·其他肝病·

非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展中胃肠激素的变化水平

朱沪敏[1], 刘旭东[2], 黄 露[1], 李品桦[1], 吴铁雄[1], 庞华珍[1]

1 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530000;

2 广西中医药大学附属瑞康医院 肝病科, 南宁 530000

摘要: 目的 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)肝纤维化进展中胃肠激素水平的变化,为消化系统功能损伤提供依据。**方法** 选取 2018 年 10 月—2020 年 6 月在广西中医药大学附属瑞康医院门诊就诊及病房住院治疗的 NAFLD 患者 326 例,采用 FibroTouch 进行肝脏弹性值(LSM)检测,按照有无肝纤维化分为无肝纤维化组(A 组,LSM < 7.3 kPa,n = 161)和肝纤维化组(B 组,LSM ≥ 7.3 kPa,n = 165)。根据不同纤维化程度,进一步分为 F0 ~ 1 组(LSM < 7.3 kPa)、F2 组(7.3 kPa ≤ LSM < 9.7 kPa)、F2 ~ 3 组(9.7 kPa ≤ LSM < 12.4 kPa)、F3 ~ 4 组(12.4 kPa ≤ LSM < 17.5 kPa)、F4 组(LSM ≥ 17.5 kPa)。收集患者的年龄、性别、肝功能指标、胃肠激素指标。计量资料符合正态分布组间比较采用独立样本 t 检验和单因素方差分析;不符合正态分布组间比较采用非参数 Mann - Whitney U 检验和 Kruskal - Wallis H 检验。应用 Spearman 分析 LSM 值与肝功能指标的相关性。**结果** A 组与 B 组患者肝功能、胃肠激素指标比较,ALT(Z = -3.778, P < 0.001)、AST(Z = -3.320, P = 0.001)、GGT(Z = -3.040, P = 0.002)、CCK(t = -2.944, P = 0.003)、LPS(Z = -2.317, P = 0.020)差异均有统计学意义。F0 ~ 1 组(n = 161)、F2 组(n = 89)、F2 ~ 3 组(n = 46)、F3 ~ 4 组(n = 16)、F4 组(n = 14)5 组间ALT(χ^2 = 23.113, P < 0.001)、AST(χ^2 = 23.415, P < 0.001)、ALP(χ^2 = 15.962, P = 0.003)、GGT(χ^2 = 20.172, P < 0.001)、CCK(F = 2.687, P = 0.031)比较差异均有统计学意义。LSM 值与 DBil、ALT、AST、ALP、GGT 呈正相关(r 值分别为 0.128、0.266、0.225、0.137、0.213, P 值均 < 0.05)。**结论** NAFLD 肝纤维化进展能够影响胆囊收缩功能及胃肠功能,检测 NAFLD 肝纤维化患者血清 CCK、LPS 水平对胆囊收缩功能及胃肠功能相关的消化系统疾病的早诊早治有重要的临床价值。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肝硬化; 胃肠激素类

基金项目: 广西科技攻关项目(桂科 AB18221009); 广西一流学科建设课题(2019XK139); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(2021007)

中图分类号: R575.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001 - 5256(2021)10 - 2364 - 05

Expression levels of gastrointestinal hormones in the progression of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

ZHU Humin[1], *LIU Xudong*[2], *HUANG Lu*[1], *LI Pinhua*[1], *WU Tiexiong*[1], *PANG Huazhen*[1]. (*1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2. Department of Hepatology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China*)

Abstract: Objective To investigate the changes in gastrointestinal hormones during the progression of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to provide a basis for digestive function impairment. **Methods** A prospective analysis was performed for 326 patients with NAFLD who attended the outpatient service and were hospitalized and treated in Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine from October 2018 to June 2020, and FibroTouch was used to measure liver stiffness measurement (LSM). According to the presence or absence of liver fibrosis, they were divided into non-liver fibrosis group (group A, 161 patients with LSM < 7.3 kPa) and liver fibrosis group (group B, 165 patients with LSM ≥ 7.3 kPa). According to the fibrosis degree, the patients were further divided into F0 - 1 group (LSM < 7.3 kPa), F2 group (7.3 kPa ≤ LSM < 9.7 kPa), F2 - 3 group (9.7 kPa ≤ LSM < 12.4 kPa), F3 - 4 group (12.4 kPa ≤ LSM < 17.5 kPa), and F4 group (LSM ≥ 17.5 kPa). Related data were collected, including age, sex, liver function parameters, and gastrointestinal hormones. The independent samples t - test and the one - way analysis of variance were used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the nonparametric Mann - Whitney U test and the Kruskal - Wallis H test were used for comparison of non - normally distributed continuous data between groups. A Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between LSM and liver function parameters. **Results** Comparison of liver function and gastrointestinal hormones showed that there were significant differences between groups A and B in alanine aminotransferase (ALT) (Z = -3.778, P < 0.001), aspartate aminotransferase (AST) (Z = -3.320, P = 0.001), gamma - glutamyl transpeptidase (GGT) (Z = -3.040, P =

DOI: 10.3969/j.issn.1001 - 5256.2021.10.021

收稿日期: 2021 - 03 - 02; **修回日期:** 2021 - 03 - 23

通信作者: 刘旭东, lxdllhx@163.com

0.002), cholecystokinin (CCK) ($t = -2.944$, $P = 0.003$), and lipopolysaccharide (LPS) ($Z = -2.317$, $P = 0.020$). There were significant differences in ALT ($\chi^2 = 23.113$, $P < 0.001$), AST ($\chi^2 = 23.415$, $P < 0.001$), ALP ($\chi^2 = 15.962$, $P = 0.003$), GGT ($\chi^2 = 20.172$, $P < 0.001$), and CCK ($F = 2.687$, $P = 0.031$) between the F0 - 1 group with 161 patients, the F2 group with 89 patients, the F2 - 3 group with 46 patients, the F3 - 4 group with 16 patients, and the F4 group with 14 patients. LSM was positively correlated with direct bilirubin, ALT, AST, alkaline phosphatase, and GGT ($r = 0.128$, 0.266, 0.225, 0.137, and 0.213, all $P < 0.05$). **Conclusion** Liver fibrosis progression in NAFLD can affect gallbladder contraction function and gastrointestinal function, and measurement of the serum levels of CCK and LPS has an important clinical value in the early diagnosis and treatment of digestive diseases related to gallbladder contraction function and gastrointe stinal function in NAFLD patients with liver fibrosis.

Key words: Non - Alcoholic Fatty Liver Disease; Liver Cirrhosis; Gastrointestinal Hormones

Research funding: Guangxi Key Science and Technology Program(GK AB18221009); Guangxi First - class Discipline Construction Project (2019XK139); Project of High - level Talent Team Cultivation in Qihuang Program of Guangxi University of Chinese Medicine(2021007)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全球慢性肝病的首要原因[1]。据报道,我国NAFLD的患病率为15%~30%[2],并且呈现逐年上升趋势。NAFLD在临床上可分为单纯性脂肪肝(NASFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝纤维化和肝硬化[3]。肝纤维化是以细胞外基质过度沉积为特征表现的病理性组织修复过程,是各种慢性肝病向肝硬化发展的关键步骤[4]。本研究旨在观察NAFLD肝纤维化进展对血清胆囊收缩素(CCK)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、胃泌素17(G-17)、脂多糖(LPS)、胃动素(MTL)水平的影响,以期对肝纤维化进展导致的终末期肝病及消化系统相关并发症监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年10月—2020年6月在广西中医药大学附属瑞康医院门诊就诊及病房住院治疗的NAFLD患者326例。纳入标准:(1)符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》[5]的诊断标准;(2)年龄18~75岁;(3)合并其他疾病,但在观察期间不影响病例观察者。排除标准:(1)饮酒史>5年,折合乙醇量男性≥40 g/d,女性≥20 g/d;(2)病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎、原发性硬化性胆管炎等患者;(3)孕产妇或哺乳期妇女;(4)合并心、脑、肾等重要脏器严重疾病患者以及明确诊断的糖尿病患者;(5)有重要数据遗失、资料不全者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料的获取 收集患者的性别、年龄、就诊日期、就诊号、是否有重大慢性病或家族遗传病史。

1.2.2 血清学指标 早晨空腹抽取静脉血,应用美国RXL全自动生化分析仪检测生化指标,如TBil、DBil、IBil、总蛋白(TP)、Alb、Glb、ALT、AST、ALP、GGT;使用ELISA试剂盒进行酶联免疫吸附试验法测定CCK、DAO、D-LA、G-17、LPS、MTL水平。

1.2.3 无创纤维化指标 无创肝纤维化指标检测应用FibroTouch测定(FT-C型,无锡海斯凯尔医学技术有限公司),获得肝脏硬度值(LSM),单位以kPa表示。操作前嘱患者取合适体位,暴露右侧第5~10肋间部位。操作时由一名经过专业培训且经验丰富的主治医师使用B超探头(3.5 mHz)二维成像,避开肝内相关组织,定位在右侧腋前线或腋中线第7、8、9肋间,而后使用标配动态宽频探头(2.5 mHz),使之与皮肤垂直,观察压力指示器的变化,当其显示为绿色,显示屏上M波形强度一致,表现为分布均匀、A波形呈线性时开始检测。当四分位间距(IQR)与中位数的比值(IQR/med)<10%时表示此次检测数据有效,记录此次数值并进行下一次测量,要求成功测量次数在10次以上。

1.2.4 分组情况 根据FibroTouch的诊断标准分为5组,分别为F0~1组(LSM<7.3 kPa)、F2组(7.3 kPa≤LSM<9.7 kPa)、F2~3组(9.7 kPa≤LSM<12.4 kPa)、F3~4组(12.4 kPa≤LSM<17.5 kPa)、F4组(LSM≥17.5 kPa)。另根据有无肝纤维化分为无肝纤维化组(A组,LSM<7.3 kPa)、肝纤维化组(B组,LSM≥7.3 kPa)。

1.3 伦理学审查 本研究方案经由广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审批,批号:KY2018-004。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理。计量资料符合正态分布用$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用独立样本t检验和单因素方差分析;不符合正态分布用M($P_{25} \sim P_{75}$)表示,组间比较采用非参数Mann-Whitney U和Kruskal-Wallis H检验。相关性的评估采用Spearman相关分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 326例NAFLD患者中男225例,女101例,年龄18~74岁,平均(46.45±11.87)岁,中位年龄47(37~55)岁。F0~1组($n=161$)、F2组($n=89$)、F2~3组($n=46$)、F3~4组($n=16$)、F4组($n=14$)5组间ALT、AST、ALP、GGT、CCK比较,差异均有统计学意义(P值均<0.05)(表1)。

2.2 A组与B组间肝功能指标、胃肠激素指标比较 A组161例中男104例,女57例,年龄20~72岁,中位年龄

46.0(37.5～53.5)岁;B 组 165 例中男 121 例,女 44 例,年龄 18～74 岁,中位年龄 48(37～56)岁。两组间肝功能指标 ALT、AST、GGT 以及胃肠激素指标 CCK、LPS 比较差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),其他指标组间比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表 2)。

2.3 LSM 值与肝功能指标相关性分析 Spearman 相关性分析结果表明,LSM 值与 DBil、ALT、AST、ALP、GGT 呈显著正相关(r 值分别为 0.128、0.266、0.225、0.137、0.213,P 值分别为 0.021、<0.001、<0.001、0.013、<0.001)。

3 讨论

NAFLD 合并晚期肝纤维化增加了肝脏特异性发病率和总体病死率[6],日益成为危害人类健康的全球问题。肝脏是人体最大的消化器官,与胃肠功能关系密切,慢性肝病常出现消化道症状[7]。近年来,探索肝纤维化进展对胃肠功能的影响成为研究热点,为改善慢性肝病预后及减少消化系统并发症提供理论指导。

表 1 5 组间肝功能及胃肠激素指标比较

指标	F0～1 组(n=161)	F2 组(n=89)	F2～3 组(n=46)	F3～4 组(n=16)	F4 组(n=14)	统计值	P 值
TBil(μmol/L)	11.10(8.00～16.00)	10.70(8.25～14.25)	11.00(7.23～14.90)	12.60(7.43～14.35)	12.60(8.10～26.20)	χ^2=1.940	0.773
DBil(μmol/L)	3.10(2.40～4.55)	3.30(2.50～4.30)	3.80(2.88～4.53)	3.80(2.88～4.63)	4.10(3.38～11.75)	χ^2=8.739	0.068
IBil(μmol/L)	7.90(5.30～11.45)	7.60(5.50～9.65)	7.55(4.20～11.05)	8.75(5.25～9.45)	7.85(4.58～10.15)	χ^2=1.863	0.761
TP(g/L)	73.49±6.16	74.24±5.51	72.29±6.73	74.62±6.21	72.49±10.90	F=0.939	0.441
Alb(g/L)	44.27±4.34	43.89±3.78	44.00±6.46	44.24±3.81	39.54±8.02	F=3.249	0.012
Glb(g/L)	29.30(26.10～31.95)	30.70(27.30～32.75)	29.15(26.38～32.20)	30.10(28.25～35.45)	29.65(26.00～37.78)	χ^2=5.464	0.243
ALT(U/L)	25.00(16.50～35.00)	28.00(19.50～45.00)	44.50(23.00～90.00)	31.00(18.25～56.50)	47.50(34.50～76.75)	χ^2=23.113	<0.001
AST(U/L)	22.00(16.50～28.00)	23.00(18.00～32.50)	29.50(23.00～47.50)	26.50(16.50～40.25)	41.00(19.25～70.25)	χ^2=23.415	<0.001
ALP(U/L)	68.00(56.00～80.50)	66.00(57.00～78.50)	77.00(59.75～85.25)	70.50(58.25～102.50)	88.00(69.50～129.00)	χ^2=15.962	0.003
GGT(U/L)	34.00(24.00～55.00)	38.00(27.00～57.00)	50.00(35.00～76.00)	37.50(33.00～50.00)	73.00(42.50～224.25)	χ^2=20.172	<0.001
CCK(ng/mL)	49.91±26.19	60.36±25.43	57.16±23.35	56.32±24.68	50.39±26.36	F=2.687	0.031
DAO(U/L)	9.74±2.10	9.42±2.81	9.81±2.64	8.91±2.15	9.18±2.14	F=0.787	0.534
D-LA(mmol/L)	25.59±10.95	23.81±8.61	25.10±12.15	23.21±7.52	25.66±8.97	F=0.557	0.694
G-17(pg/mL)	17.27(13.24～21.71)	17.77(14.10～22.39)	17.56(11.32～21.71)	20.97(13.25～23.13)	18.21(12.36～22.25)	χ^2=2.650	0.618
LPS(EU/mL)	463.68(317.24～587.17)	412.40(222.89～533.94)	387.26(212.48～529.82)	411.17(124.25～598.58)	474.39(360.81～626.83)	χ^2=7.922	0.094
MTL(pg/mL)	182.75(111.76～256.14)	170.36(110.37～245.35)	169.01(116.54～206.94)	206.01(145.96～243.70)	155.40(104.97～197.02)	χ^2=3.819	0.431

表 2 两组间肝功能指标、胃肠激素指标比较

指标	A 组(n=161)	B 组(n=165)	统计值	P 值
肝功能				
TBil(μmol/L)	11.10(8.00～16.00)	10.90(8.15～14.50)	Z=−0.671	0.502
DBil(μmol/L)	3.10(2.40～4.55)	3.50(2.60～4.40)	Z=−1.905	0.057
IBil(μmol/L)	7.90(5.30～11.45)	7.60(5.10～9.65)	Z=−1.358	0.174
TP(g/L)	73.49±6.16	73.58±6.52	t=−0.137	0.891
Alb(g/L)	44.27±4.34	43.58±5.20	t=1.296	0.196
Glb(g/L)	29.30(26.10～31.95)	30.10(27.10～32.70)	Z=−1.677	0.093
ALT(U/L)	25.00(16.50～35.00)	32.00(21.00～57.50)	Z=−3.778	<0.001
AST(U/L)	22.00(16.50～28.00)	26.00(19.00～36.00)	Z=−3.320	0.001
ALP(U/L)	68.00(56.00～80.50)	69.00(58.50～85.00)	Z=−1.587	0.113
GGT(U/L)	34.00(24.00～55.00)	41.00(29.50～64.50)	Z=−3.040	0.002
胃肠激素				
CCK(ng/mL)	49.91±26.19	58.23±24.81	t=−2.944	0.003
DAO(U/L)	9.74±2.10	9.46±2.65	t=1.074	0.284
D-LA(mmol/L)	25.59±10.95	24.26±9.61	t=1.159	0.247
G-17(pg/mL)	17.27(13.24～21.71)	18.31(12.99～22.17)	Z=−0.428	0.668
LPS(EU/mL)	463.68(317.24～587.17)	412.40(222.89～547.73)	Z=−2.317	0.020
MTL(pg/mL)	182.75(111.76～256.14)	171.44(116.49～240.04)	Z=−1.068	0.286

本研究发现 LSM 值与 DBil、ALT、AST、ALP、GGT 具有相关性，并且随着肝纤维化程度加重，患者血清 ALT、AST、GGT 水平亦升高，提示肝纤维化进展伴随肝功能损伤。相关文献[8-9]报道，NAFLD 患者肝纤维化进展与血清 ALT、AST、GGT 水平升高有关，与本研究结果一致。

本研究结果显示，随着肝纤维化程度加重，患者血清 G-17、MTL、DAO、D-LA 水平无明显变化，差异无显著性；血清 CCK、LPS 水平出现明显变化，提示肝纤维化进展可能影响胆囊收缩及胃肠功能。胃泌素具有促进胃酸分泌，调节胃蠕动的作用。G-17 是胃泌素主要分泌激素之一[10]，从肝脏和肾脏代谢，且与慢性肝病胃黏膜病变有关。柴朝会等[11]采用放射免疫法测定肝硬化无静脉曲张组血清胃泌素含量基本正常。此文献报道与本研究结果一致。MTL 可调节消化间期的胃肠运动，并与胃肠功能障碍性疾病发病有关[12]。脂肪肝患者通常存在胆汁代谢异常，胃黏膜经过胆汁刺激促进 MTL 的释放[13]。秦俊等[14]研究发现，肝硬化患者血中 MTL 水平较正常对照组升高。本研究未得出类似结论。DAO 与 D-LA作为肠道黏膜损伤标志物，反映肠道黏膜屏障功能[15-16]。金希团队[17]在动物实验中观察到 NASH 模型组大鼠血浆 DAO 和 D-LA 水平较健康对照组显著升高。本研究结果提示，不同肝纤维化水平对促进胃酸分泌、调节胃肠动力及反映肠道黏膜损伤的激素无明显影响。可能与本研究纳入的观察对象中重度肝纤维化人数较少有关，中晚期肝纤维化至肝硬化阶段血清 G-17、MTL、DAO 和 D-LA 水平的变化有待进一步探讨。

本研究发现，血清 CCK 水平随肝纤维化早期呈上升趋势，进展至中晚期呈下降趋势，但总体来看仍然呈上升趋势，提示肝纤维化进展可能影响胃肠功能。已经有研究[18-19]证实，NAFLD 肝纤维化进展增加了胃食管反流和结肠憩室的发病风险。CCK 具有调节肠道运动，促进胆囊收缩及胰腺分泌等作用[20]。慢性肝病通常存在胆汁排泄异常。有文献[21]报道，脂肪肝患者胆囊收缩率及胆囊排空率下降。Keith 等[22]发现，肝硬化患者发生胃排空障碍与 CCK 水平上升有关，与本研究结果一致。另外有研究[23]证实，CCK 参与抑制摄食，导致体质量下降，间接降低了 NAFLD 的发病风险，提示这可能与肝纤维化进展，CCK 应激性升高，负性拮抗脂肪肝有关。

NAFLD 存在肠道菌群失调，使 LPS 产生增多，诱导炎症反应，造成肝损伤[24]。Cani 等[25]在动物实验中观察到，人为诱导的 NAFLD 鼠模型存在血清 LPS 水平升高现象。有临床研究[26]观察到肝硬化患者血清 LPS 水平显著升高。本研究发现，血清 LPS 水平在肝纤维化早中期呈下降趋势，进展至肝纤维化晚期甚至肝硬化阶段，呈上升趋势。本研究结果与以往的的报道存在差异，究其原因，可能与本研究纳入的样本量分布不均有关。然而，已经有细胞实验证实了 LPS 在低浓度、短时间刺激肝星状细胞活化的效果比高浓度、长时间更好[27-28]。目前尚未见类似结果的临床研究报道。该结果为进一步探讨肝纤维化进展过程中体内 LPS 水平的具体变化提供一定的理论依据。

综上所述，通过对肝功能指标和胃肠激素指标的检测与观察，发现不同程度肝纤维化的 NAFLD 患者体内存在血清 CCK、LPS 水平紊乱，紊乱程度与肝脏硬度可能有关。因此，在临床诊疗中，要关注 NAFLD 肝纤维化患者胆囊收缩功能及胃肠功能的改变。

利益冲突声明：本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明：朱沪敏负责课题设计，资料分析，撰写论文；黄露、李品桦、吴铁雄、庞华珍参与收集数据，修改论文；刘旭东负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] HUBER Y, GALLE PR, SCHATTENBERG JM. What is the (right) target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)? [J]. Z Gastroenterol, 2020, 58(1): 68-73. DOI: 10.1055/a-1068-3981.

[2] STINE JG, WENTWORTH BJ, ZIMMET A, et al. Systematic review with meta-analysis: Risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(7): 696-703. DOI: 10.1111/apt.14937.

[3] MACALUSO FS, MAIDA M, PETTA S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(39): 11088-11111. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11088.

[4] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and therapy of hepatic fibrosis(2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.007.
中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年) [J]. 临床肝胆病杂志，2019，35(10)：2163-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.007.

[5] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. 临床肝胆病杂志，2018，34(5)：947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.

[6] HAGSTRÖM H, NASR P, EKSTEDT M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD [J]. J Hepatol, 2017, 67(6): 1265-1273. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027.

[7] ARCHER S, DAVIES K. Biological basis of child health 9: Development of the liver and clinical features of childhood liver disease [J]. Nurs Child Young People, 2021. DOI: 10.7748/ncyp.2021.e1258. [Online ahead of print]

[8] WANG SK，CHEN DH. The serum levels and their clinical significance of retinol－binding protein and several liver function index in different types of liver disease[J]. Chin J Health Lab Technol，2017，27(8)：1065－1067.
王胜奎，陈戴红. 常见肝脏疾病患者血清视黄醇结合蛋白表达水平及部分肝功能指标联合检测的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志，2017，27(8)：1065－1067.
[9] HAN L，WEN QS. Relationship between serum uric acid and non－alcoholic fatty liver disease in male adults[J]. Chin J Integr Trad West Med Dig，2015，23(7)：496－500. DOI：10.3969/j.issn.1671－038X.2015.07.13.
韩琳，温巧生. 血清尿酸与男性非酒精性脂肪肝的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志，2015，23(7)：496－500. DOI：10.3969/j.issn.1671－038X.2015.07.13.
[10] LIU WY，GAO XZ. Analysis of the value of serum pepsinogen，gastrin－17，and Helicobacter pylori antibody detection in screening gastric cancer risk groups[J/CD]. Chin J Gastroiintest Endosc(Electronic Edition)，2021，8(1)：37－41. DOI：10.3877/cma.j.issn.2095－7157.2021.01.007.
刘炜钰，高孝忠. 血清胃蛋白酶原、胃泌素－17、幽门螺杆菌抗体检测在筛查胃癌风险人群中的价值分析[J/CD]. 中华胃肠内镜电子杂志，2021，8(1)：37－41. DOI：10.3877/cma.j.issn.2095－7157.2021.01.007.
[11] CHAI CH，LI LQ，CHEN P，et al. Detection and clinical analysis of fasting serum gastrin in patients with various liver diseases[J]. J Zunyi Med Coll，1995，18(3)：190－192.
柴朝会，李良庆，陈萍，等. 各型肝病患者空腹血清胃泌素检测与临床分析[J]. 遵义医学院学报，1995，18(3)：190－192.
[12] WILLIAMS RL. Textbook of endocrinology[M]. 6th ed. Philadelphia：Saunders，1981：704－705.
[13] SVENBERG T，NILSSON I，SAMUELSON K，et al. Studies on the causal relationship between gall－bladder emptying and motilin release in man[J]. Acta Chir Scand Suppl，1984，520：59－61.
[14] QIN J，ZHOU SZ，ZHANG YJ. Analysis of related factors of liver cirrhosis on gastrointestinal motility[J]. Hubei J Prevent Med，2001，12：47－48.
秦俊，周韶璋，张一洁. 肝硬化对胃肠动力学影响的相关因素分析[J]. 湖北预防医学杂志，2001，12：47－48.
[15] CHEN Q，CHEN J，QU CY. Research progress on the relationship between leptin，cholecystokinin and alcoholic fatty liver[J]. Chin Primary Health Care，2008，22(3)：92－93. DOI：10.3969/j.issn.1001－568X.2008.03.044.
陈青，陈吉，曲春燕. 瘦素、胆囊收缩素与酒精性脂肪肝关系的研究进展[J]. 中国初级卫生保健，2008，22(3)：92－93. DOI：10.3969/j.issn.1001－568X.2008.03.044.
[16] SMITH SM，ENG RH，BUCCINI F. Use of D－lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. J Infect Dis，1986，154(4)：658－664. DOI：10.1093/infdis/154.4.658.
[17] JIN X，LI YM，YU CH，et al. Changes of intestinal permeability during the formation of nonalcoholic steatohepatitis in rats[J]. Chin J Dig，2006，28(8)：547－548. DOI：10.3760/j.issn：0254－1432.2006.08.013.
金希，厉有名，虞朝辉，等. 大鼠非酒精性脂肪性肝炎形成过程中肠道通透性的变化[J]. 中华消化杂志，2006，28(8)：547－548. DOI：10.3760/j.issn：0254－1432.2006.08.013.
[18] SHEN Z，CEN L，CHEN X，et al. Increased risk of low bone mineral density in patients with non－alcoholic fatty liver disease：A cohort study[J]. Eur J Endocrinol，2020，182(2)：157－164. DOI：10.1530/EJE－19－0699.
[19] KEMPIŃSKI R，ŁUKAWSKA A，KRZYŻANOWSKI F，et al. Clinical outcomes of non－alcoholic fatty liver disease：Polish－case control study[J]. Adv Clin Exp Med，2019，28(12)：1615－1620. DOI：10.17219/acem/106173.
[20] WASHINGTON MC，COGGESHALL J，SAYEGH AI. Cholecystokinin－33 inhibits meal size and prolongs the subsequent intermeal interval[J]. Peptides，2011，32(5)：971－977. DOI：10.1016/j.peptides.2011.02.007.
[21] CHEN D. Clinical analysis of adiposis hepatica complicated with cholecystitis in aged people[J]. Inner Mongolia J Tradit Chin Med，2008，40(1)：50－51. DOI：10.3969/j.issn.1004－0951.2008.01.019.
陈东. 老年人脂肪肝并发胆囊炎的临床观察[J]. 内蒙古医学杂志，2008，40(1)：50－51. DOI：10.3969/j.issn.1004－0951.2008.01.019.
[22] KEITH JN. Bedside nutrition assessment past，present，and future：A review of the Subjective Global Assessment[J]. Nutr Clin Pract，2008，23(4)：410－416. DOI：10.1177/0884533608321215.
[23] YE YH，WANG N，TAO W. Meta－analysis of the relationship between diamine oxidase changes and gastrointestinal dysfunction in critically ill patients[J/CD]. J Clin Med Literature(Electronic Edition)，2019，6(4)：30－32，34. DOI：10.3877/j.issn.2095－8242.2019.04.017.
叶云虹，王念，陶武. 危重患者二胺氧化酶变化与胃肠功能障碍关系的 meta 分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志，2019，6(4)：30－32，34. DOI：10.3877/j.issn.2095－8242.2019.04.017.
[24] CHENG J，LI FL，ZHANG B，et al. Effects of high－fat diet on intestinal flora and serum LPS level in NAFLD model rats[J]. Acta Univ Med Anhui，2017，52(9)：1341－1345. DOI：10.19405/j.cnki.issn1000－1492.2017.09.019.
程靖，李枫林，张宝，等. 高脂饮食对 NAFLD 模型大鼠肠道菌群及血清 LPS 水平的影响[J]. 安徽医科大学学报，2017，52(9)：1341－1345. DOI：10.19405/j.cnki.issn1000－1492.2017.09.019.
[25] CANI PD，AMAR J，IGLESIAS MA，et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes，2007，56(7)：1761－1772. DOI：10.2337/db06－1491.
[26] GUO RX，WEI XL，SHI XM，et al. Levels of serum sdiponectin，lipopolysaccharide and matrix metalloproteinase－2 in patients with liver cirrhosis and diagnostic value[J]. Chin J Mod Med，2020，30(12)：100－103. DOI：10.3969/j.issn.1005－8982.2020.12.018.
郭瑞雪，魏新亮，史晓盟，等. 肝硬化患者血清脂联素、脂多糖、基质金属蛋白酶－2 水平及其诊断价值[J]. 中国现代医学杂志，2020，30(12)：100－103. DOI：10.3969/j.issn.1005－8982.2020.12.018.
[27] YANG YN，WAN WQ，ZHU DD，et al. Effect of lipopolysaccharide on expression of proteins associated with cell activation and apoptosis in human hepatic stellate cell line LX－2[J]. World Chin J Dig，2013，21(30)：3236－3240.
杨亚楠，万维琴，朱丹丹，等. 脂多糖对人肝星状细胞株 LX－2 活化和凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 世界华人消化杂志，2013，21(30)：3236－3240.
[28] JIA JB，WU H，YANG DR，et al. Effect of endotoxin－stimulated Kupffer cells on procollagen gene expression in hepatic stellate cells[J]. Chin J Gastroenterol，2011，16(8)：459－463. DOI：10.3969/j.issn.1008－7125.2011.08.003.
贾晋斌，吴晗，杨东仁，等. 内毒素刺激 Kupffer 细胞对肝星状细胞前胶原基因表达的影响[J]. 胃肠病学，2011，16(8)：459－463. DOI：10.3969/j.issn.1008－7125.2011.08.003.

引证本文：ZHU HM，LIU XD，HUANG L，et al. Expression levels of gastrointestinal hormones in the progression of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol，2021，37(10)：2364－2368.
朱沪敏，刘旭东，黄露，等. 非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展中胃肠激素的变化水平[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(10)：2364－2368.

（本文编辑：王亚南）