

doi: 10.16118/j.1008-0392.2020.01.017

· 临床研究 ·

## 2型糖尿病患者血清肝酶谱与胆汁酸的关系

贾敏杰, 冯波

(同济大学附属东方医院内分泌科, 上海 200120)

**【摘要】目的** 分析2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清肝酶与胆汁酸(bile acid, BA)的变化,探索它们之间的相互关系,了解影响肝酶水平的因素。**方法** 收集住院治疗的T2DM患者700例,根据肝酶是否升高分为肝酶升高组(187例)和肝酶正常组(513例),再将所有患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰胺转氨酶(glutamyl transferase, GGT)分别按三等分进行分组。比较两组间及ALT、GGT三等分组间BA水平差异,分析ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、GGT与BA的相关性及肝酶升高的影响因素。**结果** 肝酶升高组较肝酶正常组总胆汁酸(total bile acid, TBA)、甘胆酸(glycocholic acid, CG)升高( $P < 0.05$ );随着ALT或GGT的升高,TBA、CG逐渐升高( $P < 0.05$ )。相关性分析显示,TBA、CG与ALT、AST、GGT均呈正相关,且不受年龄、病程、BMI、腹围及糖脂代谢等的影响。Logistic回归分析显示,病程和餐后2h血糖(2h postprandial blood glucose, 2hPBG)是T2DM患者肝酶升高的影响因素。**结论** T2DM患者中BA水平与肝酶的变化密切相关。

**【关键词】** 2型糖尿病;丙氨酸氨基转移酶;天冬氨酸氨基转移酶;谷氨酰胺转氨酶;胆汁酸

**【中图分类号】** R58 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2020)01-0095-05

### Relationship between serum liver enzymes and bile acids in patients with type 2 diabetes mellitus

JIA Min-jie, FENG Bo

(Dept. of Endocrinology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

**【Abstract】Objective** To analyze the association between serum liver enzymes and bile acid (BA) in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Seven hundred patients with T2DM admitted in endocrinology department were recruited, including 513 patients with elevated liver enzymes and 187 patients with normal liver enzymes. BA levels between the two groups were compared, and the correlation between BA and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamyl transferase (GGT) was analyzed. **Results** Compared with the liver enzyme normal group, total bile acid (TBA) and glycocholic acid (CG) levels were increased in the liver enzyme elevation group ( $P < 0.05$ ). TBA and CG increased with the increase of ALT or GGT ( $P < 0.05$ ). TBA and CG were positively correlated with ALT, AST and GGT, and its relationship was not affected by age, disease course, BMI, abdominal circumference and glucose and lipid metabolism. Logistic regression analysis showed that disease course and 2 h-postprandial blood glucose (2hPBG) levels were the influencing factors of liver enzyme elevation in T2DM patients. **Conclusion** The level of BA is closely related to the changes of liver enzymes in patients with T2DM.

收稿日期: 2019-06-26

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统重点专科建设计划资助(PWZzk2017-12)

作者简介: 贾敏杰(1991—),女,硕士.E-mail: 18238780223@163.com

通信作者: 冯波.E-mail: fengbodfyy@tongji.edu.cn

**【Key words】** type 2 diabetes mellitus; alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; glutamyl transferase; bile acid

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在全球范围内的患病率越来越高,且 T2DM 患者常伴有肝功能异常,尤其丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰胺转氨酶(glutamyl transferase, GGT)等肝酶水平的紊乱,肝酶升高是 T2DM 发生、发展的重要危险因素<sup>[1-3]</sup>。胆汁酸(bile acid, BA)是由胆固醇在肝脏中合成的,其除了促进脂溶性营养素的吸收,还调节多种代谢过程,包括葡萄糖、脂质代谢等<sup>[4]</sup>,在 T2DM 和非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发展中起着重要作用。但 T2DM 患者中肝酶与 BA 的关系尚不十分清楚,因此,本研究将对 T2DM 患者常见的 3 种血清肝酶 ALT、AST、GGT 与 BA 间的关系进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2015 年 8 月—2019 年 1 月同济大学附属东方医院内分泌科住院且资料完整可供分析的 T2DM 的患者 700 例,平均年龄(61.60±10.98)岁,平均病程(10.97±8.04)年。T2DM 均以 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准为标准。排除标准:(1)明确诊断为 T1DM、其他特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病者;(2)有严重的心、脑、肝、胆、肺、肾等系统的原发性疾病,以及长期大量饮酒者;(3)近 1 个月内有糖尿病酮症酸中毒等代谢紊乱及严重感染者;(4)精神障碍,不能配合医生交流及测试者。本研究经同济大学附属东方医院伦理委员会批准,研究对象均知情同意。

### 1.2 资料收集

记录所有患者性别、年龄、病程、身高、体质量、腹围,送检空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2hPBG)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, FCP)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、ALT、AST、GGT、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、甘胆酸(glycocholic acid, CG)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高

密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C),并计算体质量指数(body mass index, BMI),按 HOMA 模型计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)。

### 1.3 分组

ALT、AST、GGT 中有任意一个升高者,则定义为肝酶升高。根据肝酶是否升高分为肝酶升高组(187 例)和肝酶正常组(513 例),同时将所有患者的 ALT、GGT 按照数值分别进行三等分分组,分别为 A 组(233 例): ALT<12.89 U/L;B 组(234 例): ALT(12.89~21.60 U/L);C 组(233 例): ALT>21.60 U/L 组;D 组(234 例): GGT<18.14 U/L;E 组(233 例): GGT(18.14~33.12 U/L);F 组(233 例): GGT>33.12 U/L 组。

### 1.4 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料用中位数(P25, P75)表示,组间对比用非参数检验,用 Spearman 分析连续变量的相关性;用 Logistic 回归分析肝酶升高的影响因素。统计学检验均为双侧检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝酶升高组与肝酶正常组间 BA 及其他临床指标比较

700 例 T2DM 患者中有 26.7% 的患者有肝酶升高。肝酶升高组较肝酶正常组比较,其 BMI、腹围、FBG、2hPBG、FCP、TG、HOMA-IR、TBA、CG 升高( $P<0.05$ );与肝酶正常组相比,肝酶升高组年龄小、病程短、HDL-C 下降( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 肝酶升高组与肝酶正常组间 BA 及其他临床指标比较  
Tab.1 Comparison of BA and other clinical indicators between two groups

变量	肝酶正常	肝酶升高	P
年龄/岁	63.00(57.00,70.00)	60.00(52.00,68.00)	0.001
病程/年	10.00(6.00,17.00)	8.00(2.00,11.00)	0.001
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	24.68(22.41,27.08)	25.63(23.16,28.41)	0.002
腹围/cm	91.83(85.01,99.73)	94.27(87.46,101.72)	0.019
TC/(mol·L <sup>-1</sup> )	4.09(3.37,4.87)	4.11(3.53,5.01)	0.144

(续表 1)

变量	肝酶正常	肝酶升高	P
TG/(mol·L <sup>-1</sup> )	1.34(0.94,1.98)	1.65(1.14,2.56)	0.001
HDL-C/(mol·L <sup>-1</sup> )	1.07(0.90,1.34)	1.00(0.83,1.27)	0.027
LDL-C/(mol·L <sup>-1</sup> )	2.56(1.92,3.23)	2.54(2.02,3.20)	0.935
FBG/(mol·L <sup>-1</sup> )	7.82(6.41,10.26)	9.10(7.21,11.14)	0.001
2hPBG/(mol·L <sup>-1</sup> )	13.33(10.54,16.22)	14.73(12.11,18.05)	0.001
FCP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	1.72(1.06,2.53)	2.20(1.45,21.53)	0.001
FINS/(μU·mL <sup>-1</sup> )	13.21(8.62,21.52)	14.15(10.17,21.53)	0.162
HbA1c(%)	9.09(7.69,10.61)	9.34(7.95,10.98)	0.077
HOMA-IR	4.85(2.87,8.76)	6.12(3.60,9.15)	0.014
TBA/(mol·L <sup>-1</sup> )	5.06(3.02,7.93)	5.77(3.26,9.41)	0.048
CG/(mg·L <sup>-1</sup> )	1.39(0.94,2.00)	1.68(1.12,2.66)	0.001

2.2 ALT 三等分组间 BA 及其他临床指标比较

随着 ALT 的升高, BMI、腹围、TG、FCP、FINS、HOMA-IR、TBA、CG 逐渐升高 ( $P<0.05$ ), 年龄相比较小、病程短、HDL-C 下降 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

2.3 GGT 三等分组间 BA 及其他临床指标比较

随着 GGT 的升高, BMI、腹围、TC、TG、LDL-C、FBG、2hPBG、FCP、FINS、HOMA-IR、TBA、CG 逐渐升高 ( $P<0.05$ ), 年龄相比较小、病程短、HDL-C 下降 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

表 2 ALT 三等分组间 BA 及其他临床指标比较

Tab.2 Comparison of BA and other clinical indicators among ALT groups

变量	A 组	B 组	C 组	P
年龄/岁	63.00(57.00,72.00)	63.00(56.00,69.00)	61.00(53.75,68.00)	0.004
病程/年	10.00(6.00,17.00)	10.00(6.00,16.00)	9.00(3.00,13.25)	0.001
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	24.50(22.30,26.61)	24.60(22.15,27.14)	25.80(23.40,28.40)	0.000
腹围/cm	90.00(84.75,100.00)	93.00(85.00,100.00)	94.00(88.00,102.00)	0.007
TC/(mol·L <sup>-1</sup> )	4.24(3.40,4.89)	3.99(3.38,4.91)	4.06(3.45,4.89)	0.833
TG/(mol·L <sup>-1</sup> )	1.29(0.92,1.97)	1.33(0.92,2.13)	1.60(1.20,2.36)	0.001
HDL-C/(mol·L <sup>-1</sup> )	1.08(0.88,1.36)	1.09(0.90,1.36)	0.99(0.85,1.25)	0.018
LDL-C/(mol·L <sup>-1</sup> )	2.60(1.95,3.31)	2.50(1.89,3.19)	2.56(1.95,3.22)	0.475
FBG/(mol·L <sup>-1</sup> )	8.20(6.50,10.63)	7.90(6.50,10.40)	8.30(6.70,10.60)	0.309
2hPBG/(mol·L <sup>-1</sup> )	13.15(10.35,16.60)	13.80(10.90,16.30)	14.25(11.50,17.03)	0.107
FCP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	1.62(1.03,2.26)	1.69(1.07,2.65)	2.21(1.50,3.24)	0.001
FINS/(μU·mL <sup>-1</sup> )	11.65(7.27,20.66)	13.69(9.44,23.42)	14.56(10.64,21.41)	0.005
HbA1c(%)	9.40(7.68,11.03)	8.90(7.70,10.40)	8.95(7.80,10.63)	0.393
HOMA-IR	4.41(2.64,8.37)	5.30(2.89,9.59)	5.78(3.67,8.96)	0.019
TBA/(mol·L <sup>-1</sup> )	4.75(2.78,7.73)	5.20(3.20,8.40)	5.80(3.45,8.93)	0.042
CG/(mg·L <sup>-1</sup> )	1.34(0.83,1.97)	1.44(0.94,2.11)	1.55(1.12,2.29)	0.008

表 3 GGT 三等分组间 BA 及其他临床指标比较

Tab.3 Comparison of BA and other clinical indicators among GGT groups

变量	D 组	E 组	F 组	P
年龄/岁	63.00(57.75,71.00)	64.00(56.00,70.00)	60.00(53.00,67.00)	0.001
病程/年	11.00(7.00,20.00)	10.00(5.00,16.00)	10.00(2.00,12.00)	0.001
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	24.22(21.63,26.24)	25.00(23.03,27.50)	25.62(23.15,28.50)	0.001
腹围/cm	90.00(84.00,98.00)	93.00(86.00,101.00)	95.00(87.00,102.00)	0.001
TC/(mol·L <sup>-1</sup> )	3.93(3.25,4.72)	4.13(3.48,4.94)	4.25(3.60,5.00)	0.002
TG/(mol·L <sup>-1</sup> )	1.18(0.81,1.71)	1.54(1.11,2.27)	1.68(1.15,2.66)	0.001
HDL-C/(mol·L <sup>-1</sup> )	1.12(0.94,1.43)	1.02(0.84,1.25)	1.03(0.84,1.29)	0.000
LDL-C/(mol·L <sup>-1</sup> )	2.39(1.81,3.12)	2.64(2.04,3.40)	2.57(2.11,3.22)	0.045
FBG/(mol·L <sup>-1</sup> )	7.50(6.10,9.80)	8.10(6.60,10.60)	9.10(7.20,11.20)	0.000
2hPBG/(mol·L <sup>-1</sup> )	12.90(10.18,16.03)	14.10(10.80,16.30)	14.40(11.90,17.70)	0.000
FCP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	1.37(0.88,2.11)	1.90(1.27,2.89)	2.20(1.44,17.70)	0.001
FINS/(μU·mL <sup>-1</sup> )	11.86(7.62,20.89)	13.67(9.71,21.43)	14.49(10.17,22.22)	0.001
HbA1c(%)	9.00(7.50,10.70)	9.10(7.70,10.50)	9.40(8.00,10.80)	0.120
HOMA-IR	4.25(2.27,7.79)	5.24(3.26,8.76)	6.18(3.76,9.97)	0.001
TBA/(mol·L <sup>-1</sup> )	5.00(2.98,8.53)	5.15(3.00,7.70)	5.80(3.30,8.80)	0.045
CG/(mg·L <sup>-1</sup> )	1.33(0.91,1.93)	1.50(0.98,2.07)	1.58(1.09,2.48)	0.004

2.4 ALT、AST、GGT 与 BA 及其他指标相关性分析

ALT 与 TBA、CG、BMI、腹围、2hPBG、FCP、TG、HOMA-IR 呈正相关( $r$  分别为 0.113、0.143、0.157、0.125、0.090、0.216、0.166、0.087),与年龄、病程、HDL-C 呈负相关( $r$  分别为-0.181、-0.193、-0.088)。AST 与 TBA、CG、2hPBG、FCP 呈正相关( $r$  分别为 0.163、0.155、0.090、0.097),与病程呈负相关( $r$  为-0.139)。GGT 与 TBA、CG、BMI、腹围、FBG、2hPBG、FCP、FINS、HbA1c、TC、TG、HOMA-IR 呈正相关( $r$  分别为 0.075、0.163、0.185、0.150、0.217、0.205、0.292、0.124、0.080、0.144、0.325、0.184),与年龄、病程、HDL-C 呈负相关( $r$  分别为-0.161、-0.222、-0.146)。运用偏相关分析,排除年龄、病程、BMI、腹围、糖脂指标等的影响,ALT、AST、GGT 与 BA 仍有相关性( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 ALT、AST、GGT 与 BA 及其他指标相关性分析  
Tab.4 Correlation analysis between ALT, AST, GGT and BA and other indicators

变量	ALT		AST		GGT	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
年龄/岁	-0.181	0.000	-0.036	0.338	-0.161	0.000
病程/年	-0.193	0.000	-0.139	0.000	-0.222	0.000
BMI/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	0.157	0.000	0.064	0.090	0.185	0.000
腹围/cm	0.125	0.001	0.049	0.199	0.150	0.000
TC/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	-0.010	0.789	-0.038	0.317	0.144	0.000
TG/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.166	0.000	0.073	0.054	0.325	0.000
HDL-C/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	-0.088	0.021	0.010	0.797	-0.146	0.000
LDL-C/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	-0.030	0.430	-0.088	0.060	0.070	0.063
FBG/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.037	0.337	-0.007	0.860	0.217	0.000
2hPBG/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.090	0.018	0.090	0.018	0.205	0.000
FCP/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	0.216	0.000	0.097	0.011	0.292	0.000
FINS/( $\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	0.092	0.016	0.044	0.249	0.124	0.001
HbA1c(%)	-0.030	0.439	-0.063	0.095	0.080	0.034
HOMA-IR	0.087	0.023	0.025	0.514	0.184	0.000
TBA/( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.113	0.003	0.163	0.000	0.075	0.047
CG/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.143	0.000	0.155	0.001	0.163	0.000

2.5 观察指标对肝酶升高影响的 Logistic 回归分析

以肝酶是否升高为因变量,以各观察指标为自变量,Logistic 回归分析显示,病程(标准化系数  $\beta = -0.046$ , OR = 0.955, 95%CI: 0.929~0.981,  $P = 0.001$ )和 2hPBG(标准化系数  $\beta = 0.063$ , OR = 1.065, 95%CI: 1.015~1.118,  $P = 0.011$ )是其影响因素。

3 讨 论

肝脏作为糖脂代谢的关键场所,其肝功能状态

受到广泛关注,血循环中肝酶水平是肝细胞损伤的良好指标,且高水平的肝酶可独立地预测 T2DM 的发生及发展<sup>[5]</sup>。本研究发现,超过 1/4 的 T2DM 患者有肝酶升高,高于欧美的数值(T2DM 患者肝酶异常的发生率为 7.8%~22.9%)<sup>[6]</sup>。T2DM 患者肝酶异常的高度共存可能会影响患者的临床治疗及预后,因为部分抗 DM 药物具有一定的肝毒性,同时肝脏功能异常的存在可降低胰岛素敏感性<sup>[7]</sup>,所以评估 T2DM 患者肝功能状态及其影响因素在临床上显得尤为重要。本研究结果还显示,3 种常见肝酶均与 T2DM 病程呈负相关,且 ALT、GGT 与年龄呈负相关,Logistic 分析也提示,病程短、2hPBG 控制不佳与 T2DM 患者肝酶升高有关。这在其他研究也有类似发现<sup>[8]</sup>,一个针对门诊 T2DM 肝酶持续升高的患者分析,发现肝酶异常多发生于病程短、年龄轻的患者中。这可能与病程短的年轻患者有更高的胰岛素抵抗水平、以及年轻患者不太遵守严格的生活方式管理措施有关。因此,早期评估 T2DM 患者肝功能状态,指导患者的生活管理方式,并积极控制血糖(尤其是 2hPBG),可减少 T2DM 患者肝功能异常的发生。但是 Logistic 分析中并没有发现 BA 是肝酶变化的影响因素,考虑是样本量尚不足、未排除可能对 BA 和肝酶有影响的药物或其他混杂因素,以及不同的分析方法所致。

本研究还发现,肝酶升高组及 ALT、GGT 三等分组中随着肝酶的升高,BA 升高,三种肝酶均与 BA 呈正相关,且不受年龄、病程、BMI、腹围及糖脂代谢指标的影响。与现有研究结果相似<sup>[9]</sup>,但健康成年人未出现类似结果。BA 作为信号分子在生理功能调节中的重要性随着 BA 受体的发现而受到关注,其受体包括法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和跨膜 G 蛋白偶联受体 5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5),这些受体通过作用于肝脏、肠道和外周器官,激活转录网络和信号级联,调控糖脂代谢、能量消耗和炎症<sup>[10]</sup>。已知 FXR 的激活可通过抑制肝脏脂肪从头合成和脂肪酸的摄取来降低 TG 水平,肝脏脂肪变性得到改善,AST、ALT 水平下降,炎症分子表达减少<sup>[11]</sup>;刺激胰岛细胞分泌胰岛素,增加骨骼肌和脂肪组织胰岛素敏感性<sup>[11]</sup>;还可降低糖异生,增加糖原合成,从而降低血糖<sup>[12]</sup>。然而近几年的研究表明,抑制肠道 FXR 信

号有可能改善肥胖、胰岛素抵抗和 NAFLD<sup>[13]</sup>, NAFLD 患者使用熊脱氧胆酸治疗后,血清 AST、GGT、游离脂肪酸、TC 和 LDL-C 下降,但是没有直接证据表明熊脱氧胆酸是 FXR 拮抗剂<sup>[14]</sup>。另外,BA 可通过激活肝实质和非实质细胞中表达的 TGR5 来改善肝酶水平及肝脏脂肪变性<sup>[15]</sup>;诱导肠道 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1,促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,进而降低血糖<sup>[16]</sup>。因此,BA 与肝酶之间的关系因 BA 信号通路作用部位不同及其成分的变化而可能表现出不同的结果,值得进一步研究。

### 【参考文献】

- [ 1 ] LIU J X, AU YEUNG S L, LIN S L, et al. Liver enzymes and risk of ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization study [J]. *Sci Rep*, 2016,6: 38813.
- [ 2 ] LEE Y S, CHO Y, BURGESS S, et al. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of type 2 diabetes in the general Korean population: a Mendelian randomization study [J]. *Hum Mol Genet*, 2016,25(17): 3877-3886.
- [ 3 ] ANDRÉ P, BALKAU B, BORN C, et al. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study. The D.E.S.I.R. Study (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) [J]. *Diabetes Metab*, 2005,31(6): 542-550.
- [ 4 ] 贾敏杰,冯波.胆汁酸代谢与 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019,40(5): 644-649.
- [ 5 ] WANNAMETHEE S G, SHAPER A G, LENNON L, et al. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(12): 2913-2918.
- [ 6 ] HARRIS E H. Elevated liver function tests in type 2 diabetes [J]. *Clin Diabetes*, 2005,23(3): 115-119.
- [ 7 ] AHMADIEH H, AZAR S T. Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014,104(1): 53-62.
- [ 8 ] GIANDALIA A, ROMEO E L, RUFFO M C, et al. Clinical correlates of persistently elevated liver enzymes in type 2 diabetic outpatients [J]. *Prim Care Diabetes*, 2017,11(3): 226-232.
- [ 9 ] TIESSEN R G, KENNEDY C A, KELLER B T, et al. Safety, tolerability and pharmacodynamics of apical sodium-dependent bile acid transporter inhibition with volixibat in healthy adults and patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised placebo-controlled trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018,18(1): 3.
- [ 10 ] DE AGUIAR VALLIM T Q, TARLING E J, EDWARDS P A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell Metab*, 2013,17(5): 657-669.
- [ 11 ] MUDALIAR S, HENRY R R, SANYAL A J, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2013,145(3): 574-582. e1.
- [ 12 ] CLAUDEL T, STAELS B, KUIPERS F. The farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005,25(10): 2020-2030.
- [ 13 ] JIANG C T, XIE C, LI F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2015,125(1): 386-402.
- [ 14 ] MUELLER M, THORELL A, CLAUDEL T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity [J]. *J Hepatol*, 2015,62(6): 1398-1404.
- [ 15 ] CHEN X S, LOU G Y, MENG Z P, et al. TGR5: a novel target for weight maintenance and glucose metabolism [J]. *Exp Diabetes Res*, 2011,2011: 853501.
- [ 16 ] FUCHS C, CLAUDEL T, TRAUNER M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides [J]. *Semin Liver Dis*, 2013,33(4): 330-342.