

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.24.014
文章编号: 1005-8982 (2024) 24-0086-06

临床研究·论著

非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者血清 FGF-21和microRNA-21水平的 变化及其临床意义*

刘诺凡, 张文静, 刘英超

(聊城市第二人民医院 检验科, 山东 聊城 252000)

摘要: 目的 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)合并2型糖尿病患者血清成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)和microRNA-21(miR-21)水平变化及其临床意义。**方法** 选取2020年1月—2024年1月聊城市第二人民医院收治的106例NAFLD合并2型糖尿病患者,根据患者NAFLD纤维化程度,将进展性纤维化患者作为观察组(27例),非进展性肝纤维化患者作为对照组(79例)。收集患者的临床资料,对比两组患者的脂质代谢、糖代谢、肝脏硬度,并检测患者血清FGF21水平和miR-21相对表达量。**结果** 观察组甘油三酯(TG)和肝脏弹性硬度值(LSM)均高于对照组($P < 0.05$),高密度脂蛋白(HDL-C)低于对照组($P < 0.05$)。观察组糖化血红蛋白(HbA1c)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均高于对照组($P < 0.05$),FGF-21水平和miR-21相对均表达量低于对照组($P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析,结果显示: TG水平[OR=3.710(95% CI: 1.288, 10.688)]、LSM[OR=1.657(95% CI: 1.188, 2.311)]、HbA1c水平[OR=1.806(95% CI: 1.184, 2.754)]、HOMA-IR水平[OR=8.423(95% CI: 2.860, 24.804)]均是进展性肝纤维化的危险因素($P < 0.05$); HDL-C水平[OR=0.002(95% CI: 0.000, 0.042)]、FGF-21水平[OR=0.229(95% CI: 0.056, 0.940)]和miR-21相对表达量[OR=0.020(95% CI: 0.000, 0.785)]均是进展性肝纤维化的保护因素($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线结果显示, LSM、FGF-21、miR-21联合预测进展性肝纤维化的曲线下面积为0.925(95% CI: 0.865, 0.988),敏感性为92.6%(95% CI: 0.757, 0.991),特异性为83.5%(95% CI: 0.735, 0.914)。**结论** NAFLD合并2型糖尿病患者血清FGF-21水平和miR-21相对表达量对病情进展有重要意义,是预测进展性肝纤维化的重要指标。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 2型糖尿病; 成纤维细胞生长因子21; microRNA-21; 进展性纤维化
中图分类号: R575.5; R587.1 **文献标识码:** A

Serum levels of FGF-21 and miR-21 in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: changes and clinical significance*

Liu Nuo-fan, Zhang Wen-jing, Liu Ying-chao

(Department of Laboratory Medicine, Liaocheng Second People's Hospital,
Liaocheng, Shandong 252000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of serum levels of fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and microRNA-21 (miR-21) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) coexisting with type 2 diabetes (T2D). **Methods** A total of 106 patients with NAFLD and T2D were recruited in our

收稿日期: 2024-08-05

* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(No: ZR2021MH148)

[通信作者] 刘英超, E-mail: yingchao621@163.com; Tel: 15275667636

hospital between January 2020 and January 2024. Based on the severity of NAFLD fibrosis, patients were categorized into the observation group ($n = 27$) with progressive fibrosis, and the control group ($n = 79$) with non-progressive fibrosis. Clinical data of patients were collected, and lipid and glucose metabolism as well as the liver stiffness were compared between the two groups. Serum FGF-21 levels and relative expression of miR-21 were measured. **Results** The observation group exhibited higher levels of triglyceride (TG) and liver stiffness measurement (LSM) ($P < 0.05$), and lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) compared with the control group ($P < 0.05$). The observation group showed higher levels of hemoglobin A1c (HbA1c) and homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ($P < 0.05$), and lower levels of FGF-21 and miR-21 expression ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis indicated that high TG levels [$\hat{OR} = 3.710$ (95% CI: 1.288, 10.688)], LSM [$\hat{OR} = 1.657$ (95% CI: 1.188, 2.311)], HbA1c levels [$\hat{OR} = 1.806$ (95% CI: 1.184, 2.754)], and HOMA-IR [$\hat{OR} = 8.423$ (95% CI: 2.860, 24.804)] were risk factors for progressive fibrosis ($P < 0.05$), and high HDL-C levels [$\hat{OR} = 0.002$ (95% CI: 0.000, 0.042)], FGF-21 levels [$\hat{OR} = 0.229$ (95% CI: 0.056, 0.940)], and miR-21 expression [$\hat{OR} = 0.020$ (95% CI: 0.000, 0.785)] were protective factors for progressive liver fibrosis ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the combined detection of LSM, FGF-21, and miR-21 had a diagnostic accuracy of 92.5% (95% CI: 0.865, 0.988) for predicting progressive liver fibrosis, with a sensitivity of 92.6% (95% CI: 0.757, 0.991) and a specificity of 83.5% (95% CI: 0.735, 0.914). **Conclusions** Serum levels of FGF-21 and miR-21 play a significant role in the progression of NAFLD coexisting with T2D and are important markers for predicting progressive liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes; fibroblast growth factor 21; microRNA-21; progressive fibrosis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 合并 2 型糖尿病会进一步加重病情, 增加治疗难度^[1]。NAFLD 进展可能导致肝纤维化甚至肝硬化, 而糖尿病的存在显著增加了纤维化的风险。目前, 对于 NAFLD 和 2 型糖尿病患者的病情评估主要依赖于脂质代谢和糖代谢指标的监测, 但这些传统指标并不能全面反映肝纤维化的发展程度, 存在一定的局限性^[2-3]。而传统的肝脏病理学检查侵入性大且存在一定风险, 不适合频繁进行。有研究表明, 成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 和 microRNA-21 (miR-21) 作为新兴的生物标志物, 对 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的病理生理状态具有重要的指示作用^[4-5]。FGF-21 是一种调控脂质和能量代谢的激素, 与肝脏代谢压力和全身胰岛素敏感性的改变有直接关系。而 miR-21 作为一种调控细胞增殖、凋亡和炎症反应的 microRNA, 其表达上调通常与肝纤维化的病情进展密切相关。分析 FGF-21 和 miR-21 在 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者中的表达变化, 不仅可以提供关于肝脏疾病状态和糖尿病并发症的早期生物学信息, 还可以作为评估疾病进展和治疗响应的潜在工具。本研究通过比较这些指标在进展性纤维化患者与非进展性肝纤维化患者中的差异, 旨在探讨 FGF21 和 miR-21 在预测 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者肝纤

维化进展中的应用价值及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2024 年 1 月在聊城市第二人民医院治疗的 106 例 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者为研究对象。根据患者 NAFLD 纤维化程度, 将进展性纤维化患者作为观察组 (27 例), 非进展性肝纤维化患者作为对照组 (79 例)。观察组男性 16 例, 女性 11 例; 平均年龄 (49.26 ± 5.63) 岁; 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) (82.42 ± 8.86) u/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) (61.74 ± 7.02) u/L。对照组男性 43 例, 女性 36 例; 平均年龄 (49.86 ± 5.92) 岁; ALT (80.18 ± 8.63) u/L, AST (59.41 ± 6.82) u/L。两组性别构成、年龄、ALT、AST 水平比较, 经 χ^2/t 检验差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[6] 中 2 型糖尿病的诊断标准; ②符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)》^[7] 中 NAFLD 的诊断标准; ③入组前 3 个月未接受降糖、护肝治疗; ④无酒精性肝病、自身免疫性肝炎、

乙型肝炎病毒感染等其他肝脏疾病。

1.2.2 排除标准 ①心、肺、肾等器官功能障碍；②合并恶性肿瘤；③血液系统疾病或免疫系统疾病；④妊娠或哺乳期女性。

1.3 糖脂代谢情况检测

抽取患者清晨空腹静脉血,采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司5390全自动生化分析仪检测患者血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平;通过高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)水平;采用化学发光免疫分析法检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),并计算胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。

1.4 肝脏硬度检测

采用法国Echosens公司生产的FibroScan 502型瞬时弹性扫描仪检测患者肝脏弹性硬度值(liver stiffness measurement, LSM),患者取仰卧位,右上肢上抬,测量过程中以右肋间肝右前叶或后下段切面为测定部位,于肝包膜下方约1 cm位置放置取样框上缘予以检测。检测期间患者需全身放松,避免检测肝内粗大管道结构,于平静状态下憋气3~5 s,待弹性图像稳定后对图像予以冻结,感兴趣区为直径0.5~2.0 cm的圆形区域,记录平均值。

1.5 血清FGF-21水平和miR-21表达检测

采集患者5 mL外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清FGF-21水平。通过Ficoll密度梯度离心法分离单核细胞,使用北京泽平科技有限责任公司提供的TRIzol试剂从单核细胞中提取总RNA,逆转录成cDNA。采用美国Biorad公司提供的实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time

polymerase chain reaction, qRT-PCR)仪,进行qRT-PCR扩增。反应条件:95℃预变性5 min,95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸60 s,共40个循环。miR-21正向引物:5'-TCGGCAGGUGGUGGCCGCGCA G-3',长度21 bp,反向引物:5'-CACTCAACTGGTGTCTGTGGA-3',长度20 bp。以U6为内参,U6正向引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',长度17 bp,反向引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3',长度20 bp。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-21相对表达量。

1.6 纤维化进展评价标准

通过纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)和肝组织穿刺病理学检查区分进展性肝纤维化与非进展性肝纤维化患者,基于以下公式: $NFS = -1.675 + 0.037 \times \text{年龄} + 0.094 \times \text{体质量指数} + 1.13 \times (\text{空腹血糖受损或糖尿病, 否} = 0, \text{是} = 1) + 0.99 \times \text{AST/ALT 比值} - 0.013 \times \text{血小板计数} (\times 10^9/L) - 0.66 \times \text{白蛋白水平} (g/dL)$ 。NFS评分>0.676为进展性肝纤维化组,NFS评分≤0.676为非进展性肝纤维化组,并经病理学确认。

1.7 统计学方法

数据分析采用SPSS 27.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析采用多因素一般Logistic回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者脂质代谢和肝脏硬度比较

对照组与观察组患者TG、HDL-C和LSM水平比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组TG和LSM水平均高于对照组,HDL-C水平低于对照组。对照组与观察组患者TC、LDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者脂质代谢和肝脏硬度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	LSM/kPa
对照组	79	4.71 ± 0.82	1.88 ± 0.49	1.01 ± 0.23	2.94 ± 0.72	10.73 ± 2.29
观察组	27	4.92 ± 1.05	2.51 ± 0.84	0.73 ± 0.15	3.13 ± 0.90	14.39 ± 2.73
<i>t</i> 值		1.067	4.733	5.901	1.108	6.819
<i>P</i> 值		0.289	0.000	0.000	0.270	0.000

2.2 两组患者糖代谢、FGF-21、miR-21 水平比较

对照组与观察组患者 HbA1c、HOMA-IR、FGF-21 和 miR-21 相对表达量比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 HbA1c 和 HOMA-IR 水平均高于对照组, FGF-21 水平和 miR-21 相对表达量均低于对照组。对照组与观察组患者 FPG 和 FINS 水平比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 肝脏进展性纤维化的影响因素分析

以患者的病情进展情况为因变量 (非进展性肝纤维化 = 0, 进展性肝纤维化 = 1), 将表 1 和表 2 中差异有统计学意义的 TG (实测值)、HDL-C (实测值)、

LSM (实测值)、HbA1c (实测值)、HOMA-IR (实测值)、FGF-21 (实测值) 和 miR-21 (实测值) 为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: TG 水平 [$\hat{OR} = 3.710$ (95% CI: 1.288, 10.688)], LSM [$\hat{OR} = 1.657$ (95% CI: 1.188, 2.311)], HbA1c 水平 [$\hat{OR} = 1.806$ (95% CI: 1.184, 2.754)], HOMA-IR 水平 [$\hat{OR} = 8.423$ (95% CI: 2.860, 24.804)] 均是进展性肝纤维化的危险因素 ($P < 0.05$); HDL-C 水平 [$\hat{OR} = 0.002$ (95% CI: 0.000, 0.042)], FGF-21 水平 [$\hat{OR} = 0.229$ (95% CI: 0.056, 0.940)] 和 miR-21 相对表达量 [$\hat{OR} = 0.020$ (95% CI: 0.000, 0.785)] 均是进展性肝纤维化的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者糖代谢、FGF-21、miR-21 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HbA1c/%	FPG/(mmol/L)	FINS/(μ U/mL)	HOMA-IR	FGF-21/(ng/mL)	miR-21
对照组	79	8.07 \pm 1.33	9.46 \pm 1.68	7.10 \pm 1.42	3.13 \pm 0.56	2.71 \pm 0.52	0.51 \pm 0.20
观察组	27	9.62 \pm 2.24	10.09 \pm 2.31	7.51 \pm 1.64	3.88 \pm 0.92	2.33 \pm 0.34	0.34 \pm 0.12
t 值		4.328	1.521	1.244	5.033	3.541	4.160
P 值		0.000	0.131	0.216	0.000	0.001	0.000

表 3 进展性纤维化的多因素一般 Logistic 回归分析参数

影响因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
TG	1.311	0.540	5.898	0.015	3.710	1.288	10.688
HDL-C	-6.487	1.697	14.613	0.000	0.002	0.000	0.042
LSM	0.505	0.170	8.842	0.003	1.657	1.188	2.311
HbA1c	0.591	0.215	7.530	0.006	1.806	1.184	2.754
HOMA-IR	2.131	0.551	14.954	0.000	8.423	2.860	24.804
FGF-21	-1.473	0.720	4.183	0.041	0.229	0.056	0.940
miR-21	-3.935	1.884	4.362	0.037	0.020	0.000	0.785

2.4 血清 FGF-21 联合 miR-21 对进展性肝纤维化的预测价值

ROC 曲线显示, LSM、FGF21、miR-21 联合预测进展性肝纤维化的曲线下面积 (area under curve,

AUC) 为 0.925 (95% CI: 0.865, 0.988), 敏感性为 92.6% (95% CI: 0.757, 0.991), 特异性为 83.5% (95% CI: 0.735, 0.914)。见表 4 和图 1。

表 4 血清 FGF-21 联合 miR-21 对进展性肝纤维化的预测价值

指标	截断值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
FGF-21	2.42	0.753	0.638	0.869	77.8	0.577	0.914	67.1	0.556	0.773
miR-21	0.45	0.817	0.740	0.895	100	0.872	1.000	64.6	0.530	0.750
LSM	13.14	0.857	0.771	0.942	77.8	0.577	0.914	83.5	0.735	0.914
联合	-	0.925	0.865	0.988	92.6	0.757	0.991	83.5	0.735	0.914

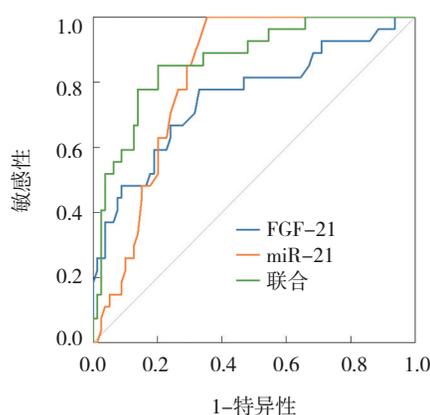


图1 血清FGF-21、miR-21预测进展性肝纤维化的ROC曲线

3 讨论

NAFLD合并2型糖尿病加剧患者疾病进展和严重程度,2型糖尿病不仅是NAFLD的独立危险因素,而且大幅提高NAFLD患者进展性肝纤维化的风险^[8]。据统计,17%~37% 2型糖尿病患者合并NAFLD患者发展为进展性肝纤维化^[9]。本研究中106例NAFLD合并2型糖尿病患者,进展性肝纤维化占25.47%。对于早期识别和干预NAFLD进展的生物标志物研究仍有不足。目前,FGF-21和miR-21作为潜在的生物标志物,逐渐应用于代谢类疾病的研究中。FGF-21是一种内分泌调节因子,主要参与调控脂质代谢与能量平衡^[10]。miR-21则在2型糖尿病的病理过程中起到核心作用,可通过调节内皮祖细胞,改善患者血管内皮功能^[11-12]。因此,这2个标志物的变化能够反映肝脏的代谢状态和病理改变,为病情发展的评估提供了新视角。本研究结果表明,观察组TG水平高于对照组,HDL-C水平低于对照组,揭示脂质代谢异常与肝纤维化进展关系密切。高水平TG反映脂质代谢紊乱,其可能促进肝细胞内脂肪积累,加剧肝细胞的氧化应激和炎症反应,从而推动肝纤维化的发展^[13]。SU等^[14]指出,低水平HDL-C可能减弱肝脏的抗氧化和抗炎作用,降低对肝脏的保护效果,进一步促进肝损伤和纤维化进程,因为HDL-C能够促进胆固醇从周边组织向肝脏逆向转运,减少局部脂质沉积和炎症。HDL-C还参与调控多种炎性介质的活性,当HDL-C水平降低时,氧化应激增加和炎症状态加剧,不仅加速肝细胞损伤,也促进肝纤维化进程^[15]。此外,观察组HbA1c和HOMA-IR水平高于对照组,体现了血糖控制不佳与肝纤维化进展的关系。

HbA1c升高反映持续高血糖状态,高血糖环境可促进糖基化终产品的形成和增加氧化应激,加剧炎症反应和细胞损伤,进而推动肝纤维化^[16]。同时,胰岛素抵抗导致的持续高胰岛素血症可增强肝细胞内脂质合成,促进脂肪肝的形成并加速纤维化进程。

脂质代谢紊乱和血糖控制不佳是加速肝纤维化进展的关键因素。然而,常规的血糖和脂质代谢指标在预测和评估肝纤维化方面有局限性,难以精确反映肝脏组织的病理改变。而FGF-21和miR-21相对表达量的变化可直接反映肝细胞损伤和纤维化程度,提供了一种更敏感和精确的方式来评估肝纤维化进展。本研究中,观察组FGF-21水平低于对照组,反映其在疾病状态下的生理调节作用。根据XU等^[17]的研究,FGF-21能够增强胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,从而改善糖代谢状态。因此,观察组FGF-21水平降低反映胰岛素敏感性减弱和脂质代谢持续紊乱^[18],这加剧肝纤维化的风险和进展^[19]。也有研究表明,miR-21对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)有抑制作用,其在糖脂代谢中扮演重要角色^[20]。HMGCR是胆固醇合成的关键酶^[21-22]。miR-21表达降低导致HMGCR活性增加,进而影响肝细胞中TG合成,增加脂质累积^[23]。在NAFLD合并2型糖尿病患者中,miR-21降低可能会导致胆固醇合成增加及脂质代谢紊乱,这种代谢异常与肝纤维化及病情的进展密切相关^[24]。本研究结果也显示,观察组miR-21相对表达量低于对照组。因此,miR-21的变化不仅反映代谢疾病的状态,而且可能通过影响关键的代谢调节途径来加重病情,表明其在疾病监测和潜在治疗目标中有重要价值^[25]。多因素一般Logistic回归分析结果表明,TG、HDL-C、LSM、HbA1c、HOMA-IR、FGF-21、miR-21均是影响进展性肝纤维化的重要因素,进一步体现FGF-21和miR-21通过调节糖脂代谢核心途径,如增强胰岛素敏感性和抑制胆固醇合成,对糖尿病和NAFLD的影响。ROC曲线结果也表明,LSM、FGF-21与miR-21联合检测预测进展性肝纤维化的AUC为0.925,通过LSM联合生化标志物,可以从生物学和物理学的不同角度综合评估肝纤维化。这种多维度方法提高了预测NAFLD合并2型糖尿病患者肝纤维化进展的准确性,有助于尽早诊断并精确地分期肝纤维化,优化治疗决策和监测病情进展。

本研究表明, FGF-21 和 miR-21 作为调节糖脂代谢的关键生物标志物, 在 2 型糖尿病和 NAFLD 的进展中起着重要作用, 对预测病情发展有重要意义。本研究的局限性在于样本数量有限, 以及缺乏长期临床数据。未来的研究应进一步扩大样本量, 深入探讨其作用机制和应用范围。

参 考 文 献 :

[1] TSAMOS G, VASDEKI D, KOUFAKIS T, et al. Therapeutic potentials of reducing liver fat in non-alcoholic fatty liver disease: close association with type 2 diabetes[J]. *Metabolites*, 2023, 13(4):517.

[2] HAO J N, WANG Y C, HUO L J, et al. Circulating bone morphogenetic protein-9 is decreased in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 8539-8546.

[3] 吴彬彬, 徐小琴, 顾星星, 等. 脂肪肝诊断中 ElastPQ 弹性成像技术检测肝硬度与肝纤维化评分及 FIB-4 指数的相关性分析[J]. *肝脏*, 2024, 29(1): 73-76.

[4] 李潇萌, 吴少玉, 王媛媛. 非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸、成纤维细胞生长因子 21 和核因子- κ B 水平变化及其临床意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(2): 202-205.

[5] NEMECZ M, STEFAN D S, COMARITĂ I K, et al. Microvesicle-associated and circulating microRNAs in diabetic dyslipidemia: miR-218, miR-132, miR-143, and miR-21, miR-122, miR-155 have biomarker potential[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 260.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.

[7] 中华医学会肝病学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]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.

[8] FERGUSON D, FINCK B N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8): 484-495.

[9] 杨燕, 姚艺璇, 洪秀韬, 等. 应用胰岛素抵抗替代指标评估 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝及进展性肝纤维化的价值[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 281-287.

[10] SZCZEPAŃSKA E, GIETKA-CZERNEŁ M. FGF21: a novel regulator of glucose and lipid metabolism and whole-body energy balance[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(4): 203-211.

[11] XIONG W, HUANG X L, LI C Y, et al. Astragaloside IV - mediated endothelial progenitor cell exosomes promote autophagy and inhibit apoptosis in hyperglycemic damaged endothelial cells via miR-21/PTEN axis[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2022, 60(4): 323-334.

[12] 向发, 吴红艳. MicroRNA 在糖尿病诊治中的应用前景[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 66-75.

[13] CAPUTO M, CANSBY E, KUMARI S, et al. STE20-type protein kinase MST4 controls NAFLD progression by regulating lipid droplet dynamics and metabolic stress in hepatocytes[J].

Hepatol Commun, 2021, 5(7): 1183-1200.

[14] SU X, ZHANG G M, CHENG Y, et al. New insights into the emerging effects of inflammatory response on HDL particles structure and function[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5723-5733.

[15] TING Y W, JALALUDIN M Y, ZAINI A A, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent predictor of liver fibrosis among pediatrics non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1071350.

[16] WATT G P, de la CERDA I, PAN J J, et al. Elevated glycated hemoglobin is associated with liver fibrosis, as assessed by elastography, in a population-based study of Mexican americans[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(12): 1793-1801.

[17] XU J Y, SHAO X Y, ZENG H Z, et al. Hepatic-specific FGF21 knockout abrogates ovariectomy-induced obesity by reversing corticosterone production[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14922.

[18] HUA L, LI J, YANG Y, et al. Liver-derived FGF21 is required for the effect of time-restricted feeding on high-fat diet-induced fatty liver in mice[J]. *FASEB J*, 2023, 37(5): e22898.

[19] MENG F R, KHOSO M H, KANG K, et al. FGF21 ameliorates hepatic fibrosis by multiple mechanisms[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(11): 7153-7163.

[20] SHATOOR A S, AL HUMAYED S, ALMOHIY H M. Astaxanthin attenuates hepatic steatosis in high-fat diet-fed rats by suppressing microRNA-21 via transactivation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(1): 151-168.

[21] JIN S W, HAN Y L, PAN X L, et al. Electroacupuncture regulates hepatic cholesterol synthesis by HMGR deubiquitination in rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(10): e21005.

[22] ZHOU X, WU X L, WANG R, et al. Mechanisms of 3-hydroxyl 3-methylglutaryl CoA reductase in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 170.

[23] LI Y N, YANG H M, NONG H M, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase (HMGR) protects hair cells from cisplatin-induced ototoxicity *in vitro*: possible relation to the activities of p38 MAPK signaling pathway[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(11): 2955-2967.

[24] KONINGS M C J M, BAUMGARTNER S, MENSINK R P, et al. Investigating microRNAs to explain the link between cholesterol metabolism and NAFLD in humans: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 4946.

[25] 万红, 燕树勋, 王娴, 等. 腹型肥胖者外周血 miR-21 表达与代谢紊乱及糖尿病发病风险的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1470-1473.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 刘诺凡, 张文静, 刘英超. 非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者血清 FGF-21 和 microRNA-21 水平的变化及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(24): 86-91.

Cite this article as: LIU N F, ZHANG W J, LIU Y C. Serum levels of FGF-21 and miR-21 in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: changes and clinical significance[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(24): 86-91.