

安达释联合盐酸吡格列酮治疗2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的疗效

林秋乔, 王群有, 李丹, 廖庆娟, 段歆* (东莞康华医院全科医学科, 广东东莞 523000)

摘要: 目的 观察安达释联合盐酸吡格列酮片治疗2型糖尿病(T2DM)合并代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的疗效。方法 2023年12月至2024年4月东莞康华医院110例T2DM合并MAFLD患者分别使用安达释(对照组)或安达释联合盐酸吡格列酮(观察组)治疗,比较两组胰岛功能、血糖、血脂、炎症因子、肝脏指标和不良反应。结果 与对照组相比,观察组胰岛素 β 细胞抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯、肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 、超敏C反应蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血糖、糖化血红蛋白水平及肝脏硬度、肝脏脂肪含量明显降低,而胰岛素 β 细胞分泌功能指数则明显升高($P<0.01$ 或 0.05)。两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 安达释联合盐酸吡格列酮片既可改善T2DM合并MAFLD患者的胰岛功能、血脂、肝功能和血糖水平,又可降低炎症因子、肝脏硬度和肝脏脂肪含量。

关键词: 2型糖尿病; 代谢相关脂肪性肝病; 安达释; 吡格列酮

中图分类号: R 587

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 06-0624-04

Clinical efficacy of dapagliflozin/metformin and pioglitazone in type 2 diabetes mellitus with metabolic-associated fatty liver disease

LIN Qiuqiao, WANG Qunyou, LI Dan, LIAO Qingjuan, DUAN Xin* (Department of General Practice, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan 523080, china)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effect of dapagliflozin/metformin and pioglitazone in type 2 diabetes mellitus (T2DM) with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Methods A total of 110 patients with T2DM and MAFLD in Dongguan KangHua Hospital from December 2023 to April 2024 were treated with dapagliflozin/metformin (control group) or dapagliflozin/metformin plus pioglitazone (observation group). The islet function, blood glucose, blood lipid, inflammatory factors, liver indexes and adverse reactions were compared between two groups. Results Compared with control group, islet β resistance index, total cholesterol, triglyceride, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , hypersensitive C-reactive protein, alanine/aspartate aminotransferases, blood glucose, glycosylated hemoglobin, liver stiffness and liver fat content were significantly decreased, while islet β secretion function index increased in observation group ($P<0.01$ or 0.05). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). Conclusion The combined use of dapagliflozin/metformin and pioglitazone can not only improve the islet function, blood lipid, liver function and blood glucose, but also reduce inflammatory factors, liver stiffness and liver fat content in T2DM patients with MAFLD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; metabolic-associated fatty liver disease; dapagliflozin/metformin; pioglitazone

全球约65.0%的2型糖尿病(T2DM)患者合并代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病(MAFLD)^[1]。MAFLD具有低龄化、高发病率和慢性进展性等特点,是我国常见的慢性进展性肝病,也是隐源性肝硬化的主要病因,特别是T2DM合并MAFLD更易进展为肝硬化^[1-2]。因此如何提高T2DM合并MAFLD的疗效是目前临床亟需

解决的热点问题。吡格列酮、达格列净、二甲双胍均是《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》推荐用于治疗MAFLD的药物,三者联合亦是治疗T2DM常用的有效方案^[1-3]。安达释为达格列净二甲双胍缓释片,2023年11月在中国上市。本研究探讨了安达释联合盐酸吡格列酮片治疗T2DM合并MAFLD

收稿日期: 2024-08-25

基金项目: 东莞市社会科技发展项目(20211800902802)

作者简介: 林秋乔,女,本科,主治医师, E-mail: 13712393287@163.com

通信作者: 段歆,女,硕士,主任医师, E-mail: dx19740818@163.com

的应用价值,以期了解吡格列酮、二甲双胍、达格列净三者联合是否能同时提高 T2DM 和 MAFLD 的治疗效果,为 T2DM 合并 MAFLD 的医治提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2023 年 12 月至 2024 年 4 月东莞康华医院医治的 110 例 T2DM 合并 MAFL 患者的临床资料。研究经本院医学伦理委员会审批通过(伦理批号 2024015)。纳入标准:(1) T2DM 和 MAFLD 的诊断分别符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》和《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》中的诊断标准^[1,4];(2) 治疗前近 30 d 内未使用过任何护肝药物;(3) 单用盐酸二甲双胍片无法有效控制血糖[糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7\%$];(4) 治疗依从性好;(5) 临床资料完整。排除标准:(1) 合并恶性肿瘤、病毒性肝炎、肝硬化、严重的肝肾等重要脏器功能不全者及免疫性肝病者;(2) 有肝脏手术史者;(3) 对本研究所使用药物有禁忌或者过敏者;(4) 妊娠或哺乳期患者。根据治疗方案的不同把 T2DM 和 MAFLD 患者分为对照组和观察组,每组 55 例。两组一般资料的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组均依据《中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识》给予个体化医学营养治疗方案(营养科医师制定)和运动处方(康复科医生制定)^[5]。对照组给予安达释(规格:达格列净 10 mg/二甲双胍 1 000 mg/片, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 国药准字 HJ20230080)治疗, 1 片/次, 1 次/d。观察组给予安达释联合盐酸吡格列酮片(规格:吡格列酮计为 15 mg, 杭州康恩贝制药有限公司, 国药准字 H20060592)治疗: 盐酸吡格列酮片的用法为 1 片/次, 2 次/d; 安达释的产家及用法与对照组相同。

1.3 评价指标

对比两组治疗前和治疗 3 个月后的胰岛功能指标[胰岛素 β 细胞抵抗指数(HOMA-IR) 和胰岛素 β 细胞分泌功能指数(HOMA- β)]、血脂指标(总胆固醇和甘油三酯)、炎症因子水平[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]、肝脏指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸基转移酶(AST)]、肝脏硬度(肝脏瞬时弹性成像)、肝脏脂肪含量(肝脏彩超)和血糖指标[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)和 HbA1c],同时对比两组治疗期间的不良反应。

1.4 统计学处理

统计软件是 SPSS 24.0。计数资料以频数和百分比表示,采用 Yates 卡方检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胰岛功能指标和血脂指标的比较

两组治疗前胰岛功能指标和血脂指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的 HOMA-IR、总胆固醇和甘油三酯浓度明显低于治疗前, HOMA- β 则高于治疗前,且观察组更显著($P < 0.01$ 或 0.05),见表 2。

2.2 两组炎症因子水平的比较

两组治疗前炎症因子水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的 TNF- α 、IL-1 β 和 hs-CRP 浓度均明显低于治疗前,且观察组更显著($P < 0.01$),见表 3。

2.3 两组肝脏指标的比较

两组治疗前肝脏指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组的 ALT、AST、肝脏硬度、肝脏脂肪含量明显低于治疗前,且观察组更显著($P < 0.01$ 或 0.05),见表 4。

2.4 两组血糖指标的比较

两组治疗前血糖指标差异无统计学意义($P >$

表 1 两组一般资料的比较

组别	<i>n</i>	男/例	年龄/岁	T2DM 病程/a	高血压/例	肥胖/例	高尿酸血症/例
对照组	55	30	51.0 \pm 4.5	5.6 \pm 1.2	26	34	17
观察组	55	35	52.4 \pm 5.2	5.9 \pm 1.4	29	41	22

两组比较均 $P > 0.05$

表 2 两组的胰岛功能指标和血脂指标比较

($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

组别	HOMA-IR		HOMA- β		总胆固醇/(mmol/L)		甘油三酯/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.8 \pm 0.5	2.5 \pm 0.4 ^a	43.4 \pm 9.6	50.6 \pm 10.2 ^a	8.7 \pm 1.5	5.6 \pm 1.6 ^a	3.9 \pm 1.1	2.5 \pm 0.9 ^a
观察组	3.0 \pm 0.6	2.1 \pm 0.5 ^{ac}	42.5 \pm 10.8	55.2 \pm 9.4 ^{ab}	9.1 \pm 1.8	4.9 \pm 1.4 ^{ab}	4.2 \pm 1.3	2.1 \pm 1.0 ^{ab}

与同组治疗前比较: ^a $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

0.05)。治疗后,两组的FBG、2hPG和HbA1c明显低于治疗前,且观察组更显著($P<0.01$ 或 0.05),见表5。

2.5 两组不良反应的比较

对照组尿路感染1例(1.8%),胃肠道不适2例(3.6%),不良反应总发生率为5.5%。观察组尿路感染2例(3.6%),下肢水肿1例(1.8%),胃肠道不适2例(3.6%),不良反应总发生率为9.1%。两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来,随着老百姓生活水平的日益提高和生活方式的明显改变,T2DM和MAFLD的发病率呈逐年上升趋势^[6]。T2DM和MAFLD互相影响,可导致糖脂代谢紊乱,心血管疾病发病率增高,在此背景下,T2DM和MAFLD联合治疗方案更具优势^[7]。本研究结果显示,与治疗前相比,两组治疗后的HOMA-IR明显降低,HOMA- β 则显著升高,提示两组的胰岛功能均明显改善,分析原因可能如下:安达释成分之一达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂,可保护胰岛B细胞,提高外周胰岛素敏感性,促进葡萄糖从尿中排泄,从而减轻胰岛素抵抗,改善胰岛功能^[8]。安达释另外一种成分二甲双胍是一种胰岛素增敏剂,可提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用,减少肝葡萄糖输出,从而抑制糖原增生和糖原分解,最后改善胰岛功能^[9]。因此通过两种药物的协同作用,可明显改善患者的胰岛功能。本研究中,与对照组相比,观察组治疗后的HOMA-IR明显降低,HOMA- β 则明显升高,

提示观察组的胰岛功能的改善程度更高,原因可能是因为吡格列酮是一种过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)激动剂,可与脂肪组织中PPARG结合从而加速脂肪细胞分化,进而促进胰岛 β 细胞生成和增强胰岛素敏感;又因其胰岛素增敏效果强于二甲双胍,因此可与二甲双胍叠加进一步增强胰岛素增敏效果^[6,10]。

本研究中,两组治疗后的总胆固醇和甘油三酯浓度明显低于治疗前。分析原因可能是:(1)达格列净可抑制SGLT-2,从而增加脂肪净利用率,加快脂代谢过程和血清脂质分解,降低游离脂肪酸水平^[11]。(2)二甲双胍可通过提高miR-146a水平增强葡萄糖转运能力,降低脂肪酸氧化率,进而降低总胆固醇和甘油三酯水平^[12]。观察组治疗后的总胆固醇和甘油三酯浓度明显低于对照组,分析原因可能是吡格列酮可激活PPARG,抑制甘油醛G3G磷酸脱氢酶生成,从而调节糖脂代谢相关基因转录过程,加速脂肪细胞分化,减少糖异生和脂肪合成,进而改善患者的血脂水平^[13]。基于上述3种不同作用机制药物的协同作用,T2DM合并MAFLD患者的血脂下降程度更高。

T2DM和MAFLD的发生、发展过程均与炎症反应密切相关,期间伴随着多种炎症细胞因子水平改变和大量内毒素释放,进而加重肝细胞和胰岛 β 细胞的损伤,干扰胰岛素受体信号转导,影响患者的葡萄糖代谢^[14]。本研究两组治疗后的TNF- α 、IL-1 β 和hs-CRP浓度均明显低于治疗前,分析原因可能如下:达格列净可降低可溶性二肽基肽酶-4,抑制炎症应激水平和脂质过氧化,从而降低炎症因子的释放^[14];而二

表3 两组炎症因子水平的比较

($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	TNF- α /(ng/L)		IL-1 β /(mmol/L)		hs-CRP/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55.5 \pm 4.2	44.5 \pm 3.6 ^a	19.4 \pm 2.8	14.2 \pm 2.5 ^a	15.3 \pm 2.4	9.8 \pm 2.2 ^a
观察组	56.1 \pm 4.9	42.1 \pm 4.0 ^{ab}	20.5 \pm 3.6	12.4 \pm 3.1 ^{ab}	16.1 \pm 2.6	8.4 \pm 2.0 ^{ab}

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.01$

表4 两组肝脏指标的比较

($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	ALT/(U/L)		AST/(U/L)		肝脏硬度/kPa		肝脏脂肪含量/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	77.9 \pm 11.7	65.6 \pm 10.5 ^a	68.6 \pm 7.4	60.9 \pm 7.0 ^a	11.0 \pm 2.4	9.6 \pm 2.0 ^a	15.7 \pm 2.8	11.6 \pm 2.5 ^a
观察组	76.4 \pm 10.3	61.1 \pm 9.8 ^{ab}	67.2 \pm 8.9	57.8 \pm 7.6 ^{ab}	10.7 \pm 2.2	8.5 \pm 1.9 ^{ac}	16.3 \pm 2.4	10.4 \pm 2.0 ^{ac}

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

表5 两组血糖指标比较

($\bar{x}\pm s, n=55$)

组别	FBG/(mmol/L)		2hPG/(mmol/L)		HbA1c/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.6 \pm 1.2	6.4 \pm 1.0 ^a	11.7 \pm 1.8	9.4 \pm 1.5 ^a	10.0 \pm 1.1	6.2 \pm 0.9 ^a
观察组	10.0 \pm 1.0	5.7 \pm 0.8 ^{ac}	12.1 \pm 1.6	8.8 \pm 1.2 ^{ab}	10.4 \pm 1.3	5.8 \pm 1.0 ^{ab}

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

甲双胍则可以抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 产生抗炎作用^[15]。本研究结果发现, 观察组治疗后的 TNF- α 、IL-1 β 和 hs-CRP 浓度均明显低于对照组, 可能是因为吡格列酮可激活 PPAR- γ 信号通路, 增加负性炎症因子的表达和减少促炎因子的表达, 从而减少炎症因子的水平, 当其与安达释联合使用时可起到协同作用^[16]。

MAFLD 的“二次打击”发病机制学说普遍被医学界认可: 该理论认为第一次打击是脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗, 从而导致脂质储积在肝细胞中形成单纯性脂肪肝; 第二次打击是因为脂质过度蓄积在肝细胞内, 从而激活系统性炎症反应进而损伤肝脏, 最后引发脂肪性肝炎^[1,17]。本研究中, 两组的脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗均得到明显改善, 炎症因子水平明显下降, 因此两组 MAFLD 的病情均得到明显改善。观察组治疗后的 ALT、AST、肝脏硬度、肝脏脂肪含量之所以明显低于对照组, 可能与观察组脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗改善更显著, 炎症因子水平下降更明显有关。

安达释中的二甲双胍是通过改善外周胰岛素抵抗以及减少肝脏葡萄糖输出降低血糖。安达释中的达格列净可抑制肾脏重吸收葡萄糖和降低肾糖阈, 从而促进葡萄糖从尿液中排出, 与二甲双胍联用在降低 HbA1c 方面效果更好^[4]。本研究中, 观察组治疗后的 FBG、2hPG、HbA1c 明显低于对照组, 提示观察组的血糖控制更佳, 可能因为吡格列酮可增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性, 从而降低血糖, 特别是与二甲双胍联用时, 可进一步增加胰岛素作用的敏感性。因此当安达释与吡格列酮联合使用时, 3 种不同机制的药物协同作用, 降血糖效果更好^[4]。两组的不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示安达释联合吡格列酮的安全性良好。

综上所述, 安达释联合盐酸吡格列酮片治疗 T2DM 合并 MAFLD 既可以改善患者的胰岛功能、血脂指标、肝功能和血糖水平, 还可以降低炎症因子、肝脏硬度和肝脏脂肪含量, 安全有效, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
- [2] 郭伟, 刘娜. 达格列净联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脂肪变性的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(4): 530-534.
- [3] 杨艳玲, 汤云昭, 倪长霖. 达格列净联合二甲双胍与吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床观察[J]. 中国慢性病预防与控制,

2019, 27(8): 611-614.

- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [5] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(7): 589-598.
- [6] PRAMANIK S, PAL P, RAY S. Non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: emerging evidence of benefit of peroxisome proliferator-activated receptors agonists and incretin-based therapies[J]. World J Methodol, 2024, 14(2): 913-19.
- [7] PATOULIAS D, MICHAILEDIS T. SGLT-2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist treatment for patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: is their combination the optimal treatment option?[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(4): 574-576.
- [8] KUCHAY M S, FAROOQUI K J, MISHRA S K, et al. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1307: 213-230.
- [9] 刘敏, 詹程颀, 施琳琳, 等. 黄连素片联合二甲双胍治疗伴糖代谢异常的非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 229-232.
- [10] 林紫薇, 徐慧蔚, 尤慧, 等. 血糖控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者加用吡格列酮二甲双胍与基础胰岛素的疗效比较及对代谢指标的影响[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(10): 1089-1096.
- [11] 孙峥, 王笑焯, 袁景, 等. 达格列净联合利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者短期疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(6): 796-799.
- [12] 彭俊华, 葛锁华, 张欢妍, 等. 参苓白术散联合二甲双胍对 2 型糖尿病肥胖者 miR-146a、GLP-1 及血脂的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(2): 203-207.
- [13] 孙凌, 杭玮, 邓国忠. 二甲双胍联合吡格列酮治疗非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(6): 804-807.
- [14] 储杨, 王德琴, 吕忠美. 达格列净联合利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者炎症因子、糖脂代谢和肝功能的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(9): 1064-1071.
- [15] XIAN H, LIU Y, RUNDBERG NILSSON A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation[J]. Immunity, 2021, 54(7): 1463-1477.
- [16] 刘峻, 田锦勇, 涂丽, 等. 吡格列酮联合盐酸多奈哌齐对阿尔兹海默症患者血清中免疫炎症因子、A β 1-42 蛋白和 Tau 蛋白的影响[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(1): 48-53.
- [17] 王丹丹, 郑超, 秦利. 阿卡波糖联合双歧杆菌三联活菌制剂治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(3): 180-184.

(责任编辑: 李 晓)