

瑞舒伐他汀联合二甲双胍对2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者肝功能和炎症因子的影响

杨 琼, 王炜城*

延安市人民医院 内分泌科, 陕西 延安 716000

摘 要: **目的** 探究瑞舒伐他汀钙片联合盐酸二甲双胍片对2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能指标、炎症因子水平及生化指标的影响。**方法** 选择延安市人民医院于2017年10月—2018年10月收治的2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病患者600例, 根据其入院顺序随机均分为两组, 每组各300例。对照组给予患者盐酸二甲双胍片进行治疗, 500 mg/次, 2次/d。观察组在对照组基础上联合瑞舒伐他汀钙片进行治疗, 10 mg/次, 1次/d。两组均持续治疗2个月。对比两组的肝功能指标、炎症因子水平及生化指标。**结果** 治疗后, 两组的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转氨酶 (GGT) 等肝功能指标均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白 (CRP) 等炎症因子水平均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的同型半胱氨酸 (Hcy)、胱抑素C (CysC)、猪硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$); 而Nesfatin-1水平均比治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀钙片联合盐酸二甲双胍片可有效改善2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病患者的肝功能指标和抑制炎症反应, 并调节患者血清Nesfatin-1等生化指标水平, 临床应用效果显著。

关键词: 瑞舒伐他汀钙片; 盐酸二甲双胍片; 2型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 肝功能; 炎症因子; Nesfatin-1

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 01-0107-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.020

Effects of rosuvastatin combined with metformin on liver function and inflammatory factors in patients with T2DM complicated with NAFLD

YANG Qiong, WANG Weicheng

Department of Endocrinology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Rosuvastatin Calcium Tablets combined with Metformin Hydrochloride Tablets on liver function, inflammatory factors and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Patients (600 cases) with T2DM complicated with NAFLD admitted to Yan'an People's Hospital from October 2017 to October 2018 were enrolled. They were divided into two groups according to the order of admission, and each group had 300 cases. Patients in the control group were treated with Metformin Hydrochloride Tablets, 500 mg/time, twice daily. Patients in the observation group were treated with Rosuvastatin Calcium Tablets on the basis of control group, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After 2 months of treatment, the liver function indexes, inflammatory factor levels and biochemical indicators were compared between two groups. **Results** After treatment, the liver function indexes of ALT, ALP, AST and GGT were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the indexes in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α , and CRP in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the inflammatory factors levels in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy, CysC, and TXNIP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the indexes in the observation group was significantly lower

收稿日期: 2019-07-18

基金项目: 陕西省科协企业创新争先青年人才托举计划项目(20180308)

第一作者: 杨 琼(1989—), 女, 陕西延安人, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病、甲状腺疾病。E-mail: yqnfm0320@163.com

*通信作者: 王炜城(1985), 男, 陕西延安人, 本科, 研究方向为糖尿病、甲状腺疾病。E-mail: yaong_man@126.com

than those in the control group ($P < 0.05$). And the ratio of Nesfatin-1 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$) the Nesfatin-1 in the observation group was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin Calcium Tablets combined with Metformin Hydrochloride Tablets can effectively improve the liver function indexes and inhibit the inflammatory response in patients with T2DM complicated with NAFLD, and regulate the serum levels of Nesfatin-1 and other biochemical indicators. The clinical application effect is significant.

Key words: Rosuvastatin Calcium Tablets; Metformin Hydrochloride Tablets; type 2 diabetes; NAFLD; liver function; inflammatory factors; serum Nesfatin-1

2型糖尿病是一种由机体胰岛功能异常或胰岛素分泌异常导致的以高血糖为特征的全身代谢性疾病,临床以多饮多食多尿、体重降低等为特点,且随着患病时间的延长,机体会出现心脏功能、视觉功能、肾脏功能、神经功能损失等并发症,威胁患者的身心健康,降低患者的生活质量^[1-2]。非酒精性脂肪肝是一种由非过量饮酒或其他明确损肝因素引发的肝组织细胞脂肪沉积性疾病,是导致肝硬化和肝细胞癌的危险因素^[3-4]。有研究报道称,2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的治疗难度较大,患者血糖不易控制,且发生心血管疾病的概率较大^[5]。本文通过探究瑞舒伐他汀联合二甲双胍对2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者肝功能指标、炎症因子水平及生化指标的影响,旨在为临床用药和探究药物作用机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择延安市人民医院2017年10月—2018年10月收治的2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者600例(样本量计算方法采用预实验法)作为研究对象,其中男性337例,女性263例;平均年龄(58.2 ± 7.2)岁,平均病程(5.4 ± 1.3)年,平均体质量指数(23.8 ± 2.5) kg/m^2 。根据患者的入院顺序将其随机均分为两组。纳入标准:(1)均符合WHO 1999年2型糖尿病和2010年中华医学会肝病学分会对非酒精性脂肪肝的诊断标准^[6];(2)均无饮酒史;能够坚持配合治疗者。排除标准:(1)有病毒性肝炎、自生免疫肝病等导致的脂肪肝病;(2)认知功能障碍者。患者及家属均知情同意。两组的基础资料对比无差异,见表1。

表1 两组基础资料对比

Table 1 Comparison on basic data between two groups

组别	n/例	性别		平均年龄/岁	平均病程/年	平均体质量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
		男/例	女/例			
对照	300	167	133	58.4 ± 7.3	5.3 ± 1.4	23.6 ± 2.2
观察	300	170	130	57.8 ± 7.5	5.5 ± 1.6	24.3 ± 2.1

1.2 治疗方法

患者均接受糖尿病饮食及运动指导。对照组给予患者盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,产品批号AAR3503/AA78130,规格0.5 g/片)治疗,500 mg/次,2次/d。观察组在对照组基础上联合瑞舒伐他汀钙片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20170008,产品批号1603044,规格10 mg)进行治疗,10 mg/次,1次/d。两组均持续治疗2个月。

1.3 观察指标

1.3.1 肝功能指标 治疗前后分别取两组的空腹肘静脉血5 mL,离心得血清,采用罗氏C111型全自动生化分析仪检测两组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸

酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)水平。

1.3.2 炎症因子 治疗前后分别取两组的空腹肘静脉血5 mL,离心得血清,采用酶联免疫吸附法分别检测其血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平。

1.3.3 生化指标 治疗前后分别取两组的空腹肘静脉血5 mL,离心得血清,采用酶联免疫吸附法分别检测其同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(CysC)、猪硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)、Nesfatin-1水平。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 t 检验;计数资料以百分率表示,经 χ^2 检验。所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

2 结果

2.1 两组肝功能指标对比

治疗后,两组ALT、ALP、AST、GGT水平均比治疗前显著降低($P<0.05$);且观察组上述指标显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.2 两组炎症因子水平对比

治疗后,两组患者的IL-6、TNF- α 、CRP比治疗

前显著降低($P<0.05$);且观察组炎症因子水平显著低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 两组生化指标对比

治疗后,两组的CysC、Hcy、TXNIP均显著降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);而Nesfatin-1水平均比治疗前显著升高($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

表2 两组肝功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	GGT/U
对照	300	治疗前	45.59±5.70	83.69±8.85	41.32±4.69	48.46±5.20
		治疗后	38.34±5.11*	75.93±8.18*	32.15±3.60*	39.05±4.89*
观察	300	治疗前	45.63±5.61	83.36±9.01	41.27±4.64	48.51±5.17
		治疗后	30.12±4.82**	67.28±7.89**	22.87±3.06**	30.37±4.56**

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

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

表3 两组炎症因子水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	300	治疗前	60.47±13.74	0.33±0.10	5.87±0.29
		治疗后	43.56±9.34*	0.20±0.05*	5.29±0.23*
观察	300	治疗前	60.53±13.48	0.34±0.09	5.88±0.25
		治疗后	27.36±8.94**	0.21±0.06**	4.90±0.21**

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

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

表4 两组生化指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison on biochemical indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	CysC/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Hcy/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	TXNIP/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	Nesfatin-1
对照	300	治疗前	12.40±2.01	0.97±0.25	426.96±27.46	0.62±0.20
		治疗后	8.95±1.57*	0.79±0.18*	355.12±21.47*	0.80±0.22*
观察	300	治疗前	12.38±2.06	0.98±0.21	424.51±26.37	0.63±0.18
		治疗后	5.88±1.25**	0.60±0.15**	287.69±18.53**	0.94±0.24**

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

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

3 讨论

2型糖尿病作为临床上较为常见的肝脏代谢紊乱性疾病之一,其在2型糖尿病患者中的发病率高达60%~70%^[7],同时,据资料显示,非酒精性脂肪肝是引发2型糖尿病的独立危险因素^[8],提示这两类疾病之间有着密切的联系。盐酸二甲双胍作为双胍类降糖药,具有降低血压、血脂和控制体质量的作用,是肥胖伴有胰岛素抵抗的2型糖尿病患者的首选用药^[9],但是2型糖尿病并发非酒精性脂肪

肝患者有严重的肝功能酶学异常,选择降糖药比较局限。瑞舒伐他汀是一种他汀类药物,临床上广泛用于原发性高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症及其他原因引起的脂质紊乱的治疗^[10]。

本文研究结果显示,治疗后两组的ALT、ALP、AST、GGT等肝功能指标均比治疗前显著降低,且观察组更低;表明瑞舒伐他汀联合二甲双胍可有效改善2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的肝功能指标,提示主要原因可能是瑞舒伐他汀在控制血糖

的同时,还能调节糖脂代谢,降低血脂,通过竞争性抑制胆固醇生物合成阶段的限速酶,控制血液中胆固醇含量,抑制胆固醇在肝脏内合成,有效改善肝功能酶学。同时降低血清转氨酶水平,保护肝脏细胞的功能,有效的改善了患者的肝功能^[11]。

在2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的易感人群中,随着体力活动减少、营养过剩等环境因素的作用,机体先天性免疫系统被激活,IL-6、TNF- α 、CRP等炎症因子被巨噬细胞和脂肪细胞等细胞分泌,此类炎症因子在2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者微炎症状态的发生发展中作用重大^[12-13]。

本研究结果显示,治疗后,两组IL-6、TNF- α 、CRP水平均比治疗前显著降低,且观察组更低,表明瑞舒伐他汀联合二甲双胍可有效抑制2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的炎症反应。提示瑞舒伐他汀对2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者具有抗炎作用,有助于减少患者心脑血管疾病的发生。

血清Nesfatin-1是一种下丘脑分泌肽,其不仅在摄食调控中具有重要作用,同时还可改善机体胰岛素抵抗、调节糖脂代谢和能量代谢等过程。目前,国内外对2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者血清中Nesfatin-1水平相关研究报道较少^[14-15]。本研究结果显示,治疗后,两组的CysC、Hcy、TXNIP等生化指标均比治疗前显著降低,Nesfatin-1水平均比治疗前显著升高,且观察组患者更优,表明瑞舒伐他汀联合二甲双胍可有效调节2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的血清Nesfatin-1等生化指标水平,提示瑞舒伐他汀能够降低2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者心血管病,避免动脉粥样硬化及大血管事件的发生率,从而降低了CysC、Hcy等的水平,进一步也降低了炎症反应。

综上所述,瑞舒伐他汀联合二甲双胍可有效改善2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝患者的肝功能指标,抑制炎症反应,并调节患者血清Nesfatin-1等生化指标水平,临床应用效果显著。

参考文献

[1] 余红艳,邸阜生. 关注2型糖尿病合并非酒精性脂肪性

肝病的肝脏结局[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 267-270.

[2] 胡晓娜,王姣锋,张安,等. 中老年2型糖尿病患者非酒精性脂肪性肝病的临床特征分析[J]. 老年医学与保健, 2017, 23(3): 155-158.

[3] 何永正,王俊平,王秀菊,等. 2型糖尿病及2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 chemerin 水平的变化[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(z2): 188-189..

[4] 中华医学会内分泌学分会"非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识"[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(7): 531-534.

[5] 张洁,蒋晓红,杨丽惠,等. 血清尿酸水平对新诊断2型糖尿病患者非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 30-34.

[6] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(7): 4-10.

[7] 卞华,高鑫. 非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(9): 516-519.

[8] 刘晓妮,王颖,李桃桃,等. 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者肝组织病理学变化研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(4): 420-423.

[9] 管子函,张炳才,郑乐群. 胰高血糖素样肽-1类似物联合二甲双胍对肥胖2型糖尿病患者血糖及胰岛素抵抗的影响[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(2): 144-149.

[10] 丰希. 瑞舒伐他汀治疗糖尿病高胆固醇血症的临床疗效研究[J]. 中外女性健康研究, 2016(7): 222, 219.

[11] 杜卫星,叶青,李金科,等. 胆宁片联合瑞舒伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病患者HOMA-IR和血清TNF- α 水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(4): 490-491.

[12] 邓宽国. 2型糖尿病患者治疗前后炎症反应蛋白及细胞因子水平变化及其临床价值[J]. 医学检验与临床, 2010, 21(2): 90-91.

[13] 刘琦,赵莹莹,王菲,等. T2DM合并NAFLD患者血浆网膜素-1、脂联素及炎症因子的关系研究[J]. 医学信息, 2015, 28(23): 192-192.

[14] 徐海波,闫晓光,钟威. 新诊断2型糖尿病患者血清Nesfatin-1、肿瘤坏死因子- α 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 45-48.

[15] 韩静,苏胜偶,李亚伟,等. 老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝血清nesfatin-1变化及其影响因素[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(2): 158-162.