

脂糖代谢疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001881

DPP-4 抑制剂作用于非酒精性脂肪肝发病机制的研究进展

张 晓, 王 慧, 王 渊, 童 强, 郑宏庭

(陆军军医大学第二附属医院内分泌科)

【摘要】非酒精性脂肪肝是指除酒精和药物、遗传疾病等其他明确因素之外所诱导的肝脏病变,它的发病机制可能是胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、氧化应激等。DPP-4 抑制剂等降糖药物对其具有保护作用,其作用机制可能是改善胰岛素抵抗、抑制脂质合成、抑制炎症反应等。非酒精性脂肪肝发病率逐年上升,但临床上仍缺乏有效的干预措施,根据其发病机制需积极地寻找治疗手段。

【关键词】非酒精性脂肪肝;DPP-4 抑制剂;降糖药物

【中图分类号】320.2440

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-17

Research advances in the role of DPP4 inhibitor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Zhang Xiao, Wang Hui, Wang Yuan, Tong Qiang, Zheng Hongting

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical School)

【Abstract】Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to liver lesions induced by the factors other than alcohol, drugs, and hereditary diseases, and its pathogenesis may be insulin resistance, dyslipidemia, and oxidative stress. Hypoglycemic agents including DPP4 inhibitor exert a protective effect against NAFLD, possibly by improving insulin resistance and inhibiting lipid synthesis and inflammatory response. The incidence rate of NAFLD is increasing year by year, but there are still no effective intervention measures in clinical practice. Treatment measures should be actively explored based on pathogenesis.

【Key words】nonalcoholic fatty liver disease; DPP4 inhibitor; hypoglycemic agent

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和药物、遗传疾病等其他明确因素之外所诱导的肝脏病变,根据其病变程度及是否伴有炎症纤维化分为单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化或肝硬化,进一步可能发展为肝癌^[1]。流行病学研究调查发现全球约有 25.24% 的 NAFLD,该种疾病于中东、南美洲患病率高,而非洲患病率较低。在西方国家 NAFLD 也是最常见的肝脏疾病,占成人的 20%~30%^[2]。10%~25% 的 NAFLD 患者发展为 NASH,10%~15% 的非酒精性脂肪性肝炎患者发展为肝细胞癌^[3-4]。它往往与代谢性疾病并存,如肥胖(51.34%)、2 型糖尿病(22.51%)、高脂血症(69.16%)、高血压病(39.34%)、代谢性综合征(42.54%)^[5]。此外,NAFLD 与心血管风险密切相关^[6]。它的发病机制可能是通过胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂代谢紊乱、氧化应激等,但其具

体发病机制复杂且不明,且临床治疗中缺乏有效的干预措施。因此,亟需临床医务工作者根据其发病机制寻找有效的干预手段。

1 NAFLD 发病机制

在肝脏中葡萄糖被合成为肝糖原并储存,当体内葡萄糖大量消耗时肝细胞又可将肝糖原分解为葡萄糖供能。肝脏又是胰岛素作用的主要靶器官之一,参与体内血糖、血脂的调节。胰岛素抵抗可导致脂肪肝发生发展,而脂肪肝又可加重胰岛素抵抗。目前研究 NAFLD 发病机制主要有炎症反应、二次打击学说、抗炎因子减少、脂质沉积等。其中脂质沉积的机制包括脂质的合成增加或储存异常、脂肪酸从头合成增加、脂质氧化失调、脂质输出异常等。因此,NAFLD 与 IR、炎症反应、脂质合成代谢、氧化应激之间存在复杂的因果关系。

1.1 NAFLD 与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是机体对胰岛素的敏感性降低和反应性减慢。目前认为 PPARG、CAPN10、TCF7L2 等关键基因与妊娠、缺乏运动、营养摄取过多、年龄等环境因素共同作用导致 IR,从而引起肥胖、胰岛 β 功能受损或者胰岛素的作用改变。如胰岛素具有促进葡萄糖摄取和利用的作用,但 IR 会减弱这

作者介绍:张 晓, Email: 13983390522@163.com,

研究方向:糖尿病及其并发症机制研究。

通信作者:郑宏庭, Email: fnf7703@hotmail.com。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2016YFC1101100);国家重点研发计划资助项目(编号:2017YFC1309602);国家自然科学基金青年资助项目(编号:81401601)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181030.1502.008.html>
(2018-11-01)

一作用使外周组织脂肪分解增强,进而使血液中游离脂肪酸含量增加,大量脂肪酸经门静脉达到肝脏,超出肝细胞正常代谢能力后可导致肝细胞内脂质沉积。而肥胖、炎症、2 型糖尿病、肝细胞脂质堆积等也可引起或者进一步加重 IR。脂肪组织分泌脂肪因子如脂联素、抵抗素、瘦素、TNF- α 、IL-6 等,其中脂联素、抵抗素等蛋白质激素可调控胰岛素活性,影响 NAFLD 的发生发展。胰岛素抵抗往往伴随着高胰岛素血症,高胰岛素水平可阻碍线粒体脂肪酸氧化,导致脂质沉积。目前认为胰岛素可通过减轻内质网氧化应激反应从而保护饱和脂肪酸所致肝细胞脂毒性^[7]。IR 是肥胖、高血压、高脂血症以及 2 型糖尿病的中心环节,也在非酒精性脂肪肝发生发展中起着重要作用^[8]。

1.2 NAFLD 与脂质合成

脂肪酸从头合成是以葡萄糖和脂肪酸氧化分解的中间产物乙酰辅酶 A 为原料,乙酰辅酶 A 先后在 ACC1、FAS、SCD1 作用下生成脂酰辅酶 A,后者与 GPAT 作用生成甘油三酯。ACC1、FAS 等已被证实 NAFLD 中表达升高。ACC1 是脂肪酸合成第一阶段的限速酶,对胰岛素抵抗起着抑制作用。FAS 是一种催化内源性长链脂肪酸合成的基本代谢脂类,可通过催化脂肪再生使肝脏产生大量游离脂肪酸。SCD1 是单不饱和脂肪酸合成的关键酶,主要催化硬脂酰和软脂酰辅酶 A,当它缺乏时会引起脂质酯化障碍,改变细胞膜脂质构成,导致严重的脂毒性。但近年来研究发现 SCD1 敲除小鼠或者抑制 SCD1 表达的 HepG2 细胞可减少 NAFLD 或者 AFLD 的发生率^[9]。与脂肪酸生成相关酶如 ACC1、FAS、SCD1 等表达有着密切关系的基因有 SREBP、ChREBP、FoxO1 等。其中 SREBP 是一种动物体脂肪生成基因表达过程中的转录因子,主要通过调节脂肪生成相关酶的基因和葡萄糖代谢相关基因的转录水平来控制体内脂肪的合成,可上调脂肪酸生成相关酶。SREBP1c 是脂肪细胞定向和分化因子,参与调节脂肪酸代谢相关的酶,其表达过会导致脂肪在非脂肪组织中的堆积。在 NAFLD/NASH 中,它会通过游离脂肪酸上调与氧化应激、脂质过氧化相关基因的表达。

1.3 NAFLD 与炎症反应

炎症反应是指机体组织对内外环境的刺激产生的生理和病理性反应。在 NAFLD 发病机制中,“二次打击”学说认为氧化应激和脂质过氧化损伤造成肝脏的“二次打击”,诱导炎症反应、肝细胞变性等发生。脂肪酸在肝细胞内经线粒体、过氧化物酶体 2 种途径氧化分解可产生较多的 ROS 和脂质过氧化物;当肝细胞内脂肪酸含量升高时,线粒体 β 氧化增强,但超出线粒体处理能力会造成毒性代谢产物蓄积致线粒体功能紊乱;而 ROS 和脂质过氧化物生成增加可直接造成细胞损伤并激活炎症反应,造成 NASH 和肝纤维化。NAFLD 也与巨噬细胞、细胞因子、细胞自噬、Toll 样受体等密切相关。巨噬细胞约占肝脏非实质细胞的 20%~25%,其表型和功能对急慢性肝脏疾病的发展有作用。当肝细胞内脂质积累和脂滴形成可激活巨噬细胞,使其释放促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和趋化因子 MCP 增多,最终导致胰岛素抵抗、肝细胞炎症^[10]。抗炎因子如脂联素可抑制 TNF- α 、IL-6 及 MCP 的分泌,抑制 NF- κ B 激活等抑制炎症反应,但是已有研究表明在 NAFLD 中抗炎因子水平显著减少以致炎症因子水平升高。因此,NAFLD 患者肝内促炎细胞因子和趋化因子激活可

引起严重的炎症反应,以致肝细胞脂肪变性 & 坏死。

2 DPP-4 抑制剂改善 NAFLD 的可能机制

某些降糖药物治疗 2 型糖尿病伴有 NAFLD 患者时,不仅能够有效调控血糖,还能够降低血脂水平。DPP-4 抑制剂作为一种降糖药物,其机制为通过与 DPP-4 受体结合形成 DPP-4 复合物,抑制 DPP-4 对 GIP 和 GLP-1 的降解作用,从而升高内源性 GIP 和 GLP-1 水平。DPP-4 是一种膜相关肽酶,也称为 CD26,在肝脏中高度表达,近年来研究发现其参与各种慢性肝脏疾病的发生发展,如丙型肝炎、NAFLD 以及肝癌^[11]。1 项研究^[12]发现合并 NAFLD 的 2 型糖尿病和肥胖症患者循环中 DPP-4 的活性与测量到的肝细胞凋亡、肝纤维化相关,DPP-4 活性升高加重 NAFLD,DPP-4 抑制剂可能用于治疗 NAFLD。另有国内的临床研究发现 DPP-4 活性与 NAFLD 密切联系,其潜在机制可能与胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应有关^[13]。GLP-1 在肠黏膜的 L 细胞中由胰高糖素原基因表达,其可与胰岛 β 细胞的 GLP-1 受体结合促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性等作用,近年来发现其还具有抗氧化保护作用,并且在 NAFLD 相关研究中 GLP-1 能够改善肝细胞脂肪变性。一项临床研究发现利拉鲁肽在非酒精性脂肪性肝病患者应用安全,且较空白剂治疗后患者肝纤维化程度减轻^[14]。DPP-4 抑制剂 MK0626 也可降低肝脏中 SRBP1c、SCD1、FAS mRNA 表达,改善 ob/ob 小鼠肝脏脂肪变性^[6]。DPP-4 抑制剂可以改善 NAFLD 的肝脏脂肪变性,其作用机制研究如下。

2.1 DPP-4 抑制剂与胰岛素抵抗

DPP-4 抑制剂与 2 型糖尿病胰岛素抵抗指数的相关研究国内外报道很多,大部分认为其能够明显改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗,如 DPP-4 抑制剂通过提高内源性 GLP-1 浓度从而增加胰岛素敏感性,改善高脂饮食喂养的大鼠大脑神经元及神经末梢的胰岛素抵抗^[15];又如沙格列汀可以改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗^[16];阿格列汀可以改善多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗^[17]。但是一篇荟萃分析认为 DPP-4 抑制剂无论是单药治疗或者联合用药治疗并不能改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗^[18]。在 NAFLD 中 DPP-4 抑制剂对其胰岛素抵抗的研究也较少,仅有研究显示血清 CD26/DPP-4 浓度升高可加重肝脏胰岛素抵抗^[19]。因此,DPP-4 抑制剂可以改善胰岛功能,但是否通过抑制 DPP-4 或者提高 GLP-1 浓度,或者其他途径改善肝脏胰岛素抵抗,仍需要大量研究数据支持证实。

2.2 DPP-4 抑制剂与脂质合成

GLP-1 能够促进脂肪形成,增加机体对葡萄糖的处理能力,提高胰岛素敏感性,减少脂质异位堆积。GLP-1 是 DPP-4 的主要底物之一,DPP-4 对脂质堆积的影响可能部分通过灭活 GLP-1 实现。已有研究显示 DPP-4 激活 SREBP1,失活 PPAR α 导致肝脏脂肪沉积^[20]。DPP-4 抑制剂 MK0626 可降低肝脏中 SRBP1c、SCD1、FAS mRNA 表达,改善 ob/ob 小鼠肝脏脂肪变性^[21]。DPP-4 抑制剂还可以通过提高内源性 GLP-1 浓度改善肝脏脂肪变性。国外也有研究证实了 GLP-1 (Exendin 4) 可通过调节肝脏脂肪酸代谢改善 NASH^[22];Exendin 4 干预 MCD 饮食诱导非酒精性肝炎 db/db 雄性小鼠模型,可以通过抑制肝脏组织中 SREBP1c 从而改善肝细胞脂肪变性

和炎症^[23]。

2.3 DPP-4 抑制剂与炎症反应

DPP-4 抑制剂近年来也相继被证实具有调节炎症反应等作用。DPP-4 主要表达于 T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎性细胞膜。国内外研究认为 DPP-4 抑制剂可通过抑制单核细胞、巨噬细胞及其促炎症因子等降低炎症反应。如 DPP-4 抑制剂通过抑制 TNF- α 、IL-6、MCP1 等表达,从而抑制炎症反应改善棕榈酸(PA)诱导的近端肾小管细胞损伤;还能够通过调节 MCP1、纤黏蛋白等改善腹腔内注射脂肪酸结合蛋白诱导的肾小管间质损伤^[24]。而 TNF- α 、IL-6、MCP1 与 NAFLD 发生发展的炎症反应密切相关。因此,通过 DPP-4 抑制剂抑制肝脏巨噬细胞及其促炎症因子可能延缓 NAFLD 的发生发展。

3 NAFLD 与相关基因

目前已发现与 NAFLD 相关的基因有 AMPK、PTEN、mTOR、Akt、PPAR 等。MK0626 改善 ob/ob 小鼠肝脏脂肪变性是通过增强 AMPK 活性所致^[21]。利格列汀通过激活 AMPK 减少肝脏脂肪合成从而保护 NAFLD^[25]。下调脾切除小鼠肝脏中 PTEN 表达更易诱发 NAFLD^[26]。DPP-4 抑制剂(西格列汀)通过 GLP-1 激活胰岛 IGF1R/Akt/mTOR 信号通路从而阻止链脲霉素诱导的胰岛损伤^[27]。PTEN 基因敲出小鼠模型易致非酒精性肝炎,并增加肝纤维化、肝癌的发生率,其机制可能依赖于 Akt2 的表达^[28]。PTEN 在肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、乙型肝炎感染、丙肝病毒感染等中异常表达或活化。PTEN 蛋白负调控细胞内 PIP3 及作为肿瘤抑制因子负调控 PI3K/Akt 通路。mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶家族,在调控许多通路的胰岛素、营养传感和有丝分裂等信号传导中发挥着重要作用。mTOR 抑制细胞自噬在肝脏中占主要作用^[29],PI3K/Akt 可以调控 mTOR 的细胞自噬作用。PTEN、mTOR 均与 PI3K/Akt 通路有关。PI3K 通路是与细胞增殖有关的胰岛素信号通路,可激活 Akt。Akt 又名蛋白激酶 B,是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员,在多种细胞过程中发挥关键作用,如葡萄糖代谢、细胞凋亡、增殖、转录和迁移等。而激活 PI3K/Akt 信号通路可促进细胞生存和增殖、促进细胞周期进展、抑制细胞凋亡、促进肿瘤细胞迁移等。既往研究 PI3K/Akt 信号通路在 2 型糖尿病、心血管疾病、多囊卵巢综合征等较多,在有多囊卵巢综合征患者中发现胰岛素抵抗-高胰岛素血症可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路(p-Akt 蛋白表达升高)参与子宫内膜增生、癌变^[30]。但是与 NAFLD 的研究较少。胰岛素抵抗及高胰岛素血症是 NAFLD 的特征之一。已有研究发现 NAFLD 患者肝脏 DPP-4 表达升高,并且与胰岛素抵抗和葡萄糖代谢相关^[31],还与氧化应激、炎症反应有关^[32]。那么 DPP-4 抑制剂改善 NAFLD 的机制仍有待进一步研究。

4 展望

在临床工作中本课题组发现某些降糖药物治疗 2 型糖尿病伴有 NAFLD 患者时,不仅能够有效调控血糖,还能够降

低血脂水平,改善肝脏脂肪变性。这些药物包括二甲双胍、艾塞那肽等。二甲双胍可以通过上调小鼠及 2 型糖尿病患者肝脏瘦素水平,降低 SRBP1c、SCD1、FAS 的表达,从而改善肝脏脂肪变性^[20]。Exendin 4 可通过调节肝脏脂肪酸代谢改善 NASH^[18];Exendin 4 干预 MCD 饮食诱导非酒精性肝炎 db/db 雄性小鼠模型,可以通过抑制肝脏组织中 SREBP1c 从而改善肝细胞脂肪变性和炎症。目前也有临床研究发现新型降糖药物 SGLT2 抑制剂鲁格列净可以改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的肝脏脂肪含量^[33]。上述药物中二甲双胍及利拉鲁肽具有降糖、减重和改善胰岛素抵抗作用,已被纳入 2018 年非酒精性脂肪性肝病防治指南中用于 NAFLD 患者 2 型糖尿病的预防和治疗^[34]。近 10 年来 NAFLD 死亡率显著升高,且随着 2 型糖尿病、肥胖、高脂血症等代谢性疾病发生率的升高而升高^[35],需要不断地探索有效的防治手段阻止其进一步发生发展。DPP-4 抑制剂作为一种新型降糖药物,因为其有效性、副作用低以及低血糖风险低而被广泛运用于临床治疗。在目前已发表的研究中,DPP-4 抑制剂作用于肝脏非酒精性脂肪性变的动物模型或者细胞模型,或者 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者中,能够通过改善胰岛功能,改善脂代谢紊乱,或者抗炎反应等保护肝脏脂肪变,但是 DPP-4 抑制剂改善 NAFLD 胰岛素抵抗仍具有争议。DPP-4 抑制剂发挥作用并不是直接的,而是作用于 DPP-4,进而防止其底物降解。众所周知其主要底物是 GLP-1 和 GIP,但是其还可能作用于其他肠促胰岛素,因此 DPP-4 抑制剂作用机制可能比预先设想更加复杂。已研究发现 GLP-1 具有抗氧化应激作用,如艾塞那肽可抑制在肥胖和糖尿病的慢性炎症状态下的氧化损伤^[36]。既往也有研究发现下调 DPP-4 水平可提高心肌细胞抗氧化应激能力^[37]。另外,有临床研究发现西格列汀并不能明显改善 NAFLD 脂肪变性和纤维化^[38]。那么,DPP-4 抑制剂是否可用于临床中 NAFLD 治疗,还需要更多研究来证实。

参 考 文 献

- [1] Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease—a multisystem disease?[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(43):9488–9505.
- [2] Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver[J]. Clin Liver Dis, 2004, 8(3):501–519.
- [3] Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa?[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42 (5):320–330.
- [4] Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75(10):721–728.
- [5] 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.
- [6] Li CL, Zhao LJ, Zhou XL, et al. Review on the effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(3):333–336.
- [7] Ning H, Sun Z, Liu Y, et al. Insulin protects hepatic lipotoxicity

- by regulating ER stress through the PI3K/Akt/p53 involved pathway independently of autophagy inhibition[J]. *Nutrients*, 2016, 8(4):227.
- [8] Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(4):634-642.
- [9] Lounis MA, Escoula Q, Veillette C, et al. SCD1 deficiency protects mice against ethanol-induced liver injury[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(11):1662-1670.
- [10] Nandipati KC, Subramanian S, Agrawal DK. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 426(1-2):27-45.
- [11] Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(15):2298-2306.
- [12] Williams KH, Vieira De Ribeiro AJ, Prakoso E, et al. Circulating dipeptidyl peptidase-4 activity correlates with measures of hepatocyte apoptosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus and obesity: A dual cohort cross-sectional study[J]. *J Diabetes*, 2015, 7(6):809-819.
- [13] Zheng T, Chen B, Yang L, et al. Association of plasma dipeptidyl peptidase-4 activity with non-alcoholic fatty liver disease in nondiabetic Chinese population[J]. *Metabolism*, 2017, 73:125-134.
- [14] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10019):679-690.
- [15] Pipatpiboon N, Pintana H, Pratchayasakul W, et al. DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, brain mitochondrial function and cognitive function in rats with insulin resistance induced by high-fat diet consumption[J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(5):839-849.
- [16] Chen K, Zhuo T, Wang J, et al. Saxagliptin upregulates nesfatin-1 secretion and ameliorates insulin resistance and metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(7):336-341.
- [17] Jensterle M, Goricar K, Janez A. Add on DPP-4 inhibitor alogliptin alone or in combination with pioglitazone improves β -cell function and insulin sensitivity in metformin treated PCOS[J]. *Endocr Res*, 2017, 42(4):261-268.
- [18] Lyu X, Zhu X, Zhao B, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2017, 21(7):44865.
- [19] Aso Y, Terasawa T, Kato K, et al. The serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase 4 increases in response to acute hyperglycemia after an oral glucose load in healthy subjects: association with high-molecular weight adiponectin and hepatic enzymes[J]. *Transl Res*, 2013, 162(5):309-316.
- [20] Tang X, Li J, Xiang W, et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice[J]. *J Endocrinol*, 2016, 230(2):227-237.
- [21] Ohya T, Sato K, Yamazaki Y, et al. MK-0626, a selective DPP-4 inhibitor, attenuates hepatic steatosis in ob/ob mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43):1627-1635.
- [22] Kawaguchi T, Itou M, Taniguchi E, et al. Exendin4, a glucagon-like peptide1 receptor agonist, modulates hepatic fatty acid composition and Delta5desaturase index in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(3):782-787.
- [23] Yamamoto T, Nakade Y, Yamauchi T, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue prevents nonalcoholic steatohepatitis in non-obese mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8):2512-2523.
- [24] Tanaka Y, Kume S, Chin-Kanasaki M, et al. Renoprotective effect of DPP-4 inhibitors against free fatty acid-bound albumin-induced renal proximal tubular cell injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3):539-545.
- [25] Ideta T, Shirakami Y, Miyazaki T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin attenuates hepatic lipogenesis via ampk activation in non-alcoholic fatty liver disease model mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):29207-29218.
- [26] Wang Z, Li N, Wang B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression in rats is accelerated by splenic regulation of liver PTEN/AKT [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(4):232-238.
- [27] Zhang Y, Chen Y, Cheng J, et al. DPP IV inhibitor suppresses STZ-induced islets injury dependent on activation of the IGF1R/Akt/mTOR signaling pathways by GLP-1 in monkeys[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1):139-144.
- [28] He L, Gubbins J, Peng Z, et al. Activation of hepatic stellate cell in Pten null liver injury model[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2016, 9:8.
- [29] Naito T, Kuma A, Mizushima N. Differential contribution of insulin and amino acids to the mTORC1-autophagy pathway in the liver and muscle[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(29):21074-21081.
- [30] 张慧英, 张艳芳, 韩玉崑, 等. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜组织中胰岛素 PI3K/Akt 信号通路的活化及其意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(1):19-23.
- [31] Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3):729-733.
- [32] Zheng T, Chen B, Yang L, et al. Association of plasma dipeptidyl peptidase-4 activity with non-alcoholic fatty liver disease in nondiabetic Chinese population[J]. *Metabolism*, 2017, 73:125-134.
- [33] Sumida Y, Murotani K, Saito M, et al. Effect of luseoglitazone on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with NAFLD: a prospective, single arm trial[J]. *Hepatol Res*, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/hepr.13236.
- [34] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会, 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 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 34(5):641-649.
- [35] Sherif ZA, Saeed A, Ghavimi S, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and perspectives on US Minority Populations[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5):1214-1225.
- [36] Dandona P, Ghanim H, Abuaysheh S, et al. Exenatide increases IL-1RA concentration and induces Nrf-2-keap-1-regulated antioxidant enzymes: relevance to β -cell function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3):1180-1187.
- [37] Ku HC, Chen WP, Su MJ. DPP4 deficiency exerts protective effect against H2O2 induced oxidative stress in isolated cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54518.
- [38] Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(2):369-376.