

同型半胱氨酸与非酒精性脂肪性肝病相关性Meta分析

付晓枝, 温志立, 杨茜, 连玲艳 (南昌大学第二附属医院 消化内科, 南昌 330008)

摘要: **目的** 通过Meta分析评估非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 及其疾病谱 [包括单纯非酒精性脂肪肝 (simple non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)] 与健康对照组间血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平的差异, 为NAFLD的诊断和治疗提供参考。**方法** 从PubMed、Web of Science、CNKI、万方数据和维普数据库中检索有关NAFLD与Hcy相关性的文献并提取数据, 截止时间为2018年7月, 采用Newcastle Ottawa Scale (NOS) 评估纳入文献的质量, 采用RevMan5.3对数据进行合并统计分析。**结果** 与对照组相比, NAFLD组 (14篇文献)、NAFL组 (4篇文献) 及NASH组 (6篇文献) 患者Hcy水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。NASH组和NAFL组患者Hcy水平差异无统计学意义 (4篇文献, $SMD = 0.53$, 95% CI : $-0.60 \sim 1.66$, $P = 0.36$)。**结论** NAFLD及其疾病谱 (NAFL、NASH) Hcy水平显著高于健康对照组, 而NASH组与NAFL组Hcy水平基本相同。高同型半胱氨酸血症 (Hyperhomocysteinemia, HHcy) 可能是NAFLD发病的重要危险因素, 其或许可成为诊断NAFLD的非侵入性标志物。然而尚不可以Hcy水平推断NAFLD病程是否从NAFL进展至NASH。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 单纯性非酒精性脂肪肝; 脂肪性肝炎, 非酒精性; 同型半胱氨酸; Meta分析

Correlation between the level of homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis

FU Xiao-zhi, WEN Zhi-li, YANG Qian, LIAN Ling-yan (Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, China)

Abstract: Objective A Meta-analysis was performed to evaluate the homocysteine (Hcy) level of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its spectrum, including simple non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and healthy controls in order to provide references for the diagnosis and treatment of NAFLD. **Methods** Data were extracted from PubMed, Web of science, CNKI, WanFang Database and VIP Database from inception to July 2018. Studies on the association between NAFLD and Hcy were searched. The quality of literature were evaluated by Newcastle Ottawa Scale (NOS), and Meta-analysis was conducted by RevMan5.3 software. **Results** Compared with healthy controls, the Hcy levels in NAFLD group (14 studies), NAFL group (4 studies) and NASH group (6 studies) were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in Hcy levels between NASH and NAFL group (4 studies, $SMD = 0.53$, 95% CI : $-0.60 \sim 1.66$, $P = 0.36$). **Conclusions** The levels of Hcy in NAFLD and its spectrum (NAFL and NASH) were significantly higher than those in control group. Hyperhomocysteinemia (HHcy) may represent a risk factor for NAFLD and it might represent another non-invasive marker for the assessment of NAFLD. However, it is not timely to conclude whether the course of NAFLD progresses from NAFL to HASH by Hcy level.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Simple non-alcoholic fatty liver; Non-alcoholic steatohepatitis; Homocysteine; Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指排除因饮酒或药物

等有明确原因所致的, 以肝细胞脂肪贮积、炎症和纤维化等为特征的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪肝 (simple nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.005

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81660166)

通讯作者: 温志立 Email: wenzhili@126.com

steatohepatitis, NASH)、NASH相关肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。NAFLD全球患病率约为25%,在肥胖和糖尿病人群中高达70%~80%,现已成为慢性肝病最常见的病因之一^[1-3]。目前诊断NAFLD的实验室指标缺乏特异性,暂无法通过无创检查早期诊断及评估NAFLD的严重程度,肝组织活检虽存在较多局限性和风险,但仍是诊断NAFLD及其分期的金标准^[4]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的重要中间产物,主要在肝脏代谢。近几年大量研究表明,NAFLD患者血清Hcy水平显著升高^[5-18],且有部分学者认为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是NAFLD发病的危险因素^[9,11-15],其水平可作为评估NAFLD严重程度的非侵入性指标,但各研究结论并不一致,仍缺乏大量实验室数据。本文就有关Hcy和NAFLD的相关文献进行Meta分析,为NAFLD的诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入文献为公开发表的研究Hcy水平与NAFLD关系的病例对照研究,要求可提取样本量、平均数及标准差等数据,排除重复发表、低评分及无法提取数据进行统计分析的文献。

1.1.2 研究对象 NAFLD的诊断主要通过病理、彩色超声及影像学等证实,并符合临床诊疗指南^[19],对照组为健康者,年龄和性别等与NAFLD组差异无统计学意义。排除其他系统疾病及其他肝病患者(包括酒精性脂肪肝、病毒性肝炎、药物性肝病和自身免疫性肝病等);排除近期服用可能导致肝脏脂肪变性的药物(如甲氨蝶呤、他莫昔芬和糖皮质激素等)或影响血清Hcy水平的药物(如维生素B₁₂、叶酸、阿司匹林及苯妥英钠等)。

1.2 检索策略 运用布尔逻辑(AND, OR and NOT)进行组合,检索英文数据库 Pubmed 和 Web of science,英文检索词为:“nonalcoholic fatty liver disease”、“simple nonalcoholic fatty liver”、“nonalcoholic steatohepatitis”、“nonalcoholic fatty liver”、“homocystetic”、“homocystine”、“Hyperhomocystinemia”、“NAFL”、“NASH”、“NAFLD”、“Hcy”。检索的中文数据库包括中国知网、万方数据库和维普数据库,中文检索词为“非酒精性脂肪性肝病”、“非酒精性脂肪肝”、“非酒精性脂肪性肝炎”、“单纯性非酒精脂肪肝”、“同

型半胱氨酸”、“高同型半胱氨酸血症”。

1.3 纳入文献的质量评价 纳入的文献质量评估依据 Newcastle Ottawa 量表(NOS)^[20],包括3个部分:

①研究对象的选择(0~4分);②组间可比性(0~2分);③暴露因素测量(0~4分)。NOS量表评估分数越高表示文献质量越好,完全满足上述标准的最高分为10分,本次Meta分析要求文献评分≥5分。文献质量评价由两名评估者独立完成,意见不同的文献通过讨论或由第三方处理。

1.4 数据提取 两位研究者分别独立检索上述数据库。通过浏览相关文献的标题、摘要及仔细阅读全文,筛选出符合要求的文献。收集纳入文献的相关数据并绘制表格,内容包括:①纳入文献的一般资料:第一作者姓名、发表年份、国家、年龄、性别及NOS评分等;②试验结果:分别记录病例组与对照组Hcy计量资料的平均值、标准差及例数等。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件进行数据的统计分析。本次研究指标是Hcy水平,为连续性变量,由于不同文献中Hcy的检测方式不同,因此采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)进行汇总分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以 I^2 作为异质性检验的效应指标, $I^2 > 50\%$,说明各项研究间异质性较高,选择随机效应模型(random effect model)计算合并统计量; $I^2 \leq 50\%$ 则采用固定效应模型(fixed effects model)。

2 结果

2.1 检索结果和纳入文献的基本资料 共检索到500篇相关文献,导入endnote软件中剔除重复文献342篇,通过阅读标题和摘要,剔除Meta分析、评述、综述及动物研究类文献,剩余51篇,认真阅读全文剔除分组不符合纳入要求(23篇)、数据不完整(6篇)、低评分(5篇)及重复数据(1篇)的文献35篇,最终共纳入16篇^[5-18,21,22]符合条件的文献,8篇中文文献,8篇英文文献。其中,14篇^[5-18]文献报道了Hcy与NAFLD的相关性,4篇^[5-8]文献报道了Hcy水平与NAFL的相关性,6篇^[5-8,21,22]文献报道了Hcy水平与NASH的相关性,4篇^[5-8]文献报道了NASH与NAFL患者Hcy水平的相关性,纳入文献的基本资料及试验结果见表1、表2。

2.2 NAFLD组与对照组患者Hcy水平的Meta分析 纳入的16篇文献中共14篇^[5-18,21,22]报道了Hcy与NAFLD的相关性,总计3410例研究对象(1726例NAFLD患者,1684例健康对照)。各研究间存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 82\%$),采用随机效应模型进行合并分析,结果显示病例组与对照组Hcy水

表 1 纳入文献的一般资料

文献	国家	年龄（ $\bar{x} \pm s$, 岁）			性别（男/女, 例）			诊断方法	NOS评分（分）
		对照组	NAFLD组		对照组	NAFLD组			
			NAFL组	NASH组		NAFL组	NASH组		
王仁萍, 2016 ^[5]	中国	47.04 ± 4.29	47.53 ± 6.74	48.68 ± 7.38	30/20	50/30	55/25	病理	8
Kalhan SC, 2011 ^[6]	美国	42.6 ± 9.2	43.5 ± 10.7	43.6 ± 12.6	7/18	6/5	8/16	病理	8
Gulsen M, 2005 ^[7]	土耳其	39.28 ± 13.50	38.17 ± 5.86		26/4	-		病理	8
Polyzo SA, 2012 ^[8]	希腊	52 ± 9	54 ± 10	55 ± 12	5/17	5/10	3/13	病理	8
Sazci A, 2008 ^[21]	土耳其	44.73 ± 5.15	-	45.25 ± 5.85	106/139	-	31/26	病理	8
Leach NV, 2014 ^[22]	罗马尼亚	44.9 ± 7.79	-	45.76 ± 10.9	10/20	-	15/35	病理	8
Hu Y, 2016 ^[9]	中国	41.8 ± 12.1	42.9 ± 10.0		-	-		彩色超声	8
闵文兰, 2016 ^[10]	中国	56.33 ± 6.90	55.33 ± 9.60		11/19	15/5		彩色超声	7
王艳, 2017 ^[11]	中国	40.79 ± 9.23	41.82 ± 9.97		66/64	57/55		彩色超声	7
陆思源, 2013 ^[12]	中国	40.84 ± 9.98	42.32 ± 10.44		105/88	99/60		彩色超声	6
黄雷, 2017 ^[13]	中国	42.37 ± 9.63	45.48 ± 11.08		95/85	82/78		彩色超声	6
延华, 2017 ^[14]	中国	58.13 ± 12.10	57.12 ± 10.30		55/47	52/48		彩色超声	6
门昌君, 2012 ^[15]	中国	47.3 ± 5.6	45.6 ± 6.3		17/23	59/31		彩色超声	6
欧阳小予, 2015 ^[16]	中国	59.58 ± 13.23	57.43 ± 11.86		66/44	72/50		彩色超声	7
de Carvalho SC, 2013 ^[17]	巴西	39*	49*		16/35	9/26		病理	7
Franco Brochado MJ, 2013 ^[18]	巴西	32 ± 9	44 ± 12		-	-		病理	7

注: “-”为无相关数据; * 原文献中未以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示该数据

表 2 纳入文献的 Hcy 水平 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

文献	对照组		NAFL组		NASH组		NAFLD组	
	Hcy	例数	Hcy	例数	Hcy	例数	Hcy	例数
王仁萍, 2016	10.96 ± 2.35	50	11.23 ± 2.28	80	12.63 ± 2.33	80	11.93 ± 2.31	160
Kalhan SC, 2011	7.3 ± 2.0	25	8.8 ± 2.6	11	9.1 ± 1.9	24	9 ± 2.1	35
Gulsen M, 2005	10.50 ± 1.53	30	10.92 ± 1.75	23	15.13 ± 1.78	36	13.77 ± 2.65	71
Polyzos SA, 2012	12.6 ± 4.6	22	14.7 ± 2.1	15	12.3 ± 2.5	16	13.5 ± 2.6	31
Sazci A, 2008	10.48 ± 3.06	245	-	-	13.21 ± 7.42	57	-	-
Leach NV, 2014	9.95 ± 2	30	-	-	12.73 ± 3.43	50	-	-
Hu Y, 2016	11.96 ± 3.58	624	-	-	-	-	13.78 ± 5.84	519
闵文兰, 2016	7.84 ± 4.63	30	-	-	-	-	12.90 ± 4.03	30
王艳, 2017	7.28 ± 0.86	130	-	-	-	-	8.58 ± 0.98	112
陆思源, 2011	13.46 ± 7.47	193	-	-	-	-	20.65 ± 11.46	159
黄雷, 2017	14.83 ± 5.38	180	-	-	-	-	19.02 ± 7.58	160
延华, 2017	11.70 ± 2.68	102	-	-	-	-	15.3 ± 6.03	100
门昌君, 2012	9.91 ± 3.24	30	-	-	-	-	17.80 ± 8.49	90
欧阳小予, 2015	9.83 ± 2.12	108	-	-	-	-	12.55 ± 4.03	122
de Carvalho SC, 2013	8.49 ± 1.76	51	-	-	-	-	9.69 ± 2.89	36
Franco Brochado MJ, 2013	8 ± 2	109	-	-	-	-	11 ± 6	101

注: “-”为无相关数据

平差异有统计学意义 (SMD = 0.78, 95% CI: 0.59 ~ 0.96, $P < 0.001$), 提示 NAFLD 患者血清 Hcy 水平高于对照组。

为评估 Hcy 水平与 NAFLD 的相关性是否受诊断方式及地域的影响, 本研究进行了亚组分析。以诊断方式分组的亚组分析表明, 无论是经彩色超声

诊断还是经病理诊断的 NAFLD 患者, 其 Hcy 水平与对照组相比, 差异均有统计学意义 ($SMD = 0.85$, $95\% CI: 0.59 \sim 1.10$, $P < 0.001$; $SMD = 0.67$, $95\% CI: 0.39 \sim 0.95$, $P < 0.001$), 即 NAFLD 患者 Hcy 水平升高不受检查方式的影响, 见图 1。以地域不同的亚组分析表明, 亚洲组及美洲组中 NAFLD 患者的 Hcy 水平与对照组相比, 差异有统计学意义 ($SMD = 0.85$, $95\% CI: 0.61 \sim 1.08$, $P < 0.001$; $SMD = 0.66$, $95\% CI: 0.45 \sim 0.88$, $P < 0.001$); 欧洲组中 NAFLD 组与对照组 Hcy 水平的差异无统计学意义 ($SMD = 0.25$, $95\% CI:$

$-0.30 \sim 0.80$, $P = 0.37$), 见图 2。

2.3 NAFL 组与对照组患者 Hcy 水平的 Meta 分析
纳入的 16 篇文献中共 4 篇^[5-8]报道了 Hcy 水平与 NAFL 的相关性, 总计纳入 256 例研究对象 (129 例 NAFL 患者, 127 例健康对照)。各研究间无异质性 ($P = 0.47$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行统计分析, 结果显示 NAFL 组与对照组 Hcy 水平差异有统计学意义 ($SMD = 0.27$, $95\% CI: 0.02 \sim 0.53$, $P = 0.03$), 即 NAFL 患者 Hcy 水平显著高于对照组, 见图 3。

2.4 NASH 与对照组患者 Hcy 水平的 Meta 分析 纳

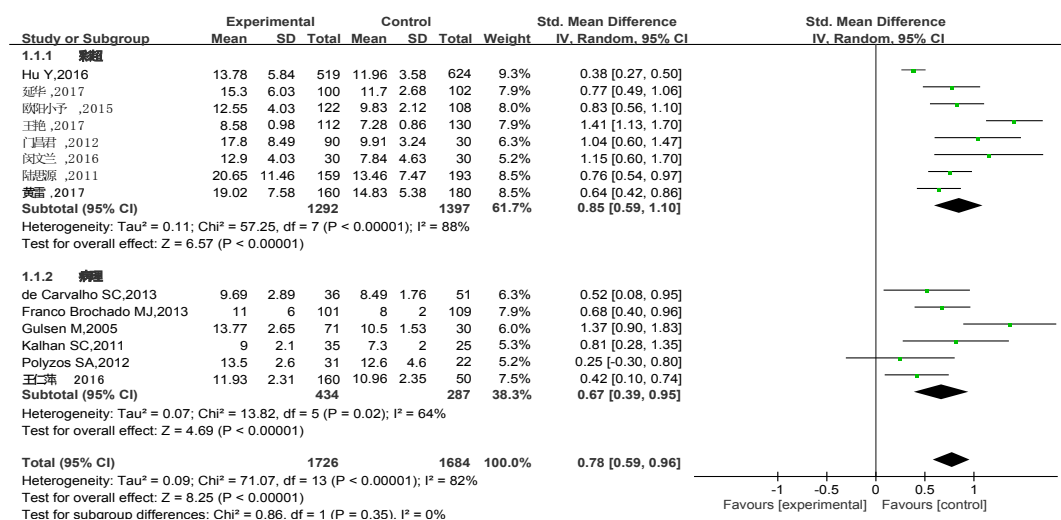


图 1 NAFLD 组与对照组 Hcy 水平的 Meta 分析 (以检查方式分组)

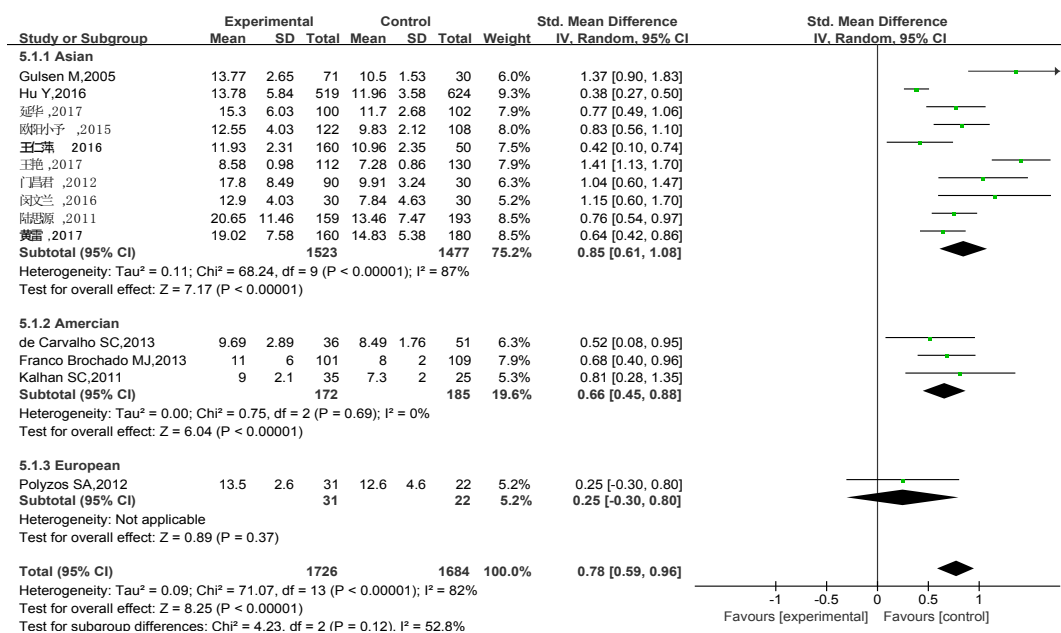


图 2 NAFLD 与对照组 Hcy 水平的 Meta 分析 (以地域分组)

入的16篇文献中共6篇^[5-8,21,22]报道了Hcy水平与NASH的相关性,总计纳入665例研究对象(263例NASH患者,402例健康对照者)。各项研究数据存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 87\%$),采用随机效应模型合并统计分析,结果显示NASH组与对照组Hcy水平差异有统计学意义($SMD = 0.95$, 95% CI : 0.41 ~ 1.49, $P < 0.001$),提示NASH患者Hcy水平显著高于对照组,见图4。

2.5 NASH组与NAFL组患者Hcy水平的Meta分析 纳入的16篇文献中共4篇^[5-8]报道了NASH与

NAFL患者Hcy水平的相关性,总计纳入285例研究对象(156例NASH患者,129例NAFL患者)。各研究数据存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 93\%$),采用随机效应模型,结果显示NASH组与NAFL组患者Hcy水平差异无统计学意义($SMD = 0.53$, 95% CI : 0.60, 1.66, $P = 0.36$),即NASH与NAFL患者Hcy水平无显著差异(图5)。

2.6 NAFLD相关文献发表偏倚 漏斗图分析显示,左右基本对称且集中在中端,表明纳入研究存在的发表偏倚较小(图6)。

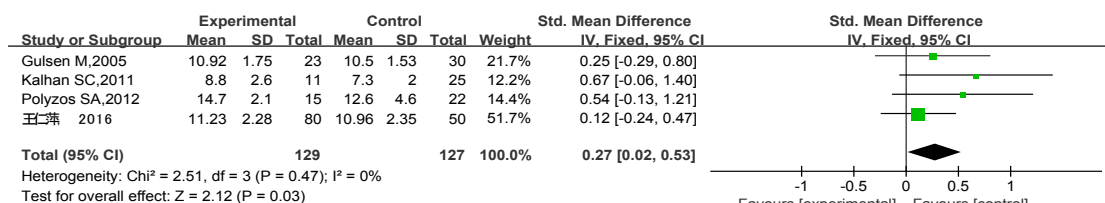


图3 NAFL与对照组Hcy水平的Meta分析(病理组)

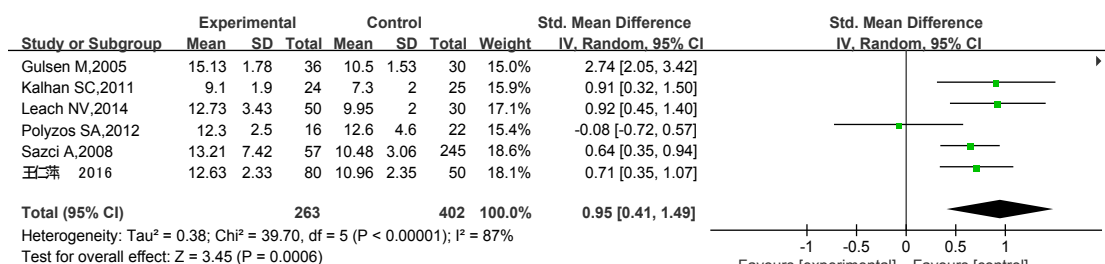


图4 NASH与对照组患者Hcy水平的Meta分析(病理组)

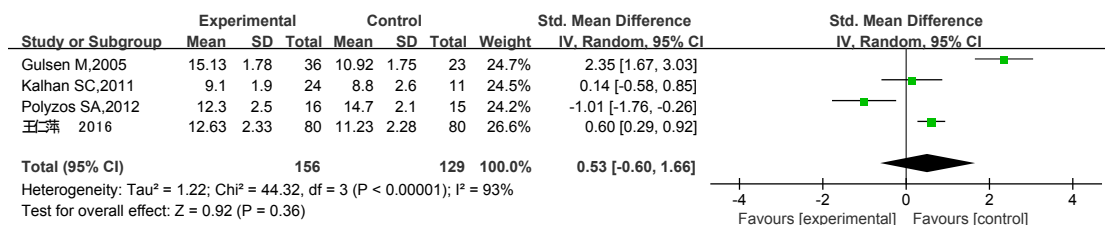


图5 NASH与NAFL组Hcy水平的Meta分析(病理组)

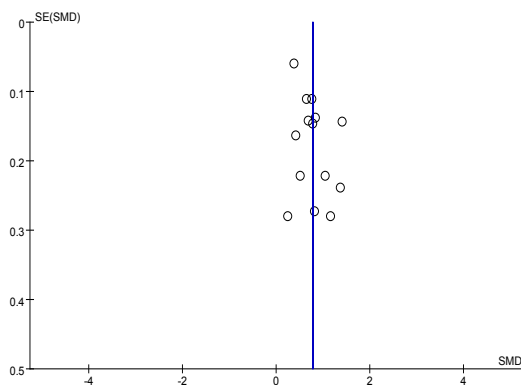


图6 NAFLD相关文献的漏斗图

3 讨论

目前NAFLD发病机制尚未十分明确,被广泛认可的是“二次打击”学说:首次打击是指胰岛素抵抗导致的肝内单纯脂肪蓄积(NAFL阶段);第二次打击指在第一次打击的基础上发生的氧化应激反应,导致肝实质细胞内的炎症反应(NASH阶段)^[23]。临床数据分析提示,NAFLD患者中血糖和血脂代谢紊乱比例远高于健康对照组^[24]。动物研究表明,Hcy可能通过蛋白激酶A刺激肝葡萄糖的输出,上调磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶,促进胰岛素抵抗的发生发展^[25]。而胰岛素抵抗可通过脂解作用和高胰岛素血症使脂肪在肝细胞内堆积,引起脂肪肝^[26]。目前研究表明,Hcy与NAFLD发病密切相关,本研究通过对NAFLD及疾病谱中各阶段Hcy水平的汇总分析,证实NAFLD患者的Hcy水平显著高于健康对照组。因此推测HHcy可能是NAFLD发病的危险因素及辅助NAFLD诊断的非侵入性指标,临床中应早期对NAFLD患者血清Hcy进行检测和干预,或许可通过降低Hcy水平为NAFLD患者的预防及治疗提供新途径。

NAFLD疾病谱中,NAFL大多为病情稳定、良性且可逆性的阶段,而NASH则是进展至肝硬化和肝癌的必经阶段,也是病情恶化的转折点和防治重点^[27]。临床上若能通过无创检查实现对NASH的早期识别,将有助于NAFLD的诊断及治疗。动物实验证实,Hcy可降低大鼠肝脏中糖蛋白和糖原水平,引起肝组织炎症浸润,诱导氧化应激,加剧肝细胞的进一步损伤,其水平与肝功能损伤的严重程度密切相关^[28,29]。因此有学者推断,Hcy可作为区分NASH与NAFL的指标^[7]。同时大量研究试图证实Hcy水平较之前升高或降低是NAFLD从NAFL进展至NASH的非侵入性实验室检查指标。本研究所纳入的文献中,Polyzos等^[8]认为,若NAFLD患者Hcy水平较前降低,则提示NAFL进展至NASH;王仁萍等^[5]和Gulsen等^[7]研究表明,Hcy水平持续升高可推断NAFL进展至NASH,但目前各研究结论并不一致。本次Meta分析共纳入5篇有关NAFL和NASH与Hcy水平的研究,共纳入285例研究对象,NAFL及NASH均经病理证实,结果表明两组患者Hcy水平差异无统计学意义,故目前尚不能认为Hcy是NAFL进展至NASH的危险因素,且其水平高低暂不能作为评估NAFLD病情进展的指标。

为使研究结果稳定,在NAFLD与对照组的分析中以检查方式及地域的不同进行亚组分析(图1、图2),结果显示病理组和彩超组患者的Hcy水平均

显著升高,即NAFLD患者血清Hcy水平升高与诊断方法无关;在以地域区分的亚组分析发现,亚洲组和美洲组NAFLD患者Hcy水平差异有统计学意义,而欧洲组中差异无统计学意义,推断可能与欧洲组纳入数据过少有关。因目前临床对于NAFLD的分期仅可通过病理学结果确定,故在NAFL与NASH组(图3、图4、图5)分析中均采用经病理确诊的数据,本研究结果较为可靠,对临床NAFLD的诊断及治疗有一定指导价值。

本研究的局限及不足:①本次分析纳入的文献大多为横断面研究,暂无前瞻性研究追踪NAFLD患者的Hcy水平,且大部分健康对照组来自于医院的体检者,非社区随机对照,可能产生一定的异质性;②因各研究结果异质性较高,大多数数据的合并分析采用了随机效应模型,风险性较高,可能使结论产生一定偏差;③NASH组与NAFL组比较中仅纳入4篇文献,共285例患者,样本量较小,无法避免合并分析结果的偏倚;④所纳入的大部分文献未给出Hcy检测方法,因此无法对其进行亚组分析以评估Hcy水平是否受检测方式的影响。仍需更大样本、更高质量的病例对照及前瞻性研究提高结果的准确性以指导临床。

参考文献

- [1] 皇甫竟坤, 谢雯. 《2012美国非酒精性脂肪性肝病诊断和管理指南》解读[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(4): 91-93.
- [2] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Obes Facts, 2016, 9(2): 65-90.
- [3] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84.
- [4] Ratz V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2005, 128(7): 1898-1906.
- [5] 王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 等. 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(5): 775-781.
- [6] Kalhan SC, Guo L, Edmison J, et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2011, 60(3): 404-413.
- [7] Gulsen M, Yesilova Z, Bagci S, et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterology Hepatol, 2005, 20(9): 1448-1455.
- [8] Polyzos SA, Kountouras J, Patsiaoura K, et al. Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(1): 68-76.
- [9] Hu Y, Liu J, Dong X, et al. Clinical study of serum homocysteine and

- non-alcoholic fatty liver disease in Euglycemic Patients[J]. *Med Sci Monit*,2016,22:4146-4151.
- [10] 闵文兰,熊燕. 2型糖尿病患者血清铁蛋白及同型半胱氨酸与非酒精性脂肪肝相关性研究[C]. 江西省中西医结合学会内分泌专业委员会第三次学术会议资料汇编,2015.
- [11] 王艳,涂萍,徐定波,等. 非酒精性脂肪肝病患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉内中膜厚度的相关性研究[J]. *中国医学创新*,2017,14(35):21-24.
- [12] 陆思源,钱玉琴,周颖. 非酒精性脂肪肝患者血浆同型半胱氨酸水平测定及临床意义[J]. *国际消化病杂志*,2011,31(3):166-169.
- [13] 黄雷,陈宁,宋仁权. 非酒精性脂肪肝患者血浆同型半胱氨酸水平变化及临床意义[J]. *现代实用医学*,2017,29(3):334-336.
- [14] 延华,张粉利,高艳琼,等. 非酒精性脂肪肝与同型半胱氨酸水平及胰岛素抵抗的关系探讨[J]. *陕西医学杂志*,2017,46(10):1451-1452.
- [15] 门昌君,张国梁,谭东毅. 脂联素与同型半胱氨酸检测对非酒精性脂肪性肝病诊断的临床意义[J]. *山东医药*,2012,52(41):15-17.
- [16] 欧阳小予,陈建平,杨阳,等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清VEGF水平与IL-6、hs-CRP的相关性分析[J]. *医学理论与实践*,2015,28(19):2589-2590.
- [17] de Carvalho SC, Muniz MT, Siqueira MD, et al. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Nutr J*,2013,12(1):37.
- [18] Franco Brochado MJ, Domenici FA, Candolo Martinelli Ade L, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and serum homocysteine levels in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Nutr Metab*,2013,63(3):193-199.
- [19] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[J]. *中华内科杂志*,2010,19(3):1-3.
- [20] Wells G. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. *APPL ENG AGRIC*,2014,18(6):727-734.
- [21] Sazci A, Akpinar G, Aygun C, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Dig Dis Sci*,2008,53(12):3218-3224.
- [22] Leach NV, Dronca E, Vesa SC, et al. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Eur J Int Med*,2014,25(8):762-767.
- [23] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. *Gastroenterology*,1998,114(4):842-845.
- [24] 李荣国. 脂肪肝患者血脂血糖及肝功能指标相关性分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2014,6(4):54-56.
- [25] Yu X, Huang Y, Hu Q, et al. Hyperhomocysteinemia stimulates hepatic glucose output and PEPCK expression[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,2009,41(12):1027-1032.
- [26] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *N Engl J Med*,2002,346(16):1221-1231.
- [27] Ratzliff V, Bellentani S, Cortezpinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference[J]. *J Hepatol*,2010,53(2):372-384.
- [28] Matté C, Stefanello FM, Mackedanz V, et al. Homocysteine induces oxidative stress, inflammatory infiltration, fibrosis and reduces glycogen/glycoprotein content in liver of rats[J]. *Int J Dev Neurosci*,2009,27(4):337-344.
- [29] Pastore A, Alisi A, di Giovamberardino G, et al. Plasma levels of homocysteine and cysteine increased in pediatric NAFLD and strongly correlated with severity of liver damage[J]. *Int J Mol Sci*,2014,15(11):21202-21214.

收稿日期: 2018-09-13

付晓枝,温志立,杨茜,等. 同型半胱氨酸与非酒精性脂肪性肝病相关性Meta分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(1):23-29.