

二甲双胍、阿卡波糖及西格列汀 治疗2型糖尿病合并非酒精性 脂肪性肝病的疗效

李帆¹, 李明² (1. 宝鸡市第二人民医院 内分泌科, 陕西 宝鸡 721000; 2. 西安市中心医院 内分泌科, 西安 710003)

摘要: **目的** 比较二甲双胍、阿卡波糖及西格列汀治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者的临床效果。 **方法** 选择2016年9月到2018年9月于宝鸡市第二人民医院就诊的2型糖尿病合并NAFLD患者240例, 采用随机数字表将其分为阿卡波糖组、西格列汀组及二甲双胍组, 每组80例。所有患者均给予饮食控制及运动指导, 二甲双胍组服用二甲双胍 0.5 g/次, 3次/d; 阿卡波糖组服用阿卡波糖 50 mg/次, 3次/d; 西格列汀组服用西格列汀 100 mg/次, 1次/d; 3组患者均治疗6个月。检测3组患者空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h 血糖 (2 h postprandial blood glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹胰岛素水平 (fasting insulin, FIns)、胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)、血清脂联素 (adiponectin, ADN)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、肝脂肪含量及受控衰减参数 (controlled attenuation parameters, CAP); 统计3组患者治疗期间不良反应 (包括头疼、腹泻、恶心及低血糖) 发生率。 **结果** 治疗前, 二甲双胍组、阿卡波糖组及西格列汀组患者的性别 [男性: 43 (53.75%) vs 41 (51.25%) vs 40 (50.00%)]、年龄 [(51.24 \pm 5.15) 岁 vs (51.13 \pm 5.11) 岁 vs (51.08 \pm 5.10) 岁]、糖尿病病程 [(4.37 \pm 0.43) 年 vs (4.26 \pm 0.43) 年 vs (4.42 \pm 0.44) 年]、轻度脂肪肝比例 [33 (41.25%) vs 31 (38.75%) vs 35 (43.75%)]、FPG [(7.43 \pm 0.74) mmol/L vs (7.59 \pm 0.76) mmol/L vs (7.52 \pm 0.75) mmol/L]、2hPG [(12.34 \pm 1.21) mmol/L vs (12.34 \pm 1.23) mmol/L vs (12.25 \pm 1.22) mmol/L]、HbA1c [0.0821 \pm 0.0082 vs 0.0843 \pm 0.0084 vs 0.0836 \pm 0.0083]、FIns [(10.55 \pm 1.06) mIU/L vs (10.39 \pm 1.04) mIU/L vs (10.46 \pm 1.05) mIU/L]、AST [(67.18 \pm 6.72) U/L vs (67.05 \pm 6.71) U/L vs (67.23 \pm 6.72) U/L]、ALT [(56.24 \pm 5.62) U/L vs (56.11 \pm 5.61) U/L vs (56.38 \pm 5.64) U/L]、 γ -GT [(62.18 \pm 6.21) U/L vs (61.89 \pm 6.19) U/L vs (62.05 \pm 6.20) U/L]、HOMA-IR [3.50 \pm 0.52 vs 3.51 \pm 0.53 vs 3.50 \pm 0.52]、ADN [(456.38 \pm 45.64) ng/ml vs (452.95 \pm 45.29) ng/ml vs (454.67 \pm 45.46) ng/ml]、肝脂肪含量 [(13.17 \pm 2.32) % vs (13.06 \pm 2.31) % vs (13.14 \pm 2.31) %] 及 CAP [(274.38 \pm 27.44) dB/m vs (275.16 \pm 27.52) dB/m vs (273.08 \pm 27.31) dB/m] 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 二甲双胍组、阿卡波糖组及西格列汀组患者 FPG [(6.42 \pm 0.64) mmol/L vs (6.11 \pm 0.61) mmol/L vs (5.66 \pm 0.56) mmol/L]、2hPG [(10.38 \pm 1.04) mmol/L vs (9.42 \pm 0.95) mmol/L vs (8.77 \pm 0.88) mmol/L]、HbA1c [0.0749 \pm 0.0074 vs 0.0679 \pm 0.0068 vs 0.0631 \pm 0.0063]、FIns [(9.43 \pm 0.94) mIU/L vs (9.11 \pm 0.91) mIU/L vs (8.52 \pm 0.85) mIU/L]、HOMA-IR [2.70 \pm 0.40 vs 2.47 \pm 0.35 vs 2.14 \pm 0.30]、ADN [(582.49 \pm 58.25) ng/ml vs (643.62 \pm 64.36) ng/ml vs (748.39 \pm 74.84) ng/ml]、AST [(44.59 \pm 4.46) U/L vs (40.36 \pm 4.04) U/L vs (36.14 \pm 3.61) U/L]、ALT [(42.58 \pm 4.26) U/L vs (40.33 \pm 4.03) U/L vs (38.79 \pm 3.88) U/L]、 γ -GT [(45.38 \pm 4.54) U/L vs (40.83 \pm 4.08) U/L vs (35.46 \pm 3.55) U/L]、肝脂肪含量 [(10.26 \pm 1.03) % vs (8.77 \pm 0.88) % vs (7.15 \pm 0.72) %] 及 CAP [(250.23 \pm 25.02) dB/m vs (241.63 \pm 24.16) dB/m vs (233.09 \pm 23.31) dB/m], 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。西格列汀组 FPG、2hPG、

HbA1c、FIns、HOMA-IR、AST、ALT、 γ -GT、肝脂肪含量及CAP值水平均显著低于其他2组,ADN水平高于其他2组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。二甲双胍组、阿卡波糖组和西格列汀组患者不良反应发生率分别为17.50% (14/80)、13.75% (11/80)、11.25% (9/80),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.300, P = 0.522$)。西格列汀组患者治疗后FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、ADN、AST、ALT、 γ -GT、肝脂肪含量和CAP均显著低于治疗前(P 均 < 0.001)。结论 西格列汀治疗2型糖尿病合并NAFLD疗效较好且可有效改善肝功能。

关键词: 2型糖尿病; 脂肪性肝病, 非酒精性; 二甲双胍; 阿卡波糖; 西格列汀

Effects of metformin, acarbose and sitagliptin on type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease

Li Fan¹, Li Ming² (1.Department of Endocrinology, Baoji No.2 People's Hospital, Baoji 721000, Shaanxi Province, China; 2.Department of Endocrinology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical curative effects of metformin, acarbose and sitagliptin on type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 240 type 2 diabetes mellitus patients combined with NAFLD in Baoji No.2 People's Hospital from September 2016 to September 2018 were enrolled. The patients were divided into metformin group, acarbose group and sitagliptin group according to random number method, 80 cases in each group. Dietary control and exercise guidance were given to all patients. Patients in metformin group were given metformin 0.5 g/time, 3 times/d, patients in acarbose group were given acarbose 50 mg/time, 3 times/d and patients in sitagliptin group were given sitagliptin 100 mg/time, 3 times/d. All patients were treated for 6 months. Fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FIns), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), adiponectin (ADN), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), content of liver fat and controlled attenuation parameters (CAP) of patients in three groups were detected. The incidence of adverse reactions (including headache, diarrhea, nausea and hypoglycemia) during treatment of patients in 3 groups were recorded. **Results** Before treatment, gender [male: 43 (53.75%) vs 41 (51.25%) vs 40 (50.00%)], age [(51.24 \pm 5.15) years vs (51.13 \pm 5.11) years vs (51.08 \pm 5.10) years], course of diabetes mellitus [(4.37 \pm 0.43) years vs (4.26 \pm 0.43) years vs (4.42 \pm 0.44) years], ratio of mild fatty liver [33 (41.25%) vs 31 (38.75%) vs 35 (43.75%)], FPG [(7.43 \pm 0.74) mmol/L vs (7.59 \pm 0.76) mmol/L vs (7.52 \pm 0.75) mmol/L], 2hPG [(12.34 \pm 1.21) mmol/L vs (12.34 \pm 1.23) mmol/L vs (12.25 \pm 1.22) mmol/L], HbA1c [0.0821 \pm 0.0082 vs 0.0843 \pm 0.0084 vs 0.0836 \pm 0.0083], FIns [(10.55 \pm 1.06) mIU/L vs (10.39 \pm 1.04) mIU/L vs (10.46 \pm 1.05) mIU/L], AST [(67.18 \pm 6.72) U/L vs (67.05 \pm 6.71) U/L vs (67.23 \pm 6.72) U/L], ALT [(56.24 \pm 5.62) U/L vs (56.11 \pm 5.61) U/L vs (56.38 \pm 5.64) U/L], γ -GT [(62.18 \pm 6.21) U/L vs (61.89 \pm 6.19) U/L vs (62.05 \pm 6.20) U/L], HOMA-IR [3.50 \pm 0.52 vs 3.51 \pm 0.53 vs 3.50 \pm 0.52], ADN [(456.38 \pm 45.64) ng/ml vs (452.95 \pm 45.29) ng/ml vs (454.67 \pm 45.46) ng/ml], liver fat content [(13.17 \pm 2.32)% vs (13.06 \pm 2.31) % vs (13.14 \pm 2.31)%] and CAP [(274.38 \pm 27.44) dB/m vs (275.16 \pm 27.52) dB/m vs (273.08 \pm 27.31) dB/m] of patients in metformin group, acarbose group and sitagliptin group had no statistically significant difference (all $P < 0.05$). After treatment, FPG [(6.42 \pm 0.64) mmol/L vs (6.11 \pm 0.61) mmol/L vs (5.66 \pm 0.56) mmol/L], 2hPG [(10.38 \pm 1.04) mmol/L vs (9.42 \pm 0.95) mmol/L vs (8.77 \pm 0.88) mmol/L], HbA1c [0.0749 \pm 0.0074 vs 0.0679 \pm 0.0068 vs 0.0631 \pm 0.0063], FIns [(9.43 \pm 0.94) mIU/L vs (9.11 \pm 0.91) mIU/L vs (8.52 \pm 0.85) mIU/L], HOMA-IR [2.70 \pm 0.40 vs 2.47 \pm 0.35 vs 2.14 \pm 0.30], ADN [(582.49 \pm 58.25) ng/ml vs (643.62 \pm 64.36) ng/ml vs (748.39 \pm 74.84) ng/ml], AST [(44.59 \pm 4.46) U/L vs (40.36 \pm 4.04) U/L vs (36.14 \pm 3.61) U/L], ALT [(42.58 \pm 4.26) U/L vs (40.33 \pm 4.03) U/L vs (38.79 \pm 3.88) U/L], γ -GT [(45.38 \pm 4.54) U/L vs (40.83 \pm 4.08) U/L vs (35.46 \pm 3.55) U/L], liver fat content [(10.26 \pm 1.03)% vs (8.77 \pm 0.88)% vs (7.15 \pm 0.72)%] and CAP [(250.23 \pm 25.02) dB/m vs (241.63 \pm 24.16) dB/m vs (233.09 \pm 23.31) dB/m] of patients in metformin group, acarbose group and sitagliptin group were statistically different (all $P < 0.05$). The levels of FPG, 2hPG, HbA1c, FIns, HOMA-IR, AST, ALT, γ -GT, liver fat content and CAP of patients in sitagliptin group were lower than those in metformin group and acarbose group, the level of AND was higher than those in the other two groups, the differences were statistically significant (all $P <$

0.05)。The incidence of adverse reactions of patients in metformin group, acarbose group and sitagliptin group were 17.50% (14/80), 13.75% (11/80) and 11.25%(9/80), respectively, the differences were not statistically significant ($\chi^2 = 1.300, P = 0.522$). After treatment, FPG, 2hPG, HbA1c, FIns, HOMA-IR, ADN, AST, ALT, γ -GT, liver fat content and CAP of patients in sitagliptin group were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.001$). **Conclusions** The curative effect of sitagliptin on type 2 diabetes mellitus combined with NAFLD is relatively better and can effectively improve liver function of the patients.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Fatty liver disease, non-alcoholic; Metformin; Acarbose; Sitagliptin

国际糖尿病联盟预测到2035年全球将有超过4.5亿糖尿病患者,而糖尿病患者合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的概率为20%~80%,远高于健康人群^[1,2]。NAFLD是一种获得性代谢应激肝损伤,是脂肪在肝细胞中过度堆积导致的综合征,除了酒精及其他损伤肝脏的因素外,还与胰岛素抵抗有关^[3-5]。糖尿病患者合并NAFLD将增加动脉粥样硬化的发生风险,并加重胰岛素抵抗程度^[6,7]。阿卡波糖是 α -葡萄糖糖苷酶抑制剂,可通过减少葡萄糖吸收发挥降糖效果^[8,9];西格列汀是二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DDP4)抑制剂,通过抑制胰高血糖素样肽降解发挥降糖作用^[10,11];二甲双胍是常用的降血糖药物,通过加强胰岛素介导的葡萄糖利用过程达到降糖目的。临床关于上述3种药物治疗2型糖尿病合并NAFLD的报道较少,本研究旨在比较3种降糖药物对2型糖尿病合并NAFLD患者的临床效果。

1. 资料与方法

1.1 研究对象 选择2016年9月至2018年9月于宝鸡市第二人民医院就诊的240例2型糖尿病合并NAFLD患者为研究对象,采用随机数法将患者分为阿卡波糖组、西格列汀组及二甲双胍组,每组80例。本研究均获得患者及家属知情同意,经医院伦理委员会批准(BJ2016030482)。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》^[12]及《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[13]中诊断标准者;②符合以下肝脏超声检测结果:a.超声显示肝区近场回声弥漫性增强而远场回声逐渐衰减;b.肝内管道结构模糊;c.肝脏轻度以上肿大且边缘角圆钝;d.彩色多普勒血流显像可见肝内血流信号减少但血管走向正常;e.肝右叶包膜及横膈回声不清晰或不完整;满足a或b~d中1项为轻度脂肪肝,满足a或b~d中2项为中度脂肪肝,满足a、e或b~d中2项为重度脂肪肝;③所有患者均为初治且脂肪肝分级为轻度或中度。

排除标准:妊娠期、哺乳期女性患者;对所用药物过敏者;恶性肿瘤患者;胰腺炎或严重胃肠道

疾病者;代谢性肝脏疾病、病毒性肝炎或自身免疫性肝病患者;每周摄入乙醇量超过40 g的患者;严重心、脑、肾、内分泌系统疾病患者;其他类型糖尿病患者;不稳定心绞痛或心功能不全者;合并酮症需胰岛素治疗患者;使用影响糖代谢药物患者;精神疾病患者;药物成瘾或吸毒患者;感染性疾病、甲状腺功能异常或贫血患者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者均给予饮食控制及运动指导,阿卡波糖组服用阿卡波糖(国药准字H19990205,拜耳医药保健有限公司,50 mg),50 mg/次,3次/d;西格列汀组服用西格列汀(国药准字J20140095,意大利默沙东有限公司,100 mg),100 mg/次,1次/d;二甲双胍组服用二甲双胍(国药准字:H20023370,中美上海施贵宝制药有限公司,0.5 g),0.5 g/次,3次/d;3组患者均治疗6个月,在服药期间定时复查肝功能,一旦出现肝功能指标异常需调整剂量或停药。

1.3.2 肝脂肪含量检测 采用计算机断层摄影(computer tomography, CT)检测肝脏脂肪含量^[14],将Terbutyl乙醇(与脂肪组织密度相近)加入18.5%葡萄糖(与正常肝脏组织密度相近)分别配置成体积比为10%、20%、30%及40%的溶液,即为肝脏中不同脂肪含量的校正CT测试管;对所有患者进行CT检测,将校正CT测试管放置在患者右上腹,在肝顶、肝门头侧、肝门尾侧及肝右叶下缘分别测定CT值,每个部位测量4次取平均值,校正CT管测量2次取平均值,根据校正CT管得出回归方程,按照肝脏CT值计算肝脂肪含量。

1.4 观察指标 ①检测3组患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c);②检测3组患者空腹胰岛素水平(fasting insulin, FIns)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)及血清脂联素(adiponectin, ADN)水平;③检测3组患者肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT); ④统计3组患者肝脂肪含量、受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP); ⑤统计3组患者治疗期间不良反应(包括头疼、腹泻、恶心及低血糖)发生率。

1.5 统计学处理 数据采用SPSS 17.0统计学软件进行处理,符合正态分布的计量资料(年龄、病程、FPG、2hPG、HbA1c、FIns、AST、ALT及 γ -GT等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验(使用SigmaStat软件),同组间治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料(性别、轻度脂肪肝比例及并发症)以例数或百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 治疗前,3组患者的性别、年龄、糖尿病病程、轻度脂肪肝比例、FPG、2hPG、HbA1c、FIns、AST、ALT、 γ -GT、HOMA-IR、ADN、肝脂肪含量及CAP值差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 治疗后相关指标的比较 治疗后,3组患者FPG、

2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、ADN、AST、ALT、 γ -GT、肝脂肪含量及CAP差异有统计学意义(P 均 < 0.05),其中西格列汀组FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、AST、ALT、 γ -GT、肝脂肪含量、CAP值水平均低于二甲双胍组和阿卡波糖组(P 均 < 0.05),ADN水平高于二甲双胍组和阿卡波糖组(P 均 < 0.05),二甲双胍组FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、AST、ALT、 γ -GT、肝脂肪含量、CAP值水平均显著高于阿卡波糖组(P 均 < 0.05),ADN水平显著低于阿卡波糖组($q = 8.263, P < 0.001$),见表2。西格列汀组患者治疗后FPG、2hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、ADN、AST、ALT、 γ -GT、肝脂肪含量和CAP均显著低于治疗前(t 值分别为25.399、29.786、26.194、17.352、31.642、38.715、28.961、27.954、32.774、40.024、14.137, P 均 < 0.001)。

2.3 不良反应发生率 各组患者出现的不良反应包括头痛、腹泻、恶心及低血糖,二甲双胍组、阿卡波糖组和西格列汀组患者不良反应发生率分别为17.50%(14/80)、13.75%(11/80)、11.25%(9/80),差异无统计学意义($\chi^2 = 1.300, P = 0.522$),见表3。

表1 二甲双胍组、阿卡波糖组和西格列汀组2型糖尿病合并NAFLD患者基线资料

组别	男性 [例(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	轻度脂肪肝 [例(%)]	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
二甲双胍组($n = 80$)	43 (53.75)	51.24 \pm 5.15	4.37 \pm 0.43	33 (41.25)	7.43 \pm 0.74
阿卡波糖组($n = 80$)	41 (51.25)	51.13 \pm 5.11	4.26 \pm 0.43	31 (38.75)	7.59 \pm 0.76
西格列汀组($n = 80$)	40 (50.00)	51.08 \pm 5.10	4.42 \pm 0.44	35 (43.75)	7.52 \pm 0.75
统计量值	$\chi^2 = 0.230$	$F = 0.020$	$F = 2.854$	$\chi^2 = 0.410$	$F = 0.915$
P值	0.890	0.980	0.060	0.814	0.402

组别	2hPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$)	FIns ($\bar{x} \pm s$, mIU/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)
二甲双胍组($n = 80$)	12.34 \pm 1.21	0.0821 \pm 0.0082	10.55 \pm 1.06	67.18 \pm 6.72	56.24 \pm 5.62
阿卡波糖组($n = 80$)	12.34 \pm 1.23	0.0843 \pm 0.0084	10.39 \pm 1.04	67.05 \pm 6.71	56.11 \pm 5.61
西格列汀组($n = 80$)	12.25 \pm 1.22	0.0836 \pm 0.0083	10.46 \pm 1.05	67.23 \pm 6.72	56.38 \pm 5.64
统计量值	$F = 0.346$	$F = 1.467$	$F = 0.467$	$F = 0.014$	$F = 0.046$
P值	0.708	0.233	0.628	0.986	0.955

组别	γ -GT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	ADN ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	肝脂肪含量 ($\bar{x} \pm s$, %)	CAP ($\bar{x} \pm s$, dB/m)
二甲双胍组($n = 80$)	62.18 \pm 6.21	3.50 \pm 0.52	456.38 \pm 45.64	13.17 \pm 2.32	274.38 \pm 27.44
阿卡波糖组($n = 80$)	61.89 \pm 6.19	3.51 \pm 0.53	452.95 \pm 45.29	13.06 \pm 2.31	275.16 \pm 27.52
西格列汀组($n = 80$)	62.05 \pm 6.20	3.50 \pm 0.52	454.67 \pm 45.46	13.14 \pm 2.31	273.08 \pm 27.31
统计量值	$F = 0.044$	$F = 0.189$	$F = 0.114$	$F = 0.048$	$F = 0.117$
P值	0.957	0.806	0.892	0.953	0.889

表2 二甲双胍组、阿卡波糖组和西格列汀组2型糖尿病合并NAFLD患者治疗后指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c	FIns (mIU/L)
二甲双胍组 ($n=80$)	6.42 ± 0.64	10.38 ± 1.04	0.0749 ± 0.0074	9.43 ± 0.94
阿卡波糖组 ($n=80$)	6.11 ± 0.61	9.42 ± 0.95	0.0679 ± 0.0068	9.11 ± 0.91
西格列汀组 ($n=80$)	5.66 ± 0.56	8.77 ± 0.88	0.0631 ± 0.0063	8.52 ± 0.85
F 值	31.999	57.077	60.070	21.011
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_1 值	4.589	8.954	9.143	3.177
P_1 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004
q_2 值	11.250	15.017	15.412	9.036
P_2 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_3 值	6.661	6.063	6.269	5.858
P_3 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
组别	HOMA-IR	ADN (ng/ml)	AST (U/L)	ALT (U/L)
二甲双胍组 ($n=80$)	2.70 ± 0.40	582.49 ± 58.25	44.59 ± 4.46	42.58 ± 4.26
阿卡波糖组 ($n=80$)	2.47 ± 0.35	643.62 ± 64.36	40.36 ± 4.04	40.33 ± 4.03
西格列汀组 ($n=80$)	2.14 ± 0.30	748.39 ± 74.84	36.14 ± 3.61	38.79 ± 3.88
F 值	51.050	128.610	86.996	17.635
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_1 值	5.838	8.263	9.316	4.957
P_1 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_2 值	14.214	22.424	18.654	8.350
P_2 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
q_3 值	8.376	14.161	9.338	3.393
P_3 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002
组别	γ -GT (U/L)	肝脂肪含量 (%)	CAP (dB/m)	
二甲双胍组 ($n=80$)	45.38 ± 4.54	10.26 ± 1.03	250.23 ± 25.02	
阿卡波糖组 ($n=80$)	40.83 ± 4.08	8.77 ± 0.88	241.63 ± 24.16	
西格列汀组 ($n=80$)	35.46 ± 3.55	7.15 ± 0.72	233.09 ± 23.31	
F 值	118.688	246.703	10.055	
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
q_1 值	9.982	15.046	3.182	
P_1 值	< 0.001	< 0.001	0.004	
q_2 值	21.764	31.404	6.342	
P_2 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
q_3 值	11.782	16.359	3.182	
P_3 值	< 0.001	< 0.001	0.004	

注: q_1 、 P_1 为二甲双胍组和阿卡波糖组相比, q_2 、 P_2 为二甲双胍组和西格列汀组相比, q_3 、 P_3 为阿卡波糖组和西格列汀组相比

表3 二甲双胍组、阿卡波糖组和西格列汀组2型糖尿病合并NAFLD患者不良反应发生率

组别	头痛	腹泻	恶心	低血糖	发生率
二甲双胍组 ($n=80$)	4 (5.00)	3 (3.75)	3 (3.75)	4 (5.00)	14 (17.50)
阿卡波糖组 ($n=80$)	3 (3.75)	3 (3.75)	3 (3.75)	2 (2.50)	11 (13.75)
西格列汀组 ($n=80$)	2 (2.50)	3 (3.75)	3 (3.75)	1 (1.25)	9 (11.25)
χ^2 值	0.692	0.000	0.000	2.063	1.300
P 值	0.707	1.000	1.000	0.357	0.522

3 讨论

NAFLD是我国常见的慢性肝病,与遗传和环境因素有关,疾病谱包括脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化^[15]。NAFLD的发病机制尚存争议,其中二次打击

学说认为2型糖尿病、肥胖及高脂血症等引起的胰岛素抵抗会造成肝内脂肪堆积,为初次打击;脂肪堆积导致肝内氧化应激,脂质过氧化后抑制细胞酶活性及线粒体功能,从而引发肝脏炎症及纤维化,称为

二次打击^[16,17]。临床证实胰岛素抵抗及糖尿病代谢紊乱均可促进NAFLD发生,而NAFLD又进一步促进胰岛素分泌,加重胰岛素抵抗程度,故胰岛素抵抗是造成糖尿病及NAFLD发病的共同基础^[18,19]。2型糖尿病合并NAFLD患者常采用二甲双胍(胰岛素增敏剂)^[20]、阿卡波糖(葡萄糖苷酶抑制剂)^[21,22]及西格列汀(DPP4抑制剂)^[23]等药物治疗,均可降低血糖水平,具有一定的临床疗效。但目前,2型糖尿病合并NAFLD患者的临床治疗尚无统一标准。因此本研究对比分析了儿种常用药物治疗2型糖尿病合并NAFLD患者的临床疗效和安全性。

本研究中,二甲双胍、阿卡波糖和西格列汀治疗2型糖尿病合并NAFLD患者的不良反应较少,且无显著差异,提示3种药物治疗的安全性均较好,可用于临床。相较于二甲双胍组和阿卡波糖组患者,接受西格列汀治疗的2型糖尿病合并NAFLD患者血糖降低更显著,可能因为西格列汀能够增加患者体内的肠促胰岛素水平,促进胰岛素的合成及分泌,降低血糖。李春荣等^[24]研究发现西格列汀可显著降低2型糖尿病合并NAFLD患者的血糖水平,改善肝功能,本研究结果与其基本一致,提示临床可优先选择西格列汀治疗,控制患者血糖。本研究中,相较于二甲双胍组和阿卡波糖组患者,接受西格列汀治疗的2型糖尿病合并NAFLD患者的肝功能、肝脂肪含量及CAP值改善更显著,可能是由于西格列汀能够改善患者的胰岛素抵抗,减少肝脏中甘油三脂的沉积,从而减轻肝脏的脂肪变性;同时其还可直接作用于肝细胞以减少棕榈酸诱导形成脂质在肝细胞中的沉积。张叶丽等^[25]研究表明,西格列汀可显著改善2型糖尿病合并NAFLD患者的肝功能,本研究结果与其基本一致,提示临床可优先选择西格列汀治疗,改善患者的肝功能。本研究中,相较于二甲双胍组和阿卡波糖组患者,接受西格列汀治疗的2型糖尿病合并NAFLD患者的胰岛素抵抗改善更明显,可能是由于西格列汀通过刺激胰岛β细胞生成并抑制其凋亡,改善胰岛素抵抗。

综上,本研究采用不同降糖药物治疗2型糖尿病合并NAFLD患者,其中西格列汀可有效降低血糖,改善肝功能及胰岛素抵抗。本研究不足之处在于所选病例数较少,后续将扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] Lazo M, Bilal U, Perez-Escamilla R. Epidemiology of NAFLD and

- Type 2 Diabetes: Health Disparities Among Persons of Hispanic Origin[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(12):116.
- [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] 舒筠然, 李俊琪, 刘琼. 非酒精性脂肪性肝病的流行病学和危险因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(9):2085-2090.
- [4] 张丽, 罗荔, 陆春晖, 等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清SFPR5水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(4):360-363.
- [5] 刘娜, 杜爱书, 贾静, 等. 血清鸢尾素水平与2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的相关性研究[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(9):41-44.
- [6] Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(1):32-42.
- [7] 马晓英, 陈玲. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者胰岛功能异常与空腹血糖的关系[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(5):343-344.
- [8] 柴丽青, 阎爱荣. 阿卡波糖治疗2型糖尿病有效性与安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2015, 26(6):772-776.
- [9] 陆菊明. 阿卡波糖联合其他降糖药物治疗的临床疗效进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(2):189-191.
- [10] 姚璐, 武云涛, 张薇, 等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床疗效[J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(4):352-354.
- [11] 冯诗婷, 吴月平, 任少琳. 艾塞那肽与西格列汀治疗2型糖尿病疗效比较[J]. *海南医学*, 2017, 28(18):116-118.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1):54-109.
- [13] 中华医学会肝病学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]. *中华内科杂志*, 2010, 19(3):1-3.
- [14] 倪燕君, 刘厚钰, 唐红敏, 等. 计算机断层摄影对肝脏脂肪的定量检测[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(10):603-606.
- [15] 王全楚, 步子恒. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(10):1091-1093.
- [16] 李丹, 李异玲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制及治疗进展[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(11):1340-1343.
- [17] 李春苗, 罗雁, 张砚, 等. 非酒精性脂肪性肝病发生和进展的综合影响因素[J]. *医学综述*, 2017, 23(17):3401-3405.
- [18] 王锦俊, 王芹芹, 刘欣艳, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清preptin水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(9):1774-1777.
- [19] 丁智勇, 卜乐, 鲁鸿燕, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清维生素A水平、肝脏脂肪含量与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12):2361-2365.
- [20] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10):871-884.
- [21] 杨璐, 孙路路, 王淑梅. 阿卡波糖对比二甲双胍治疗2型糖尿病疗效与安全性的系统评价及药物经济学分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(24):3371-3374.
- [22] 张丽菊, 李为民. 阿卡波糖联合二甲双胍治疗2型糖尿病伴高血脂症疗效的回顾性研究[J]. *中国药师*, 2017, 20(2):284-286.
- [23] 周宗爱, 陈年由, 汤智越, 等. 西格列汀治疗2型糖尿病的临床疗效及其对血清葡萄糖转运蛋白4的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(7):491-494.
- [24] 李春荣, 唐芙蓉, 罗鹏. 磷酸西格列汀和格列美脲片治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的效果比较[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(9):1229-1232.
- [25] 张叶丽, 陆雷群, 马晓英, 等. 二肽基肽酶IV抑制剂对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的治疗作用[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(13):96-100.

收稿日期: 2019-04-15

李帆, 李明. 二甲双胍、阿卡波糖及西格列汀治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020, 12(1):50-55.