

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.024

## 艾塞那肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的肝脏病变治疗评估

蒲永莉<sup>1</sup>, 李彦<sup>2</sup>, 罗春梅<sup>3△</sup>, 王雪<sup>1</sup>, 谢家鑫<sup>1</sup>

(1. 重庆三峡医药高等专科学校临床医学系 40412; 2. 重庆三峡中心医院内分泌科 40412; 3. 重庆市中医院药剂科 400021)

**[摘要]** **目的** 通过脂肪肝指数 (FLI) 的变化来评价艾塞那肽对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者的脂肪肝治疗效果。**方法** 选择经确诊的 T2DM 合并 NAFLD 患者 102 例, 分为艾塞那肽单独治疗的艾塞那肽组和口服降糖药组, 对治疗前及治疗 24 周后 BMI、血脂、HbA1c、肝功能、FLI 等指标变化进行分析, 评估艾塞那肽对 T2DM 合并 NAFLD 患者肝脏病变的治疗效果。**结果** 艾塞那肽组接受艾塞那肽治疗 24 周后, 反应代谢的各项指标 BMI、腰围、血脂及 HbA1c 等、反应肝脏病变程度的指标血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰胺转氨酶 (GGT) 及脂肪肝指数 (FLI) 等均有显著性改善 ( $P < 0.05$ )。而口服降糖药组治疗 24 周后仅 BMI 于治疗前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余各指标差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** T2DM 患者中使用艾塞那肽对 NAFLD 产生积极的治疗效应, 尤其是对肝脏内脂肪蓄积的情况有着明显的改善。

**[关键词]** 艾塞那肽; 糖尿病, 2 型; 脂肪肝; 脂肪肝指数**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)16-2228-03

## The effective assessment of diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease treated by Exenatide

Pu Yongli<sup>1</sup>, Li Yan<sup>2</sup>, Luo Chunmei<sup>3△</sup>, Wang Xue<sup>1</sup>, Xie Jiaxin<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Medicine, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 40412, China; 2. Department of Endocrinology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 40412, China; 3. Department of Pharmaceutical Preparation Chongqing TCM Hospital, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the effectiveness of Exenatide on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with diabetes mellitus by evaluating fatty liver index (FLI) variation. **Methods** One hundred and two NAFLD patients with type 2 diabetes mellitus were enrolled and divided into two groups. One group were treated with Exenatide and another with Oral antidiabetic agents. The data of BMI, blood fat, HbA1c, ALT, AST, GGT, FLI and so on were collected at enrollment and the end point of 24 weeks treatment. The effectiveness of Exenatide were analysed by Kolmogorov-Smirnov and Pearson correlation coefficient ( $r$ ) analysis. **Results** The indicators of metabolic disorder, the parameters of liver biochemistry and fatty liver disease (FLI) were significantly improved ( $P < 0.05$ ) after 24 weeks treatment by Exenatide. While only BMI showed significant decrease after 24 weeks treatment with Oral antidiabetic agents ( $P < 0.05$ ). The rest of the parameters in oral antidiabetic agents group showed no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Exenatide has a positive effect on non-alcoholic fatty liver disease treatment who with type 2 diabetes mellitus, especially for liver fat accumulation.

**[Key words]** Exenatide; diabetes, type 2; one hundred and one fatty liver

近年来, 由于肥胖和胰岛素抵抗等原因使得 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 在人群中的发生频率越来越高, 与此密切相关的非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 在人群中也呈逐年上升的趋势<sup>[1-2]</sup>。艾塞那肽是人工合成的肽类, 与人体内胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 具有 53% 相同的氨基酸序列。GLP-1 是人体在进食时由胃肠道分泌的, 能够通过刺激胰腺  $\beta$  细胞产生血糖依赖性胰岛素分泌, 并能抑制餐后胰腺  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素及延迟胃的排空, 从而改善血糖水平。研究发现 T2DM 患者 GLP-1 分泌受损, 因此艾塞那肽作为外源性 GLP-1 受体激动剂具有降低 T2DM 患者的血糖, 维持血清三酰甘油 (TG) 水平及改善糖脂代谢的作用。已有的研究发现, 肝脏细胞也表达有 GLP-1 的受体且艾塞那肽治疗后的 T2DM 患者糖化血红蛋白水平下降并与肝脏脂肪减少相关<sup>[3-4]</sup>。近年来, 利用生化及血脂等多个指标来评估肝脏脂肪容量的脂肪肝指数 (fatty liver index, FLI) 在临床上得到广泛应用, 该指数通过计算体质质量指数 (BMI)、腰围、TG 及谷氨酰转氨酶 (GGT) 等指标来评估肝脏脂肪病变程度。经验证, 其结果和 MRI 及 B 超

等检查有良好的相关性, 可作为替代肝穿刺等有创检查成为评价肝脏脂肪病变程度的有效评价指标<sup>[5-7]</sup>。本研究拟通过 FLI 的变化来评价艾塞那肽对 T2DM 合并 NAFLD 病患者脂肪肝治疗的效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象来自于重庆三峡医药高等专科学校附属医院内科及体检中心 2010~2013 年的 T2DM 合并 NAFLD 的患者。NAFLD 的诊断依据 2006 年 2 月中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》<sup>[8]</sup>。其入选标准为: 明确诊断为 T2DM 患者, 经 MRI 或 B 超、肝功能等检查明确合并 NAFLD 的患者, 血糖控制不佳, BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , 糖化血红蛋白 (HbA1c)  $> 7.5\%$ , 年龄 18~80 岁。其排除标准包括饮酒史, 合并病毒性肝炎等其他肝病, 患有遗传性疾病、其他代谢性疾病及系统性疾病史, 肝功能失代偿及全胃肠外营养史等。本研究共纳入有效 T2DM 患者 102 例, 其中男 50 例 (49%), 女 52 例 (51%), 年龄 31~78 岁, 中位年龄 58 岁。入组时 35 名患者正在口服二甲双胍和/或磺酰脲类降糖药, 67 名未服用任何药物。

1.2 方法

1.2.1 一般情况、病史资料采集及治疗分组 患者入组时采集有关病史资料,入组后按随机表分为 2 组,一组使用艾塞那肽为艾塞那肽组(67 例,65.67%),另一组根据病情服用二甲双胍或者磺脲类降糖药或者二者联合用药,为口服降糖药组(35 例,34.32%)。艾塞那肽治疗剂量为 10 μg,每天 2 次,疗程 24 周。

1.2.2 指标检测 患者的代谢及生化等有关指标包括全血细胞计数、血脂分析、肝脏生化及 HbA1c 等,检测均在早上 8:00~9:00 进行,采取患者静脉血液标本前需空腹至少 8 h 以上。脂肪肝指数通过以下公式计算:

$$FLI = (e^{0.953 \times \log_e(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times \text{腰围} - 15.745}) /$$

$$(1 + e^{0.953 \times \log_e(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(GGT) + 0.053 \times \text{腰围}}) \times 100$$

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件对数据进行处理,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,采用 Pearson 相关分析法进行相关性分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者人口统计学特点 患者平均 BMI 为(28.61±4.80) kg/m<sup>2</sup>,腰围 108 cm(88~182 cm),平均糖尿病患病时间 11 年(1~30 年),平均 HbA1c 水平为(8.57±1.49)%,肝功能天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 24 U/L(13~69 U/L),丙氨酸氨基转移酶(ALT) 31 U/L(8~89 U/L),GGT 37 U/L(12~149 U/L),碱性磷酸酶(ALP) 83 U/L(30~131 U/L),血脂水平 TG 2.06 mmol/L(0.88~10.89 mmol/L);计算出平均 FLI 为 24.62(0.81~99.07)。102 名患者中艾塞那肽组 67 例(65.67%),其中 9 例(13.4%)为艾塞那肽单一药物治疗,艾塞那肽联合二甲双胍 33 例(49.3%),艾塞那肽联合磺脲类降糖药 5 例(7.5%),三药联用 20 例(29.8%)。口服降糖药组 35 例(34.32%),其中接受二甲双胍治疗者 17 例(48.6%),磺脲类降糖药 6 例(17.1%),二甲双胍联合磺脲类 12 例(34.3%)。

2.2 各组入组时及治疗 24 周后有关指标的变化和分析 各治疗组入组时的各项参数及治疗 24 周后其参数的变化如表 1、2 所示。接受艾塞那肽治疗 24 周后,反应代谢的各项指标如 BMI、腰围、血清 TG 水平及 HbA1c 均明显改善,与治疗前

比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );反应肝脏病变程度的指标如 ALT、AST、GGT 及 FLI 也有显著性改善( $P < 0.05$ )。而使用二甲双胍和/或磺脲类降糖药治疗 24 周后仅 BMI 有显著性改变( $P < 0.05$ ),其余各指标治疗前后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

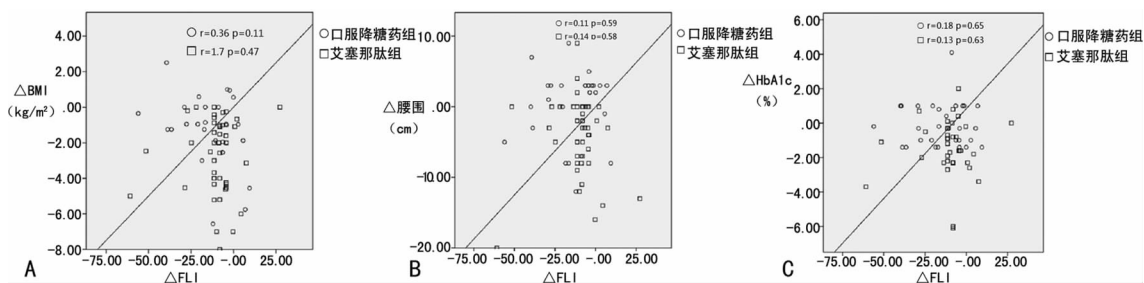
表 1 艾塞那肽组治疗前和治疗 24 周后相关指标的变化情况( $n=67$ )

项目	治疗前	治疗 24 周后	<i>P</i>
BMI( $\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$ )	29.08±4.34	25.87±4.73	<0.01
腰围(cm)	109(92~148)	101(89~141)	<0.01
TG(mmol/L)	2.06(0.86~10.89)	1.58(0.70~4.45)	0.034
GGT(U/L)	38.5(12~118)	23(14~69)	0.02
AST(U/L)	24(13~69)	23(14~69)	0.024
ALT(U/L)	36(14~89)	27.5(13~67)	<0.01
ALP(U/L)	83(30~131)	73(22~172)	0.045
FLI	24.84(2.58~92.37)	9.0(1.11~72.79)	<0.01
HbA1c( $\bar{x} \pm s, \%$ )	8.49±1.47	7.34±1.31	<0.01

2.3 相关性分析结果 相关性分析发现艾塞那肽及口服降糖药组治疗前后 BMI(ΔBMI)、腰围(Δ腰围)、HbA1c(ΔHbA1c)的变化情况与 FLI(ΔFLI)的变化情况并无显著性相关(均  $P > 0.05$ ),与血脂变化ΔTG,肝脏生化指标的改变情况也无明显相关性(均  $P > 0.05$ )。见图 1,表 3。

表 2 口服降糖药组治疗前和治疗 24 周后相关指标的变化情况( $n=35$ )

项目	治疗前	治疗 24 周后	<i>P</i>
BMI( $\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$ )	28.04±5.39	25.91±4.34	0.016
腰围(cm)	109(98~192)	104(105~180)	0.368
TG(mmol/L)	2.13(0.92~7.27)	1.96(0.95~4.42)	0.376
GGT(U/L)	30(13~149)	31(15~173)	0.744
AST(U/L)	21(13~61)	23(11~72)	0.970
ALT(U/L)	25.5(8~72)	27(11~72)	0.586
ALP(U/L)	87(32~127)	85(30~131)	0.862
FLI	24.61(6.15~99.9)	30.42(4.99~89.18)	0.463
HbA1c( $\bar{x} \pm s, \%$ )	9.57±1.44	8.71±1.55	0.08



A: ΔBMI(kg/m<sup>2</sup>)与ΔFLI 的相关性分析;B: Δ腰围与ΔFLI 相关性分析;C: ΔHbA1c 与ΔFLI 相关性分析。

图 1 艾塞那肽组和口服降糖药组ΔBMI、Δ腰围、ΔHbA1c 与ΔFLI 相关性分析

表 3 艾塞那肽组与口服降糖药组ΔHbA1c、ΔBMI、Δ腰围、ΔTG 以及肝功能生化指标的相关性分析

项目	艾塞那肽组			口服降糖药组		
	ΔHbA1c(%)	ΔBMI(kg/m <sup>2</sup> )	Δ腰围	ΔHbA1c(%)	ΔBMI(kg/m <sup>2</sup> )	Δ腰围
ΔAST(U/L)	<i>r</i> =0.102 <i>P</i> =0.528	<i>r</i> =0.087 <i>P</i> =0.589	<i>r</i> =0.037 <i>P</i> =0.816	<i>r</i> =-0.249 <i>P</i> =0.847	<i>r</i> =-0.150 <i>P</i> =0.528	<i>r</i> =0.153 <i>P</i> =0.531
ΔALT(U/L)	<i>r</i> =-0.081 <i>P</i> =0.625	<i>r</i> =-0.078 <i>P</i> =0.626	<i>r</i> =0.033 <i>P</i> =0.838	<i>r</i> =0.295 <i>P</i> =0.442	<i>r</i> =-0.155 <i>P</i> =0.638	<i>r</i> =0.253 <i>P</i> =0.312
ΔGGT(U/L)	<i>r</i> =0.068 <i>P</i> =0.688	<i>r</i> =0.055 <i>P</i> =0.744	<i>r</i> =0.086 <i>P</i> =0.602	<i>r</i> =-0.016 <i>P</i> =0.656	<i>r</i> =-0.705 <i>P</i> =0.473	<i>r</i> =0.113 <i>P</i> =0.656

续表 3 艾塞那肽组与口服降糖药组  $\Delta$ HbA1c、 $\Delta$ BMI、 $\Delta$ 腰围、 $\Delta$ TG 以及肝功能生化指标的相关性分析

项目	艾塞那肽组			口服降糖药组		
	$\Delta$ HbA1c(%)	$\Delta$ BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$\Delta$ 腰围	$\Delta$ HbA1c(%)	$\Delta$ BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$\Delta$ 腰围
$\Delta$ ALP(U/L)	$r=-0.139$ $P=0.411$	$r=-0.133$ $P=0.425$	$r=0.182$ $P=0.276$	$r=0.168$ $P=0.666$	$r=-0.422$ $P=0.064$	$r=-0.363$ $P=0.138$
$\Delta$ TG(mmol/L)	$r=0.174$ $P=0.317$	$r=0.140$ $P=0.416$	$r=0.188$ $P=0.266$	$r=-0.012$ $P=0.476$	$r=-0.012$ $P=0.476$	$r=-0.359$ $P=0.144$

### 3 讨 论

本研究以接受艾塞那肽及二甲双胍和(或)磺脲类降糖药 24 周治疗的 T2DM 合并 NAFLD 患者为观察对象,分析 FLI, BMI,腰围,HbA1c 及 TG 等指标的变化。研究结果表明在现有口服降糖药的基础上加用艾塞那肽能够显著地改善 NAFLD 患者的有关指标。通过计算 FLI 提示肝内脂肪含量显著下降,这些指标中以最能反映肝脏病变程度的 ALT 降低最为明显。除了 BMI 以外,虽然口服降糖药组 NAFLD 有关指标出现改善,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),作者认为与治疗时间相对较短可能有关。在两组患者中,BMI,腰围,TG 及 HbA1c 均出现了改善,但均未发现其变化与 FLI 的变化有关。Cuthbertson 等<sup>[3]</sup>在观察 GLP-1 激动剂(艾塞那肽和利拉鲁肽)也发现类似的结果。他们报道了 25 例糖尿病患者使用 GLP-1 激动剂治疗 6 个月后肝内脂肪含量及相关指标的显著改善,且其变化与体质量减少无关但与 HbA1c 减少有关。Klonoff 等<sup>[9]</sup>和 Buse 等<sup>[10]</sup>的研究数据显示,在 T2DM 患者中使用艾塞那肽能够导致 ALT 及肝内脂肪显著减少,并与胰岛素抵抗的改善有关。结合本研究结果不难发现,艾塞那肽能够减少甚至逆转肝脏脂肪蓄积。但有关艾塞那肽减少肝内脂肪含量的机制是直接较少脂肪蓄积还是通过体质量减轻或者有效控制血糖来间接发挥作用有待进一步研究阐明。

艾塞那肽能够减少肝内脂肪蓄积的机制可以部分通过热量摄入减少来解释,这是该药物产生治疗作用主要的机制,这也与血脂的观察结果相一致。艾塞那肽组 TG 出现减少而口服降糖药组治疗前后无明显差异,提示它们起效的机制不同。另外,艾塞那肽组较口服降糖药组腰围及 BMI 减少更为显著的结果也说明这一点。由于本研究中并没有严格限制患者热量摄入,而且两组中均观察到有 BMI 及腰围的减少,因此有关艾塞那肽是否主要通过本机制发挥作用有待进一步证实。Samson 等<sup>[11]</sup>的研究结果提示艾塞那肽可能通过脂联素起效, GLP-1 可导致试验小鼠硬脂酰辅酶 A 去饱和酶的 mRNA,以及和脂肪酸合成有关酶的基因表达显著减少均说明艾塞那肽对于肝脏细胞本身及肝内脂肪蓄积减少存在多样的分子机制。

本研究的局限性是未能完成肝脏病理活检的评估,这是诊断 NAFLD 及评价病情程度的金标准。但根据以往的文献,通过反应肝脏损害的一些生化指标如 ALT、AST、ALK,以及超声等评估手段,也能间接地反应肝脏脂肪变的情况<sup>[12]</sup>。

总之,在 T2DM 患者中使用艾塞那肽能够对 NAFLD 病产生积极的治疗效应,尤其是对肝内脂肪蓄积的情况有着明显的改善。有关艾塞那肽对肝脏脂肪代谢的影响机制有待进一步的试验研究明确。

### 参考文献

[1] Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to

metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference[J]. Environ Health Prev Med, 2009, 14(2): 142-149.

- [2] 张鸣,沈薇. 824 例肝硬化病因及相关分析[J]. 重庆医学, 2006, 35(9): 438-441.
- [3] Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e50117.
- [4] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway[J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1584-1592.
- [5] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2005, 128: 1898-1906.
- [6] 张迪,孙侃,刘宇,等. 脂肪肝指数在非酒精性脂肪性肝病诊断中的应用价值[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(3): 201-204.
- [7] Zelber-Sagi S, Webb M, Assy N. Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(1): 57-64.
- [8] 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诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 161-163.
- [9] Klonoff DC, Buse JB, Nielsenc LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 275-286.
- [10] Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials[J]. Clin Ther, 2007, 29(1): 139-153.
- [11] Samson SL, Gonzalez EV, Yechoor V, et al. Gene therapy for diabetes: metabolic effects of helper-dependent adenoviral exendin 4 expression in a diet-induced obesity mouse model[J]. Mol Ther, 2008, 16(11): 1805-1812.
- [12] Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(3): 960-967.