

• 专家述评 •

代谢相关脂肪性肝病合并 2 型糖尿病的流行病学、机制与治疗进展*

徐诗杰, 刘昌赫, 甘昌培, 柴进[△]

(陆军军医大学第一附属医院消化内科/全军消化病研究所/代谢相关脂肪性肝病医学研究中心, 重庆 400038)



柴进, 陆军军医大学第一附属医院(西南医院)消化内科主任, 全军消化病研究所所长, 代谢相关脂肪性肝病医学研究中心主任, 教授, 博士生导师, 国家杰青、国家优青。现任重庆市医学会消化病学分会主任委员、重庆市医师协会消化医师分会会长、海峡两岸医药卫生交流协会消化病学分会常务委员总干事等学术职务。主要从事消化疾病临床诊治与基础研究, 主攻胆汁淤积和代谢相关脂肪性肝病发病机制与防治。近年以通信作者在 *Nature Genetics*、*Science Translational Medicine*、*Gastroenterology* 等期刊发表 SCI 论文 30 余篇。主持国家科技重大专项、国家自然科学基金原创探索项目等国家级课题 10 余项。现任重庆市医学会消化病学分会主任委员等学术职务。获国家发明专利 1 项、重庆市自然科学三等奖(第一完成人)1 项, 获 2025 年树兰医学青年奖提名。

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)与 2 型糖尿病(T2DM)在流行病学及病理生理机制上紧密相关, 合并共患已成为全球重大公共卫生挑战。该综述系统梳理了 MAFLD 与 T2DM 共患的流行病学特征、核心病理生理机制及综合管理策略。全球数据显示, MAFLD 患者中 T2DM 合并患病率已升至 34.1%, T2DM 患者中 MAFLD 合并患病率达 68.8%, 且持续攀升; 共患显著增加肝纤维化、肝细胞癌及心血管事件风险, 导致全因死亡率升高。核心机制围绕胰岛素抵抗, 涉及脂质代谢紊乱、慢性炎症与氧化应激、肠道菌群失调及遗传易感性等多重因素, 形成复杂致病网络。治疗上, 以生活方式干预为基础, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、吡格列酮、钠-葡萄糖协转运蛋白-2 抑制剂等降糖药物展现双重获益, 他汀类与维生素 E 具有重要潜在双效治疗价值, 减重手术适用于特定肥胖患者。该文为深入理解 MAFLD 合并 T2DM 复杂性及制定综合防治策略提供了参考。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 共病流行病学; 治疗策略

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.001

中图法分类号:R575.5;R587.1

文章编号:1009-5519(2026)04-0721-06

文献标识码:A

Epidemiology, mechanisms, and treatment advances of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease comorbid with type 2 diabetes mellitus*

XU Shijie, LIU Changhe, GAN Changpei, CHAI Jin[△]

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University/PLA Institute of Gastroenterology/Medical Research Center for Metabolic Associated Fatty Liver Disease, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease(MAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are closely linked in terms of epidemiology and pathophysiological mechanisms, and their comorbidity has become a major global public health challenge. This review systematically summarized the epidemiological characteristics, core pathophysiological mechanisms, and comprehensive management strategies for the comorbidity of MAFLD and T2DM. Global data show that the comorbid prevalence of T2DM in patients with MAFLD has risen to 34.1%, while the prevalence of MAFLD in patients with T2DM has reached 68.8%, and these rates continue to increase. The comorbidity significantly increases the risks of liver fibrosis, hepatocellu-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(92268110);重庆市博士后研究项目特别资助(2024CQBSHTB3018)。

[△] 通信作者, E-mail:jin.chai@cldcsw.org。

引用格式:徐诗杰, 刘昌赫, 甘昌培, 等. 代谢相关脂肪性肝病合并 2 型糖尿病的流行病学、机制与治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2026, 42

lar carcinoma, and cardiovascular events, leading to elevated all-cause mortality. The core mechanisms revolve around insulin resistance and involve multiple factors, including lipid metabolism disorders, chronic inflammation and oxidative stress, gut microbiota dysbiosis, and genetic susceptibility, forming a complex pathogenic network. In terms of treatment, lifestyle intervention serves as the foundation. Glucose-lowering agents such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists, pioglitazone, and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors have demonstrated dual benefits. Statins and vitamin E also possess important potential dual-effect therapeutic value. Bariatric surgery is applicable to selected obese patients. This review provided a reference for an in-depth understanding of the complexity of MAFLD complicated with T2DM and for the development of comprehensive prevention and treatment strategies.

[Key words] Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Co-morbidity epidemiology; Therapeutic strategies

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是2020年提出的新术语,相较于既往的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),其更强调代谢功能障碍在疾病进展中的核心作用,摆脱“非酒精性”的对立性定义,聚焦代谢异常以实现早期诊断与综合管理^[1]。MAFLD病因复杂,涵盖胰岛素抵抗(IR)、脂质代谢紊乱、慢性炎症及氧化应激等^[2]。2型糖尿病(T2DM)是一种胰岛素利用不足或效率降低的疾病^[3],发病机制同样涉及糖脂代谢紊乱、IR及氧化应激等^[4],这使得两者呈现高度共病关联性。本文围绕MAFLD合并T2DM的流行病学特征、共同病理生理机制、临床证据、治疗策略及研究不足展开论述,为未来相关研究方向提供参考。

1 MAFLD合并T2DM流行病学特征

1.1 总体患病率 荟萃分析显示,MAFLD已成为全球最常见的慢性肝病,影响约1/4的世界人口。T2DM占糖尿病总数的90%~95%,2019年患病人数达4.93亿,预计2045年将增至7亿。两者共患率居高不下且持续上升:全球MAFLD患者中T2DM合并患病率从2002年的28.4%[95%可信区间(95%CI)24.4%~32.7%]升至2022年的34.1%(95%CI 30.8%~37.5%)^[5];T2DM患者中MAFLD合并患病率从1990—2004年的55.9%(95%CI 42.4%~68.5%)增至2016—2021年的68.8%(95%CI 63.4%~73.7%)^[6]。

1.2 个体差异影响 个体特征对共患率影响显著,包括性别、肥胖、工作性质、烟酒嗜好、IR及代谢综合征等。全球范围内,男性共患率略高于女性,肥胖患病率显著升高^[5-6]——肥胖T2DM患者MAFLD患病率达79.09%(95%CI 72.59%~84.38%),非肥胖T2DM患者为52.92%(95%CI 45.49%~60.23%)^[6]。美国研究显示,大学以上学历、体力劳动者、非西班牙裔黑人共患率相对较低,而吸烟、健康饮食无显著影响^[7];但一项以亚洲人群为主的全球性研究表明,吸烟对单独MAFLD患病有显著影响^[8],提示吸烟可能是MAFLD的独立危险因素,且存在人种与地域

差异。

1.3 地域差异分布 T2DM患者中MAFLD共患率呈现明显地域差异:东欧(80.62%)、中东(71.24%)、西欧(68.64%)、美澳(68.39%)患病率较高,南亚(60.98%)、东亚(59.94%)、亚太(53.19%)、非洲(53.10%)、拉丁美洲(51.35%)相对较低^[6]。中东、北非及亚洲地区未来发病风险将进一步上升^[9],且同一区域内不同国家异质性显著:东南亚地区菲律宾患病率为68.7%(95%CI 64.9%~72.2%),马来西亚仅16.6%(95%CI 11.1%~24.1%);欧洲地区英国患病率为41.1%(27.2%~56.7%),德国43.1%(95%CI 41.4%~44.9%),荷兰仅7.7%(95%CI 3.5%~16.1%)^[5]。中国地域差异研究显示,2001—2023年台湾、香港、东北地区MAFLD患病率较高(均29.5%~29.8%),西南地区为21.1%(95%CI 17.4%~25.3%)^[10],但MAFLD合并T2DM的地域分析仍存在空白。

1.4 共患预后恶化 MAFLD合并T2DM常导致不良预后加重,患者更易快速进展为代谢相关脂肪性肝炎(MASH)及肝细胞癌(HCC),其进展机制包括遗传因素、过量摄入碳水化合物、肥胖、线粒体应激、IR、脂质代谢紊乱、炎症激活等^[11]。MAFLD患者中IR发生率高达80%,这类患者更易患T2DM^[12-13];单患MAFLD会增加肥胖、空腹血糖升高等代谢综合征风险,进而升高T2DM发病概率^[14],而MAFLD合并其他代谢综合征(如肥胖)时,肝纤维化概率与死亡率将迅速上升^[15-16]。全球数据显示,T2DM合并MAFLD患者的全因死亡率为16.79/1 000(95%CI 10.64/1 000~26.40/1 000),心脏特异性死亡率为4.19/1 000,肝外癌特异性死亡率为6.10/1 000,肝脏特异性死亡率为2.15/1 000,提示共患时疾病累及全身,成为复发难治性疾病^[6]。

2 MAFLD合并T2DM共同病理生理机制

2.1 IR与脂肪堆积 IR是两者共通的核心通路,所有类型的MAFLD均与肝脏及外周IR密切相关,且会随MAFLD进展加重^[17]。分子层面,胰岛素受体

信号传导激活 IRS-PI3K-Akt 通路,调控糖原合成(抑制糖原合酶激酶 3 β 的磷酸化)、糖异生(抑制糖异生基因的关键调节因子 FOXO1),以及上调固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)的表达,促进脂肪从头合成(DNL);而甘油二酯(DAG)积累激活的新型蛋白激酶 C(nPKC)磷酸化胰岛素受体底物(IRS)会抑制胰岛素通路,引发 IR^[18]。IR 与高血糖、脂肪堆积形成恶性循环:脂肪组织 IR 导致脂肪分解增加,游离脂肪酸(FFA)供应增多^[19],同时 IR 对 SREBP-1c 表达影响较小,导致肝脏 DNL 增加,诱发肝脂肪变性(MAFLD 基础)^[20];FFA 流入与 DNL 增加促进 DAG 积累,进一步加重 IR^[18];FFA 还通过 β -氧化供能,增加乙酰辅酶 A 水平激活糖异生^[21],肝内高甘油三酯人群糖异生增加 30%^[22];骨骼肌 IR 导致 70% 以上游离葡萄糖无法摄取,超出胰腺 β 细胞代偿能力时引发高血糖,而高血糖又会促进 SREBP-1c 合成,加剧 DNL^[23]。

2.2 炎症反应与氧化应激 慢性炎症是两者相互作用的关键环节。IR 状态下,过量 FFA 流入肝脏,线粒体 β 氧化产生过多乙酰辅酶 A,破坏呼吸链平衡,导致 DAG 与活性氧(ROS)生成增加;高血糖驱动的氧化磷酸化(OXPHOS)上调也会增强 ROS 产生,引发氧化应激,加剧肝损伤与疾病进展^[24-25]。内质网氧化应激还会导致胰岛 β 细胞内 C/EBP β 积累,损伤细胞功能进而引发 T2DM^[26]。氧化应激与炎性小体(NLRP3、AIM2)激活促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)分泌,诱导肝细胞焦亡、肝炎及肝纤维化^[27-28];增多的炎性小体与 ROS 导致肝细胞释放损伤相关分子模式(DAMPs)被肝巨噬细胞 Toll 样受体 4(TLR4)识别,导致 M1 型巨噬细胞增多[分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 等促炎性细胞因子]、M2 型减少(抗炎介质不足),并募集中性粒细胞等浸润^[27-28]。分子层面,TLR4 激活后通过 MyD88 依赖途径激活 IKK 与 JNK;JNK 磷酸化 IRS-1 抑制 PI3K/Akt 通路(加重 IR),并激活 AP-1 放大炎症;IKK 释放核因子- κ B(NF- κ B)诱导促炎基因转录,形成炎症正反馈环^[29]。促炎性细胞因子还可通过 JAK/STAT 等通路进一步促进炎症,与代谢网络交叉关联。

2.3 肠道微生物调控 肠道微生物群通过肠-肝轴参与两者病理进程:菌群失调(厚壁菌门增多、拟杆菌门减少),拟杆菌门的增加导致一种称为小肠细菌过度生长(SIBO)的疾病。SIBO 患者肠上皮紧密连接被破坏,肠通透性增高,细菌与革兰阴性菌表面的脂多糖穿过肠道屏障经门静脉进入肝脏,激活巨噬细胞 TLR4 引发炎症,导致 IR 与糖脂代谢紊乱^[30]。菌群失调还会改变代谢产物:短链脂肪酸比例异常(丁酸、醋酸等抗炎物质减少)、胆汁酸转化改变(影响 FXR/TGR-5 信号)、胆碱代谢紊乱[极低密度脂蛋白

(VLDL)分泌减少,促进肝甘油三酯积累]、乙醇生成(直接损伤肝细胞并加重肠道屏障破坏)^[25,28,31]。

2.4 遗传与表观遗传因素 遗传因素占 MAFLD 变异性的 50%,西班牙裔与东亚人群易感性高,非洲裔较低。PNPLA3 p. I148M 变体是主要遗传风险因子,I148M 变体蛋白在脂滴表面累积,限制脂肪酶进入,导致甘油三酯重塑,增加 MASH、肝纤维化及 HCC 易感性;MBOAT7 变体位于 MBOAT7 基因下游,与肝 MBOAT7 表达降低相关,影响磷脂重塑,通过非经典途径促进甘油三酯合成,导致肝脂肪沉积、炎症、纤维化和 HCC;TM6SF2 p. E167K 变体使 TM6SF2 蛋白失活损害载脂蛋白 B 的稳定性和 VLDL 分泌,增加甘油三酯积累;GCKR p. P446L 变体削弱 GCKR 对葡萄糖激酶的抑制,导致肝葡萄糖摄取增加和丙二酰辅酶 A 生成,促进脂肪生成并阻断脂肪酸氧化,从而增加肝脂肪积累和 MAFLD 风险^[32-33]。然而 PNPLA3、TM6SF2、MBOAT7 变体对 T2DM 进展无显著影响,GCKR P446L 变体对 T2DM 的作用尚存争议^[34]。

表观遗传层面,MAFLD 患者肝细胞 DNA 呈低甲基化(全基因组范围内,特别是在癌症相关基因和免疫相关基因区域),激活原本沉默的促癌基因、炎症因子和应激反应通路,加剧肝细胞损伤和纤维化。脂质代谢相关基因(如 PGC1- α 、PPAR- α)附近却呈现高甲基化,减少脂肪酸氧化,加剧 IR 和肝脂肪变性^[33]。MAFLD 期间细胞死亡释放的 miRNA,可调控脂质代谢、葡萄糖分解、炎症、IR 等生物过程^[33]。

2.5 心血管-肾脏-代谢(CKM)综合征 最新观点表明,CKM 综合征是代谢性疾病的始动因素。2023 年,美国心脏协会引入这一术语,正式确立了一个新的基于系统的框架,将代谢综合征的概念与进行性器官功能障碍相结合。这一概念的提出使 T2DM 和 MAFLD 不是孤立的诊断,而是综合的多器官功能障碍引起的系统性代谢性疾病^[35]。CKM 起源于过量或功能失调的脂肪组织,IR 与长期慢性低度炎症是其连接 MAFLD、T2DM 的中心节点。慢性炎症及 IR 引起的高胰岛素血症激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,血管紧张素 II、醛固酮升高可以促进肝脏脂肪生成、炎症和肝星状细胞活化,加剧 MAFLD 进展^[36-37]。慢性炎症同样会导致交感神经系统活性增强,造成心血管与肾脏的损伤,引起高血压、高血糖、高血脂等一系列慢性疾病,进一步加剧全身代谢紊乱与氧化应激,形成恶性循环^[38]。由脂肪组织炎症、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活和交感神经系统兴奋共同维持的全身慢性炎症环境,持续加重肝脏和肌肉的 IR,加剧 MAFLD 和 T2DM 进展。

3 MAFLD 合并 T2DM 治疗策略

3.1 生活方式干预(基础治疗) 健康生活方式是

MAFLD 合并 T2DM 的首要治疗手段,减重可显著缓解肝组织损伤、减少肝脂肪积累与炎症、改善 IR,甚至逆转脂肪肝变。美国肝病学会(AASLD)指南推荐地中海饮食(高比例水果、蔬菜、高蛋白、全谷物及健康脂肪),可改善疾病相关代谢指标^[39]。生酮饮食、隔日禁食等也具减重效果,但结合有氧与抗阻运动对疾病控制更有效^[40],运动还能改善肝酶水平、IR 状态及心血管功能^[41]。

3.2 药物治疗

3.2.1 降糖药物 (1)二甲双胍:通过抑制线粒体呼吸链激活单磷酸腺苷蛋白激酶(AMPK),抑制肝糖异生与脂肪生成,增强肌肉葡萄糖吸收,减少脂肪组织脂解,以改善 IR 与肝脂质积累^[42]。多项研究表明,MAFLD 合并 T2DM 患者使用二甲双胍后,肝炎及肝纤维化得到了预防或逆转^[43-45]。(2)胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(如司美格鲁肽):模拟天然 GLP-1 作用,提高葡萄糖敏感性、促胰岛素释放、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空,减少肝脏糖异生与 FFA 循环^[46];还可下调促炎性细胞因子、调节肠道菌群、改善动脉粥样硬化,对 MASH 进展具重要抑制作用^[47-49]。一项基于 8 项随机对照试验(RCTs)的荟萃分析显示,MAFLD 合并 T2DM 患者在使用 GLP-1 激动剂后,不仅代谢指标得到改善,还对肝脏组织学有益^[50]。(3)吡格列酮:激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ),多项大型随机安慰剂对照试验表明,吡格列酮可改善 MAFLD 合并 T2DM 患者的 IR 与血糖控制、降低循环 FFA 水平、减轻脂肪肝变、下调炎症指标^[51];抗炎效果独立于是否患 T2DM,同时对心血管系统具有保护作用^[52]。(4)钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂:通过抑制肾脏葡萄糖重吸收降糖,同时改善肝脂肪变性与抗炎,展现双重获益。一项 RCT 研究表明,依帕列净(SGLT2 抑制剂)可改善 MAFLD 合并 T2DM 患者的肥胖和肝脏结局,包括纤维化^[53];另一项探究恩格列净(SGLT2 抑制剂)和吡格列酮联合治疗 MAFLD 合并 T2DM 患者的 RCT 研究表明,两药联合治疗组肝脏脂肪和硬度降低最显著,内脏脂肪减少最多,脂联素水平升高最大^[54]。

3.2.2 其他药物 (1)他汀类药物:抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶,降低低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇及甘油三酯,升高高密度脂蛋白(HDL),同时具一定抗炎、抗氧化和抗血栓的作用。由于在 MAFLD 中,炎症和氧化应激发挥着重要作用,他汀类药物被应用于治疗 MAFLD^[55];因其肝脏安全性,他汀类药物被 AASLD 与 FDA 推荐为一线降脂药物。其中,阿托伐他汀对 MAFLD 合并 T2DM 患者心血管风险的降低作用已获认可^[55-57]。(2)血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI/ARBs):抑制血管紧张

素转化酶,通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制 CKM 综合征进展,已有大型临床研究证实其对 MAFLD 可抑制肝纤维化,且在合并有慢性肾脏病患者中效果更为显著^[58];在另一项大型临床研究中,该类物质在 T2DM 的肾病管理中展现出显著疗效,且普遍耐受良好^[59]。(3)维生素 E:AASLD 指南推荐用于非糖尿病 MAFLD 患者^[60];多项临床研究显示维生素 E 可改善肝脂肪积累、炎症及纤维化^[61-62]。维生素 E 对 MAFLD 合并 T2DM 患者的作用有待进一步前瞻性队列研究验证。

3.3 减重手术(针对重度肥胖患者) 减重手术是重度肥胖患者减重与 T2DM 管理的高效手段,主要包括 Roux-en-Y 胃旁路、袖状胃切除术等,可实现 30% 的持续减重,显著降低血糖与甘油三酯水平,在降低死亡率及改善心血管、肝脏疾病方面疗效与安全性明确^[63]。但 AASLD 对其作为 MAFLD 常规治疗手段仍持谨慎态度^[60],需严格筛选适应证。

4 小结与展望

MAFLD 与 T2DM 的共患关系已成为重大的公共健康挑战。当前研究虽已明确出两者在 IR、脂代谢紊乱及慢性炎症等方面的核心关联机制,并初步形成了以生活方式干预和血糖血脂管理为基础的治疗框架,但诸多关键领域的科学空白仍有待填补,临床防治体系仍需进一步完善。当前研究的不足与局限性体现在:(1)疾病定义的演变与诊断标准的不统一。MAFLD 概念于 2020 年提出后,取代了传统的非酒精性脂肪肝病。这虽然强调了代谢的核心地位,可随之引发的诊断标准的转变导致研究人群的变化。MAFLD 患者合并糖尿病等代谢问题情况更普遍,这使得新旧研究结果之间难以直接比较。同时,MAFLD 诊断方法多样,包括超声、CT、MRI 与肝活检等。前三者对诊断的敏感性不同,结果也具有很大的异质性,而肝活检作为“金标准”,难以大规模应用。(2)机制研究的因果难题。IR 作为 MAFLD 与 T2DM 的核心病理生理学机制,与脂肪沉积、慢性炎症等形成复杂的恶性循环。但究竟是脂肪沉积引起 IR,进而引起 T2DM,还是 T2DM 本身的代谢紊乱促进了脂肪沉积,这在个体发病中难以区分。(3)治疗缺乏靶向药物。目前,对于 MAFLD 合并 T2DM 这一群体尚未有专门获批的特效药物。临床治疗依赖生活方式的干预与针对 T2DM 药物,如二甲双胍、SGLT2 抑制剂等。虽然这些方法起到改善病情的作用,但缺乏直接逆转 MAFLD 及其引起的肝炎、肝纤维化的靶向药物。面向未来,研究工作可参考聚焦于以下 4 个核心方向的协同突破:(1)推动诊断标准的统一与精准分型。建立更为统一、可行的诊断标准,降低患者人群诊断的异质性。(2)开展设计长期队列研究。加强前瞻性队列研究,对 MAFLD 合并 T2DM

患者精细分层,寻找对不同患者最有利的治疗方法。

(3)推动治疗策略的优化与创新。重点评估 GLP-1 受体激动剂与 SGLT2 抑制剂联合疗法、肠道菌群调节、表观遗传干预等新方案的长期价值;同时,优化减重手术的适应证与术后管理,扩展与改良现有术式选择,形成多层次的治疗选择。(4)促进多学科融合与公共卫生转型。在临床层面,建立“内分泌-肝病-心血管”多学科协作诊疗模式,形成标准化管理方案。在公共卫生层面,加强健康宣教,推动医保政策覆盖,最终构建从“千人一治”到“个性化全程健康管理”的新范式。

总之,通过更好地结合基础研究与临床实践,有望在未来逐步破解 MAFLD 与 T2DM 共患的复杂谜题,为全球代谢性疾病的防控做出贡献,也为中国患者提供更合适的方案。

参考文献

- [1] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [2] YANG Z, ZHAO J, XIE K, et al. MASLD development: from molecular pathogenesis toward therapeutic strategies[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(15): 1807-1824.
- [3] BIELKA W, PRZEZAK A, MOLEDA P, et al. Double diabetes-when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 62.
- [4] LU X, XIE Q, PAN X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 262.
- [5] CAO L, AN Y, LIU H, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Medicine*, 2024, 22(1): 101.
- [6] YOUNOSSE Z M, GOLABI P, PRICE J K, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(10): 1999-2010.
- [7] GOLABI P, PAIK J M, KUMAR A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States[J]. *Metabolism*, 2023, 146: 155642.
- [8] LE M H, YEO Y H, ZOU B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach[J]. *Clin Molecul Hepatol*, 2022, 28(4): 841-850.
- [9] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3 663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*(London, England), 2024, 403(10431): 1027-1050.
- [10] LIU Z, HUANG J, DAI L, et al. Steatotic liver disease prevalence in china: a population-based study and meta-analysis of 17.4 million individuals[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(7): 1110-1122.
- [11] TALAMANTES S, LISJAK M, GILGLIONI E H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus as growing aetiologies of hepatocellular carcinoma[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(9): 100811.
- [12] NOGUEIRA J P, CUSI K. Role of insulin resistance in the development of nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: from bench to patient care[J]. *Diabetes Spectr*, 2024, 37(1): 20-28.
- [13] FELDMAN A, EDER S K, FELDER T K, et al. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1): 102-110.
- [14] HUA S, QI Q, KIZER J R, et al. Association of liver enzymes with incident diabetes in US hispanic/latino adults[J]. *Diabet Med*, 2021, 38(8): e14522.
- [15] ELSAID M I, BRIDGES J F P, LI N, et al. Metabolic syndrome severity predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastro Hep Adv*, 2022, 1(3): 445-456.
- [16] GOLABI P, PAIK J M, ARSHAD T, et al. Mortality of NAFLD according to the body composition and presence of metabolic abnormalities[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(8): 1136-1148.
- [17] TILG H, MOSCHEN A R, RODEN M. NAFLD and diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 32-42.
- [18] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133-2223.
- [19] JELENIK T, KAUL K, SÉQUARIS G, et al. Mechanisms of insulin resistance in primary and secondary nonalcoholic fatty liver[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8): 2241-2253.
- [20] COOK J R, LANGLET F, KIDO Y, et al. Pathogenesis of selective insulin resistance in isolated hepatocytes[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22): 13972-13980.
- [21] CHAI P, LAN P, LI S, et al. Mechanistic insight into allosteric activation of human pyruvate carboxylase by acetyl-CoA[J]. *Molecul Cell*, 2022, 82(21): 4116-4130. e6.
- [22] SUNNY N E, PARKS E J, BROWNING J D, et al. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 14(6): 804-810.
- [23] COOREMAN M P, VONGHIA L, FRANCQUE S M. MASLD/MASH and type 2 diabetes: two sides of the same coin? From single PPAR to pan-PPAR agonists[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 212: 111688.
- [24] GOTO H, TAKAMURA T. Metabolic dysfunction-asso-

- ciated steatotic liver disease complicated by diabetes: pathophysiology and emerging therapies [J]. *J Obes Metab Syndr*, 2025, 34(3): 224-238.
- [25] FERDOUS S E, FERRELL J M. Pathophysiological relationship between type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: novel therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8731.
- [26] TAKAI T, MATSUDA T, MATSUURA Y, et al. Casein kinase 2 phosphorylates and stabilizes C/EBP β in pancreatic β cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 451-456.
- [27] ZHANG C Y, LIU S, YANG M. Macrophage and inflammation in diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(9): 110515.
- [28] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [29] JOHNSON A M F, OLEFSKY J M. The origins and drivers of insulin resistance[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 673-684.
- [30] DUA A, KUMARI R, SINGH M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): the interplay of gut microbiome, insulin resistance, and diabetes[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2025, 12: 1618275.
- [31] JENNISON E, BYRNE C D. The role of the gut microbiome and diet in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(1): 22-43.
- [32] TARGHER G, VALENTI L, BYRNE C D. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(7): 683-698.
- [33] MORETTI V, ROMEO S, VALENTI L. The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2): 848-860.
- [34] VALENTI L, BUGIANESI E, PAJVANI U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? [J]. *Liver Int*, 2016, 36(11): 1563-1579.
- [35] ZHOU X D, ZHENG M H. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and MASLD: integrating medical perspectives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025, 22(11): 843.
- [36] SIMÕES LOPES K, JUNIOR A G, FILLMORE N, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: an integrative review[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024, 87: 26-36.
- [37] LEE K C, WU P S, LIN H C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(1): 77-98.
- [38] THEODORAKIS N, NIKOLAOU M. From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: proposing an expanded framework[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2): 213.
- [39] VAN GAAL L, DIRINCK E. Pharmacological approaches in the treatment and maintenance of weight loss[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 Suppl 2: S260-267.
- [40] EZPELETA M, GABEL K, CIENFUEGOS S, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 56-70.
- [41] MICHALOPOULOU E, THYMIS J, LAMPASAS S, et al. The triad of risk: linking MASLD, cardiovascular disease and type 2 diabetes; from pathophysiology to treatment[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(2): 428.
- [42] MAZZA A, FRUCI B, GARINIS G A, et al. The role of metformin in the management of NAFLD[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 716404.
- [43] MAO X, ZHANG X, KAM L, et al. Synergistic association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and metformin on liver and non-liver complications in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Gut*, 2024, 73(12): 2054-2061.
- [44] LAVYENENKO O, ABDUL-GHANI M, ALATRACH M, et al. Combination therapy with pioglitazone/exenatide/metformin reduces the prevalence of hepatic fibrosis and steatosis: the efficacy and durability of initial combination therapy for type 2 diabetes (EDICT)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(5): 899-907.
- [45] WU M, XU H, LIU J, et al. Metformin and fibrosis: a review of existing evidence and mechanisms[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 6673525.
- [46] LIARAKOS A L, KOLIAKI C. Novel dual incretin receptor agonists in the spectrum of metabolic diseases with a focus on tirzepatide: real game-changers or great expectations? A narrative review[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(7): 1875.
- [47] KIM K S, LEE B W. Beneficial effect of anti-diabetic drugs for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(4): 430-443.
- [48] BOUTARI C, DEMARSILIS A, MANTZOROS C S. Obesity and diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 202: 110773.
- [49] YAZICI D, YAPICI ESER H, KIYICI S, et al. Clinical impact of glucagon-like peptide-1 receptor analogs on the complications of obesity[J]. *Obes Facts*, 2023, 16(2): 149-163.
- [50] GHOSAL S, DATTA D, SINHA B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D)[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22063.
- [51] DELLA PEPA G, RUSSO M, VITALE M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA. IT randomised trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 178: 108984.
- [52] GENUA I, CUSI K. Pharmacological approaches to nonalcoholic fatty liver disease: current and future therapies[J]. *Diabetes Spectr*, 2024, 37(1): 48-58. (下转第 731 页)

- 下调对大肠癌细胞生长的影响[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
- [21] 陈公安, 王刚, 王贺玲, 等. miR-371a-5p 靶向 BTG3 对结肠癌细胞放射敏感性的影响[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1): 11-15.
- [22] 焦文鹏, 侯琳, 崔妹娟, 等. miR-18B-5p 调节 BTG3 及其下游信号通路促进肝细胞癌的发生发展[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(9): 1003-1007.
- [23] ENKHANARAN B, ZHANG G C, ZHANG N P, et al. microRNA-106b-5p promotes cell growth and sensitizes chemosensitivity to sorafenib by targeting the BTG3/Bcl-xL/p27 signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. J Oncol, 2022, 2022: 1971559.
- [24] PHILIPPA R. Oleuropein inhibits esophageal cancer through hypoxic suppression of BTG3 mRNA[J]. Food Funct, 2021, 12(5): 23-35.
- [25] 刘培, 梁坤, 杨玉玲, 等. miR-106b 在胃癌中对 BTG3 蛋白表达的调控机制[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(7): 774-778.
- [26] 杨俭, 薛辉, 穆素恩, 等. 胃癌组织中 miR-106b、BTG3 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(1): 55-58.
- [27] 胡广军, 宗殿亮, 孙清森, 等. lncRNA MEG3 对胃癌细胞侵袭、转移及 miR-373-5p/BTG3 轴的影响[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(11): 1356-1363.
- [28] 史文博, 王雪, 陈智伟. miR-106b 通过靶向 BTG3 调控非小细胞肺癌的增殖与细胞凋亡[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4): 431-436.
- [29] 杜静海, 陈春悠, 郭欣, 等. BTG3 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及其对细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(6): 984-988.
- [30] 杜静海, 郭欣. BTG-3 对甲状腺滤泡癌细胞增殖、侵袭和迁移及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1234-1240.
- [31] 王文慧, 邓雨川, 陈豪, 等. B 细胞转位基因 3 在乳腺癌组织的表达及其对乳腺癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8): 1462-1465.
- [32] 朱新华, 曹鹏. 喉鳞状细胞癌组织中 USP18、BTG3 表达变化及与预后的相关性[J]. 山东医药, 2019, 59(17): 69-72.
- [33] SHIGUANG J, YAN D, CHENG L I, et al. The mechanism of miR-17-5p/BTG3 regulated glioma [J]. Pract Med, 2019, 35(5): 715-719.
- [34] ZHONG Q, NIE Q, WU R, et al. Exosomal miR-18a-5p promotes EMT and metastasis of NPC cells via targeting BTG3 and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2023, 22(13): 1544-1562.
- [35] ZHANG C L, WANG Y, ZHEN Z F, et al. mTORC1 mediates biphasic mechano-response to orchestrate adhesion-dependent cell growth and anoikis resistance[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(6): e2307206.
- (收稿日期: 2025-02-23 修回日期: 2025-10-27)
-
- (上接第 726 页)
- [53] TAKAHASHI H, KESSOKU T, KAWANAKA M, et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(1): 120-132.
- [54] LEE M, HONG S, CHO Y, et al. Synergistic benefit of thiazolidinedione and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes; a 24-week, open-label, randomized controlled trial[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 266.
- [55] ATHYROS V G, PAPAGEORGIOU A A, MERCOURIS B R, et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study [J]. Curr Med Res Opin, 2002, 18(4): 220-228.
- [56] ANSTEE Q M, TARGHER G, DAY C P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. Nat Rev, 2013, 10(6): 330-344.
- [57] PASTORI D, POLIMENI L, BARATTA F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(1): 4-11.
- [58] ZHANG X, WONG G L H, YIP T C F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2022, 76(2): 469-482.
- [59] BRENNER B M, COOPER M E, DE ZEEUW D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861-869.
- [60] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328-357.
- [61] SONG Y, NI W, ZHENG M, et al. Vitamin E(300 mg) in the treatment of MASH: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(2): 101939.
- [62] SANYAL A J, CHALASANI N, KOWDLEY K V, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(18): 1675-1685.
- [63] JI Y, LEE H, KAURA S, et al. Effect of bariatric surgery on metabolic diseases and underlying mechanisms[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1582.
- (收稿日期: 2025-11-23 修回日期: 2026-03-18)