世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet. com

世界华人消化杂志 2006年5月8日; 14(13): 1326-1329
ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

临床经验 CLINICAL PRACTICE

罗格列酮治疗非乙醇性脂肪肝的疗效与脂联素相关

崔克勤, 赵翔伟, 张 耀, 康小红, 孟 杰, 陈贤栎

■背景资料
目前认为非乙醇性脂肪性肝病是代谢综合征的组成部分, 胰岛素抵抗、脂肪细胞因子(脂联素、抵抗素等)参与了其发病过程, 改善胰岛素抵抗, 增加脂联素水平可改善非乙醇性脂肪性肝病的病变程度. 为此我们进行了罗格列酮对非乙醇性脂肪性肝病治疗的探讨.

崔克勤, 赵翔伟, 张耀, 康小红, 孟杰, 陈贤栎, 河北大学附属医院内分泌科 河北省保定市 071000
通讯作者: 崔克勤, 071000, 河北省保定市红星路108号, 河北大学附属医院内分泌科. ckqmjpmqb@126.com
电话: 0312-5981512
收稿日期: 2006-02-17 接受日期: 2006-03-21

Efficacy of rosiglitazone in treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its relations with adiponectin

Ke-Qin Cui, Xiang-Wei Zhao, Yao Zhang, Xiao-Hong Kang, Jie Meng, Xian-Li Chen

Ke-Qin Cui, Xiang-Wei Zhao, Yao Zhang, Xiao-Hong Kang, Jie Meng, Xian-Li Chen, Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, China
Correspondence to: Ke-Qin Cui, Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Hebei University, 108 Hongxing Road, Baoding 071000, Hebei Province, China. ckqmjpmqb@126.com
Received: 2006-02-17 Accepted: 2006-03-21

Abstract
AIM: To explore an effective, safe and convenient method in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and a marker in the prediction of the efficacy.

METHODS: One hundred and twenty-four patients diagnosed with NAFLD (except cirrhosis) were randomly divided into rosiglitazone (RSG) treatment group and placebo group (controls). After treatment with the corresponding methods, comparative analysis on the efficacy and serum adiponectin was performed between the two groups.

RESULTS: ESG significantly improved the liver function, levels of blood glucose, lipid and serum adiponectin, as well as insulin resistance (HOMA-IR) ($P < 0.05$). The total effective rates were markedly significantly between RSG group and placebo group (57/63 *vs* 37/61, $P < 0.01$). The levels of serum alanine aminotransferase (ALT) was significantly correlated with adiponectin level ($r = -0.685$, $P < 0.01$) and HOMA-IR ($r = 0.447$, $P < 0.01$). The safety was not notably different between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: RSG is effective and safe in the treatment of NAFLD and serum adiponectin level can be used to predict its efficacy.

Key Words: Rosiglitazone; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Adiponectin; Efficacy

Cui KQ, Zhao XW, Zhang Y, Kang XH, Meng J, Chen XL. Efficacy of rosiglitazone in treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its relations with adiponectin. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(13):1326-1329

摘要
目的: 寻找有效、安全、简便治疗非乙醇性脂肪肝的方法及预测疗效的指标.

方法: 非乙醇性脂肪肝患者(除外肝硬化期)124例随机分为罗格列酮治疗组($n = 63$)和安慰剂对照组($n = 61$), 比较两组的疗效及对血清脂联素的影响.

结果: 罗格列酮组对肝功能、血糖、血脂、胰岛素抵抗(HOMA-IR)、血清脂联素的改善优于对照组($P<0.01$); 总有效率罗格列酮组与对照组比较有显著差异(57/63 *vs* 37/61, $P<0.01$); ALT与脂联素水平负相关正相关($r = -0.685$, $P<0.01$), 与HOMA-IR呈正相关($r = 0.447$, $P<0.01$). 两组在安全性上无差异($P>0.05$).

结论: 罗格列酮是一安全、有效、简便的治疗非乙醇性脂肪肝的药物. 血清脂联素水平可作为预测治疗非乙醇性脂肪肝效果的指标.

关键词: 罗格列酮; 非乙醇性脂肪肝; 胰岛素抵抗; 脂联素; 疗效

崔克勤, 赵翔伟, 张耀, 康小红, 孟杰, 陈贤栎. 罗格列酮治疗非乙醇性脂肪肝的疗效与脂联素相关. 世界华人消化杂志 2006;14(13):1326-1329
http: //www.wjgnet.com/1009-3079/14/1326.asp

表 1 罗格列酮治疗非乙醇性脂肪肝后BMI、肝功能、血脂、胰岛素抵抗程度和脂联素的比较 (mean ± SD)

组别	t/wk	ALT (nkat/L)	GGT (nkat/L)	TG (mmol/L)	BMI (kg/m^2)	Homa-IR	脂联素 (mg/L)
对照组	0	1448 ± 220.7	1360 ± 224.9	2.07 ± 1.01	24.96 ± 2.67	1.39 ± 0.54	6.76 ± 1.87
	12	1161 ± 179.0^b	1137 ± 208.7^b	1.56 ± 1.22^a	24.94 ± 2.84	1.36 ± 0.53	6.96 ± 1.17
	24	896.8 ± 190.4^b	946.0 ± 214.9^b	1.48 ± 1.06^b	24.75 ± 2.71	1.31 ± 0.57^a	6.98 ± 1.28
治疗组	0	1487 ± 190.9	1419 ± 209.5	2.24 ± 1.06	25.02 ± 3.07	1.39 ± 0.53	6.84 ± 1.67
	12	855.7 ± 158.9^{bd}	849.2 ± 208.4^{bd}	1.39 ± 1.16^b	24.98 ± 3.14	1.21 ± 0.52^b	7.93 ± 1.29^b
	24	589.0 ± 159.7^{bd}	652.5 ± 169.5^{bd}	1.01 ± 0.89^{bd}	24.87 ± 2.73	0.96 ± 0.47^{bd}	10.07 ± 1.39^{bd}

$^aP<0.05$, $^bP<0.01$ *vs* 治疗前; $^cP<0.05$, $^dP<0.01$ *vs* 对照组.

■**应用要点**
罗格列酮在临床上应用具有较高的价值, 可减少非乙醇性脂肪肝的危害, 并具有较好的可行性.

0 引言

随着社会经济的发展和人民生活水平的提高, 非乙醇性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率在逐年上升且呈现出低龄化的趋势. NAFLD是一种与肥胖、高胰岛素血症、2型糖尿病密切相关的临床病理综合征[1], 在病理上分为: 单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化. NAFLD确切的发病机制至今尚未完全阐明, 其中胰岛素抵抗(IR)及其相关代谢紊乱在NAFLD 的发生过程中起重要作用[2]. 罗格列酮(RSG)属于噻唑烷二酮类药物(TZDs), 是一种新型的口服抗糖尿病药物, 该药物除了具有改善胰岛素抵抗、降低血糖的作用外, 近年来许多研究发现此药尚有改善脂质代谢紊乱、减轻肝脏脂肪蓄积和肝脏炎性变程度等作用. 为此, 我们对罗格列酮治疗NAFLD的效果进行观察.

1 材料和方法

1.1材料 2003-2005在我院内分泌或消化内科就诊的诊断为非乙醇性脂肪肝(除外肝硬化期)124例, 随机双盲分为治疗组(罗格列酮组, n = 63)和对照组(安慰剂组, n = 61), 采用2002年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和乙醇性肝病学组制定的标准[3], 凡具备下列第1-4项和第5项或第6项中任一项者: (1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量每周<40 g; (2)除原发病表现外, 可出现乏力、腹胀、肝区隐痛等症状, 可伴肝脾肿大; (3)血清转氨酶可升高, 并以丙氨酸转移酶(ALT)增加为主, 常伴有γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、三酰甘油(TG)等水平增高; (4)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准; (5)肝脏组织学改变符合脂肪肝的病理学诊断标准; (6)除外病毒性肝炎、全胃肠外营养等可导致脂肪性肝病的特定疾病. 符合上述标准的患者入选前2 wk未服用或已停用降酶、保肝和降血脂药物, 患者在完全了解本研究的性质、本人疾病的性质、药物的特性、相关治疗的方法和参加本试验可能承担的风险后, 能理解并签署了知情同意书. 治疗组63例, 男33例, 女30例, 年龄25-71(平均46.2±2.6)岁, 体质量指数(BMI)24.96±2.67 kg/m^2; 对照组61例, 男31例, 女30例, 年龄24-69(平均45.5±2.0)岁, BMI 25.02±3.07 kg/m^2. 生化指标、HOMA-IR、脂联素(表1), 两组间相关指标比较无差异, 具有可比性. 治疗期间无病例剔除实验.

1.2 方法 进行饮食教育及指导, 在饮食和运动治疗的基础上, 治疗组罗格列酮(药物来源葛兰素史克公司)4 mg, 2次/d, 口服24 wk; 对照组口服安慰剂1片, 2次/d, 口服24 wk, 每6 wk复查肝功能, 12及24 wk复查肝脏CT或B超, 评价疗效. 显效: 症状、体征消失, B超检查无脂肪肝表现, CT检查肝脏密度恢复正常, 肝脏CT值高于脾脏; 生化检查ALT, GGT, TG均恢复正常; 有效: 症状、体征好转, CT检查肝脏密度有所增高, 但CT值仍低于脾脏1-5 Hu, ALT, GGT, TG下降治疗前的2/3; 无效: 症状、体征无好转, CT检查肝脏密度增高, 但CT值仍低于脾脏5 Hu以上, ALT, GGT, TG下降未超过治疗前的2/3. 记录用药期间患者发生的任何不良事件, 其发生的时间和相应的处理及是否停药, 记录停药原因.

1.2.1 标本采集 受试者均于清晨空腹 8 h以上抽前臂静脉血10 mL, 室温静置30 min, 3000 r/min离心15 min, 分离血清, 取6 mL置于-70℃冰箱保存以备测定脂联素(美国LINCO公司提供, 放射免疫法, 批内CV<6.21%, 批间CV<9.25%)、胰岛素(中国原子能科学研究院); 另4 mL用以空腹血糖、血脂、肝功能、乙肝和丙肝标志物检测. 稳态模式胰岛素抵抗指数指标: HOMA-IR = Ln[(FINS×FPG)/22.5].

1.2.2 病例剔除 用药依从性差, 2 d以上未按要

■名词解释
脂联素: 为30 kDa的脂肪细胞补体相关蛋白, 肝脏和肌肉中存在脂联素受体, 刺激肝脏脂联素受体可激活AMPK和PPAR-α, 起抗肝脂肪贮积作用. 脂联素还具有抑制NF-κB活化及抑制巨噬细胞功能的抗炎作用. 脂联素和TNF-α对IR和炎症的影响作用正好相反.

求服药者; 观察期内合并使用其他治疗如: 降脂药、保肝药, 不按时复诊或失访者不进入疗效分析, 由于不良事件的发生, 出于对患者的利益考虑, 医生认为需停药者不进入疗效统计, 但进入安全性评价.

统计学处理 使用SPSS 11.0统计软件进行数据处理, 计量资料用*t*检验及方差分析, 等级资料用秩和检验, 相关分析用直线相关分析.

2 结果

治疗12及24 wk时相关指标的比较, 两组与治疗前相比ALT, GGT, TG均有下降, 胰岛素抵抗程度治疗组有显著改善, 血清脂联素水平升高, 但对照组血清脂联素虽有升高但无统计学意义, 对照组于24 wk时胰岛素抵抗程度较治疗前下降. 两组间比较, 24 wk治疗组较对照组ALT, GGT, TG, HOMA-IR下降明显, 血清脂联素升高(P<0.01); 治疗12 wk时两组TG、HOMA-IR、脂联素水平比较无差异. 治疗前后两组BMI有所下降, 但无统计学意义, 两组间比较无差异. 治疗组24 wk末显效、有效分别为35/63和22/63, 比对照组好(17/61, 20/61, P<0.01). 根据脂联素水平分为高脂联素(≥5 mg/L)和低脂联素组(<5 mg/L), 两组显效30/45和22/79, 有效10/45和32/79, 而无效5/45和25/79(P<0.01). 相关分析: ALT与HOMA-IR呈正相关(r = 0.447, P<0.01), ALT与脂联素呈负相关(r = -0.685, P<0.01). 在治疗期间, 对照组无不良反应发生, 治疗组有一女性发生轻度水肿, 但对症处理后症状消失, 继续实验, 未终止.

3 讨论

脂肪肝并非临床上一个独立的疾病, 而是各种原因导致的肝脏脂肪蓄积过多的一种病理状态; 非乙醇性脂肪肝已被认为是隐源性肝硬化的常见原因[4], 在沉积于肝脏的脂肪中, 磷脂占50%, 三酰甘油占20%, 降血脂药物的应用目前尚有异议, 因为这类药物将使更多的血脂集中于肝脏代谢, 加重了肝脏脂质的沉积并损害肝功能, 因此寻找一种既能降低血脂, 又不增加脂质沉积的药物对脂肪肝的治疗具有重要意义. 罗格列酮为过氧化物酶增殖体的受体(PPARγ)的激动剂, 调控与胰岛素效应有关的多种基因转录. 这些基因的功能涉及葡萄糖的产生、转运、利用以及脂肪代谢的调节, 诸如增加胰岛素受体底物2(IRS-2), 葡萄糖转运子4(Glut-4), 脂蛋白脂酶的表达以及抑制肿瘤坏死因子α(TNF-α)、瘦素的表达, 降低游离脂肪酸(FFA)的产生. 我们研究证实罗格列酮有效的改善NAFLD的程度和肝功能, 这与Neuschwander-Tetri *et al*[5]报道一致, 其曾对30名患有非乙醇性脂肪性肝炎的成年患者应用罗格列酮治疗48 wk, 治疗前经肝穿刺活检证实均符合非乙醇性脂肪性肝炎的病理改变, 治疗后再次肝穿刺活检有10名患者的穿刺结果不再符合非乙醇性脂肪肝的病理表现, 且治疗后患者的血浆ALT 水平明显下降.

ALT与HOMA-IR呈正相关. 肝脏是脂肪代谢的重要器官, 在正常情况下, 脂类代谢在肝脏中保持着动态平衡. 胰岛素抵抗时, 由于胰岛素对脂肪分解的抑制作用减弱, 产生大量的FFA, 脂肪组织的分解大于合成, 储脂能力下降而造成脂肪在肝脏的异位沉积, 而肝脏脂肪沉积使肝脏对额外的打击(如活性氧)易于发生更严重肝细胞损伤[6]. FFA水平升高不仅促进NAFLD发生, 还可刺激胰岛细胞分泌胰岛素增多而产生或加重高胰岛素血症, 并使胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用降低及促使肝糖异生, 使肝葡萄糖输出增加, 进一步加重胰岛素抵抗. 因罗格列酮改善了胰岛素抵抗, 从而改善了肝功能. 我们还发现罗格列酮可显著降低血清TG, ALT, 说明罗格列酮在改善胰岛素抵抗相关因素的同时改善脂质代谢紊乱, 减轻了肝脏的脂肪变性及炎症[7]. 有研究认为其机制为罗格列酮激活体内的PPARγ后可以促进白色脂肪细胞分化, 增加小脂肪细胞的数量而减少大脂肪细胞的数量. 小脂肪细胞对胰岛素的反应性更强, 有利于促进葡萄糖摄取. 促进能量消耗, 减少多余能量在脂肪组织中的储存[8].

罗格列酮治疗非乙醇性脂肪肝的疗效与脂联素水平相关, 非乙醇性脂肪肝改善与脂联素水平的升高相平行. ALT与脂联素水平负相关. 脂联素降低可能是非乙醇性脂肪肝的致病因素之一. 与文献报道一致[9-10]. 脂联素可以作为非乙醇性脂肪肝疗效评判的指标之一. 动物实验证实ob/ob老鼠所形成的肥胖和脂肪肝模型中, 血浆脂联素水平均下降. 在补充脂联素2 wk后, 血浆TG和FFA较对照组明显下降, 血清ALT显著下降, 肝脏与体质量比减少, 肝脏脂肪沉积明显减轻[11]. 我们采用B超或CT进行脂肪肝的诊断及疗效评估, 因尽管肝活检是诊断和评估NAFLD疗效的金标准, 但费用昂贵、有创伤及其并发症限制了肝活检的临床应用. 研究结果显示: 在饮

食和运动治疗下, 患者脂肪肝的程度有改善, 与文献报道一致[12]. 并在此基础上加用罗格列酮后, 疗效明显提高. 提示在节制饮食、增加运动等修正不良行为的基础上罗格列酮是对NAFLD治疗的一种较好的方法.

治疗组和对照组体质量指数(BMI)在干预治疗后均有所下降, 但无统计学意义, 两组间比较无差异. 需增加样本量及观察时间. 有文献报道脂联素与BMI、ALT负相关, 控制体质量后, 脂肪肝得到改善[13]. 每降低1%的体质量可使血清ALT下降10%, 降低10%体质量可能使之复常. 需注意的是, 短期内减肥速度过快, 易致脂肪性肝炎病变加重、电解质紊乱、高尿酸症、酮症及体质量反跳等不利影响[14].

罗格列酮的不良事件与对照组比较无差异, 在观察期间无严重不良反应发生, 无因此退出治疗, 说明罗格列酮在常规剂量治疗NAFLD是安全的. 脂肪肝患者往往存在着多种胰岛素抵抗相关性疾病, 表现为严重的胰岛素抵抗, 从理论上讲TZDs改善胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱对脂肪肝的治疗会十分有益. 但是由于曲格列酮的肝脏毒性作用, 临床医生对TZDs的安全性格外关注. 罗格列酮主要通过肝P4502C8代谢, 不经过肝药酶P4503A4代谢, 与二甲双胍、地高辛、阿卡波糖等多种药物无明显的相互作用[15]. 许多离体实验和临床研究均显示罗格列酮对肝脏的不利影响明显低于曲格列酮. 且是一种改善与胰岛素抵抗密切相关的多种代谢紊乱的药物, 有很好的临床应用前景.

4 参考文献

1 丁效蕙, 赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的发病机制及治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 371-375

2 Yoon D, Lee SH, Park HS, Lee JH, Park JS, Cho KH, Kim SM. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 421-426

3 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊断标准. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 71

4 Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med* 2006; 6: 19-25

5 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017

6 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845

7 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434-440

8 Matsuda J, Hosoda K, Itoh H, Son C, Doi K, Hanaoka I, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Yamori Y, Odaka H, Nakao K. Increased adipose expression of the uncoupling protein-3 gene by thiazolidinediones in Wistar fatty rats and in cultured adipocytes. *Diabetes* 1998; 47: 1809-1814

9 Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005; 147: 835-838

10 Kim SG, Kim HY, Seo JA, Lee KW, Oh JH, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Choi DS. Relationship between serum adiponectin concentration, pulse wave velocity and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 225-231

11 Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100

12 Liangpunsakul S, Chalasani N. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Treat Option Gastroenterol* 2003; 6: 455-463

13 Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, Seker M, Uygur-Bayramicli O. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5874-5877

14 曾民德, 陆伦根. 非酒精性脂肪性肝炎的治疗. 胃肠病学和肝脏病学杂志 2000; 9: 158-160

15 Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57: 921-930

■同行评价

文章从临床试验的角度研究罗格列酮对非酒精性脂肪肝的治疗作用及机制, 有一定参考价值.

电编 韩江燕 编辑 潘伯荣