

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.09.01

多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗对非酒精性 脂肪性肝病患者肝纤维化、血浆抵抗素 与胰岛素抵抗的影响

易 默, 周 健, 史丽萍, 吴友伟

(陕西省人民医院 消化内二科, 陕西 西安 710068)

摘要:[目的]研究多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝纤维化,血浆抵抗素以及胰岛素抵抗的影响。[方法]选取我院在 2015 年 1 月~2017 年 1 月收治的 122 例 NAFLD 患者,将患者按照不同治疗方式分成 2 组(每组 61 例),对照组患者采用多烯磷脂酰胆碱,观察组患者采用多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗。观察不同治疗方式对患者肝纤维化指标、血浆抵抗素以及胰岛素抵抗的影响。[结果]治疗后观察组患者各项肝纤维化指标为[(90.36±27.54)mg/L、(85.48±26.57) μ g/L、(45.21±24.14) μ g/L、(85.49±26.84) μ g/L],显著低于对照组肝纤维化各项指标值[(144.36±48.75)mg/L、(114.31±35.24) μ g/L、(76.24±37.57) μ g/L、(123.51±36.58) μ g/L、($P<0.05$)];2 组患者治疗前后 Wt、BMI、WC、TG、TC、HDL-C、LDL-C 变化情况比较差异无统计学意义($P>0.05$);FPG、FINS、ALT、AST、Resistin、HOMA-IR 各指标在治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者各指标值为[(4.11±1.14)mmol/L、(8.27(3.21~11.84))mIU/L、(31.51±6.47)U/L、(29.31±7.54)U/L、(12.54±3.14) μ g/L、(2.64(1.79~5.12))],显著低于对照组各指标值[(6.23±2.34)mmol/L、(9.95(3.30~11.81))mIU/L、(52.61±8.76)U/L、(37.54±8.21)U/L、(16.62±4.48) μ g/L、(3.24(1.71~4.87))],($P<0.05$),2 组患者治疗期间未出现不良反应情况。[结论]多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗具有缓解 NAFLD 患者肝纤维化作用,改善 NAFLD 患者胰岛素抵抗程度以及降低 NAFLD 患者血浆抵抗素的表达水平。

关键词:多烯磷脂酰胆碱;二甲双胍;非酒精性脂肪性肝病;肝纤维化;血浆抵抗素

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)09-641-05

Effects of polyene phosphatidylcholine combined with metformin on liver fibrosis, plasma resistin and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease

YI Mo, ZHOU Jian, SHI Li-ping, WU You-wei

(Second Department of Gastroenterology, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Corresponding author: YI Mo, E-mail: 124375121@qq.com

Abstract:[Objective]To investigate the effect of polyene phosphatidylcholine combined with metformin on liver fibrosis, plasma resistin and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). [Methods]A total of 122 cases with NAFLD in our hospital from January 2015 to January 2017 were selected and according to the different treatment methods divided into two groups(61 cases in each group). The control group was treated with polyene phosphatidylcholine and the observation group treated with polyene phosphatidylcholine combined with metformin. The effects of different treatment methods on the indexes of liver fibrosis, plasma resistin and insulin resistance were observed and compared. [Results]

收稿日期:2017-07-10

基金项目:陕西省自然科学基金研究项目(No:2014JM4189)

作者简介:易 默,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:消化内科疾病的诊治

通信作者:易 默, E-mail: 124375121@qq.com

After treatment, the hepatic fibrosis index in the observation group were $[(90.36 \pm 27.54) \text{ mg/L}, (85.48 \pm 26.57) \text{ g/L}, (45.21 \pm 24.14) \text{ g/L}, (85.49 \pm 26.84) \text{ g/L}]$, which were significantly lower than that in the control group $[(144.36 \pm 48.75) \text{ mg/L}, (114.31 \pm 35.24) \text{ g/L}, (76.24 \pm 37.57) \text{ g/L}, (123.51 \pm 36.58) \text{ g/L}]$ ($P < 0.05$). The levels of Wt, BMI, WC, TG, TC, HDL-C and LDL-C in two groups of patients before and after treatment were no significant changes ($P > 0.05$). There was no significant difference between two groups about the indexes of FPG, FINS, ALT, AST, resistin, HOMA-IR before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the each index value of the observation group were $[(4.11 \pm 1.14) \text{ mmol/L}, (8.27 (3.21 \sim 11.84)) \text{ mIU/L}, (31.51 \pm 6.47) \text{ U/L}, (29.31 \pm 7.54) \text{ U/L}, (12.54 \pm 3.14) \text{ g/L}, (2.64 (1.79 \sim 5.12))]$, which was significantly lower than that in the control group $[(6.23 \pm 2.34) \text{ mmol/L}, (9.95 (3.30 \sim 11.81)) \text{ mIU/L}, (52.61 \pm 8.76) \text{ U/L}, (37.54 \pm 8.21) \text{ U/L}, (16.62 \pm 4.48) \text{ g/L}, (3.24 (1.71 \sim 4.87))]$ ($P < 0.05$). There was no adverse reactions during treatment in two groups. [Conclusion] Polyene phosphatidylcholine combined with metformin in the treatment of patients with NAFLD can alleviate hepatic fibrosis, improve insulin resistance and reduce the level of plasma resistin.

Key words: Polyene phosphatidylcholine; Metformin; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver fibrosis; Plasma resistin

非酒精性脂肪肝性肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[1]。并且据相关资料统计, NAFLD 发病人群在不断的增高, 在欧美以及日本普通成人的患病率达 10%~30%, 而其中肥胖人群高达 57%~74%, 严重影响着人们的生活质量^[2]。因此寻找明确的治疗药物是目前临床上研究的热点^[3]。多烯磷脂酰胆碱主要是改善中毒性肝功能损伤, 其主要是进入肝细胞, 并以完整的分子与肝细胞膜以及细胞器膜相结合, 同时这些磷脂分子也可分泌胆汁^[4]。二甲双胍是属于降糖类物质, 具有多种作用机制^[5]。临床上诸多研究表明 NAFLD 存在多种因子分泌紊乱的情况, 而通过控制这些因子的紊乱情况, 可缓解患者的病情^[6-7]。为此本文以我院 122 例 NAFLD 患者为研究对象进行了研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院在 2015 年 1 月~2017 年 1 月期间收治的 122 例 NAFLD 患者。纳入标准: ①所有患者均符合 2010 年中华医学会肝病学分会脂肪肝与酒精性肝病学会制定中国非酒精性肝病诊疗指南 (2010 年修订版)^[8]; ②所有患者均知情并同意参与此项研究。排除标准: ①患者同时伴有心、肺、肾、血液系统等疾病, 或是合并严重的感染未控制好的患者; ②妊娠或哺乳期妇女, 或是对本文所研究的药物过敏的患者。按照不同治疗方式将患者分成 2 组 (每组 61 例)。对照组男 37 例, 女 24 例, 年龄 31~68 岁, 平均年龄 (42.56 ± 7.84) 岁; 观察组男 35 例,

女 26 例, 年龄 30~67 岁, 平均年龄 (41.24 ± 7.21) 岁。2 组患者在年龄、性别等一般资料中比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

2 组患者入院后予以相同的生活方式干预, 包括饮食和运动。饮食方案由营养师根据患者的不同情况制定。运动控制主要是控制患者轻到中度的有氧运动, 每天晚餐后散步 1 h 或是慢跑 30 min, 每周运动 5 d。对照组患者在上述基础上加用多烯磷脂酰胆碱 (国药准字 J20040112, 228 mg/粒) 治疗, 每次口服 2 粒, 每天 3 次; 观察组患者采用多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍 (国药准字 H20023370) 治疗, 二甲双胍每次服用 0.5 g, 每天 2 次。2 组患者在治疗期间不能使用其他干扰代谢的药物, 并且所有患者每 2 周复查 1 次肝功能, 若是患者在治疗期间发生肝功能指标上升到原先的 2 倍以上的患者, 则终止试验。2 组患者一共治疗 12 周。

1.3 指标检测

1.3.1 胰岛素抵抗程度评价 采用胰岛素抵抗稳态指数 (HOMA-IR) 计算, $\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖 (FPG)} \times \text{空腹胰岛素 (FINS)} / 22.5$ 。

1.3.2 生化指标以及抵抗素测定 所有患者入院后于次日清晨采取空腹肘静脉血 4 ml, 经 3000 r/min 离心 5 min 后, 采用罗氏 Modular DP 生化仪分析丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 的表达水平; 采用 ELISA 法检测 2 组患者血浆抵抗素表达水平, 试剂盒由上海恒远生物有限公司提供, 操作严格按照说明书执行。血糖检测: 采用葡萄糖氧化酶法, 受试者均于上午 8 时抽取空腹外周静脉血, 抽血后即刻测定。血脂检测: 采用全自动生化分析

仪甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。治疗后指标检测同上述方式。

1.4 统计学处理

计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 t 检验与方差分析,计数资料采用率/百分比描述, χ^2 检验分析,采用SPSS18.0软件进行统计学分析,并以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后肝纤维化指标变化情况比较

治疗前2组患者肝纤维化各项指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者各项肝纤维化指标为[(90.36±27.54)mg/L、(85.48±26.57)μg/L、(45.21±24.14)μg/L、(85.49±26.84)μg/L],显著低于对照组肝纤维化各项指标值[(144.36±48.75)mg/L、(114.31±35.24)μg/L、(76.24±37.57)μg/L、(123.51±36.58)μg/L,

($P<0.05$)],见表1。

2.2 2组患者治疗前后血浆抵抗素、胰岛素抵抗等实验室相关指标变化情况比较

2组患者治疗前后Wt、BMI、WC、TG、TC、HDL-C、LDL-C变化情况比较差异无统计学意义($P>0.05$);FPG、FINS、ALT、AST、Resistin、HOMA-IR各指标在治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者各指标值为[(4.11±1.14)mmol/L、(8.27(3.21~11.84))mIU/L、(31.51±6.47)U/L、(29.31±7.54)U/L、(12.54±3.14)μg/L、(2.64(1.79~5.12))],显著低于对照组各指标值[(6.23±2.34)mmol/L、(9.95(3.30~11.81))mIU/L、(52.61±8.76)U/L、(37.54±8.21)U/L、(16.62±4.48)μg/L、(3.24(1.71~4.87))],($P<0.05$)],见表2。

2.3 不良反应比较

2组患者治疗期间出现不明显不良反应情况。

表1 2组患者治疗前后肝纤维化指标变化情况比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	时间	HA/(mg·L ⁻¹)	LN/(μg·L ⁻¹)	IV-C/(μg·L ⁻¹)	PCⅢ/(μg·L ⁻¹)
观察组	61	治疗前	255.67±75.48	172.59±56.84	123.52±41.26	201.17±71.64
		治疗后	90.36±27.54 ¹⁾	85.48±26.57 ¹⁾	45.21±24.14 ¹⁾	85.49±26.84 ¹⁾
对照组	61	治疗前	256.34±76.24	171.54±55.49	121.64±44.15	198.57±68.14
		治疗后	144.36±48.75	114.31±35.24	76.24±37.57	123.51±36.58

与对照组治疗后比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表2 2组患者治疗前后血浆抵抗素、胰岛素抵抗等实验室相关指标变化情况比较 $\bar{x}\pm s$

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Wt/kg	69.58±9.04	68.79±8.87	71.24±10.64	70.64±9.87
BMI/(kg·m ⁻²)	26.45±4.62	25.85±4.12	26.84±5.10	26.31±4.87
WC/cm	90.26±10.34	91.45±11.36	91.32±10.54	91.12±9.87
FPG/(mmol·L ⁻¹)	5.98±1.32	4.11±1.14 ¹⁾	5.88±1.28	6.23±2.34
FINS/(mIU·L ⁻¹)	10.58(5.10~15.27)	8.27(3.21~11.84) ¹⁾	11.12(5.21~15.74)	9.95(3.30~11.81)
TG/(mmol·L ⁻¹)	3.04±1.21	3.25±1.54	3.10±1.11	3.27±1.62
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.21±1.03	4.41±1.24	4.32±1.32	4.42±1.51
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.06±0.26	1.12±0.34	1.08±0.31	1.14±0.42
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.49±1.03	2.67±1.14	2.60±1.21	2.84±1.62
ALT/(U·L ⁻¹)	63.57±12.03	31.51±6.47 ¹⁾	62.24±12.41	52.61±8.76
AST/(U·L ⁻¹)	51.23±8.75	29.31±7.54 ¹⁾	53.23±9.24	37.54±8.21
Resistin/(μg·L ⁻¹)	17.94±5.47	12.54±3.14 ¹⁾	17.43±5.41	16.62±4.48
HOMA-IR	3.45(1.84~5.31)	2.64(1.79~5.12) ¹⁾	3.46(1.81~5.34)	3.24(1.71~4.87)

与对照组治疗后比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

NAFLD是一种进展性慢性肝病,若是不予以相关治疗,可发展成肝硬化与肝癌,并且在2型糖尿病以及肥胖病人中较为高发^[9]。目前临床上有关此病的具体发病机制尚未十分清楚,但是相关研究表明NAFLD的发病与胰岛素抵抗程度有关,并且还会引发其他疾病的并发,因此临床上不少学者提出了通过降低患者胰岛素抵抗程度而控制NAFLD疾病的进一步发展^[10]。在本文研究中,NAFLD患者胰岛素水平明显高于正常居民,随着病情的好转胰岛素抵抗程度明显下降,表明胰岛素抵抗程度与NAFLD发病具有密切的相关性。

目前国内外治疗此病的方式多采用胰岛素增敏剂、调血脂、肝功能保护剂、减肥药等药物治疗,近些年中医的发展,中医治疗也是目前常用的一种治疗方式^[11-14]。多烯磷脂酰胆碱在临床上广泛用于治疗各种肝病,其生理机制包括:①调节肝脏的能量平衡;②将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式;③通过直接影响膜结构使受损的肝功能和酶活力恢复正常;④促进肝组织再生;⑤稳定胆汁。有学者研究多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪性肝病患者的治疗疗效,结果表明,多烯磷脂酰胆碱能明显降低患者各项血脂指标与血糖,提高患者的肝功能^[15-17]。二甲双胍能延缓葡萄糖由胃肠道的摄取,通过提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖的利用,以及抑制肝、肾过度的糖原增生,除了能降低血糖之外还具有减肥,降低血脂等功效。相关学者研究了二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病氧化应激的影响,结果表明二甲双胍在NAFLD患者中具有改善胰岛素抵抗、提高抗氧化应激能力,达到治疗NAFLD的作用^[18-19]。2种药物对NAFLD患者均有较好的临床疗效,为此本文通过研究2种药物联合治疗对NAFLD患者肝纤维化、血浆抵抗素与胰岛素抵抗的影响。

本文研究结果示:治疗后观察组患者各项肝纤维化指标为,显著低于对照组肝纤维化各项指标值($P<0.05$);表明2种药物联合治疗疗效明显高于多烯磷脂酰胆碱单药治疗。2组患者在FPG、FINS、ALT、AST、Resistin、HOMA-IR各指标在治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者各指标值显著低于对照组($P<0.05$),并且2组患者治疗期间未出现不良反应情况。表明多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍两种药物联合治疗具有调节各种指标的作用,考虑是否通过降低患者胰岛素抵抗程度,从而控制其他相关因素的表达情况^[20]。

综上所述,多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗具有缓解NAFLD患者肝纤维化作用,改善NAFLD患者胰岛素抵抗程度以及降低NAFLD患者血浆抵抗素的表达水平。

参考文献

- [1] 范建高.非酒精性脂肪性肝病的研究现状与展望[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):999-1001.
- [2] Lonardo A, Bellentani S, Argo C K, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups[J]. Digestive & Liver Disease, 2015, 47(12):997-1006.
- [3] 苟运浩,施军平.2014年非酒精性脂肪性肝病诊治进展[J].实用肝脏病杂志,2015,18(1):6-9.
- [4] 吴莘,袁方,黄欣,等.多烯磷脂酰胆碱联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J].中华消化杂志,2015,35(6):411-412.
- [5] 张淑波,丁婷,陈文平.二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病氧化应激的影响[J].西北药学杂志,2015,30(2):361-362.
- [6] 吕梅,郎旭龙,王飞,等.微生态制剂改善非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗的临床研究[J].现代生物医学进展,2016,16(6):1073-1075.
- [7] 梁淑文,王晓英,屈昌民,等.非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗与肠道菌群失调相关性研究[J].中国医药,2016,11(1):83-86.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝与酒精性肝病学组.中国非酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝脏病杂志(电子版),2010,18(3):163-166.
- [9] Adams L A, Adams L A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus[J]. Endocrine Research, 2015, 32(3):59-69.
- [10] 张秋楠,肖英,苗瑞新,等.非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化与胰岛素抵抗指数、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1078-1081.
- [11] 胡义扬.中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的优势与展望[J].世界中医药,2015,10(2):149-152.
- [12] 唐纪兰,文新年,韦凌云,等.吡格列酮对非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗及内皮功能的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(3):303-304.
- [13] 张秋瓚,王艳荣,刘应莉,等.替米沙坦对非酒精性脂肪性肝炎大鼠胰岛素抵抗及抵抗素的影响[J].中华肝脏病杂志,2015,23(4):281-285.
- [14] 熊鹰,张声生,周滔,等.调肝理脾方对非酒精性脂肪肝患者脂联素、抵抗素及肿瘤坏死因子 α 的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4419-4422.
- [15] 肖丽萍,余新沛,刘岗,等.多烯磷脂酰胆碱联合维生素E治疗非酒精性脂肪性肝炎合并2型糖尿病患者效果研究[J].实用肝脏病杂志,2016,19(2):172-175.
- [16] 高鹰,周颖.胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非

酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3):464—467.

[17] 谢双林. 多烯磷脂酰胆碱联合维生素 E 治疗非酒精性脂肪肝的疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 24(9):712—714.

[18] 王倩, 吴鹏波, 柳健, 等. 二甲双胍在非酒精性脂肪性肝病治疗作用中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(3):348—351.

[19] 郑仲萍, 田峰, 郑志刚, 等. 二甲双胍联用六味地黄丸对新诊断 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7):123—126.

[20] 全晓红, 李秀丽, 叶冬梅, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清抵抗素与胰岛素抵抗关系研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(4):372—374.

[20] 熊鹰, 张声生, 周滔, 等. 调肝理脾方对非酒精性脂肪肝患者脂联素、抵抗素及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12):4419—4422.

网上投稿注意事项

本刊采用远程投稿处理系统,请登录“www.whuhzss.com”投稿。注册用户名上传文章后,投稿系统一旦收到稿件,即自动发回“收稿回执”并通知编号。作者可根据此编号上网查询稿件处理情况。凡寄给个人的稿件,本刊一律不予受理。凡通过 E-mail 投寄的稿件均不算正式投稿。

请另寄纸质稿件存档。纸质稿件一份为计算机打印稿,要求字迹清楚,附单页标注第一作者联系电话(手机)及 E-mail 信箱。英文摘要及参考文献应隔行打印。特殊文种、上下角标符号、字母大小写及需排斜体等应予注明。照片图要求有良好的清晰度和对比度,不可用复印件,黑白图、彩色图(要求刊印彩色图者需另附彩色图印刷工本费)均可;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在图片上,每幅图片的背面应贴上标签,注明图号、作者姓名及图的上下方位,图片不可折损。线条图应墨绘在白纸上,以计算机制图者应提供激光打印图样。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图中各种标志均应打印。每幅图、表各占 1 页,并连带图、表说明集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后顺序连续编码。

来稿均须附单位推荐信及 50 元审稿费。推荐信应注明稿件无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写,还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

本刊再次强调:在审阅中的稿件,作者如欲改投他刊,请立刻与本刊联系说明原因,如发现一稿多投的情况,视为学术不端,我们将严肃处理,通报所有相关杂志和该作者单位,并予以披露。本刊一般不退原稿,请作者自留底稿。

如有疑问,请拨打编辑部电话咨询,咨询电话:(027)85726342-8011。

《中国中西医结合消化杂志》编辑部