

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.021

文章编号: 1005-8982(2016)13-0107-05

## 利拉鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病肝脂肪变的影响

郭伟, 高明松, 彭聪, 李伟, 周杨

(湖北省武汉市第一医院 内分泌科, 湖北 武汉 430022)

**摘要:目的** 探讨利拉鲁肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及肝脂肪变的影响。**方法** 选取 T2DM 合并 NAFLD 患者 42 例,随机分为治疗组与对照组,每组各 21 例。治疗组予以利拉鲁肽联合二甲双胍治疗,对照组予以甘精胰岛素联合二甲双胍治疗,疗程 12 周。治疗前及治疗 12 周后,所有患者行肝脏 CT 检查,比较两组生化指标及 TNF- $\alpha$  变化。**结果** 治疗 12 周后,与治疗前比较,治疗组体重指数(BMI)、三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、TNF- $\alpha$  均降低,治疗组总有效率高于对照组;与对照组治疗后比较,治疗组 BMI、TG、TC、TNF- $\alpha$  降低,总有效率升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组肝脂肪变的程度与 BMI、TG、TC、TNF- $\alpha$  呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 疗效明确,能降低 TNF- $\alpha$  水平,减少肝脏脂肪变程度,且低血糖发生率,疗效优于甘精胰岛素联合二甲双胍。

**关键词:** 利拉鲁肽;二甲双胍;2 型糖尿病;非酒精性脂肪肝病;肝脂肪变

**中图分类号:** R575.5;R587.1

**文献标识码:** B

## Effects of Liraglutide combined with Metformin in type 2 diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease

Wei Guo, Ming-song Gao, Cong Peng, Wei Li, Yang Zhou

(Department of Endocrinology, the First Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430022, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Liraglutide combined with Metformin on the serum TNF- $\alpha$  and liver steatosis in type 2 diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Forty type 2 diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease were randomly divided into two groups: control group ( $n = 21$ ), received insulin glargine combined with Metformin for 12 weeks; the treatment group ( $n = 21$ ), received Liraglutide combined with Metformin for 12 weeks. Hepatic CT was performed for all the patients, and TNF- $\alpha$  and biochemical parameters were measured before treatment and 12 weeks after treatment. **Results** BMI, TG, TC and TNF- $\alpha$  in the treatment group were significantly decreased after treatment compared to the original values ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that the degree of liver steatosis was positively correlated with BMI, TG, TC and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Liraglutide combined with Metformin is effective in the treatment of type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease.

**Keywords:** Metformin; Liraglutide; type 2 diabetes; nonalcoholic fatty liver disease; liver steatosis

近年来,随着人们生活质量的提高和饮食结构的改变,2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)、非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈逐年增加的趋势。利拉鲁肽是

成人 2 型糖尿病的治疗新药,目前国内有关利拉鲁肽治疗 T2DM 临床疗效的研究较多集中在降糖疗效及安全性方面,对 2 型糖尿病合并 NAFLD 的疗效观察较少。因此,本研究以甘精胰岛素为对照,采用肿

收稿日期:2015-12-28

瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等指标结合肝脏 CT 检查评价利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 的临床疗效,为临床治疗 T2DM 合并 NAFLD 提供新的临床思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取 2014 年 1 月-2015 年 12 月湖北省武汉市第一医院内分泌科诊治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 42 例。纳入标准:①符合 2 型糖尿病诊断标准<sup>[1]</sup>,按照 2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南的诊断标准。②符合 NAFLD 超声诊断标准<sup>[2]</sup>,肝脏超声检查具备 $\geq 2$  项表现者为弥漫性脂肪肝,a.肝脏近场回声弥漫性增强,回声强于肾脏;b.肝内管道结构显示不清;c.肝脏远场回声逐渐衰减。③符合以下条件:a.年龄 18~70 岁;b.近 3 月内未使用调脂药物;c.既往未使用过胰岛素治疗,糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)8%~12%,餐后 2 h 血糖-空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)的差值 $\leq 6$ mmol/L;d.既往使用二甲双胍联合其他降糖药物(包括磺脲类促泌剂、非磺脲类促泌剂、糖苷酶抑制剂) $\geq 3$  个月,仍血糖控制不佳者;e.患者签署知情同意书。排除标准:①病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;②糖尿病合并急性并发症;③过量酒精摄入者(饮酒量折合乙醇量:男性 $>140$  g/周,女性 $>70$  g/周);④心、肝、肾功能不全患者;⑤合并严重的高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺源性心脏病等内科基础疾病患者;⑥妊娠期、哺乳期妇女;⑦精神病患者。随机分为治疗组和对照组。其中,治疗组 21 例,男性 12 例,女性 9 例;年龄 42~68 岁,平均(52.9 $\pm$ 13.8)岁。对照组 21 例,男性 13 例,女性 8 例;年龄 43~69,平均(53.2 $\pm$ 14.1)岁。两组患者均能够生活自理,无功能障碍。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

治疗期间,治疗组及对照组均进行 T2DM、NAFLD 的健康教育。控制饮食,包括严格禁酒,总热量摄入 $\leq 125.52$  kJ/(kg $\cdot$ d)。改变饮食组分,无糖低脂的平衡膳食,中等量有氧运动,有氧运动 $>4$  次/周,累计锻炼时间 150 min/周。治疗组给予利拉鲁肽注射液(商品名:诺和力,丹麦诺和诺德公司,规格:3 mg/支)0.6 mg,1 周后改为 1.2 mg,每晚 10:00 皮

下注射。对照组给予甘精胰岛素注射液(商品名:来得时,赛诺菲公司,规格:300 IU/支),起始剂量 0.2 u/(kg $\cdot$ d),每晚 10:00 皮下注射。根据血糖水平调整利拉鲁肽或甘精胰岛素剂量,直至空腹血糖 6~8 mmol/L,餐后 2 h 血糖 8~10 mmol/L。两组患者均联合二甲双胍(上海施贵宝药厂,500 mg/粒,国药准字 H20023370)500 mg 口服,3 次/d,疗程为 12 周。每 4 周复诊 1 次,检测指尖末梢血糖,并对不良事件进行记录。

### 1.3 观测指标

治疗前后,测量受试者的身高、体重等,计算体重指数(body mass index, BMI)。受试者均隔夜空腹 12 h,清晨静脉采血 5 ml,用于测 FBG、三酰甘油(Triglyceride, TG)、血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)、HbA1c、TNF- $\alpha$ 。FBG 测定采用氧化酶法,试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司;TG、TC 采用酶比色法,试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司;FBG、TG、TC 采用美国贝克曼公司的 AU2700 生化分析仪进行检查;HbA1c 采用高效液相色谱法,由美国伯乐公司的 D10 糖化血红蛋白分析仪进行检查;TNF- $\alpha$  测定用化学发光法,采用德国西门子 Immulite 1000 化学发光免疫分析仪进行检查。以上检测均由专人严格按照试剂盒说明书进行操作,试剂盒批内变异系数(coefficient variation, CV)及批间 CV $<10\%$ 。

### 1.4 疗效标准

CT 判断肝脂肪变的标准为肝脏密度弥漫性降低,肝脏与脾脏的 CT 值之比 $\leq 1.0$  即可诊断脂肪肝<sup>[3]</sup>。①轻度:肝/脾 CT 比值 0.7~ $<1.0$ ;②中度:肝/脾 CT 比值 0.5~ $<0.7$ ;③重度:肝/脾 CT 比值 $\leq 0.5$ 。①显效:CT 显示肝/脾 CT 比值 $>1.0$ ,或由重度转为轻度。②有效:CT 分度减轻一级。③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 $\times 100\%$ 。

### 1.5 安全性评价

治疗期间,于患者复诊时记录生命体征(心率、呼吸、血压、体温)、药物不良反应量表,行体格检查、实验室检查(血常规、血生化、尿常规、心脏彩超、12 导联心电图等检查等),记录低血糖发生情况(指尖血糖 $\leq 3.9$  mmol/L),计算低血糖发生率,低血糖发生率=(低血糖发生例数/总例数) $\times 100\%$ 。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资

料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验,计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验,相关性分析用 Spearman 等级相关分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况和生化指标比较

治疗前,对照组和治疗组所有数据比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组 FBG、HbA1c、TG、TC、TNF- $\alpha$  与治疗前比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组 FBG、HbA1c、TG、TC、TNF- $\alpha$

较治疗前降低。治疗组 BMI、FBG、HbA1c、TG、TC、TNF- $\alpha$  与治疗前比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组 BMI、FBG、HbA1c、TG、TC、TNF- $\alpha$  较治疗前降低。治疗 12 周后,治疗组 BMI、TG、TC、TNF- $\alpha$  与对照组比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组 BMI、TG、TC、TNF- $\alpha$  均降低。治疗 12 周后,两组 FBG、HbA1c 比较,经  $t$  检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 肝脂肪变程度比较

治疗 12 周后,对照组总有效率为 57.14%,低于

表 1 两组临床指标治疗前后比较 ( $n = 21, \bar{x} \pm s$ )

组别	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	FBG/(mmol/L)	HbA1c/%	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TNF- $\alpha$ /(pg/ml)
对照组						
治疗前	27.33 $\pm$ 0.39	12.17 $\pm$ 0.34	8.85 $\pm$ 0.53	3.61 $\pm$ 0.53	6.37 $\pm$ 0.17	30.53 $\pm$ 0.74
治疗后	27.35 $\pm$ 0.44 <sup>1)</sup>	6.58 $\pm$ 0.57 <sup>1)</sup>	5.48 $\pm$ 0.77 <sup>1)</sup>	2.43 $\pm$ 0.59 <sup>1)</sup>	5.65 $\pm$ 0.36 <sup>1)</sup>	24.26 $\pm$ 1.01 <sup>1)</sup>
治疗组						
治疗前	27.35 $\pm$ 0.97	12.32 $\pm$ 0.87	8.60 $\pm$ 0.72	3.86 $\pm$ 0.61	6.42 $\pm$ 0.31	30.60 $\pm$ 1.28
治疗后	23.92 $\pm$ 0.91 <sup>1)2)</sup>	6.38 $\pm$ 0.75 <sup>1)</sup>	5.89 $\pm$ 0.86 <sup>1)</sup>	1.83 $\pm$ 0.75 <sup>1)2)</sup>	4.61 $\pm$ 0.49 <sup>1)2)</sup>	18.16 $\pm$ 1.08 <sup>1)2)</sup>
$t_1$ 值	0.481	-43.142	-20.235	-9.244	-9.893	-26.623
$P_1$ 值	0.636	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
$t_2$ 值	-12.067	-24.491	-12.781	-10.315	-14.795	-33.894
$P_2$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
$t_3$ 值	-0.077	-0.737	1.300	-1.385	-0.614	-0.214
$P_3$ 值	0.939	0.465	0.201	0.174	0.542	0.832
$t_4$ 值	15.589	0.975	-1.778	2.837	7.861	18.845
$P_4$ 值	0.000	0.336	0.083	0.007	0.000	0.000

注:1)与治疗前比较, $P < 0.05$ ;2)与对照组比较, $P < 0.05$ ;  $t_1$  值、 $P_1$  值:对照组治疗前后比较;  $t_2$  值、 $P_2$  值:治疗组治疗前后比较;  $t_3$  值、 $P_3$  值:治疗前治疗组与对照组比较;  $t_4$  值、 $P_4$  值:治疗后治疗组与对照组比较

治疗组的 85.71% ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组不良反应发生率比较

治疗过程中,对照组不良反应发生率为 9.52%,低于治疗组的 28.57% ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 相关性分析

Spearman 等级相关分析显示,治疗组肝脂肪变的程度与 BMI、TG、TC、TNF- $\alpha$  呈正相关 ( $P < 0.05$ ),

与其他指标无关。见表 4。

表 2 两组肝脂肪变程度比较 ( $n = 21$ )

组别	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %	$\chi^2$ 值	$P$ 值
对照组	8	4	9	57.14	4.200	0.040
治疗组	10	6	3	85.71		

表 3 两组不良反应发生率比较 ( $n = 21$ )

组别	腹泻 / 例	恶心 / 例	呕吐 / 例	胃胀 / 例	头疼 / 例	乏力 / 例	总发生率 / %	$\chi^2$ 值	$P$ 值
对照组	0	1	0	0	0	1	9.52	4.725	0.030
治疗组	1	1	1	1	0	2	28.57		

表 4 临床指标与肝脂肪变程度的相关性分析

临床指标	r 值	P 值
BMI	0.330 7	0.032 4
FBG	0.130 7	0.409 3
HbA1c	0.213 7	0.174 1
TG	0.323 2	0.036 8
TC	0.352 1	0.022 2
TNF- $\alpha$	0.439 4	0.003 6

### 3 讨论

众所周知,国内外指南推荐的 T2DM 治疗一线用药是二甲双胍,其可以改善外周和肝脏胰岛素敏感性,减少肝脏脂肪累积,减轻脂肪对肝细胞的损伤,降低炎症因子 TNF- $\alpha$  水平,改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)<sup>[3]</sup>, 所以也用于 NAFLD 的治疗<sup>[2]</sup>。尽管二甲双胍在 T2DM 治疗中作为一线选择,但仍有大量患者不能通过单一治疗达到目标血糖。美国糖尿病研究协会和欧洲糖尿病研究协会推荐, HbA1c>8.5% 的患者应早期使用联合降糖方案,而美国内分泌医师协会则推荐, HbA1c 7.6%~9.0% 时,即开始采用联合疗法<sup>[4]</sup>。胰岛素作为降糖最有效的联用药物之一,具有水钠潴留、增加体重、易出现低血糖的风险,加重 IR,所以亟需能够克服这些不足的药物出现,联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD。

利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物,与天然 GLP-1 有 97% 的同源性,2011 年正式在中国上市。研究表明,利拉鲁肽通过葡萄糖浓度依赖性促胰岛素分泌、抑制胰高血糖素的生成、增加饱腹感、延迟胃排空、抑制食欲等方式降血糖,同时还可刺激胰岛  $\beta$  细胞新生并抑制其凋亡,对  $\beta$  细胞具有明显的保护作用。与传统降糖药相比,具有低血糖风险小、减轻体质量、保护胰岛  $\beta$  细胞功能等优点<sup>[5]</sup>。最近研究表明, GLP-1 可通过增加脂肪酸氧化,改善肝脏的胰岛素敏感性及肝脂肪病变,降低体质量和低血糖发生率,对非酒精性脂肪肝起到明显的改善作用<sup>[6]</sup>。本研究中,治疗 12 周后,治疗组 BMI、TG、TC、TNF- $\alpha$  均较对照组明显下降,总有效率较对照组明显升高,提示利拉鲁肽联合二甲双胍治疗,能更有效地调节糖脂代谢紊乱,减轻肝脂肪变程度及肝脏炎症损伤,并且更有效地减轻体重,与国内外多个相关研究结果一致<sup>[7-8]</sup>。

大量研究表明,细胞免疫和细胞内环境改变导致的代谢慢性炎症反应与 T2DM 关系密切, T2DM

是以炎症标志物升高为特征的一种慢性低度炎症状态<sup>[9]</sup>。炎症反应同样与 NAFLD 关系密切,脂质代谢紊乱及 IR 导致肝细胞内脂肪酸和 TG 沉积,在此基础上发生氧化应激和脂质过氧化反应,造成肝细胞脂肪变性和炎症反应,最终导致肝细胞的变性、坏死和纤维化,相较而言,脂肪变性危害较小,而炎症反应却可导致不可逆的肝脏损伤<sup>[10]</sup>。T2DM 合并 NAFLD 患者在内脏脂肪沉积初期,因内脏脂肪周围较皮下脂肪存在更密集的血管,有更高的代谢活性,易产生更多的 TNF- $\alpha$  等炎症因子<sup>[11]</sup>。所以 T2DM 合并 NAFLD 患者 TNF- $\alpha$  水平明显高于正常人群。升高的 TNF- $\alpha$  可促进 IR 形成,诱导细胞炎症因子生成,聚集炎症细胞破坏肝细胞,诱导肝脂肪变及炎症反应加重,最终导致肝纤维化。大量研究显示,内脏脂肪含量与 TNF- $\alpha$  等炎症因子呈正相关<sup>[12]</sup>,与本研究结果一致。本研究中,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗组肝脂肪变的程度与 TNF- $\alpha$  呈正相关,提示炎症因子 TNF- $\alpha$  与 T2DM 合并 NAFLD 患者肝脂肪变的发生、发展可能密切相关,减少 TNF- $\alpha$  的分泌或抑制其活性,可改善 T2DM 合并 NAFLD 患者肝脂肪变状况,有望成为 T2DM 合并 NAFLD 治疗的新靶点。

综上所述,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD,两药联合从不同的病理生理环节改善糖脂代谢及肝脏 IR,降低炎症因子 TNF- $\alpha$  的水平,与甘精胰岛素联合二甲双胍比较,可以更有效地调节糖脂代谢紊乱、减少肝脂肪变程度及肝脏炎症损伤。利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 疗效明确,优于甘精胰岛素联合二甲双胍,低血糖风险低。利拉鲁肽与胰岛素治疗比较,在血糖控制方面差异无统计学意义,可以作为 T2DM 合并 NAFLD 治疗的一线用药。美中不足的是,本研究中,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗组不良反应发生率略高于对照组,不良反应主要发生在治疗起始时,少数患者出现恶心、呕吐等胃肠道症状,2~4 周症状自行缓解,不需要特殊处理。但本研究样本较小,未设利拉鲁肽单药对照组,且观察时间较短,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 的远期疗效尚需要进一步观察。

### 参 考 文 献:

- [1] 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): S1-S37.
- [2] 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

- 肪性肝病的诊疗指南 (2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [3] 张森, 郭毅飞, 时立新, 等. 二甲双胍和吡格列酮对初诊糖代谢异常伴腹型肥胖患者血清 ghrelin 水平的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(5): 282-285.
- [4] DEROSA G, GIUSEPPE D, PAMELA M. Patient considerations and clinical utility of a fixed dose combination of saxagliptin/metformin in the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes 2011, 4(30): 263-271.
- [5] DHARMALINGAM M, SRIRAM U, BARUAH M P. Liraglutide: a review of its therapeutic use as a once daily GLP-1 analog for the management of type 2 diabetes mellitus[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2011, 15(1): 9-17.
- [6] MONJI A, MITSUI T, BANDO Y K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(3): H295-H304.
- [7] 金惠琳, 赵红燕, 李媛红, 等. 利拉鲁肽在 2 型糖尿病合并脂肪肝治疗中的临床观察[J]. 哈尔滨医药, 2014, 34(4): 279-281.
- [8] NAUCK M, FRID A, HERMANSEN K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(3): 204-212.
- [9] 沈寒蕾, 赖战峰, 谭晓丹, 等. 2 型糖尿病患者血浆内脂素与炎症因子的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(7): 44-47.
- [10] BIEGHS V, WOUTERS K, PATRIEK J, et al. Role of scavenger receptor A and CD36 in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in hyperlipidemic mice[J]. Gastroenterology, 2010, 138(7): 2477-2486.
- [11] WANG B, WOOD I S, TRAYHURN P. Hypoxia induces leptin gene expression and secretion in human preadipocytes: differential effects of hypoxia on adipokine expression by preadipocytes[J]. Journal of Endocrinology, 2008, 198(1): 127-134.
- [12] BAHCECI M, GOKALP D, BAHCECI S, et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2007, 30(3): 210-214.

(童颖丹 编辑)