



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.016

· 临床诊治经验与教训 ·

恩格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察

周密 高明松 肖方喜 祝炼

[关键词] 恩格列净; 利拉鲁肽; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 血液细胞角蛋白 18 片段 M30; 炎症反应

[中图分类号] R453 [文献标识码] B

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 最常见的合并症之一^[1]。T2DM 合并 NAFLD 患者的肝病相关病死率、进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 及发生肝纤维化、终末期肝病、肝细胞癌 (HCC) 的风险也高于非 T2DM 人群^[2]。NAFLD 的治疗目前主要依靠控制饮食、加强运动等生活方式调整及减重、改善胰岛素抵抗 (IR)、降糖、调脂等综合治疗。二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂等降糖药物在减重、降低转氨酶、改善肝脂肪变性等方面有一定作用,而噻唑烷二酮、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂等可能有改善肝纤维化、抑制肝脏癌变的作用^[3]。SGLT-2 抑制剂除了可降低血糖、血压、尿酸外,对减重、改善 IR、抗炎、改善 NAFLD 也有效^[4]。本研究观察恩格列净联合利拉鲁肽对 T2DM 合并 NAFLD 患者的疗效,旨在为 NAFLD 的临床治疗提供依据。

对象与方法

1. 对象:2018 年 1 月~2019 年 1 月于我院就诊的 T2DM 合并 NAFLD 患者 60 例,男 30 例,女 30 例。纳入标准:(1) T2DM 诊断符合 2019 年 WHO 诊断标准;(2) 肝脏超声检查结果符合以下两项或以上诊断为弥漫性脂肪肝:肝脏近场回声弥漫性增强;回声强于肾脏;肝内管道结构显示不清;肝脏远场回声逐渐衰减;(3) 年龄 18~70 岁;(4) 最近 3 个月内未使用改善血脂的药物;(5) BMI $>24 \text{ kg/m}^2$;(6) 糖化血红蛋白 (HbA1c) 7.0%~12.0%。所有患者进行 1 周的药物洗脱期后随机分为观察组 (30 例) 和对照组 (30 例),其中观察组男 16 例,女 14 例,年龄 35~69 岁,平均年龄 (45.0 ± 3.2) 岁;对照组男 15 例,女 15 例,年龄 39~70 岁,平均年龄 (46.0 ± 4.5) 岁。两组患者年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。排除标准:(1) 患病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病等可能引起脂肪肝的疾病;(2) 过量酒精摄入;(3) 估算的肾小球滤过率 $\leq 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;(4) 合并肝、肾功能不全;(5) 妊娠或哺乳期女性;(6) 精神异常不能配合。本研究经我院伦理委员会审核批准,患者均知情同意。

2. 方法

(1) 资料收集 and 治疗方法:收集两组患者性别、年龄、身高、

体重、腰围、臀围,计算 BMI 和腰臀比 (WHR)。予观察组患者恩格列净 10 mg 每日 1 次口服 + 利拉鲁肽 1.2 mg 每日 1 次皮下注射;予对照组患者二甲双胍 0.5 g 每日 3 次口服 + 利拉鲁肽 1.2 mg 每日 1 次皮下注射。两组患者均连续用药 12 周。治疗前后采集患者肘静脉外周血检测空腹血糖 (FPG)、餐后 2 小时血糖 (2h PG)、HbA1c、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、ALT、AST。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 及细胞角蛋白 18 片段 M30 (CK-18M30)。所有患者治疗前后均行肝脏 CT 检查。脂肪肝的 CT 诊断标准:肝脏密度弥漫性降低,轻度: $0.7 \leq \text{肝脏 CT 值}/\text{脾脏 CT 值}$ (肝/脾 CT 比值) <1.0 ,中度: $0.5 < \text{肝/脾 CT 比值} <0.7$,重度:肝/脾 CT 比值 ≤ 0.5 。

(2) 疗效评估标准:显效:治疗后肝/脾 CT 比值 >1.0 ,或由重度转为轻度;有效:治疗后 CT 分度减轻 1 级;无效:未达到上述显效或有效标准;总有效率 (%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后临床资料比较:两组患者治疗前临床资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者治疗后的 FPG、2h PG、HbA1c、TG、LDL-C、AST、ALT、CRP、IL-6、TNF- α 、WHR、BMI、CK-18M30 较同期治疗前均明显下降 ($P < 0.05$),且观察组 WHR、BMI、CRP、IL-6、TNF- α 、CK-18M30 下降较对照组更明显 ($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者疗效比较:对照组显效 8 例 (26.7%),有效 10 例 (33.3%);观察组显效 10 例 (33.3%),有效 12 例 (40.0%);观察组治疗 NAFLD 的总有效率明显高于对照组 (60.0% 比 73.3%, $\chi^2 = 7.38, P = 0.002$)。

讨 论

NAFLD 包括单纯脂肪变性、NASH 和肝硬化等。NASH 主要指肝细胞损伤、死亡及肝内炎症的产生。死亡的肝细胞不断再生、纤维化,容易造成瘢痕形成,导致肝硬化甚至 HCC。血清

表 1 两组患者治疗前后临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
对照组	治疗前	30	10.11 ± 2.23	16.57 ± 3.58	11.55 ± 2.54	4.55 ± 2.53	3.88 ± 1.66	59.77 ± 2.23	55.65 ± 3.48
	治疗后	30	7.64 ± 2.98 ^a	10.52 ± 2.54 ^a	9.66 ± 1.94 ^a	3.78 ± 1.99 ^a	3.01 ± 1.78 ^a	55.01 ± 2.11 ^a	50.01 ± 3.43 ^a
观察组	治疗前	30	10.44 ± 2.21	15.95 ± 4.19	11.56 ± 1.92	4.58 ± 2.43	3.85 ± 2.00	59.75 ± 2.21	55.45 ± 3.49
	治疗后	30	7.43 ± 2.96 ^a	10.66 ± 2.11 ^a	8.61 ± 1.52 ^a	3.11 ± 1.03 ^a	2.98 ± 1.22 ^a	48.23 ± 2.55 ^a	42.11 ± 3.87 ^a
组别		例数	CPR (mg/L)	IL-6 (pg/ml)	TNF-α (ng/ml)	BMI (kg/m ²)	WHR	CK-18M309 (ng/L)	
对照组	治疗前	30	8.75 ± 3.33	201.76 ± 6.78	17.11 ± 0.23	28.22 ± 2.23	1.14 ± 0.13	266.78 ± 23.75	
	治疗后	30	6.78 ± 3.54 ^a	178.89 ± 6.54 ^a	15.11 ± 0.34 ^a	26.34 ± 3.13 ^a	1.03 ± 0.20 ^a	233.66 ± 19.77 ^a	
观察组	治疗前	30	8.80 ± 3.21	201.98 ± 7.66	17.12 ± 0.21	28.21 ± 2.43	1.15 ± 0.15	269.66 ± 21.33	
	治疗后	30	3.43 ± 2.98 ^{ab}	123.33 ± 4.99 ^{ab}	9.11 ± 0.38 ^{ab}	24.21 ± 1.99 ^{ab}	0.98 ± 0.14 ^{ab}	150.66 ± 18.23 ^{ab}	

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

生物学标志物 CK-18 的 M30 抗原片段是由肝细胞等上皮细胞凋亡后产生的胞内蛋白质,具有特异性强、在血液中稳定性好的特点,是目前公认的能反映 NASH 进程的指标之一^[5]。由于肥胖、IR、炎症、氧化应激等共同病因,T2DM 患者的 NAFLD 发病率高达 55%,同时糖尿病患者也更易进展为 NASH 及 HCC。目前尚无成熟方案对 NAFLD 进行诊断和治疗。T2DM 患者的 NAFLD 和 NASH 发生率更高,需引起重视。降糖药物能否同时改善 NAFLD 成为近年来的研究热点。GLP-1 受体激动剂可以抑制肝脏脂肪生成、促进肝脏脂肪酸氧化、抑制进食、延迟胃排空、改善 IR、减轻体重,从而改善 NAFLD^[6]。Eguchi 等^[7]发现使用利拉鲁肽治疗合并 NAFLD 的 T2DM 患者,不仅可显著改善其肝功能、安全性较高,且对 NASH 患者的肝脏组织学改善也十分显著。本研究以利拉鲁肽联合二甲双胍治疗对照组患者,12 周后患者的血糖、血脂、炎症指标、BMI、WHR 均明显下降,且 CK18-M30 也下降,证实此种疗法或许能从某些发病机制上干预 NAFLD,并改善 NASH。

NAFLD 进展为 NASH 的原因尚待明确,目前认为肝细胞中脂质储存增加可导致促炎细胞因子如 TNF-α、IL-1、IL-6、瘦素和抵抗素等大量释放,加重肝脏炎症和肝细胞的凋亡和损伤,促进 NAFLD 进展为 NASH^[8]。Qiang 等^[9]建立 NASH 模型组 (NA/STZ/HFDT) 及鲁格列净 + NASH 模型组 (NA/STZ/HFDT/Luseo) 研究发现,NA/STZ/HFDT 组小鼠中单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、IL-1β、IL-6、IL-12 及含生长因子样模体黏液样激素样受体 (EMR1) 等细胞因子的表达呈显著上升,而 NA/STZ/HFDT/Luseo 组小鼠中上述细胞因子表达正常,表明鲁格列净可抑制小鼠肝脏炎症反应。Shimizu 等^[10]研究发现,SGLT-2 抑制剂可明显降低 T2DM 合并 NAFLD 患者血清铁蛋白水平、肝纤维化标志物 IV 型胶原、FIB-4 指数和 NAFLD 纤维化评分,从而延缓肝纤维化的发展。本研究结果显示,观察组患者治疗 12 周后,不仅血糖、血脂、转氨酶、BMI、WHR 等明显下降,CRP、IL-6、TNF-α、CK18-M30 下降程度超过对照组,且 NAFLD 缓解率也高于对照组,说明 SGLT-2 抑制剂联合 GLP-1 受体激动剂治疗 NAFLD 疗效显著。限于试验条件,本研究未行肝脏活检以获得病理改变证据,有待进一步研究完善。

研究发现,GLP-1 受体激动剂与 SGLT-2 抑制剂在减重、减轻内脏脂肪、缓解 NAFLD 方面均有效,二者联合使用对 NAFLD 的缓解作用可能更迅速、更明显^[11]。Lajara 等^[12]倡导 SGLT-2

抑制剂和 GLP-1 受体激动剂联合使用,尤其对于具有高心脑血管并发症风险的患者,可对其高危因素进行强效控制。本研究也发现,恩格列净联合利拉鲁肽治疗合并 NAFLD 的 T2DM 患者在降糖、减重、抗炎、改善 NAFLD 及 NASH 方面具有显著效果,提示两种药物联合治疗对难治性高血糖、肥胖、NAFLD、NASH 或许能协同发挥独特的作用,为临床治疗提供更多的手段。

综上所述,SGLT-2 抑制剂与 GLP-1 受体激动剂联合使用治疗合并 NAFLD 的 T2DM 患者或许能发挥更好的抗炎、减重、减少内脏脂肪、改善 NAFLD、缓解 NASH 的作用,其疗效及作用机理值得进一步研究总结。

参 考 文 献

- [1] 叶启宝,马维青,陈丽. 2 型糖尿病患者血清尿酸水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2020,37(8):582-584.
- [2] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. Hepatology,2019,69(6):2672-2682.
- [3] Tacelli M, Celsa C, Magro B, et al. Antidiabetic Drugs in NAFLD: The Accomplishment of Two Goals at Once? [J] Pharmaceuticals,2018,11(4):121-140.
- [4] Tahara A, Toshiyuki T, Yokono M, et al. Characterization and comparison of SGLT2 inhibitors; Part 3. Effects on diabetic complications in type 2 diabetic mice[J]. Eur J Pharmacol,2017,809:163-171.
- [5] Aida Y, Abe H, Tomita Y, et al. Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Clin Exp Med 2014,7(11):4191-4198.
- [6] Monji A, Mitsui T, Bando YK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type2diabetics [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2013,305(3):H295-H304.
- [7] Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, et al. Pilot study of liraglutide effects in nonalcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients[J]. Hepatol Res,2015,45(3):269-278.
- [8] 杨丽娜,曹媛,炎症和自噬及其交互作用在胰岛素抵抗中作用机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版),2019,45(3):742-746.
- [9] Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus[J]. Diabetol Metabo Syndr,2015,7:104.
- [10] Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Diabetes Obes Metab,2019,21(2):285-292.
- [11] Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K et al. Combination of SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists; Potential Benefits in Surrogate and Hard Endpoints[J]. Curr Pharm Des,2018,24(17):1879-1886.
- [12] Lajara R. Combination therapy with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists as complementary agents that address multi-organ defects in type 2 diabetes[J]. Postgrad Med,2019,131(8):555-565.

(收稿日期:2020-09-06)

(本文编辑:张一冰)