

血脂康胶囊治疗绝经后女性2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床观察^Δ

葛晓春*,王英南#,刘晓燕,金凤表,高宇,韩桂艳(承德医学院附属医院内分泌科,河北承德 067000)

中图分类号 R587.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4641-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.11

摘要 目的:观察血脂康胶囊治疗绝经后女性2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝患者(NAFLD)的疗效、安全性及对相关指标的影响。方法:100例绝经后女性T2DM合并NAFLD患者随机分为对照组(50例)和观察组(50例)。两组患者给予常规生活方式干预,包括饮食干预、控制体质量和适当运动等。在此基础上,对照组患者给予盐酸二甲双胍肠溶胶囊起始剂量0.5g,口服,每日2次,后逐渐增加剂量至0.5g,口服,每日3次+辛伐他汀片起始剂量10~20mg,口服,每日1次,后逐渐增加剂量至40mg,口服,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予血脂康胶囊0.6g,早晚饭后服用。两组疗程均为12周。两组患者治疗期间禁用其他影响血糖血脂代谢、肝肾功能的药物(如糖皮质激素等)。观察两组患者的临床疗效、治疗前后血糖血脂水平[血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肝肾功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者FPG、HbA_{1c}、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、GGT、TBIL、MDA、CRP、IL-6均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,HDL-C、SOD均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,血脂康胶囊治疗绝经后女性T2DM合并NAFLD的疗效显著,可改善胰岛素抵抗状态,且安全性较好。

关键词 血脂康胶囊;2型糖尿病;非酒精性脂肪肝;胰岛素抵抗;疗效;安全性

Clinical Observation of Xuezhikang Capsule in the Treatment of Post-menopause Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

GE Xiaochun, WANG Yingnan, LIU Xiaoyan, JIN Fengbiao, GAO Yu, HAN Guiyan (Dept. of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy and safety of Xuezhikang capsule in the treatment of post-menopause patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease and its effect on related indicators. **METHODS:** 100 patients were randomly divided into observation group (50 cases) and control group (50 cases). All patients received conventional lifestyle intervention, including diet intervention, controlling body mass and appropriate exercise, etc. Based on it, control group was given Metformin hydrochloride enteric-coated capsule with initial dose of 0.5 g, orally, twice a day, gradually increased to 0.5 g, orally, 3 times a day+Simvastatin tablet with initial dose of 0.5 g, orally, once a day, gradually increased to 40 mg, orally, once a day. Observation group was additionally given Xuezhikang capsule, twice a day, taking after breakfast and dinner. The treatment course was 12 weeks. Other drugs affected blood glucose and lipid metabolism, hepatic and renal functions (such as glucocorticoids) were forbidden. Clinical efficacy, blood glucose and lipid metabolism indicators (TC, TG, LDL-C, HDL-C, FPG, HbA_{1c}, FINS, HOMA-IR), hepatic and renal function indicators (ALT, AST, GGT, TBIL, Scr, BUN), SOD, MDA, CRP, IL-6 before and after treatment and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, with statistic significance ($P<0.05$). After treatment, FPG, HbA_{1c}, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, ALT, AST, GGT, TBIL, MDA, CRP and IL-6 in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, HDL-C and SOD were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with statistic significances ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, Xuezhikang capsule shows superior efficacy in the treatment of post-menopause patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease, it can improve insulin resistance, with good safety.

KEYWORDS Xuezhikang capsule; Type 2 diabetes; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Efficacy; Safety

Δ 基金项目:承德市科技支撑计划项目(No.201422015)

* 主管护师,硕士研究生。研究方向:绝经后女性2型糖尿病合并脂肪肝的诊疗。E-mail:hbww0602@163.com

通信作者:主治医师。研究方向:绝经后女性2型糖尿病合并脂肪肝的诊疗。E-mail:58251225@qq.com

非酒精性脂肪肝(NAFLD)是2型糖尿病(T2DM)的常见并发症之一。流行病学研究显示,T2DM患者的NAFLD发病率可高达70%以上,其中女性患者的发病率随年龄的增长而升高,特别是绝经后女性发病率更高^[1]。既往研究发现,胰岛

素抵抗是T2DM和NAFLD发生的共同作用机制,肥胖和血脂代谢紊乱是两者共同的危险因素^[2]。血脂康胶囊具有调脂、抗炎、抗氧化和改善内皮功能等作用,在T2DM合并NAFLD的治疗中具有一定疗效^[3]。为此,在本研究中笔者观察了血脂康胶囊联合二甲双胍治疗绝经后女性T2DM合并NAFLD的疗效、安全性及对相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年1月—2015年6月我院收治的100例绝经后女性T2DM合并NAFLD患者。按随机数字表法将所有患者分为观察组(50例)和对照组(50例)。观察组年龄52~65岁,平均(58.1±6.3)岁;T2DM病程(14.7±4.1)年;NAFLD病程(2.4±0.9)年;体质量指数(BMI)(22.5±3.1)kg/m²。对照组年龄52~65岁,平均(58.2±6.4)岁;T2DM病程(13.6±4.2)年;NAFLD病程(2.5±0.9)年;BMI(22.7±3.0)kg/m²。两组患者年龄、T2DM病程、NAFLD病程、BMI等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①均符合1999年世界卫生组织(WHO)关于糖尿病的诊断标准^[4];②NAFLD均符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]。排除标准:①1型糖尿病、肿瘤、病毒性肝炎、遗传或药物性肝病及胆道梗阻性疾病者;②严重神经系统疾病者;③就诊前3个月内均未服用调脂药物者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予常规生活方式干预,包括饮食干预、控制体质量和适当运动等。在此基础上,对照组患者给予盐酸二甲双胍肠溶胶囊(北京圣永制药有限公司,规格:0.25 g/粒,批准文号:国药准字H10980064)起始剂量0.5 g,口服,每日2次,后逐渐增加剂量至0.5 g,口服,每日3次+辛伐他汀片(Merck Sharp & Dohme Limited,规格:40 mg/片,批准文号:国药准字J20130181)起始剂量10~20 mg,口服,每日1次,后逐渐增加剂量至40 mg,口服,每日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司,规格:0.3 g/粒,批准文号:国药准字Z10950029)0.6 g,早晚饭后服用。两组疗程均为12周。两组患者治疗期间禁用其他影响血糖血脂代谢、肝肾功能的药物(如糖皮质激素等)。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗前后血糖血脂水平 血脂指标包括血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。血糖指标包括空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用7170A全自动生化检测仪(美国贝克曼库尔特公司)检测TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、HbA_{1c}、FINS。HOMA-IR=FINS×FPG/22.5^[6]。

1.4.2 观察两组患者治疗前后肾功能指标 肾功能指标包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)。采用7170A全自动生化检测仪(美国贝克曼库尔特公司)检测ALT、AST、GGT、TBIL、Scr、BUN。

1.4.3 观察两组患者治疗前后超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6水平 采用分光光度法检测SOD(试剂盒由北京冬歌生物科技有限公司提供)。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测MDA、CRP(试剂盒由上海盈公生物科技有限公司提供)。采用酶联免疫吸附

(ELISA)法检测IL-6(试剂盒由青岛捷世康生物科技有限公司提供)。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准^[7]

显效:临床症状消失,ALT下降>40%,血脂下降20%~40%;有效:临床症状好转,ALT下降20%~40%,血脂下降<20%;无效:临床症状无好转,ALT下降<20%,血脂下降<10%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	50	32	17	1	98.00*
对照组	50	22	21	7	86.00

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血糖血脂水平比较

治疗前,两组患者血糖血脂水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者FPG、HbA_{1c}、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,HDL-C显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖血脂水平比较($\bar{x}±s$)

Tab 2 Comparison of glucose and lipid level between 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

指标	观察组(<i>n</i> =50)		对照组(<i>n</i> =50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG, mmol/L	7.71±0.58	6.24±0.81**	7.92±0.76	6.49±0.60*
HbA _{1c} , %	6.59±1.72	5.43±1.56**	6.78±1.67	5.56±1.42*
FINS, U/ml	11.84±1.12	8.61±0.97**	12.15±1.33	9.76±0.89*
HOMA-IR	5.11±0.98	3.56±0.37**	5.17±0.79	4.37±0.52*
TC, mmol/L	4.93±0.21	4.17±0.16**	4.94±0.23	4.85±0.19*
TG, mmol/L	1.51±0.12	1.14±0.21**	1.55±0.37	1.26±0.18*
LDL-C, mmol/L	2.71±0.21	1.92±0.13**	2.67±0.18	2.10±0.12*
HDL-C, mmol/L	0.98±0.18	1.29±0.23**	0.99±0.11	1.08±0.17*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,两组患者肾功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者ALT、AST、GGT、TBIL均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后Scr、BUN比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.4 两组患者治疗前后SOD、MDA、CRP、IL-6水平比较

治疗前,两组患者SOD、MDA、CRP、IL-6比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者SOD均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,MDA、CRP、IL-6均显著低于

同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表3 两组患者治疗前后肾功能水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of hepatic and renal function between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=50)		对照组(n=50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT, U/L	94.81 ± 12.97	52.17 ± 4.96**	95.75 ± 13.68	77.54 ± 7.85*
AST, U/L	76.82 ± 9.56	49.73 ± 4.74**	77.02 ± 9.17	59.06 ± 4.29*
GGT, U/L	82.07 ± 10.64	48.17 ± 7.76**	83.14 ± 10.88	60.73 ± 7.85*
TBIL, μ mol/L	39.16 ± 4.85	19.85 ± 3.88**	39.12 ± 4.76	27.16 ± 4.53*
Scr, μ mol/L	57.92 ± 13.45	59.71 ± 11.26	51.43 ± 13.27	56.71 ± 10.45
BUN, mmol/L	3.74 ± 1.13	4.17 ± 0.76	3.74 ± 1.07	4.11 ± 0.57

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后SOD,MDA,CRP,IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of SOD, MDA, CRP and IL-6 between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=50)		对照组(n=50)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SOD, U/ml	31.87 ± 4.75	69.82 ± 6.84**	32.06 ± 5.31	51.96 ± 6.17*
MDA, nmol/ml	12.12 ± 3.17	7.12 ± 0.83**	12.15 ± 4.20	10.21 ± 1.37*
CRP, mg/L	47.14 ± 4.56	25.86 ± 2.19**	47.17 ± 5.04	37.94 ± 3.62*
IL-6, ng/L	208.72 ± 34.79	109.82 ± 19.86**	211.82 ± 35.18	159.08 ± 22.43*

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups (case)

组别	n	肾功能损害	乏力	肌痛	胃肠道不适	皮疹	总发生率, %
观察组	50	1	1	1	2	1	12.00
对照组	50	0	1	0	1	1	6.00

3 讨论

NAFLD是一种排除饮酒过量和其他肝功能损害因素导致的以肝脏脂肪积聚为主要病理表现的慢性肝脏疾病。流行病学研究显示,50岁后女性NAFLD的发病率是同龄男性的1.5倍,且伴有明显的血脂代谢紊乱^[8]。血脂康胶囊具有改善血管内皮功能、调节血脂、抗炎和抗氧化等作用,可改善NAFLD患者的血脂代谢紊乱及肝功能损害^[9],但该药用于绝经后女性T2DM合并NAFLD患者的疗效及作用机制尚缺乏相关研究。

T2DM合并NAFLD的发病机制尚未明确,目前认为NAFLD的发生与T2DM患者的胰岛素抵抗有关,由胰岛素抵抗及继发的血糖血脂代谢紊乱可导致全身多脏器功能损害^[10]。肝脏脂质代谢紊乱及肝脏氧化应激反应是NAFLD的发病基础^[11]:(1)治疗前存在高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗和高脂血症等血糖血脂代谢紊乱;(2)SOD水平较低,MDA水平高于正常值(1.5~8 nmol/ml);(3)机体氧化应激反应强。尽管炎症反应在T2DM合并NAFLD发生中的作用尚未明确,但目前已有研究认为T2DM是一种低度炎症性疾病,急性期炎症因子是T2DM事件的预测因子,CRP和IL-6等与T2DM及胰岛素抵抗、肥胖及高脂血症等疾病的发生关系密切^[12]。本研究中两组患者治疗前的CRP和IL-6水平均较高,说明患者存在炎症状态。

血脂康胶囊的主要成分为羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-Co-

A)还原酶抑制剂,同时含有多种不饱和脂肪酸和必需氨基酸,除具有明显的调脂作用外,还有抗氧化活性,可通过抗炎和抗血小板等作用来改善患者的胰岛素抵抗状态^[13]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。治疗后,两组患者FPG、HbA_{1c}、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、GGT、TBIL、MDA、CRP、IL-6均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组, HDL-C、SOD均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,血脂康胶囊治疗绝经后女性T2DM合并NAFLD的疗效显著,可改善胰岛素抵抗状态,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,对应用血脂康胶囊后是否会增加不良反应的发生风险未进行长期随访,故此结论有待大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] 葛晓春,陈海兰,高宇,等.绝经后女性2型糖尿病患者合并非酒精性脂肪肝的血脂特点分析[J].承德医学院学报,2015,32(2):110.
- [2] 张喜婷,胡玲,王宁,等.2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究[J].中国全科医学,2012,15(12):1332.
- [3] 刘丽娟,马世尧,刘斯春,等.血脂康的药理作用及临床评价[J].中国药房,2003,14(3):184.
- [4] 赵昔良,叶益聪,张抒扬,等.美国糖尿病学会新版糖尿病诊断标准对择期冠状动脉造影患者糖代谢异常的筛查意义[J].中华内科杂志,2015,54(4):302.
- [5] 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.
- [6] Singh Y, Garg MK, Tandon N, et al. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013, 5(4):245.
- [7] 江小明.血脂康治疗单纯性非酒精性脂肪肝的临床效果观察[J].海峡药学,2011,23(6):105.
- [8] 刘鹏举,马方,楼慧萍,等.绝经后女性正常尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J].中华肝脏病杂志,2014,22(1):53.
- [9] 李宝莉,张永莉.非酒精性脂肪肝危险因素的相关分析[J].中国老年学杂志,2014,(24):6945.
- [10] 赵玲,杜娟,徐勉,等.2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(1):16.
- [11] 申甜,喻明,徐碧林,等.新诊断2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病者肝酶水平与糖脂代谢的关系[J].山东医药,2014,54(16):47.
- [12] van Greevenbroek MM1, Schalkwijk CG, Stehouwer C-D. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences [J]. *Neth J Med*, 2013, 71(4):174.
- [13] 王俊,张珍,邵加庆,等.血脂康对db/db糖尿病小鼠胰岛分泌功能和氧化应激影响的研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(2):169.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-09-19)

(编辑:陈宏)