

利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响

谢晶¹, 杨森¹, 邢英² (1.新疆医科大学第七附属医院 药学部, 乌鲁木齐 830000; 2.新疆医科大学第一附属医院 综合内四科, 乌鲁木齐 830000)

摘要: **目的** 探讨利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响。**方法** 回顾性分析2018年1月至2020年1月于新疆医科大学第七附属医院就诊的84例2型糖尿病合并NAFLD患者的临床资料, 根据用药不同分为观察组(43例)和对照组(41例), 对照组患者采用二甲双胍治疗, 观察组患者采用二甲双胍联合利拉鲁肽治疗, 疗程3个月。检测两组患者治疗前后血糖(空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白)、血脂(甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)、胰岛素抵抗指数、胰岛 β -细胞功能指数、脂肪肝严重程度、体重指数(body mass index, BMI)、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)], 记录患者不良反应。**结果** ①治疗后, 两组患者空腹血糖[观察组: (5.42 ± 0.63) mmol/L vs (8.87 ± 0.65) mmol/L; 对照组: (6.49 ± 0.55) mmol/L vs (8.92 ± 0.71) mmol/L]、餐后2 h血糖[观察组: (8.27 ± 0.95) mmol/L vs (13.84 ± 1.25) mmol/L; 对照组: (11.19 ± 1.04) mmol/L vs (13.69 ± 1.18) mmol/L]和糖化血红蛋白[观察组: (5.62 ± 0.64) % vs (7.37 ± 0.87) %; 对照组: (6.34 ± 0.71) % vs (7.44 ± 0.75) %]水平均较治疗前显著降低, 且观察组显著低于对照组(P 均 < 0.05)。②治疗后, 两组患者甘油三酯[观察组: (1.80 ± 0.27) mmol/L vs (3.12 ± 0.37) mmol/L; 对照组: (2.51 ± 0.32) mmol/L vs (3.05 ± 0.41) mmol/L]、总胆固醇[观察组: (5.31 ± 0.59) mmol/L vs (6.70 ± 0.67) mmol/L; 对照组: (5.94 ± 0.65) mmol/L vs (6.64 ± 0.73) mmol/L]和低密度脂蛋白[观察组: (2.42 ± 0.27) mmol/L vs (3.59 ± 0.39) mmol/L; 对照组: (2.93 ± 0.31) mmol/L vs (3.65 ± 0.34) mmol/L]水平均显著低于治疗前, 高密度脂蛋白水平显著高于治疗前[观察组: (1.63 ± 0.53) mmol/L vs (1.21 ± 0.40) mmol/L; 对照组: (1.33 ± 0.41) mmol/L vs (1.16 ± 0.37) mmol/L], 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗后, 观察组甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白水平均显著低于对照组, 高密度脂蛋白水平高于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。③治疗后, 两组患者胰岛素抵抗指数(观察组: 2.59 ± 0.43 vs 5.71 ± 0.59 ; 对照组: 3.46 ± 0.51 vs 5.58 ± 0.67)和胰岛 β -细胞功能指数(152.71 ± 8.84 vs 105.42 ± 8.34 ; 对照组: 126.45 ± 9.35 vs 105.05 ± 8.02)均较治疗前显著改善, 与对照组相比, 观察组治疗后胰岛素抵抗指数显著降低, 胰岛 β -细胞功能指数显著升高(P 均 < 0.05)。④治疗后, 观察组(正常/轻度/中度/重度: 12例/19例/9例/1例 vs 0例/16例/17例/8例)和对照组(正常/轻度/中度/重度: 8例/15例/17例/3例 vs 0例/14例/18例/11例)患者脂肪肝严重程度均较治疗前显著改善, 且观察组脂肪肝严重程度较对照组轻($z = 2.029$, $P = 0.042$)。⑤治疗

后, 两组患者BMI [观察组: (19.97 ± 2.66) kg/m² vs (24.88 ± 3.28) kg/m²; 对照组: (22.11 ± 3.08) kg/m² vs (24.94 ± 3.30) kg/m²], ALT [观察组: (21.27 ± 5.26) U/L vs (41.02 ± 9.83) U/L; 对照组: (33.41 ± 5.02) U/L vs (40.94 ± 9.80) U/L] 及AST [观察组: (24.23 ± 3.69) U/L vs (36.33 ± 6.70) U/L; 对照组: (30.50 ± 5.04) U/L vs (36.18 ± 6.63) U/L] 均显著低于治疗前, 且观察组显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。⑥观察组和对对照组不良反应发生率分别为14.63% (6/41)、9.30% (4/43), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.174$, $P = 0.676$)。结论 利拉鲁肽可改善2型糖尿病合并NAFLD患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗, 减轻脂肪肝严重程度, 且安全性较好。

关键词: 利拉鲁肽; 2型糖尿病; 脂肪性肝病, 非酒精性; 血糖; 血脂; 胰岛素抵抗

Effects of liraglutide on glucose and lipid metabolism and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease

Xie Jing¹, Yang Miao¹, Xing Ying² (1.Department of Pharmacy, the Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2.Department of Comprehensive Internal Four, Xinjiang Medical University First Affiliated Hospital, Urumqi 830000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of liraglutide on glucose and lipid metabolism and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** The clinical data of 84 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with NAFLD in the Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into observation group (43 cases) and control group (41 cases) according to the different treatment. Patients in control group were treated with metformin and patients in observation group were treated with metformin combined with liraglutide for 3 months. Glucose indexes (fasting plasma glucose, 2 h postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin), lipid metabolism indexes (triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein), insulin resistance index, islet β cell function index, severity of fatty liver, body mass index (BMI), liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] and adverse reactions were observed before and after treatment. **Results** ①After treatment, the fasting blood glucose [observation group: (5.42 ± 0.63) mmol/L vs (8.87 ± 0.65) mmol/L; control group: (6.49 ± 0.55) mmol/L vs (8.92 ± 0.71) mmol/L], 2 h postprandial blood glucose [observation group: (8.27 ± 0.95) mmol/L vs (13.84 ± 1.25) mmol/L; control group: (11.19 ± 1.04) mmol/L vs (13.69 ± 1.18) mmol/L] and glycosylated hemoglobin [observation group: $(5.62 \pm 0.64)\%$ vs $(7.37 \pm 0.87)\%$; control group: $(6.34 \pm 0.71)\%$ vs $(7.44 \pm 0.75)\%$] levels of patients in two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indexes of patients in observation group were significantly lower than those of control group (all $P < 0.05$). ②After treatment, the triglyceride [observation group: (1.80 ± 0.27) mmol/L vs (3.12 ± 0.37) mmol/L; control group: (2.51 ± 0.32) mmol/L vs (3.05 ± 0.41) mmol/L], total cholesterol [observation group: (5.31 ± 0.59) mmol/L vs (6.70 ± 0.67) mmol/L; control group: (5.94 ± 0.65) mmol/L vs (6.64 ± 0.73) mmol/L] and low density lipoprotein [observation group: (2.42 ± 0.27) mmol/L vs (3.59 ± 0.39) mmol/L; control group: (2.93 ± 0.31) mmol/L vs (3.65 ± 0.34) mmol/L] levels of patients in two groups were significantly lower than those before treatment, the high density lipoprotein level was significantly higher than that before treatment [observation group: (1.63 ± 0.53) mmol/L vs (1.21 ± 0.40) mmol/L; control group: (1.33 ± 0.41) mmol/L vs (1.16 ± 0.37) mmol/L], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). After treatment, the levels of triglyceride, total cholesterol and low-density lipoprotein

of patients in observation group were significantly lower than those of control group, and the level of high-density lipoprotein was higher than that of control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ③Compared with those before treatment, insulin resistance index (observation group: 2.59 ± 0.43 vs 5.71 ± 0.59 ; control group: 3.46 ± 0.51 vs 5.58 ± 0.67) and islet β cell function index (observation group: 152.71 ± 8.84 vs 105.42 ± 8.34 ; control group: 126.45 ± 9.35 vs 105.05 ± 8.02) of patients in two groups improved significantly after treatment (all $P < 0.05$). Compared with those in control group, the insulin resistance index of patients in observation group decreased significantly and islet β cell function index increased significantly after treatment (all $P < 0.05$). ④After treatment, the fatty liver severity of patients in observation group (normal/mild/moderate/severe: 12 cases/19 cases/9 cases/1 case vs 0 case/16 cases/17 cases/8 cases) and control group (normal/mild/moderate/severe: 8 cases/15 cases/17 cases/3 cases vs 0 case/14 cases/18 cases/11 cases) improved significantly, which was lighter in observation group than that in control group ($z = 2.029$, $P = 0.042$). ⑤After treatment, BMI [observation group: (19.97 ± 2.66) kg/m² vs (24.88 ± 3.28) kg/m²; control group: (22.11 ± 3.08) kg/m² vs (24.94 ± 3.30) kg/m²], ALT [observation group: (21.27 ± 5.26) U/L vs (41.02 ± 9.83) U/L; control group: (33.41 ± 5.02) U/L vs (40.94 ± 9.80) U/L] and AST [observation group: (24.23 ± 3.69) U/L vs (36.33 ± 6.70) U/L; control group: (30.50 ± 5.04) U/L vs (36.18 ± 6.63) U/L] levels of patients in two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indexes of patients in observation group were significantly lower than those of control group (all $P < 0.05$). ⑥The incidence of adverse reactions of patients in observation group and control group were 14.63% (6/41) and 9.30% (4/43), respectively, the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.174$, $P = 0.676$). **Conclusions** Liraglutide can improve glucose and lipid metabolism, insulin resistance and the severity of fatty liver disease of type 2 diabetes mellitus patients with NAFLD, with good safety.

Key words: Liraglutide; Type 2 diabetes mellitus; Fatty liver disease, non-alcoholic; Blood glucose; Blood lipids; Insulin resistance

多项研究证实, 2型糖尿病患者存在一定程度的胰岛素抵抗, 而非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 与胰岛素抵抗有关, 2型糖尿病患者发生NAFLD风险较大^[1,2], 若未及时控制易损伤肝功能和心脑血管, 影响患者生存质量^[3]。及时有效控制血脂血糖、改善胰岛素抵抗对2型糖尿病合并NAFLD患者的后续治疗具有重要意义。二甲双胍可在一定程度上降低血糖及胰岛素抵抗, 但存在个体差异, 无法满足少数患者治疗需求。利拉鲁肽是高血糖素样肽1类似物, 可减少高脂饮食引发的肝脂肪变风险, 达到治疗NAFLD的目的, 同时利拉鲁肽还能促进胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素从而达到降糖作用^[4]。目前利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并NAFLD尚缺乏大量循证医学依据。因此本研究重点探讨利拉鲁肽对2型糖尿病合并NAFLD患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月至2020年1月新疆医科

大学第七附属医院2型糖尿病合并NAFLD患者84例为研究对象进行回顾性分析。纳入标准: ①符合中华医学会糖尿病学分会、中国医师协会脂肪性肝病专业委员会提出关于2型糖尿病合NAFLD标准^[5,6]者: 体重指数 (body mass index, BMI) > 25 kg/m², 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 低于正常值上限2倍; ②年龄55~75岁; ③意识清楚, 无沟通障碍者; ④患者及家属签署知情同意书。排除标准: ①病毒性肝炎、肝豆状核变性或自身免疫性肝病者; ②近3个月内有心脑血管疾病史者; ③有心、肺、肾等无严重疾病; ④对二甲双胍或利拉鲁肽过敏者。

1.2 方法 根据用药不同将患者分为观察组 (41例) 和对照组 (43例), 所有患者均接受保肝、规范饮食等治疗。对照组给予盐酸二甲双胍片 (广东华南药业集团, 0.25 g * 24 s, 国药准字H44020775), 0.5 g, 每日2次, 治疗3个月, 观察组在对照组基础上给予利拉鲁肽注射液 [丹麦诺和诺德公司, 3 ml : 18 mg (预

填充注射笔)1瓶,国药准字J20110026],在晚上通过皮下注射给药,每日1次,起始剂量为0.6 mg,14 d后增加至1.2 mg,继续治疗14 d后增加剂量至1.8 mg,治疗3个月。

1.3 观察指标 治疗前后采集患者空腹静脉血3 ml及餐后2 h静脉血3 ml,离心,分层。①血糖指标检测:采用南京普朗生物PUZS-300全自动生化分析仪检测空腹血糖、餐后2 h血糖水平,采用北京中西华大科技ADKM11-AC6600糖化血红蛋白仪检测糖化血红蛋白水平。②血脂水平检测:采用南京普朗生物PUZS-300全自动生化分析仪检测甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白水平。③胰岛素抵抗评估:采用北京中西远大科技CN202M中西 γ 放射免疫计数器(CN202M)检测血清空腹胰岛素,基于治疗前后空腹血胰岛素水平计算胰岛素抵抗指数和胰岛 β -细胞功能指数,计算公式^[6]:胰岛素抵抗指数=空腹血糖 \times 空腹胰岛素/22.5,胰岛 β -细胞功能指数=20 \times 空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5)。④脂肪肝严重程度评估^[6]:通过超声检查确定脂肪肝严重程度,轻度脂肪肝为近场回声增强,远场回声衰减较轻,可见肝内管状结构;中度脂肪肝为前场回声增强,后场回声衰减,管状

结构不清晰;重度脂肪肝为前场回声增强,后场回声衰减,管状结构不明显。⑤BMI:治疗前后计算BMI,BMI=体重(kg)/身高(m²)。⑥肝功能:采用酶联免疫吸附法检测ALT及天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)水平。

⑦记录患者不良反应。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0进行统计分析。年龄、病程、血糖指标、血脂指标、胰岛素抵抗指标、BMI及肝功能指标均为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组间治疗前后的比较采用配对 t 检验,不同组间比较采用独立样本 t 检验。性别和不良反应发生率为计数资料,以例数和百分数表示,性别采用Pearson χ^2 检验,不良反应发生率采用连续校正 χ^2 检验,脂肪肝严重程度为等级资料,以例数和百分数表示,采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 观察组41例,男23例,女18例,年龄55~75岁,病程1~6年;对照组43例,男21例,女22例,年龄55~75岁,病程1~6年。两组性别、年龄、病程差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 两组血糖水平 治疗后,两组患者空腹血糖、餐后

表1 观察组 and 对照组 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (例)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
观察组	41	62.18 \pm 6.22	23/18	3.21 \pm 0.91
对照组	43	62.37 \pm 6.19	21/22	3.14 \pm 0.84
统计量值		$t = 0.140$	$\chi^2 = 0.438$	$t = 0.366$
P 值		0.888	0.508	0.714

注:对照组采用盐酸二甲双胍片治疗,观察组采用利拉鲁肽+盐酸二甲双胍片治疗。

表2 观察组 and 对照组 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血糖水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	餐后2 h血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
观察组	41			
治疗前		8.87 \pm 0.65	13.84 \pm 1.25	7.37 \pm 0.87
治疗后		5.42 \pm 0.63	8.27 \pm 0.95	5.62 \pm 0.64
t 值		24.404	22.716	10.375
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	43			
治疗前		8.92 \pm 0.71	13.69 \pm 1.18	7.44 \pm 0.75
治疗后		6.49 \pm 0.55	11.19 \pm 1.04	6.34 \pm 0.71
t 值		17.742	10.422	6.984
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		0.336	0.565	0.395
P_1 值		0.737	0.573	0.693
t_2 值		8.303	13.416	4.874
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:对照组采用盐酸二甲双胍片治疗,观察组采用利拉鲁肽+盐酸二甲双胍片治疗; t_1 、 P_1 为两组治疗前相比, t_2 、 P_2 为两组治疗后相比。

2h血糖、糖化血红蛋白水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组(P 均 <0.05),见表2。

2.3 两组血脂水平 治疗后,两组患者甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白水平均显著低于治疗前,高密度脂蛋白水平显著高于治疗前,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗后,观察组甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白水平均显著低于对照组,高密度脂蛋白水平高于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表3。

2.4 两组胰岛素抵抗情况 治疗后,两组患者胰岛素抵抗指数和胰岛 β -细胞功能指数均较治疗前显著改善,与对照组相比,观察组胰岛素抵抗指数显著降低;胰岛 β -细胞功能指数显著升高(P 均 $<$

0.05),见表4。

2.5 两组脂肪肝严重程度 治疗后,两组患者脂肪肝严重程度均较治疗前显著改善,且观察组脂肪肝严重程度较对照组轻($z=2.029, P=0.042$),见表5。

2.6 两组BMI和肝功能 治疗后,两组患者BMI、ALT及AST均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组(P 均 <0.05),见表6。

2.7 不良反应 观察组不良反应发生率为14.63%(6/41),其中恶心3例,腹泻2例,消化不良1例;对照组不良反应发生率为9.30%(4/43),其中恶心2例,腹泻1例,消化不良1例。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.174, P=0.676$)。

表3 观察组和对照组2型糖尿病合并NAFLD患者血脂水平($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	甘油三酯	总胆固醇	低密度脂蛋白	高密度脂蛋白
观察组	41				
治疗前		3.12 ± 0.37	6.70 ± 0.67	3.59 ± 0.39	1.21 ± 0.40
治疗后		1.80 ± 0.27	5.31 ± 0.59	2.42 ± 0.27	1.63 ± 0.53
t 值		18.452	9.969	15.793	4.050
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	43				
治疗前		3.05 ± 0.41	6.64 ± 0.73	3.65 ± 0.34	1.16 ± 0.37
治疗后		2.51 ± 0.32	5.94 ± 0.65	2.93 ± 0.31	1.33 ± 0.41
t 值		6.808	4.696	10.261	2.018
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.046
t_1 值		0.820	0.391	0.752	0.595
P_1 值		0.414	0.696	0.453	0.553
t_2 值		10.964	4.644	8.024	2.909
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004

注:对照组采用盐酸二甲双胍片治疗,观察组采用利拉鲁肽+盐酸二甲双胍片治疗; z_1 、 P_1 为两组治疗前相比, z_2 、 P_2 为两组治疗后相比。

表4 观察组和对照组2型糖尿病合并NAFLD患者胰岛素抵抗($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹胰岛素(mU/L)	胰岛素抵抗指数	胰岛 β -细胞功能指数
观察组	41			
治疗前		6.98 ± 1.83	5.71 ± 0.59	105.42 ± 8.34
治疗后		12.09 ± 2.53	2.59 ± 0.43	152.71 ± 8.84
t 值		10.562	27.792	24.915
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	43			
治疗前		7.03 ± 1.88	5.58 ± 0.67	105.05 ± 8.02
治疗后		9.33 ± 2.61	3.46 ± 0.51	126.45 ± 9.35
t 值		4.688	16.510	11.391
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		0.123	0.942	0.207
P_1 值		0.902	0.349	0.836
t_2 值		4.917	8.432	13.213
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:对照组采用盐酸二甲双胍片治疗,观察组采用利拉鲁肽+盐酸二甲双胍片治疗; t_1 、 P_1 为两组治疗前相比, t_2 、 P_2 为两组治疗后相比。

表5 观察组和对照组2型糖尿病合并NAFLD患者治疗后脂肪肝严重程度[例(%)]

组别	例数	正常	轻度	中度	重度
观察组	41				
治疗前		0 (0.00)	16 (39.02)	17 (41.46)	8 (19.51)
治疗后		12 (29.27)	19 (46.34)	9 (21.95)	1 (2.44)
z 值			2.108		
P 值			0.016		
对照组	43				
治疗前		0 (0.00)	14 (32.56)	18 (41.86)	11 (25.58)
治疗后		8 (18.60)	15 (34.88)	17 (39.53)	3 (6.98)
z 值			0.837		
P 值			0.539		
z_1 值			0.792		
P_1 值			0.574		
z_2 值			2.029		
P_2 值			0.042		

注: 对照组采用盐酸二甲双胍片治疗, 观察组采用利拉鲁肽 + 盐酸二甲双胍片治疗。

表6 观察组和对照组2型糖尿病合并NAFLD患者BMI和肝功能($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	ALT (U/L)	AST (U/L)
观察组	41			
治疗前		24.88 ± 3.28	41.02 ± 9.83	36.33 ± 6.70
治疗后		19.97 ± 2.66	21.27 ± 5.26	24.23 ± 3.69
t 值		7.551	11.555	10.316
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
对照组	43			
治疗前		24.94 ± 3.30	40.94 ± 9.80	36.18 ± 6.63
治疗后		22.11 ± 3.08	33.41 ± 5.02	30.50 ± 5.04
t 值		4.065	4.462	4.433
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
t_1 值		0.083	0.037	0.103
P_1 值		0.933	0.970	0.918
t_2 值		3.400	10.823	4.433
P_2 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 对照组采用盐酸二甲双胍片治疗, 观察组采用利拉鲁肽 + 盐酸二甲双胍片治疗; t_1 、 P_1 为两组治疗前相比, t_2 、 P_2 为两组治疗后相比。

3 讨论

NAFLD是指除酒精外的其他因素引起肝损伤进而造成肝细胞中大量脂肪聚集, 属于应激性肝损伤^[7-8]。随着生活水平的提升, 2型糖尿病和NAFLD的患病率也逐年增加, 且趋于年轻化^[9]。有研究表明, NAFLD与2型糖尿病均会发生不同程度的胰岛素抵抗, 两者相互促进, NAFLD伴有脂代谢功能异常, 形成游离脂肪酸进而发生胰岛素抵抗, 促使2型糖尿病患者血糖升高^[10-12]。2型糖尿病患者长时间高血糖状态可加重胰岛素抵抗, 使肝细胞分解脂肪的能力逐渐减弱, 多余脂肪在肝脏聚集, 进而加

重NAFLD, 若未及时治疗还可引起肝纤维化、肝硬化和肝癌等并发症^[13-15]。因此及时纠正2型糖尿病合并NAFLD患者糖脂代谢功能, 减少胰岛素抵抗是目前临床治疗的重点。

二甲双胍是目前治疗糖尿病的一线药物, 其机制是减少肝脏的糖异生, 并加速利用外周葡萄糖, 从而发挥降血糖作用^[16]。有研究表明, 二甲双胍可抑制二磷酸鸟苷的合成, 提高蛋白激酶水平, 进而阻碍多种非糖物质转变为葡萄糖或糖原^[17,18]。有研究对比了二甲双胍和运动疗法对2型糖尿病合并NAFLD患者的效果, 结果表明二甲双胍组患者血

糖和血脂指标均低于运动组^[19-21]。本研究表明,治疗后,观察组患者空腹血糖、餐后2 h血糖和糖化血红蛋白水平均低于对照组,提示利拉鲁肽可有效降低2型糖尿病合并NAFLD患者的血糖水平。利拉鲁肽是近年来临床新研发的降血糖药物,主要含有高血糖素样肽1类似物,其通过利用葡萄糖加速胰岛β细胞的增殖和分化,阻止β细胞死亡,增加胰岛素基因转录从而促进胰岛β细胞合成及分泌胰岛素^[22-24]。当患者血糖呈高水平状态时,利拉鲁肽可结合高血糖素样肽1受体发挥促进胰岛素分泌、阻碍胰高血糖素释放入血,从而使血糖降低;当患者血糖呈低水平状态时,利拉鲁肽可减少胰岛素分泌,加速胰高血糖素释放入血,防止低血糖发生。有研究表明,高血糖素样肽1可延长胃排空时间,减少患者进食,对NAFLD患者可发挥降血脂作用^[25]。本研究表明,治疗后观察组患者甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白水平较对照组降低,高密度脂蛋白水平较对照组升高,提示利拉鲁肽对2型糖尿病合并NAFLD患者有较好的降血脂作用,与上述研究结果一致。有研究表明,利拉鲁肽可纠正脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗,对2型糖尿病患者和NAFLD患者均有积极作用^[26,27]。本研究表明,2型糖尿病合并NAFLD患者在二甲双胍基础上应用利拉鲁肽,可有效控制血糖和血脂水平,减轻了脂肪肝严重程度,利拉鲁肽还能刺激胰岛β细胞的增殖和分化,促进胰岛素的合成和分泌,从本质上减少了胰岛素抵抗,利拉鲁肽治疗还可改善患者BMI和肝功能,且安全性较好。

综上,利拉鲁肽联合二甲双胍可改善2型糖尿病合并NAFLD患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗,减轻脂肪肝严重程度,且安全性较好。

参考文献

- [1] 张倩,谷伟军.亚洲人群胰高血糖素样肽-1受体激动剂应用的真实世界证据[J].药品评价,2020,17(1):38-42.
- [2] RADAELLI M G, MARTUCCI F, PERRA S, et al. NAFLD/NASH in patients with type 2 diabetes and related treatment options[J]. J Endocrinol Invest,2018,41(5):509-521.
- [3] 陈霞,何航辉,苏悦,等. SIRT1/AMPK通路在利拉鲁肽早期干预缓解高脂饮食导致的大鼠非酒精性脂肪性肝病中的作用[J].中国病理生理杂志,2020,36(4):588-597.
- [4] ANHOLM C, KUMARATHURAI P, PEDERSEN L R, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Atherosclerosis,2019,288:60-66.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,34(5):641-649.
- [7] COBBINA E, AKHLAGHI F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters[J]. Drug Metab Rev,2017,49(2):197-211.
- [8] 何东盈,刘天,谷婷婷,等.电针联合健脾祛湿方治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(12):1722-1725.
- [9] WANG S, CAI B, HAN X, et al. Vitamin D supplementation for nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore),2020,99(19):e20146.
- [10] 孙明珠,李秀丽,许楠,等.老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清蛋白激酶C α 活性和胰岛素抵抗的关系研究[J].中华老年医学杂志,2020,39(3):287-290.
- [11] MUZICA C M, SFARTI C, TRIFAN A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2020,2020(196):6638306.
- [12] 张琳,王娜,徐海丽.二甲双胍对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖脂代谢及肝功能影响研究[J].中国实用内科杂志,2018,38(1):7-10.
- [13] DINU M, WHITTAKER A, PAGLIAI G, et al. A Khorasan wheat-based replacement diet improves risk profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized clinical trial[J]. J Am Coll Nutr,2018,37(6):508-514.
- [14] 沈宏华,许铁明,王年,等.经鼻CPAP结合不同强度有氧训练对OSAHS合并2型糖尿病患者的疗效[J].中华医学杂志,2019,99(28):2187-2192.
- [15] YAN J, YAO B, KUANG H, et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology,2019,69(6):2414-2426.
- [16] 廖世波,黄淑玉,吴敏,等.外源性胰岛素与2型糖尿病患者空腹胰岛素水平的相关性研究[J].中国全科医学,2018,21(23):2790-2794.
- [17] WENG S, ZHOU J, CHEN X, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(26):e11293.
- [18] 孙小蒙,刘佳,王广.非诺贝特对2型糖尿病合并高甘油三酯血症患者早期微量白蛋白尿影响的观察[J].中国糖尿病杂志,2020,28(2):81-84.
- [19] ZHAO H, ZHANG F, SUN D, et al. Branched-chain amino acids exacerbate obesity-related hepatic glucose and lipid metabolic disorders via attenuating Akt2 signaling[J]. Diabetes,2020,69(6):1164-1177.
- [20] 杨茂艺,胡志鹏,岳仁宋,等.黄连不同剂型对链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠血糖及胰岛素抵抗的影响研究[J].时珍国医国药,2018,29(10):2388-2390.
- [21] 白婧,代嘉,高倩,等.利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并骨质疏松患者血清趋化素水平和骨密度变化的研究[J].中国糖尿病杂志,2020,28(3):207-210.
- [22] RØDGAARD-HANSEN S, ST GEORGE A, KAZANKOV K, et al. Effects of lifestyle intervention on soluble CD163, a macrophage activation marker, in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Scand J Clin Lab Invest,2017,77(7):498-504.
- [23] 刘凯坤,袁慧娟,王丹钰,等.利拉鲁肽对2型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者睡眠呼吸紊乱及微血管病变的影响[J].

- 中华糖尿病杂志,2020,12(2):86-91.
- [24] OOI G J, BURTON P R, DOYLE L, et al. Effects of bariatric surgery on liver function tests in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Obes Surg*,2017,27(6):1533-1542.
- [25] 韩辰宇, 张敏. 利拉鲁肽联合胰岛素治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者疗效观察[J]. *中国实用内科杂志*,2017,37(S1):4-6.
- [26] PRATLEY R, AMOD A, HOFF S T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial[J]. *Lancet*,2019,394(10192):39-50.
- [27] 杜玉茗, 宋利华, 李小囡, 等. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者心血管的保护作用[J]. *中国老年学杂志*,2017, 23(37):75-77.
- 收稿日期: 2021-01-02

谢晶, 杨淼, 邢英. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(4):46-53.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肝脏病杂志（电子版）》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单，仅少数几个统计数字，用简洁文字可表达清楚的，可删去表格，选用文字描述；若文字叙述冗长烦琐，而用表格表达便于理解，则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了，主谓分明、层次清楚，结构完整、有自明性。自明性即只看表，不阅读正文，即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表，即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题，居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时，表序号为“表1”。表题说明表的内容，应简明扼要，突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成，表明表格内的项目。所谓主语、谓语，是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志，或者说是分组标志，一般作为主语；而各类统计指标，一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧，谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置，影响表格的表达效果。

本刊编辑部