胍(齐鲁制药有限公司生产,国药准字 H20080211),每次 20 mg/kg,每天 1 次口服;观察组同时服用水飞蓟宾(天津天士力圣特制药有限公司,规格 35 mg×10 粒×2 板,国药准字 H20040299),口服,每日 3 次,每次 2~4 粒,所有患者均持续治疗 3 个月。

1.2.2 观察指标 采集所有患者治疗前后空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,对比两组治疗前后的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG),上述指标使用全自动生化分析仪(美国 GE 公司生产)检测;脂联素、瘦素、白细胞介素-6(IL-6)、超氧化物歧化酶(SOD)、Ⅲ型前胶原肽(Ⅲ-PC)、层黏蛋白(LN)、透明质酸(HA)使用深圳迈瑞 RT-96A 型酶标仪检测,酶联免疫吸附法试剂盒为上海酶联生物科技有限公司产品;肝脏彩超评分^[7](主要从肝肾皮质回声对比、最深部肝和横膈的超声检查、肝脏内部的血管结构、肝脏的形态大小四个方面进行评分,总分最高 12 分,评分越高患者的病情越严重)及不良反应。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理,两组 FPG、2 h PG、HbA1c、HOMA-IR 测定值等计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内治疗前后比较采用单样本的配对 t 检验;不良反应发生率等计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 观察组中男 28 例、女 19 例;年龄 52~78 岁,平均(62.8±6.3)岁;体质指数

(BMI)(24.8 ± 2.1) kg/m^2 ; 收缩压/舒张压 (127.5 ± 10.3)/(76.9 ± 6.9) mmHg ; FPG(7.81 ± 0.58) mmol/L 。对照组中男 29 例、女 17 例; 年龄 48~79 岁, 平均 (63.5 ± 7.0) 岁; BMI(25.0 ± 2.40) kg/m^2 ; 收缩压/舒张压 (126.9 ± 9.8)/(77.3 ± 7.2) mmHg ; FPG(7.90 ± 0.64) mmol/L 。两组患者上述各项指标比较, 差异无

统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组患者血糖代谢指标比较 治疗前及治疗后, 两组 FPG、2 h PG、HbA1c、HOMA-IR 测定值同期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 FPG、2 h PG、HbA1c、HOMA-IR 测定值较本组治疗前均降低 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者血糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of glucose metabolic indexes between the two groups of patients

组别	n	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA1c(%)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	7.81 ± 0.58	5.38 ± 0.50 ^①	13.55 ± 1.64	8.64 ± 1.30 ^①	8.83 ± 0.84	6.40 ± 0.77 ^①	3.94 ± 0.81	2.11 ± 0.67 ^①
对照组	46	7.90 ± 0.64	5.49 ± 0.48 ^①	13.18 ± 1.90	8.91 ± 1.28 ^①	8.67 ± 0.90	6.61 ± 0.79 ^①	4.13 ± 0.86	2.30 ± 0.72 ^①
t		-0.711	-1.082	1.006	-1.009	0.887	-1.298	-1.097	-1.318
P		0.479	0.282	0.317	0.316	0.378	0.198	0.276	0.191

注:与本组治疗前比较,① $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者脂肪细胞因子水平比较 治疗前, 两组 TC、TG、脂联素、瘦素水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 TC、TG、瘦素水平低于治

疗前, 脂联素水平高于治疗前, 且观察组 TC、TG、瘦素低于对照组, 脂联素水平高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者脂肪细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of adipocytokine levels in patients suffering from both groups

组别	n	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		脂联素(mg/L)		瘦素($\mu\text{g}/\text{L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	5.64 ± 0.80	4.83 ± 0.62 ^②	2.68 ± 0.40	1.98 ± 0.40 ^②	13.15 ± 2.56	16.50 ± 1.94 ^②	2.00 ± 0.48	1.39 ± 0.35 ^②
对照组	46	5.72 ± 0.78	5.11 ± 0.70 ^①	2.60 ± 0.43	2.21 ± 0.54 ^①	13.48 ± 2.28	15.47 ± 1.80 ^①	1.89 ± 0.52	1.58 ± 0.43 ^①
t		-0.488	-2.043	0.929	-2.337	-0.656	2.653	1.060	-2.339
P		0.627	0.044	0.355	0.022	0.513	0.009	0.292	0.022

注:与本组治疗前比较① $P < 0.05$;与对照组同期比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者 IL-6、SOD、彩超评分比较 治疗前, 两组 IL-6、SOD、彩超评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 IL-6、彩超评分均低于治疗

前, SOD 水平高于治疗前, 且观察组的 IL-6、彩超评分低于对照组, SOD 水平高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者 IL-6、SOD、彩超评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of IL-6, SOD, and color ultrasound scores between the two groups

组别	n	IL-6(pg/mL)		SOD(U/mL)		彩超评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	8.64 ± 0.95	6.60 ± 0.80 ^②	73.66 ± 7.25	91.04 ± 11.58 ^②	8.60 ± 1.84	4.95 ± 1.10 ^②
对照组	46	8.40 ± 1.09	7.18 ± 0.86 ^①	75.20 ± 8.28	80.33 ± 9.40 ^①	8.38 ± 1.69	6.81 ± 1.38 ^①
t		1.133	-3.368	-0.955	4.891	0.600	-7.195
P		0.260	0.001	0.342	<0.001	0.550	<0.001

注:与本组治疗前比较① $P < 0.05$;与对照组同期比较,② $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者肝纤维化指标比较 治疗前, 两组 III-PC、LN、HA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治

疗后, 两组 III-PC、LN、HA 低于治疗前, 且观察组的 III-PC、LN、HA 均低于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of liver fibrosis indicators between two groups of patients

组别	n	III-PC($\mu\text{g}/\text{L}$)		LN($\mu\text{g}/\text{L}$)		HA($\mu\text{g}/\text{L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	235.8 ± 33.6	114.7 ± 21.0 ^②	78.62 ± 14.30	38.11 ± 7.48 ^②	154.9 ± 27.4	79.0 ± 12.5 ^②
对照组	46	230.2 ± 34.1	132.4 ± 24.5 ^①	81.05 ± 16.22	47.53 ± 9.63 ^①	151.5 ± 29.6	92.0 ± 14.8 ^①
t		0.798	-3.743	-0.767	-5.275	0.575	-4.580
P		0.427	<0.001	0.445	<0.001	0.567	<0.001

注:与本组治疗前比较① $P < 0.05$;与对照组同期比较,② $P < 0.05$ 。

2.6 两组不良反应发生率比较 治疗过程中, 两组患者未发生明显的不良反应, 轻度不良反应均未停止治疗, 观察组共 4 例患者发生不良反应, 对照组 2 例患者发生不良反应, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较 [$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions in the two groups

组别	<i>n</i>	胃肠道不适	疲倦	头晕	总发生率
观察组	47	1	1	2	4(8.51)
对照组	46	1	0	1	2(4.35)
χ^2					0.667
<i>P</i>					0.414

3 讨论

NAFLD 属于高发病率的肝脏疾病, 主要存在肝小叶炎症、脂肪沉积及肝细胞空泡变性等组织学表现, 多伴有 T2DM 及肥胖的出现并可能进展为肝硬化或脂肪肝, 严重降低患者的生活质量^[8-10]。胰岛素抵抗是 T2DM 和 NAFLD 共同的发病机制, 胰岛素抵抗增加了血游离脂肪酸的水平而导致肝细胞脂肪沉积, 还可刺激微粒体脂质过氧化使肝脏出现氧化应激反应加重病情; 相关研究^[11-13]也提示游离脂肪酸具有肝细胞毒性, 可增加线粒体通透性并使其肿胀, 最终引起炎症浸润及肝细胞坏死肝功能损伤。

现阶段关于 T2DM 伴 NAFLD 的治疗主要是饮食及运动疗法联合基础治疗, 二甲双胍因能够有效改善胰岛素抵抗而成为临床治疗 T2DM 伴 NAFLD 的常用药物, 能够有效调节糖脂代谢紊乱及提高外周和肝脏胰岛素敏感性, 改善脂肪肝的病理状态, 减轻脂肪对肝细胞的损伤^[14-15]。

本研究结果显示, 治疗后, 两组患者的 FPG、2 h PG、HbA1c、HOMA-IR 测定值较本组治疗前均降低, 上述结果血糖水平显著减低可能主要是二甲双胍的治疗作用。二甲双胍属于临床常用降糖药, 具有减少肝脏输出葡萄糖的能力, 可帮助脂肪细胞、肌肉细胞和肝脏从血液中获得大量葡萄糖, 发挥降低血糖的作用。

二甲双胍属于强效降血糖药物, 但其无法有效保护肝脏, 因此对于 T2DM 伴 NAFLD 常需要护肝药物联合治疗^[16-17]。本研究发现观察组治疗后 TC、TG、瘦素较对照组显著下降, 而脂联素水平显著升高, 提示 T2DM 伴 NAFLD 患者采用水飞蓟宾联合运动、饮食干预+二甲双胍治疗更有助于改善脂肪细胞因子。水飞蓟宾可保护肝细胞的酶系统, 稳定肝细胞膜, 清除肝细胞内活性氧自由基, 进而提高肝脏解毒能力,

避免肝细胞长期毒物接触, 进而调节相关通路改善患者的脂肪因子水平^[18-20]。

本研究对两组患者的 IL-6、SOD、彩超评分进行比较, 结果显示治疗后, 观察组的 IL-6、彩超评分、Ⅲ-PC、LN、HA 低于对照组, SOD 水平高于对照组。上述结果说明 T2DM 伴 NAFLD 患者采用水飞蓟宾联合运动、饮食干预+二甲双胍治疗更有助于改善机体的炎症反应及肝脏情况, 抑制肝纤维化进程^[21-23]。本研究使用的水飞蓟宾胶囊的主要成分是由水飞蓟果实中提取的二氢黄酮类, 属于天然植物保肝药, 能够促进结构蛋白和 DNA 合成, 促进受损肝细胞膜修复, 增加肝细胞膜对毒物、病毒、药物和自由基的防御能力并促进肝细胞再生, 进而改善胰岛素抵抗及肝脏脂肪沉积, 调节肝脏脂质氧化作用及机体的炎症反应, 抑制肝纤维化进程^[24-25]。

本研究不良反应发生率分析发现, 两组不良反应总发生率无显著差异且治疗过程中两组均未出现因严重不良反应停药。提示加用水飞蓟宾后并不会增加患者的不良反应发生率, 水飞蓟宾的使用具有较高的安全性, 可在临床上推广应用。

4 结论

T2DM 伴 NAFLD 患者采用水飞蓟宾联合运动、饮食干预+二甲双胍治疗在良好的控制血糖基础上, 还能抑制肝纤维化进程, 调节糖脂代谢紊乱, 临床效果值得肯定。

【参考文献】

- [1] 段锐, 刘明春, 王瑜, 等. 中老年非酒精性脂肪肝患者肝脏声像图特征及其与血脂的相关性[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 272-276.
- [2] KIM M, KIM M, HUANG L, *et al.* Genetic risk score of common genetic variants for impaired fasting glucose and newly diagnosed type 2 diabetes influences oxidative stress[J]. Sci Rep, 2018, 18, 8(1): 7828.
- [3] 焦宏伟. 芍药色素对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝小鼠的保护作用[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 436-440.
- [4] 邵飞, 金露, 沈山梅, 等. 水飞蓟素对多囊卵巢综合征模型大鼠炎症因子、纤维化指标及性激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(26): 2855-2859, 2877.
- [5] YANG X, XU W, ZHU Y, *et al.* Decreased β -Cell Function is Associated with Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Chinese Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes[J]. Neurosci Bull, 2019, 35(1): 25-33.
- [6] 赵能江, 张智海, 陈薇, 等. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》亮点解读及糖尿病中医指南分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(6): 652-655.
- [7] MARTINOVIC T, CIRIC D, PANTIC I, *et al.* Unusual shape and structure of lymphocyte nuclei is linked to hyperglycemia in type 2 diabetes patients[J]. Tissue Cell, 2018, 52: 92-100.

- [8] CHO M H, KIM S M, LEE K, *et al.* Factors associated with continued smoking after the diagnosis of type 2 diabetes; a retrospective study in the Korean cohort[J]. *Bmj Open*, 2018, 8(6): e020160.
- [9] 肖遥,傅强,赵进喜,等. 基于网络药理学的“人参-黄连-三七”药申治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗合并非酒精性脂肪肝的机制[J]. *世界中医药*, 2022, 17(1): 22-30.
- [10] 张静静. 血清 CA153、甲胎蛋白、铁蛋白水平在肝癌患者中的表达及相关研究[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(10): 1352-1355.
- [11] THAREK Z, RAMLI A S, WHITFORD D L, *et al.* Relationship between self-efficacy, self-care behaviour and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in the Malaysian primary care setting[J]. *BMC Fam Pract*, 2018, 19(1): 39.
- [12] 杨建邦,王志. 水飞蓟素联合多烯磷脂酰胆碱对酒精性脂肪肝患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2019, 41(6): 1469-1471.
- [13] IBÁÑEZ B, GALBETE A, GOÑI M J, *et al.* Socioeconomic inequalities in cardiometabolic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Bmc Public Health*, 2018, 18(1): 408.
- [14] 张玲娟. 水飞蓟素联合二甲双胍治疗初诊 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床效果[J]. *黑龙江医药科学*, 2019, 42(6): 213-214.
- [15] 杨静宁,苏丽环. 水飞蓟素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎伴非酒精性脂肪肝的临床疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(7): 1065-1068.
- [16] 孙双双,吴银霞,程明亮,等. 水飞蓟素-磷脂复合物干预胺碘酮诱导的小鼠脂肪肝的实验研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1): 45-50.
- [17] CHÁVEZ-TALAVERA O, HAAS J, GRZYCH G, *et al.* Bile acid alterations in nonalcoholic fatty liver disease, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes; what do the human studies tell? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(3): 244-254.
- [18] HAMDY O, GANDA O P, MARYNIUK M, *et al.* CHAPTER 2. Clinical nutrition guideline for overweight and obese adults with type 2 diabetes (T2D) or prediabetes, or those at high risk for developing T2D[J]. *Am J Manag Care*, 2018, 24(7 Spec No.): SP226-SP231.
- [19] 胡林,童焕,丁茹,等. Caco-2 细胞单层模型中水飞蓟素吸收机制研究[J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(2): 202-208.
- [20] KHUNTI K, GAVIN JR 3RD, BOULTON A J M, *et al.* The Berlin Declaration: A call to improve early actions related to type 2 diabetes. Why is primary care important? [J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(5): 383-391.
- [21] 解占峰,贾继珍,赵淑芳. 三七总皂苷联合水飞蓟素治疗非酒精性脂肪性肝病患者疗效及其对血清细胞因子水平的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(4): 623-624.
- [22] MAHAJAN A, WESSEL J, WILLEMS S M, *et al.* Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(4): 559-571.
- [23] 魏珏,施敏,王霆,等. 水飞蓟素对非酒精性脂肪性肝病患者血清脂肪细胞因子水平的影响[J]. *肝脏*, 2014, 19(5): 335-338, 361.
- [24] ZHAO L, ZHANG F, DING X, *et al.* Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151-1156.
- [25] 常越,刘沁雨,杨梅,等. 生活干预和水飞蓟素治疗对非酒精性脂肪性肝病患者治疗效果及体质量的影响[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(2): 48-53.

(收稿日期:2023-07-24;修回日期:2024-10-26;编辑:刘灵敏)

(上接第 1670 页)

- [16] LIU J, CHEN G, MAO X, *et al.* Single-incision laparoscopic appendectomy versus traditional three-hole laparoscopic appendectomy for acute appendicitis in children by senior pediatric surgeons: a multicenter study from China[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1224113.
- [17] GOODMAN L F, LIN A C, SACKS M A, *et al.* Single site versus conventional laparoscopic appendectomy: some pain for no gain? [J]. *J Surg Res*, 2021, 264: 321-326.
- [18] 刘雁军,张抒,侯康,等. 腹腔镜阑尾切除术的入路和戳孔选择策略[J]. *西部医学*, 2013, 25(3): 438-441.
- [19] ZHANG T, CHENG Y, ZHOU Y, *et al.* Diagnostic performance of type I hypersensitivity-specific markers combined with CRP and IL-6 in complicated acute appendicitis in pediatric patients[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110977.
- [20] ZHOU J, XU W, WANG J, *et al.* Related Markers for the Precision Diagnosis of Complex Appendicitis in Children[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865303.
- [21] SMILEY K E, WURAOLA F, MOJIBOLA B O, *et al.* An Outcomes-Focused Analysis of Laparoscopic and Open Surgery in a Nigerian Hospital[J]. *JLSLS*, 2023, 27(1): e2022. 00081.
- [22] BURINI G, CIANCI M C, COCETTA M, *et al.* Aspiration versus peritoneal lavage in appendicitis: a meta-analysis [J]. *World J Emerg Surg*, 2021, 16(1): 44.
- [23] LOW Z X, BONNEY G K, SO J B Y, *et al.* Laparoscopic versus open appendectomy in pediatric patients with complicated appendicitis: a meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(12): 4066-4077.
- [24] LAPLANT M B, SALTZMAN D A, ROSEN J I, *et al.* Standardized irrigation technique reduces intraabdominal abscess after appendectomy[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(4): 728-732.
- [25] LI P, HAN Y, YANG Y, *et al.* Retrospective review of laparoscopic versus open surgery in the treatment of appendiceal abscess in pediatric patients: Laparoscopic versus open surgery for appendiceal abscess [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7514.

(收稿日期:2023-05-18;修回日期:2024-08-12;编辑:刘灵敏)