

艾塞那肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝患者的疗效评价

赵若飞, 李亚娟, 戴 强, 钱科威, 李 红

张家港市中医院 内分泌科, 江苏 张家港 215600

摘 要: **目的** 评价艾塞那肽对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者的疗效, 并探讨其作用机制及临床安全性。**方法** 选取张家港市中医院 2014 年 1 月—2015 年 11 月收治的 T2DM 伴发 NAFLD 患者 96 例, 使用数字法随机分为对照组和治疗组, 每组 48 人。对照组患者口服二甲双胍, 起始剂量 500 mg/次, 2 次/d, 结合具体病情调整药物剂量; 治疗组在对照组基础上加用艾塞那肽注射液, 早餐前 60 min、晚餐前 60 min 5 μ g 皮下注射, 均连续用药 24 周。比较治疗前后两组空腹血糖 (FBG)、餐后血糖 (PPG)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 的变化, 临床有效率及不良反应情况; ELISA 法检测成纤维细胞生长因子 19 (FGF19) 和 FGF21 表达的变化。**结果** 两组治疗后 FBG、PPG、TG、TC、ALT、AST、BMI、腰围、B 超肝内贮脂量均显著减低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且治疗组均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 FGF19 和 FGF21 表达均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且治疗组 FGF19 和 FGF21 表达显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组的临床治疗有效率为 85.4%, 显著优于对照组的 64.6% ($P < 0.05$); 治疗组不良反应率为 12.5%, 对照组的为 10.4%, 两组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。**结论** 艾塞那肽联合二甲双胍对 T2DM 伴发 NAFLD 患者的血糖、血脂以及肝功能具有显著的改善作用, 临床使用有效且安全。

关键词: 艾塞那肽; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 纤维细胞生长因子 19; 纤维细胞生长因子 21

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 04-0623-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.021

Clinic effects of exenatide combined with metformin on liver in type 2 diabetes mellitus patients combined with nonalcoholic fatty liver disease

ZHAO Ruo-fei, LI Ya-juan, DAI Qiang, QIAN Ke-wei, Li Hong

Department of Endocrinology, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, China

Abstract: **Objective** To detect the clinic effects of exenatide on liver in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients combined with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and explore its mechanisms and clinical safety. **Methods** A total of 96 T2DM combined with NAFLD patients were enrolled in this study. Patients were randomly divided into metformin control group ($n = 48$) and metformin + exenatide observation group ($n = 48$). The patients in control group were given metformin, starting dose of 500 mg each time, twice daily, combined with specific patient's condition to adjust the dose. The patients in treatment group were given metformin and exenatide at 60 min before breakfast and 60 min before dinner, which was treated for 24 weeks. The FBG, PPG, TG, TC, ALT, and AST was compared. FGF19 and FGF21 were detected by ELISA analysis. The rate of adverse reaction was compared. **Results** After treatment, FBG, PPG, TG, TC, ALT, AST, BMI, waistline, and B ultrasound in liver fat storage were all decreased ($P < 0.05$, 0.01). However, which were all lower in observation group than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, FGF19 and FGF21 were both increased ($P < 0.05$, 0.01). However, which were both higher in observation group than those in control group ($P < 0.05$). The clinical effect rate in observation was 85.4%, which was higher than that of 64.6% in control group ($P < 0.05$). The rates of adverse reaction were 12.5% in treatment group and 10.4% in control group. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Exenatide has a significant role in the improvement of blood glucose, blood lipid, and liver function in T2DM combined with NAFLD patients, with significantly clinical efficacy and safety.

Key words: exenatide; type 2 diabetes mellitus (T2DM); nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); FGF19; FGF21

收稿日期: 2015-04-10

作者简介: 赵若飞, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病相关并发症的防治。Tel: (0512)56380522 E-mail: zhaoruofei1981@163.com

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是糖尿病的临床主要表现形式, 近年来随着我国生活水平不断提高以及老龄化程度增加, 其发病率呈现逐年增加的趋势^[1]。胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的主要原因, 胰岛素抵抗带来的患者脂肪代谢紊乱导致了非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 在T2DM人群中的广泛流行, 加重了糖尿病相关并发症的发生^[2-3]。艾塞那肽与人体胰高糖素样多肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 具有53%的氨基酸序列同源性, 可以起到GLP-1受体激动剂的作用^[4], 罗志芳等^[5]研究显示艾塞那肽治疗后的T2DM患者糖化血红蛋白水平下降并与肝脏脂肪减少相关, 但并未对其作用机制进行探讨。本研究以二甲双胍为对照药, 观察了艾塞那肽联合二甲双胍对T2DM合并NAFLD患者的肝脏保护作用, 并探讨了其可能的作用机制以及临床使用安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取张家港市中医院2014年1月—2015年8月收治的T2DM伴发NAFLD患者96例, 其中男46例、女50例, 年龄36~72岁、平均年龄 (52.3±12.5) 岁, 病程2~6年、平均病程 (3.3±0.6) 年。

入组标准: T2DM诊断参照《中国慢性疾病防治基层医生诊疗手册 (糖尿病分册) 2015年版》^[1], NAFLD诊断参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[6]。

排除标准: 心、脑、肾、肺等重要脏器功能严重不全者, I型糖尿病, 伴发病毒性肝炎以及其他肝病者, 伴发其他代谢性以及免疫性疾病者, 恶性肿瘤。

患者分组: 使用数字法随机分为对照组和治疗组, 每组48人。对照组男24例、女24例, 年龄36~71岁、平均年龄 (52.6±12.4) 岁, 病程2~6年、平均病程 (3.5±0.7) 年; 治疗组男22例、女26例, 年龄37~72岁、平均年龄 (51.9±12.7) 岁, 病程2~6年、平均病程 (3.2±0.6) 年。两组患者在性别、年龄、病程方面无显著差异 ($P>0.05$), 具有可比性。所有患者均知晓本研究, 并签署知情同意书, 所有治疗操作均符合张家港市中医院伦理委员会的要求。

1.2 治疗方案

两组均常规低盐和低脂等限制饮食及运动辅导, 口服二甲双胍 (华润双鹤药业股份有限公司生产, 0.25 g/片, 产品批号20130311) 降糖治疗, 起始剂量500 mg/d, 2次/d, 并结合患者具体病情调整剂量。治疗组在对照组治疗的基础上加用艾塞那肽注射液 (瑞典AstraZeneca AB公司生产, 5 µg剂量刻度注射笔, 产品批号HSD20130456), 分别于早餐前60 min、晚餐前60 min皮下注射5 µg。两组均连续用药24周, 治疗结束后评估各临床指标。

1.3 评价指标

治疗前和疗程结束后取患者静脉血检测空腹血糖 (FBG)、餐后血糖 (PPG)、血脂和肝功能, 并测量治疗前后体质指数 (BMI)、腰围、B超肝内贮脂量的变化。血糖测定使用葡萄糖氧化酶法, 三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (TC) 血脂指标、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 肝功能由检验科使用日本东芝7150型自动生化分析仪完成。成纤维细胞生长因子19 (fibroblast growth factors 19, FGF19) 和FGF21的检测使用ELISA法, 检测试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司 (产品批号2014334、2014356), 按照试剂盒说明书操作。

BMI=体重/身高²; 腰围是测量脐点的腰部水平围长; 日本Aloka a10型超声显示像仪行腹部多普勒超声检查, 探头频率为3.5 MHz, 由影像学专科医生操作并测定B超肝内贮脂量。

1.4 疗效判定标准

疗效评价参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[6]。显效: 治疗后B超显示肝脏回声恢复正常改善二个等级; 有效: 肝脏B超显示肝回声严重程度改善一个等级; 无效: 肝脏B超显示肝回声较治疗前无变化或增强。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 不良反应

观察两组患者治疗期间是否出现恶心、呕吐、腹痛、头痛、低血糖等不良反应。

1.6 统计学方法

采用SPSS 12.0软件包进行数据处理, 计量资料两组间比较并采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血糖、血脂和肝功能指标的变化

治疗前两组FBG、PPG, TG、TC血脂指标,

肝功能 ALT、AST 无显著性差异。治疗后两组上述指标均较疗前显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)，但治疗组上述指标的降低显著优于对照组 ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 BMI、腰围、B 超肝内贮脂量的变化

治疗前 BMI、腰围和 B 超肝内贮脂量无显著性差异；治疗后两组上述指标均较疗前显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)，但治疗组上述指标的降低显著优于对照组 ($P<0.05$)，见表 2。

2.3 FGF19 和 FGF21 表达的变化

两组治疗前 FGF19 和 FGF21 表达无显著差异 ($P>0.05$)；治疗后 FGF19 和 FGF21 表达均较疗前显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)，但治疗组治疗后 FGF19 和 FGF21 表达显著高于对照组 ($P<0.05$)，见表 2。

2.4 临床疗效比较

对照组显效 18 例、有效 13 例、无效 17 例，临床治疗有效率为 64.6%；治疗组显效 24 例、有效 17 例、无效 7 例，临床治疗有效率为 85.4%。两组比较，治疗组的临床疗效显著优于对照组 ($P<0.05$)，见表 3。

表 1 两组治疗前后血糖、血脂、肝功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

Table 1 Comparison on blood glucose, blood lipid, and liver function before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

组别	时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	PPG/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	疗前	7.82±1.81	12.38±3.14	2.74±0.85	5.73±1.64	58.84±13.58	61.78±13.42
	疗后	6.46±1.22*	9.26±2.35*	2.17±0.68*	4.81±1.24□	46.23±11.36*	49.54±12.33*
治疗	疗前	7.91±1.78	12.34±3.21	2.69±0.82	5.76±1.73□	58.69±13.61	62.04±13.52
	疗后	5.74±1.13*▲	8.17±1.82*▲	1.62±0.43*▲	4.12±0.86*▲	37.26±9.35**▲	38.92±9.73**▲□

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组治疗前后 BMI、腰围、B 超肝内贮脂量、FGF19 和 FGF21 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

Table 2 Comparison on BMI, waistline, B ultrasound in liver fat storage, FGF19 and FGF21 before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=48$)

组别	时间	BMI/(kg·m ⁻²)	腰围/cm	B 超肝内贮脂量/%	FGF19/(μmol·L ⁻¹)	FGF21/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	26.47±3.52	108.31±13.14	44.82±4.22	22.14±5.26	20.44±4.56
	治疗后	22.27±3.12*	93.12±8.64*	37.64±4.03*	31.62±6.74*	29.68±6.15*
治疗	治疗前	26.51±3.64	107.88±13.43	44.77±4.56	21.86±5.32	20.52±4.63
	治疗后	19.62±2.24**▲	81.51±6.32**▲	30.16±3.34**▲	40.25±8.13**▲	38.57±7.59**▲□

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗后临床疗效的比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy of two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	48	18	13	17	64.6
治疗	48	24	17	7	85.4▲

与对照组比较：▲ $P<0.05$

▲ $P<0.05$ vs control group

2.5 安全性评估

治疗期间，对照组患者出现恶心 1 例、腹痛 1 例、头痛 2 例、低血糖 1 例，不良反应发生率为 10.4%，治疗组出现呕吐 1 例、腹痛 2 例、头痛 1 例、低血糖 2 例，不良反应发生率为 12.5%，两组间临床不良反应发生率无显著性差异。

3 讨论

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 在普通成人中的发病率为 20%~30%，而在 T2DM 人群中的发病率则高达 43%~60%^[7]，胰岛素抵抗架起了 NAFLD 和 T2DM 间相互联系的病理生理桥梁^[8]。二甲双胍是 T2DM 患者首选降糖药，已有研究显示其具有潜在

改善 NAFLD 的药理作用,但临床上尚存在争议^[2]。艾塞那肽是人工合成的与人体内 GLP-1 同源的肽类产品, GLP-1 是人体在进食时由胃肠道分泌的改善血糖水平的一种生物活性物质,特别是对餐后血糖有改善作用^[9]。武俊紫等^[10]用大鼠模型研究发现艾塞那肽通过调控氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 及脂肪酰基辅酶 A 氧化酶 1 (ACOX1) 改善大鼠 NAFLD 症状。冯文焕等^[11]的研究发现艾塞那肽可通过对炎症因子的调控改善 NAFLD 大鼠肝功能。张学力等^[12]的研究发现艾塞那肽可通过调节内质网应激蛋白的表达改善 NAFLD 大鼠肝功能。本研究使用二甲双胍联合艾塞那肽治疗 T2DM 伴发 NAFLD 患者,结果显示患者血糖、血脂以及肝功能的改善作用均显著优于二甲双胍单独治疗,说明联合用药有益于 T2DM 伴发 NAFLD 患者的临床治疗。

FGF19 和 FGF21 是成纤维细胞生长因子家族成员被认为新的脂肪因子, FGF19 进食后由肠分泌增加,负向调节胆汁酸的合成和分泌,作用于肝脏提高能量代谢率,对血糖水平和胰岛素敏感性起重要的调节作用; FGF21 由肝脏产生,可以显著降低空腹血糖,增加能量消耗、促进脂肪利用和脂类排泄,在调节糖脂代谢中起至关重要的作用^[13]。本研究观察到二甲双胍联合艾塞那肽治疗 T2DM 伴发 NAFLD 患者可以显著升高 FGF19 和 FGF21 因子,上述结果提示了联合用药对 T2DM 伴发 NAFLD 患者血糖、血脂以及肝功能的改善作用可能与此密切相关。

药物的不良反应也是阻止药物临床使用的一个主要因素,治疗过程中两组均未出现严重的不良反应或毒副作用,临床不良反应发生率两组也无显著差异,说明艾塞那肽在临床治疗安全性方面也有一定的保障。但也有研究显示 FGF19 与 FGF21 与肝功能的改善相关性并不明显^[14],其具体的机制还有待更深一步的研究。

综上所述,本研究显示二甲双胍联合艾塞那肽对 T2DM 伴发 NAFLD 患者的血糖、血脂以及肝功能具有显著的改善作用,临床使用安全。该疗法在开展大样本、多中心的双盲对照研究后可以推广应用。

参考文献

[1] 纪立农,陈莉明,郭晓蕙,等.中国慢性疾病防治基层

医生诊疗手册(糖尿病分册)2015 年版 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(8): 673-701.

- [2] 周赛君,于德民,于珮. 糖尿病非酒精性脂肪肝防治新进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(32): 5113-5122.
- [3] 李爱民,袁惠民. 人参健心胶囊对胰岛素抵抗大鼠内皮的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 37-39.
- [4] Goud A, Zhong J, Rajagopalan S. Emerging utility of once-weekly exenatide in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8(2): 505-512.
- [5] 罗志芳,董志春,司令. 艾塞那肽对不同体质指数 2 型糖尿病患者代谢指标的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(2): 240-241.
- [6] 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 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 161-163.
- [7] Than N N, Newsome P N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 192-202.
- [8] Shao N, Kuang H Y, Hao M, et al. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(6): 521-529.
- [9] 刘敏,荆丹清,白桦,等. 艾塞那肽替代胰岛素治疗 2 型糖尿病患者的临床分析 [J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(1): 47-51.
- [10] 武俊紫,牛世伟,贾亚敏,等. 艾塞那肽通过调控 PPAR α 及 ACOX1 改善大鼠非酒精性脂肪肝病症状 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34(4): 464-469.
- [11] 冯文焕,袁雪雯,童国玉,等. 艾塞那肽对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏 NF- κ B、TNF- α 、TGF- β 1 表达的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(10): 771-774.
- [12] 张学力,郗光霞,赵媛媛,等. 艾塞那肽对糖耐量减低大鼠肝脏内质网应激标志蛋白 C/EBP 同源蛋白表达的作用 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 167-169.
- [13] Zhang F, Yu L, Lin X, et al. Minireview: Roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(10): 1400-1413.
- [14] Gallego-Escuredo J M, Gomez-Ambrosi J, Catalan V, et al. Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 121-129.