

DPP-4 抑制剂沙格列汀对糖尿病非酒精性脂肪肝的作用研究*

王成剑, 黄荣曦[△], 姜英松, 余珂坪

(重庆市人民医院(中山院区)内分泌科 400013)

[摘要] **目的** 观察二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂沙格列汀对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)的作用及疗效。**方法** 40 例初发 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者分为沙格列汀组和二甲双胍组,每组 20 例。在饮食和运动治疗基础上,沙格列汀组给予每天 0.005 g 沙格列汀,二甲双胍组给予每天 0.85~1.70 g 二甲双胍。观察两组患者治疗前和治疗后 3 个月的糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、血压(BP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肝脏 CT 值及肝脏/脾脏 CT 比值。**结果** 治疗后 3 个月,两组的 TG、ALT、肝脏 CT 值及肝脏/脾脏 CT 比值较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在糖尿病合并 NAFLD 的状态下,沙格列汀对减轻脂肪肝有一定的作用。

[关键词] 沙格列汀;糖尿病,2 型;非酒精性脂肪肝

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1490-02

Effect of saxagliptin on nonalcoholic fatty liver in patients with diabetes mellitus*

Wang Chengjian, Huang Rongxi[△], Jiang Yingsong, Yu Keping

(Department of Endocrinology, Zhongshan Branch Courts of Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect and efficacy of DPP-4 inhibitor saxagliptin on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Forty patients with newly diagnosed with type 2 diabetes complicated with NAFLD were divided into two groups: the saxagliptin group and the metformin group. On the basis of dietary and exercise therapies, the saxagliptin group received 0.005 g of saxagliptin daily and the metformin treatment group received 0.85—1.70 g of metformin daily. The levels of glycosylated hemoglobin(HbA1c), triglyceride (TG), blood pressure (BP), alanine aminotransferase (ALT), liver CT and liver/spleen CT were observed before and 3 months after treatment. **Results** After treatment for 3 months, the TG, ALT, liver CT and liver / spleen CT of the metformin group and the saxagliptin group were significantly higher than those before treatment($P < 0.05$). There was no significant difference in the TG, ALT and liver CT values between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** In the state of diabetes mellitus complicate with nonalcoholic fatty liver, saxagliptin has a certain effect on relieving fatty liver.

[Key words] saxagliptin; diabetes mellitus, type 2; nonalcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)指除外酒精因素所致以肝脏脂肪变性为特征的临床综合征,目前已成为我国第二大肝脏疾病。NAFLD 发病与 2 型糖尿病代谢紊乱密切相关,但其具体机制尚不清楚,其治疗方式也十分有限。

沙格列汀是二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase 4, DDP-4)抑制剂。DDP 是体内胰高糖素样生长因子 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的降解酶,表达于体内上皮、内皮和淋巴细胞等多种细胞,在肝脏内具有较高的表达,且其在肝脏表达分布范围与 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GTP)和细胞色素 P450 相似,提示其可能参与肝脏代谢。目前正广泛应用于糖尿病治疗的 DDP-4 抑制剂可能在 NAFLD 的治疗中起一定作用。二甲双胍、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂在 NAFLD 的治疗已有较多的实验研究并获得了比较广泛的认同。现有研究表明,GLP-1 类似物艾塞那肽和利拉鲁肽不论是在动物模型和人体研究中都可能在 NAFLD 的治疗中通过改善氧化应激、脂质重新分布、降酶抗纤等起到治疗作用。但 DPP-4 抑制剂的治疗是否会对糖尿病伴发的 NAFLD 具有治疗作用目前尚不确定,且临床研

究尚少,本研究希望通过临床观察了解 DDP-4 抑制剂在 NAFLD 的治疗中发挥的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 7 月至 2016 年 1 月 40 例新诊断 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者。2 型糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准:患者空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L,口服糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L。同时排除 1 型糖尿病、特殊型糖尿病及妊娠糖尿病。NAFLD 符合 2010 年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[1]。脂肪肝诊断标准符合 B 超检查显示:(1)肝脏普遍增大,肝包膜光滑,肝实质呈点状高回声,肝回声强度大于肾回声强度;(2)肝深部回声衰减;(3)肝内血管回声显示不清;上述 3 项中具备第 1 项加第 2 项或第 3 项即可诊断为脂肪肝。同时用 CT 行肝脏脂肪定量检测及计算肝脾比值。排除病毒性或自身免疫性肝炎、过敏体质、酒精摄入量大于每周 40 g、严重性肝肾及心脑血管等器质性疾病等。研究对象均自愿参与研究且签署知情同意书。入选患者分为沙格列汀组和二甲双胍组,每组 20 例,两组基线资料比较差异无统计学意义

* 基金项目:重庆市卫生局医学科研项目(2012-2-189)。 作者简介:王成剑(1977—),主治医师,硕士,主要从事糖尿病及并发症研究。

[△] 通信作者, E-mail: 250031678@qq.com。

($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者治疗前基线比较($\bar{x}\pm s$)

项目	二甲双胍组	沙格列汀组	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	45.55±6.96	44.05±7.14	0.673	0.505
BMI(kg/m ²)	27.34±2.08	27.23±2.12	0.166	0.869
HbA1c(%)	7.74±0.77	7.72±0.82	0.080	0.937
TG(mmol/L)	3.05±1.10	3.00±1.05	0.147	0.884
SBP(mm Hg)	131.70±16.58	129.90±18.58	0.323	0.748
ALT(IU/L)	53.45±18.23	52.00±17.00	0.260	0.796
肝脏 CT 值(HU)	28.75±3.71	28.80±3.90	0.042	0.967
肝/脾脏 CT 值	0.73±0.09	0.72±0.09	0.570	0.572

1.2 方法 二甲双胍组给予二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,每片 0.85 g)每日 0.85~1.70 g,沙格列汀组给予

沙格列汀(百时美施贵宝,每片 0.005 g)每日 0.005 g。两组均同时采取饮食营养及运动治疗,治疗时间平均 3 个月。

1.3 观察指标 两组患者分别在治疗前、治疗后 3 个月检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、三酰甘油(TG)、收缩压(SBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肝脏 CT 值、肝脏/脾脏 CT 值,记录治疗期间的药物不良反应。血生化指标采用雅培(日本日立 7600)全自动生化分析仪检测,采用高效液相亲和层析法检测 HbA1c。迈瑞 DC-7(日本 Aloka a 10)型超声显像仪,行腹部超声检查,探头频率 3.5 MHz。CT 设备为 Philip 64 排 CT 机。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS20.0 统计学软件分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后各指标比较 治疗后 3 个月,两组 ALT、TG、HbA1c、肝脏 CT 值、肝脏/脾脏 CT 值较治疗前均明显改善($P<0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后各指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	二甲双胍组				沙格列汀组			
	治疗前	治疗后 3 个月	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后 3 个月	<i>t</i>	<i>P</i>
TG(mmol/L)	3.05±1.10	2.71±0.74	3.439	0.003	3.00±1.05	2.51±0.75	4.198	0.000
HbA1c(%)	7.74±0.77	6.78±0.74	16.489	0.000	7.72±0.82	7.4±0.78	14.156	0.000
ALT(IU/L)	53.45±18.23	44.65±13.41	3.803	0.001	52.00±17.00	42.95±9.61	3.917	0.001
肝脏 CT 值(HU)	28.75±3.71	31.70±3.15	6.030	0.000	28.80±3.90	31.35±4.23	5.820	0.000
肝/脾脏 CT 值	0.73±0.09	0.78±0.09	6.296	0.000	0.72±0.09	0.79±0.07	6.021	0.000

2.2 安全性 入选患者在随访期间未出现明显药物不良反应及心血管事件。

3 讨 论

NAFLD 发病机制目前尚未完全明了,“二次打击”学说为多数学者接受。“第一次打击”指可逆的肝细胞脂肪沉积(单纯脂肪变性),胰岛素抵抗(IR)为其主要机制。“第二次打击”指氧化应激及脂质过氧化,导致肝细胞炎症损伤(NASH)。由此可见,IR 为 NAFLD 发生的基础。糖脂代谢的异常对 IR 发生、发展具有重要意义,其中肝脏的局部 IR 在 NAFLD 发生中具有重要意义。因此探讨肝脏糖脂代谢异常的调节为当前 NAFLD 的研究热点之一。IR 及高胰岛素血症加速肝脏脂肪的变性、炎症和纤维化。NAFLD 与 2 型糖尿病间关联明确,NAFLD 是代谢综合征(MS)在肝脏的表现,不同于 MS 其他病症,NAFLD 是 2 型糖尿病的危险因素,可加重 IR,进一步导致 2 型糖尿病的发生。

在糖尿病伴有脂肪肝患者的研究发现,二甲双胍治疗 NAFLD 的机制可能与其通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)及相关级联反应,从而抑制脂肪组织的脂解,调节脂肪因子的合成和分泌,增加外周组织(肌肉和脂肪等)对葡萄糖的摄取,提高外周组织对胰岛素的敏感性,改善细胞氧化应激,从而缓解 NAFLD^[2-3]。

DDP-4 是降解体内肠道分泌的 GLP-1 的主要酶,目前其抑制剂已广泛用于 2 型糖尿病的治疗。然而 DDP-4 不仅参与了糖代谢,它在脂肪代谢、IR 等过程中也起着重要作用。相关研究发现,2 型糖尿病患者单纯降糖并不能降低 DDP-4 的活

性,但是用二甲双胍或者罗格列酮等胰岛素增敏剂却可以降低其活性^[4]。

在动物实验中发现,基因敲除 DDP-4 的小鼠 GLP-1 水平升高,减少了血清 TG 水平和肝脏 TG 沉积、降低肝酶谱水平^[5]及增加胆汁酸转运子的合成^[6];用西格列汀治疗高脂高糖饮食导致的脂肪肝小鼠可以明显减少肝脏 TG 和肝组织脂肪变性程度^[7]。临床研究发现,DDP-4 在 NAFLD 中活性明显升高,有研究者建议将其作为 NAFLD 新的生物学标记。近年的研究发现,DDP-4 可能在 NAFLD 中起一定作用。最近研究发现,NAFLD 患者 DDP-4 活性和表达高于正常对照,且与 IR 和糖代谢异常存在密切关系,有研究提议将 DDP-4 作为 NAFLD 的新的生物学标记^[8]。国内外均有应用二甲双胍和噻唑烷二酮类药物(如罗格列酮、吡咯列酮)治疗脂肪肝经验,结果显示改善胰岛素敏感性的药物可以有效改善脂肪肝的各项指标^[9]。本研究发现,二甲双胍和沙格列汀治疗后患者的 ALT、TG、肝脏 CT 值、肝脏/脾脏 CT 值均有明显改善。有研究发现西格列汀可以减少糖尿病伴 NAFLD 患者 HbA1c 的同时还降低了 AST、ALT 和 γ -GTP 水平;本试验也显示沙格列汀可以改善糖尿病合并 NAFLD 患者的肝酶谱异常及 HbA1c^[10]。

由于本研究所选患者病例有限,且目前对于二甲双胍及 DPP-4 抑制剂对 NAFLD 的治疗机制目前尚不明确,因此,有必要进行进一步随机、对照、双盲、安慰剂治疗的大规模前瞻性研究以最终明确 DPP-4 抑制剂及二甲双胍对 2 型糖尿病合并 NAFLD 的治疗作用。

- lectrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(2): 213-218.
- [7] Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy; prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(7): 894-909.
- [8] Oh SY, Sohn CI, Sung IK, et al. Factors affecting the technical difficulty of colonoscopy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(77): 1403-1406.
- [9] Mathus-Vliegen E, Pellisé M, Heresbach D, et al. Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures; colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(8): 931-945.
- [10] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊疗指南(2013年, 武汉)[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(5): 605-612.
- [11] Tack J, Muller-lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 697-710.
- [12] Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et al. Bowel preparation for colonoscopy; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(2): 142-150.
- [13] Shawki S, Wexner SD. Oral colorectal cleansing preparations in adults[J]. *Drugs*, 2008, 68(4): 417-437.
- [14] Belsey J, Crosta C, Epstein O, et al. Meta-analysis; the relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(2): 222-237.
- [15] Abdul-Baki H, Hashash JG, Elhadj II, et al. A randomized, controlled, double-blind trial of the adjunct use of tegaserod in whole-dose or split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for colonoscopy preparation[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(2): 294-300.
- [16] Unger RZ, Amstutz SP, Seoda H, et al. Willingness to undergo split-dose bowel preparation for colonoscopy and compliance with split-dose instructions[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(7): 2030-2034.
- [17] Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, et al. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(11): 1225-1231.

(收稿日期: 2016-10-25 修回日期: 2016-12-19)

(上接第 1491 页)

参考文献

- [1] 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断标准[J]. *中华肝病杂志*, 2003, 11(2): 71.
- [2] Rouabhia S, Milic N, Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease; safety, efficacy and mechanism[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8(4): 343-349.
- [3] Liu F, Wang C, Zhang L, et al. Metformin prevents hepatic steatosis by regulating the expression of adipose differentiation-related protein[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(1): 51-58.
- [4] Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, et al. The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients[J]. *Diabetes Obesity Metabolism*, 2012, 14(6): 518-522.
- [5] Lenhard JM, Croom DK, Minnick DT. Reduced serum dipeptidyl peptidase-IV after metformin and pioglitazone treatments[J]. *Bioc Biophysical Res Commu*, 2004, 324(1): 92-97.
- [6] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *J Hepatology*, 2011, 54(6): 1214-1223.
- [7] Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1246-1257.
- [8] Marziani M, Alpini G, Saccomanno S, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis[J]. *Gut*, 2009, 58(7): 990-997.
- [9] 朱贤英, 邓向群. 罗格列酮及二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2007, 36(3): 403-406.
- [10] Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res Official J Japan Society Hepatol*, 2013, 43(11): 1163-1168.

(收稿日期: 2016-11-09 修回日期: 2016-12-25)