

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.013

二甲双胍联合非诺贝特对非酒精性脂肪性肝炎患者 胰岛素抵抗指数和氧化应激反应的影响*

劳雪莲, 韦良宏[△], 陈海东, 沈丽丽

(广西壮族自治区钦州市第一人民医院消化内科, 广西 钦州 535000)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合非诺贝特对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者血脂水平、肾功能损伤、胰岛素抵抗(IR)及氧化应激反应的影响。方法 选择医院2017年1月至7月确诊并接受治疗的NASH患者112例,分为二甲双胍组(A组, $n=31$)、非诺贝特组(B组, $n=34$)、联合治疗组(C组, $n=47$),另选择25例健康受试者作为对照组(D组)。结果 治疗3个月后,NASH患者血脂和肝功能指标、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平均较治疗前有所改善($P<0.05$);C组患者肝脏B超检查结果和HOMA-IR分别为(4.93 ± 0.87)分、(2.31 ± 0.34),明显低于A组和B组患者($P<0.05$);C组患者血浆丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)均低于A组和B组患者($P<0.05$),而血清SOD和MDA水平均优于A组和B组患者($P<0.05$),与D组受试者比较无明显差异($P>0.05$);NASH患者肝脏B超检查量化结果与HOMA-IR呈正相关,与血清SOD和MDA水平呈负相关($P<0.05$)。结论 二甲双胍联合非诺贝特通过降低患者胰岛素抵抗及氧化应激反应,从而改善NASH患者的血脂代谢和肾功能损伤,值得临床推广。

关键词:二甲双胍;非诺贝特;非酒精性脂肪性肝炎;肝功能;胰岛素抵抗

中图分类号:R969.4;R9771.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0039-04

Effect of Metformin Combined with Fenofibrate on HOMA-IR and Oxidative Stress in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis

Lao Xuelian, Wei Lianghong, Chen Haidong, Shen Lili

(Department of Gastroenterology, Qinzhou First People's Hospital, Qinzhou, Guangxi, China 535000)

Abstract: Objective To investigate the effect of metformin combined with fenofibrate on blood lipid level, renal function injury, insulin resistance (IR) and oxidative stress in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods** Totally 112 patients with NASH admitted to our hospital from January to July in 2017 were selected and divided into metformin group (group A, $n=31$), fenofibrate group (group B, $n=34$), combined group (group C, $n=47$), another 25 healthy volunteers were selected as the control group (group D). **Results** After 3 months of treatment, the parameters indexes of blood lipid and renal function, levels of HOMA-IR, serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in the three groups were improved compared with those before treatment ($P<0.05$). The liver score by type-B ultrasonic and HOMA-IR in group D were (4.93 ± 0.87) points and 2.31 ± 0.34 , which were significantly higher than those in group A and group B ($P<0.05$). The levels of plasma ALT, AST and GGT in group C were lower than those in group A and group B ($P<0.05$), but the levels of serum SOD and MDA in group C were higher than those in group A and group B ($P<0.05$), but those in group C were not significantly different from those in group D ($P>0.05$). The liver score by type-B ultrasonic was positive correlation with HOMA-IR, but negative correlation with the levels of serum SOD and MDA ($P<0.05$). **Conclusion** Metformin combined with fenofibrate can improve blood lipid metabolism and renal function injury in patients with NASH by reducing insulin resistance and oxidative stress, which is worthy of clinical promotion.

Key words: metformin; fenofibrate; non-alcoholic steatohepatitis; liver function; insulin resistance

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是指无过量饮酒史的患者伴有肝小叶内混合性炎性细胞浸润和肝实质细胞发生脂肪性病变的一种慢性肝病,我国NASH的发病率仅次于病毒性肝炎,是影响国民健康较常见的疾病之一,严重者可进展成隐匿性

肝硬化甚至肝癌^[1]。NASH的发病机制较复杂且尚不明确,目前普遍认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和氧化应激反应形成的“二次打击”学说是造成NASH最主要的病理机制^[2]。因此,改善IR和抑制炎性反应是治疗NASH的首要目标^[3]。目前,临床特异性治疗NASH

*基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研项目[Z2015287]。

第一作者:劳雪莲(1983-),女,大学本科,主治医师,研究方向为非酒精性脂肪性肝病,(电子信箱)19558746@qq.com。

[△]通信作者:韦良宏,硕士研究生,主任医师,研究方向为功能性胃肠病,(电话)0777-2863337(电子信箱)yongfu1973@sina.com。

的药物较少,积极探索发病机制及有效的治疗手段成为 NASH 领域的重要课题^[4]。二甲双胍作为强效降血糖药和胰岛素增敏剂,可降低患者肝脏游离脂肪酸(free fat acids, FFA)和炎症因子的水平,从而延缓肝细胞脂肪性病变^[5]。非诺贝特属于氯贝丁酸衍生物,可降低三酰甘油(TG)的水平及机体氧化应激反应^[6]。目前,临床关于二甲双胍联合非诺贝特治疗 NASH 的疗效尚存在较大争议,本研究中对比二甲双胍联合非诺贝特和单药治疗 NASH 的疗效及对 IR 和氧化应激指标的影响,为治疗 NASH 提供新的方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》关于 NASH 的诊断标准^[7];经血常规、尿常规、肝功能检查及肝脏影像学检查,符合诊断标

准;临床资料完整;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:酒精性、药源性、肝病毒感染性、自身免疫性肝疾病;急性感染、创伤或各种应激情况;糖尿病、心肌梗死、冠心病、高血压、甲状腺功能亢进、系统性红斑狼疮等疾病;肝硬化、肝癌、肝性脑病;长期酗酒;近1个月规律应用调脂药物、抗氧化维生素、糖皮质激素、雌激素类等;精神障碍,智力异常;对受试药物过敏及不能耐受。

病例选择与分组:选择医院消化内科 2017 年 1 月至 7 月确诊并收治的 NASH 患者 112 例,按随机数字表法分为 A 组 31 例, B 组 34 例, C 组 47 例。另选择同时期在我院体检中心进行健康体检的健康受试者 25 例,作为对照组(D 组)。4 组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 4 组受试者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	DBP($\bar{X} \pm s$,kPa)	SBP($\bar{X} \pm s$,kPa)
A 组($n=31$)	14/17	49.15 ± 5.78	7.44 ± 4.96	24.62 ± 2.51	12.91 ± 1.06	7.88 ± 0.41
B 组($n=34$)	15/19	50.83 ± 5.21	7.98 ± 6.53	24.76 ± 2.24	13.08 ± 1.57	8.05 ± 0.46
C 组($n=47$)	20/27	51.20 ± 6.34	8.15 ± 6.47	25.09 ± 3.17	12.75 ± 0.72	7.72 ± 0.58
D 组($n=25$)	12/13	52.16 ± 3.27	-	24.15 ± 1.12	12.28 ± 0.46	7.33 ± 0.29
t/F 值	1.285	0.793	0.876	0.982	1.538	2.054
P 值	0.154	0.364	0.337	0.179	0.087	0.061

注: BMI 为体质质量指数, DBP 为舒张压, SBP 为收缩压。

1.2 方法

所有患者均进行基础治疗,包括饮食干预、适当运动等,调整患者心态,消除负面情绪和心理负担,保证正常休息,给予甘草酸二铵肠溶胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20040628,规格为每粒 50 mg),每次 150 mg,每日 3 次,进行肝降酶治疗。A 组患者口服二甲双胍缓释片(商品名倍顺,成都恒瑞制药有限公司,国药准字 H20030952,规格为每片 0.5 g),每次 0.5 g,每日 1 次。B 组患者口服非诺贝特胶囊(商品名力平之,法国利博福尼制药公司,国药准字 H20140369,规格为每粒 0.2 g),每次 0.2 g,每日 1 次。C 组患者每日晨服二甲双胍,晚餐时随餐服用非诺贝特,剂量同 A 组和 B 组。3 组疗程均为 3 个月。D 组受试者不作任何治疗。

1.3 观察指标

安全性指标:于治疗前和治疗结束后 5 d,抽取受试者空腹静脉血,过夜禁食 12 h 后,次日晨取坐位,取肘静脉血,加入枸橼酸钠抗凝,4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min,

分离血浆,于 -80 ℃ 冰箱保存,血标本采集完毕后测量身高、体质量及血压。

实验室指标:采用 Beckman 全自动生化分析仪检测血常规生化指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)。

肝脏 B 超检查^[8]:采用 Phillip HD7 型超声诊断仪观察肝脏形态、轮廓、肝实质回声、远场回声、出肝表面回声线、肝内管状结构、肝内强回声结节共 7 项指标,并进行量化评分。分数越高,肝脏脂肪变性越严重。

胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[9]:根据 1985 年由 Matthew 提出并简化后的应用稳态模式评估, $HOMA-IR = \text{空腹血糖(FBG)} \times \text{空腹胰岛素浓度(FIns, U/mL)} / 22.5$, ≥ 2.69 时考虑存在胰岛素抵抗。

氧化应激指标:采用酶联免疫吸附检测(ELISA)试剂盒检测患者血清中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平,试剂盒购自上海基免实业有限公司。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件处理。正态变量以 $\bar{X} \pm s$

表示,组间比较用非配对样本的 t 检验,多组间比较用方差分析;计数资料以百分比表示,组间比较用 χ^2 检验;采用 Pearson 检验进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 3组患者肝脏B超检查结果评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组($n=31$)	9.41 ± 1.26	6.98 ± 0.91	4.763	0.023
B组($n=34$)	9.35 ± 1.18	7.02 ± 1.05	6.128	0.019
C组($n=47$)	9.24 ± 0.96	4.93 ± 0.87 ^{ab}	6.965	0.014
F 值	1.364	5.471		
P 值	0.151	0.029		

注:与A组治疗后比较,^a $P < 0.05$;与B组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。下表同。

表3 4组受试者HOMA-IR比较($\bar{X} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组($n=31$)	3.49 ± 0.46	2.79 ± 0.57	4.738	0.032
B组($n=34$)	3.41 ± 0.53	2.98 ± 0.38	1.224	0.050
C组($n=47$)	3.46 ± 0.47	2.31 ± 0.34 ^{ab}	6.315	0.018
D组($n=25$)	—	2.01 ± 0.40 ^{abc}		
F 值	1.676	5.197		
P 值	0.127	0.036		

注:与C组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

表4 4组受试者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$,U/L)

组别	ALT				AST				GGT			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组($n=31$)	116.74 ± 33.86	55.77 ± 22.31	5.011	0.031	58.77 ± 15.31	48.19 ± 12.65	2.975	0.041	81.64 ± 27.15	64.08 ± 19.27	5.437	0.026
B组($n=34$)	114.49 ± 30.22	54.68 ± 23.74	5.124	0.030	57.68 ± 14.74	46.73 ± 13.52	4.203	0.032	83.52 ± 29.24	63.47 ± 24.35	5.302	0.027
C组($n=47$)	112.98 ± 29.35	39.68 ± 14.76 ^{ab}	8.437	0.004	57.13 ± 14.29	33.25 ± 9.84 ^{ab}	5.678	0.014	80.49 ± 30.22	41.29 ± 15.62 ^{ab}	7.469	0.006
D组($n=25$)	—	36.07 ± 3.51 ^{ab}			—	29.54 ± 6.92 ^{ab}			—	35.31 ± 11.46 ^{ab}		
F 值	1.117	6.983			1.194	7.968			1.818	8.983		
P 值	0.162	0.027			0.156	0.013			0.077	0.011		

表5 4组受试者血清SOD和MDA水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SOD(U/g)				MDA(nmol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A组($n=31$)	69.75 ± 36.34	87.18 ± 37.42	5.638	0.024	6.54 ± 1.31	5.24 ± 0.99	3.869	0.039
B组($n=34$)	72.81 ± 21.46	91.73 ± 31.84	6.725	0.011	6.71 ± 1.29	5.15 ± 1.07	3.417	0.040
C组($n=47$)	71.26 ± 23.49	106.38 ± 40.62 ^{ab}	9.371	0.001	6.62 ± 1.42	4.08 ± 0.73 ^{ab}	5.221	0.028
D组($n=25$)	—	115.74 ± 28.75 ^{ab}			—	3.96 ± 0.84 ^{ab}		
F 值	1.397	6.759			0.986	7.613		
P 值	0.214	0.029			0.325	0.017		

表6 HOMA-IR,SOD,MDA与肝脏B超评分结果相关性分析

指标	肝脏B超检查结果评分	
	r 值	P 值
HOMA-IR	0.639	0.001
SOD	-0.577	0.024
MDA	-0.469	0.038

3 讨论

肥胖、血脂升高、2型糖尿病均属NASH的重要危险因素,因此,NASH也逐渐成为威胁人类健康的主要原因之一^[10]。NASH是指除了酒精因素和其他明确的肝损伤因素以外肝细胞发生大泡性脂肪性病变。关于NASH的发病机制尚不明确,但“二次打击”学说是目前

接受程度最高的发病机制假说。胰岛素抵抗导致脂肪酸和 TG 在肝脏内大量蓄积,易引发单纯脂肪肝,这是“第一次打击”;脂肪大量蓄积继而引起过度氧化应激反应,损伤线粒体功能,促使炎性因子大量分泌,导致肝细胞进一步发生炎性反应,严重者可导致肝细胞纤维化坏死^[11]。

目前,临床治疗 NASH 的药物主要包括胰岛素增敏剂、调脂药、血管紧张素 II 受体拮抗剂、保肝降酶药等^[12]。其中,二甲双胍是主要的胰岛素增敏剂,可通过抑制葡萄糖经肠道吸收,同时增加周围组织对胰岛素的敏感性,促进葡萄糖的吸收和利用,降低肝脏内脂质的聚集^[13]。非诺贝特属强效调脂药,具有抗炎、抗氧化作用,可促进肝脏脂质代谢。目前,对于贝特类药物用于 NASH 存有明显争议,有学者认为,调脂类药物可促使脂质在肝脏中代谢,增加肝脏负担^[14]。本研究中探讨二甲双胍联合非诺贝特对 NASH 患者肝功能、胰岛素抵抗及氧化应激反应的影响,为胰岛素增敏剂联合调脂药的临床应用提供参考。结果显示,联合用药组患者肝功能改善情况及胰岛素抵抗和氧化应激水平均较治疗前有明显改善,且临床疗效优于单药治疗组。提示其主要作用机制可能为二甲双胍联合非诺贝特可降低胰岛素抵抗和氧化应激反应有关。

正常情况下,机体肝脏脂肪合成和代谢处于动态平衡中,若发生 IR 则会抑制脂肪合成,促使脂肪分解,大量产生游离脂肪酸,导致 TG 在肝内大量蓄积,损伤肝细胞;肝细胞受损后,胰岛素受体表达受到明显影响,增加胰岛素抵抗性^[15]。肝脏内吸收大量脂肪酸后,易生成活性氧自由基,损伤线粒体膜,同时促使巨噬细胞释放炎性因子,诱发炎性反应;炎性因子可刺激肝星形细胞分化,促使细胞外基质合成,引发肝细胞纤维化病变。二甲双胍和非诺贝特可通过刺激细胞内胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,增加胰岛素敏感性,改善肝脏内脂质代谢紊乱,减少游离脂肪酸和炎性因子对干细胞的损伤,降低血清 TC 和 TG 水平,发挥调血脂和抗炎作用^[16]。

综上所述,二甲双胍联合非诺贝特通过降低患者胰岛素抵抗及氧化应激反应,可有效改善 NASH 患者的血脂代谢情况和肾功能损伤,具有良好的临床推广价值。

参考文献:

- [1] 黄婷婷,周玉荣,张向君,等. 非酒精性脂肪肝治疗进展[J]. 医学综述,2015,21(8): 1406-1409.
- [2] Mikolasevic I, Milic S, Wensveen TT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(43): 9488-9505.
- [3] Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, et al. Nonalcoholic fatty

liver disease: Evolving paradigms[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(36): 6571-6592.

- [4] Temple JL, Cordero P, Li JW, et al. A Guide to Non - Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): E947.
- [5] Zwolak A, Sääbzyńska O, Semeniuk J, et al. Metformin Changes the Relationship between Blood Monocyte Toll - Like Receptor 4 Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Ex Vivo Studies[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150233.
- [6] Abd El - Haleim EA, Bahgat AK, Saleh S. Resveratrol and fenofibrate ameliorate fructose - induced nonalcoholic steatohepatitis by modulation of genes expression[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10): 2931-2948.
- [7] 中华医学会肝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[J]. 中华肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 43-48.
- [8] 黄一茜,张月娥,孟惠茹,等. 大黄联合阿托伐他汀对非酒精性脂肪肝血脂及氧化应激指标的影响[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 10-11.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [10] Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non - alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7): 1724-1745.
- [11] Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, et al. Non - alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update[J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(4): 384-393.
- [12] Arab JP, Candia R, Zapata R, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence - based clinical practice review[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34): 12182-12201.
- [13] Abd El - Kader SM, El - Den Ashmawy EM. Non - alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management[J]. World J Hepatol, 2015, 7(6): 846-858.
- [14] van der Veen JN, Lingrell S, Gao X, et al. Fenofibrate, but not ezetimibe, prevents fatty liver disease in mice lacking phosphatidylethanolamine N - methyltransferase[J]. J Lipid Res, 2017, 58(4): 656-667.
- [15] Stojavljević S, Gomeri PM, Virovi JL, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18070-18091.
- [16] Linden MA, Lopez KT, Fletcher JA, et al. Combining metformin therapy with caloric restriction for the management of type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in obese rats[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2015, 40(10): 1038-1047.

(收稿日期:2017-12-28)