

吡格列酮联合维生素E治疗非酒精性脂肪肝的临床观察

卓宇宏, 陈其慧, 周小戈, 韩 晖 (广东省湛江中心人民医院消化内科, 广东湛江 524037)

摘要: 目的 观察吡格列酮联合维生素E在治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)中的应用价值。方法 105例NAFLD患者随机分为A、B、C 3组, 每组35例。A组采用吡格列酮治疗, B组采用维生素E治疗, C组采用吡格列酮联合维生素E治疗。评估3组的疗效, 检测3组治疗前后的肝功能指标、血脂指标和胰岛素敏感性指标。结果 C组的疗效明显好于A、B组($P<0.05$), 治疗后的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸基转移酶、总胆固醇和甘油三酯水平均明显低于A、B组($P<0.05$)。结论 采用吡格列酮联合维生素E治疗NAFLD可提高疗效, 改善肝功能, 降低血脂和减轻胰岛素抵抗。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 吡格列酮; 维生素E

中图分类号: R 575

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)02-0230-03

Application of pioglitazone combined with vitamin E in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

ZHUO Yu-hong, CHEN Qi-hui, ZHOU Xiao-ge, HAN Hui (Gastroenterology Department, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524037, China)

Abstract: Objective To investigate the application of pioglitazone combined with vitamin E in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Methods One hundred and five patients with NAFLD were divided into Group A, Group B and Group C by random number table method, 35 cases in each group. Group A was treated with pioglitazone, Group B was treated with vitamin E and Group C was treated with pioglitazone combined with vitamin E. The curative effect of the three groups was evaluated. The liver function index, blood lipid index and insulin sensitivity index in the three groups were detected. Results The curative effect of Group C was significantly better than that of Group A and Group B ($P<0.05$). The concentration of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total cholesterol and triglyceride in Group C after treatment were significantly lower than those in Group A and Group B ($P<0.05$). Conclusion The application of pioglitazone combined with vitamin E in the treatment of NAFLD can improve the curative effect and the liver function and also can reduce the blood lipid concentration and insulin resistance.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; pioglitazone; vitamin E

非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是我国第一大肝病^[1]。由于人民生活水平提高和糖尿病发病率逐年上升等原因, NAFLD的发病率日益升高, 已经成为21世纪全球重要的公共健康问题之一^[2]。鉴于NAFLD以改变生活方式和避免肝损伤药物摄入的治疗方法疗效不佳^[3], 而氧化应激和胰岛素抵抗是NAFLD主要的发病机制^[4-5], 本科室将吡格列酮联合维生素E运用于治疗NAFLD取得良好的效果, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取在2015年10月至2017年5月期间在我院消化内科求治的105例NAFLD患者为研究对象, 所有患者均符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》中的NAFLD诊断标准^[6]。均排除肝炎病毒携带者、妊娠或哺乳期妇女, 均无肿瘤、严重缺血缺氧疾病、糖尿病、自身免疫性疾病、酒精性脂肪肝、精神疾病史、恶性高血压、肾功能异常等, 且均签署知情同意书。采用随机数字表法把研究对象分为A、B、C 3组, 每组35例。A组采用吡格列酮治疗, B组采用维生素E治疗, C组采用吡格列酮联合维生素E治疗。3组的一般情况差异没有统计学意义($P>0.05$), 见表1。

1.2 方法

3组NAFLD患者均进行控制饮食、禁酒和适量有氧运动等基础治疗。A组在基础治疗上给予口服

收稿日期: 2017-12-05; 修订日期: 2018-03-09

作者简介: 卓宇宏(1986-), 男, 学士, 主治医师。

盐酸吡格列酮片(日本武田药品工业株式会社,国药准字J20140082)15 mg/次,1次/d。B组在基础治疗上给予口服维生素E胶囊(海南海神同洲制药有限公司,国药准字H20063681)100mg/次,3次/d。C组在基础治疗上给予口服盐酸吡格列酮片(15 mg/次,1次/d)和维生素E胶囊(100 mg/次,3次/d)治疗。各组疗程均半年。

表1 3组的一般情况比较

组别	例数	年龄/岁	男/例	BMI/(kg·m ⁻²)	脂肪肝程度/例		
					轻度	中度	重度
A组	35	52.4±6.8	26	26.1±3.4	5	25	5
B组	35	54.2±6.6	27	26.5±3.2	6	22	7
C组	35	53.7±7.5	29	26.8±2.9	7	23	5

3组比较均 $P>0.05$

1.3 评价标准

评价3组的疗效(痊愈、显效、有效、无效)。检测3组治疗前后的肝功能指标(丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸基转移酶)、血脂指标(总胆固醇和甘油三酯)和胰岛素敏感性指标(空腹血糖、空腹胰岛素、餐后2 h血糖和餐后2 h胰岛素)。疗效判断标准:肝脏形态及实质恢复正常为痊愈;减少2级为显效;减少1级为有效;脂肪肝程度无改善为无效^[2]。

1.4 统计学处理

使用的统计软件为SPSS 24.0。计量资料以平均数±标准差表示,采用方差及 q 检验分析数据。有序分类资料采用频数和百分比表示,采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组的疗效比较

秩和检验结果显示,3组的疗效差异有统计学意义($Hc=9.181, P<0.05$),其中C组的疗效明显优于A、B组($P<0.05$)。见表2。

表2 3组的疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
A组	35	8(22.9)	6(17.1)	16(45.7)	5(14.3)
B组	35	8(22.9)	7(20.00)	13(37.1)	7(20.00)
C组 ^a	35	18(51.4)	8(22.9)	5(14.3)	4(11.4)

与A、B组比较:^a $P<0.05$

2.2 3组治疗前后的肝功能和血脂指标比较

3组治疗后的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸基转移酶、总胆固醇和甘油三酯水平均明显低于治疗前($P<0.05$)。C组治疗后的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸基转移酶、总胆固醇和甘油三酯水平均明显低于A、B组($P<0.05$)。见表3。

2.3 3组治疗前后的胰岛素敏感性比较

表3 3组治疗前后的肝功能和血脂指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)		天门冬氨酸基转移酶/(U·L ⁻¹)		总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)		甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	88.2±11.3	62.1±10.8 ^{ab}	69.2±8.4	47.4±7.5 ^{ab}	5.8±1.6	4.6±1.7 ^{ab}	3.1±1.2	1.9±0.9 ^{ab}
B组	89.9±11.9	65.7±11.6 ^{ab}	68.2±7.9	50.7±7.2 ^{ab}	5.9±2.0	4.7±1.5 ^{ab}	2.9±1.4	2.1±1.1 ^{ab}
C组	85.6±12.7	42.4±12.1 ^a	67.5±7.7	43.6±6.8 ^a	6.0±1.9	3.8±1.4 ^a	2.8±1.1	1.4±1.0 ^a

与治疗前比较:^a $P<0.05$;与C组比较:^b $P<0.05$

A组和C组治疗后的空腹血糖、空腹胰岛素、餐后2 h血糖和餐后2 h胰岛素浓度均明显低于治疗前($P<0.05$)。B组治疗后的空腹血糖、空腹胰岛素、餐后2 h血糖和餐后2 h胰岛素浓度均明显高于A、C组($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

NAFLD是一种除酒精及其他已知病因引起的肝细胞内脂肪堆积过多而导致肝脂肪变性的综合征^[7]。NAFLD的发病机制尚未明了,目前被广泛接受的是

表4 3组治疗前后的胰岛素敏感性比较 ($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)		空腹胰岛素/(mIU·L ⁻¹)		餐后2 h血糖/(mmol·L ⁻¹)		餐后2 h胰岛素/(mIU·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	5.4±0.7	5.0±0.5 ^{ab}	20.2±6.5	13.4±6.2 ^{ab}	8.4±1.9	6.9±1.5 ^{ab}	106.5±28.2	62.7±24.3 ^{ab}
B组	5.6±0.6	5.5±0.4	18.9±8.1	17.5±7.6	7.8±1.6	7.6±1.2	103.2±34.5	94.2±29.9
C组	5.7±0.7	4.9±0.6 ^{ab}	19.5±7.7	12.2±6.5 ^{ab}	8.0±1.5	6.8±1.3 ^{ab}	100.9±32.7	57.3±25.6 ^{ab}

与治疗前比较:^a $P<0.05$;与B组比较:^b $P<0.05$

“二次打击”学说：第一次打击是因为胰岛素抵抗而引起的良性肝细胞内脂质沉淀，第二次打击是因为氧化应激或脂质过氧化导致氧化物和抗氧化物之间的动态平衡被破坏，从而造成肝细胞生物膜损伤，跨膜电位差消失，线粒体肿胀破裂甚至坏死^[8]。本研究结果显示，C组的疗效明显好于A、B组，分析原因可能为：(1)吡格列酮是PPAR- γ 受体的选择性配体，其可提高胰岛素作用的敏感性，从而增加肝脏、骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取，有效减轻第一次打击造成的损伤^[9]。(2)维生素E可与自由基反应，清除肝内大量活性氧簇，有效阻断不饱和脂肪酸的氧化过程，同时维生素E可通过提高线粒体的膜电位，从而抑制线粒体活性氧簇的产生，有效保护肝细胞的线粒体，达到减轻第二次打击损伤程度的效果^[10]。综合其上，C组的治疗方案可以有效减轻第一次和第二次的打击，因此效果明显优于其他两组。

目前认为肝酶升高是脂肪酸浸润从而导致肝细胞受损的表现^[10]。3组治疗后的丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶均明显低于治疗前，提示3组的肝细胞损伤程度均明显减轻，分析原因可能如下：(1)吡格列酮可以改善NAFLD患者的肝脂肪变性和气球样变，减少肝内脂肪浸润，同时可明显减轻炎症反应^[11]；(2)维生素E可改善肝功能和肝组织的某些病理变化。C组治疗后的丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶均明显低于A组和B组，提示C组治疗后的肝细胞损伤程度明显轻于其他两组，其原因可能如下：NAFLD的发病与多种因素密切相关，药物组合是更合适的治疗策略，当维生素E和吡格列酮联合使用时，两种药物可发挥协同作用，特别是在改善肝脏组织学方面^[4]。3组治疗后的总胆固醇和甘油三酯水平均明显低于治疗前，但C组治疗后的总胆固醇和甘油三酯水平均明显低于A组和B组。这可能与维生素E有改善脂代谢的药效，而吡格列酮可减轻胰岛素抵抗程度，从而提高脂肪酶的活性，减少游离脂肪酸的浓度，抑制外周组织脂肪分解，减少肝脏甘油三酯蓄积有关^[10,12]。

B组治疗后的空腹血糖、空腹胰岛素、餐后2 h血糖和餐后2 h胰岛素浓度均明显高于A组和C组，提示A组和C组的胰岛素抵抗程度明显比B组轻，这可能与吡格列酮除了可作用于PPAR- γ 受体从而导致瘦素和抵抗素等产生减少外，还可以调节胰岛素应答基因的转录，增强外周组织和肝脏对胰岛素的敏感性有关^[13]。

综上所述，吡格列酮联合维生素E治疗NAFLD

除了改善肝功能和血脂代谢，还明显减轻NAFLD患者的胰岛素抵抗程度，疗效明确。值得注意的是，吡格列酮可增加膀胱癌的风险^[14]，因此对于有膀胱癌独立危险因素NAFLD患者，吡格列酮的使用应谨慎。

参考文献：

- [1] 何方平. 非酒精性脂肪性肝病的治疗-欧洲肥胖-2型糖尿病-消化临床实践指南解读[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(5): 660-663.
- [2] 蒋锐, 姜海斌, 廖可育, 等. 参七合剂治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(2): 312-314.
- [3] Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(10): 1135-1144.
- [4] 舒祥兵, 宋海燕, 季光. 维生素E对非酒精性脂肪性肝病的疗效及机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(27): 2787-2791.
- [5] 姚巧玲, 刘畅, 姜政. Meta分析:二甲双胍对非酒精性脂肪性肝病的疗效[J]. 重庆医学, 2014(22): 2875-2878.
- [6] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 167-170.
- [7] Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment[J]. Ann Med, 2012, 44(1): 29-40.
- [8] 李进, 李月翠, 胡伟跃, 等. 自拟降脂护肝方联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 236-239.
- [9] 李会会, 姜涛, 康慨. 吡格列酮及二甲双胍对初发2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效[J]. 中国老年学, 2014(16): 4454-4456.
- [10] 舒祥兵, 宋海燕, 季光. 维生素E对非酒精性脂肪性肝病的疗效及机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013(27): 2787-2791.
- [11] 袁宁. 降糖药物与非酒精性脂肪性肝病的相关研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 177-180.
- [12] Machado M V, Cortez-Pinto. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(36): 12956-12980.
- [13] 邹丛, 胡晓琴, 刘宏洋, 等. 盐酸吡格列酮对2型糖尿病患者外周血循环祖细胞水平的影响及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 41-43.
- [14] 杨刚毅, 袁磊. 糖尿病治疗药物与非酒精性脂肪性肝病[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(3): 174-177.