

predisposes to urinary tract infection by an opportunistic uropathogen in the megabladder (Mgb) mouse[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):77-82.

- [5] 赵静,陈光辉,王山梅. 尿路感染患者病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(1):103-104.
- [6] 卞光荣,王彦,刘根焰,等. 2014年中段尿培养病原微生物分布及耐药性分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(11):1937-1942.
- [7] APPANNANAVAR S B, BISWAL M, RAJKUMARI N A, et al. Evaluation of commercial boric acid containing vials for urine culture: Low risk of contamination and cost effectiveness considerations[J]. *Indian J Pathol Microbi-*

ol, 2013, 56(3):261-264.

- [8] 王靖,杨爱芝,赵应兰,等. 泌尿道感染患者尿培养病原菌分布及耐药性调查[J]. *中国消毒学杂志*, 2016, 33(9):889-890.
- [9] LYTZEN R, KNUDSEN J D, LADELUND S, et al. Impact of cleaning before obtaining midstream urine samples from children[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(6):A4861-A4864.
- [10] 余枫,侯铁英,方晓武,等. 普通病房与ICU老年患者尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(2):318-320.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-04-18)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.042

柴胡疏肝散联合艾塞那肽对非酒精性脂肪肝患者磁共振全肝脂肪定量指标的影响

谭 锐,邓子如,丁小花,张国旗

(湖北省云梦县中医院 432500)

摘要:目的 观察柴胡疏肝散联合艾塞那肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者磁共振全肝脂肪定量、糖脂代谢和肝功能的影响,探讨柴胡疏肝散联合艾塞那肽治疗2型糖尿病合并NAFLD的临床价值。方法 将133例2型糖尿病合并NAFLD患者随机分为对照组(67例)和研究组(66例),对照组给予艾塞那肽治疗,研究组在对照组的基础上给予柴胡疏肝散治疗,2组治疗总疗程均为12周。观察2组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA1C)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血脂和脂肪体积分数(FF)。结果 2组治疗后FPG、2hPG、HbA1C、HOMA-IR水平与治疗前相比均明显降低($P<0.05$),且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。2组治疗后TC、TG、LDL-C水平均比治疗前明显降低($P<0.05$),且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$);2组治疗后HDL-C水平与治疗前相比均明显升高($P<0.05$),且研究组与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。2组治疗后ALT、AST和FF与治疗前相比均明显降低($P<0.05$),且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 柴胡疏肝散联合艾塞那肽治疗2型糖尿病合并NAFLD可改善糖脂代谢,减少肝脏脂肪含量,改善肝功能,效果优于单纯艾塞那肽治疗,值得临床应用。

关键词:非酒精性脂肪肝; 艾塞那肽; 柴胡疏肝散; 磁共振全肝脂肪定量; 糖尿病

中图法分类号:R575.5;R289.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-1998-04

非酒精性脂肪肝(NAFLD)指除外酒精和其他明确肝脏损害因素导致的以肝脏脂肪过度沉积为特征临床病理综合征,与高胰岛素血症、2型糖尿病、肥胖等密切相关,临床多认为NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现^[1]。流行病学调查显示,我国普通体检人群的NAFLD发病率约为20%~33%,2型糖尿病患者NAFLD的发病率达70%,NAFLD已成为重要的公共健康问题^[2-3]。胰岛素抵抗是NAFLD和2型糖尿病发病的共同病理生理基础,也是导致NAFLD和2型糖尿病代谢紊乱的主要因素,改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性、控制代谢紊乱是治疗2型糖尿病合

并NAFLD的重要治疗方式^[4]。艾塞那肽为人工合成的胰高血糖素样肽1(GLP-1)类似物,可改善胰岛素分泌功能和胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗,同时可抑制胃排空,降低饥饿感,控制食欲,减轻体质量,是治疗糖尿病合并NAFLD的常用药物,效果优于常规降糖药物^[5]。中医理论认为NAFLD多遵循肝郁为始、痰湿致病的病理变化过程,从肝主疏泄论治联合常规降糖药治疗NAFLD具有显著增效作用^[6]。但目前尚未见从肝主疏泄论治联合艾塞那肽治疗NAFLD的报道。本研究通过基于相位的水脂分离分析(Dixon)操作进行全肝脂肪定量,观察了柴胡疏肝

散联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 的临床效果,旨在为 2 型糖尿病合并 NAFLD 的中西医结合治疗提供参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在本院就诊的 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 133 例,其中男 71 例,女 62 例;年龄 31~67 岁,平均(47.32±

11.47)岁。采用简单随机化法分为艾塞那肽治疗组(对照组,67 例)和艾塞那肽联合柴胡疏肝散治疗组(研究组,66 例)。患者和家属治疗前均签署知情同意书。两组患者的性别、年龄、糖尿病病程、伴随疾病、病情分度等一般资料相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	n	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	伴随疾病(n)		病情分度 (轻/中/重度, n/n/n)
					高血压	冠心病	
对照组	67	37/30	46.83±10.27	5.27±1.24	18	3	31/30/6
研究组	66	34/32	47.82±9.36	5.49±1.34	20	6	28/33/5
χ^2 或 t		0.184	0.826	0.411	0.192	1.122	0.379
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

纳入标准:(1)符合《中国糖尿病防治指南》中 2 型糖尿病诊断标准^[7]; (2)符合 2010 年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》中 NAFLD 的标准^[8]; (3)符合《中医消化病诊疗指南》中肝郁气滞的辨证分型标准^[9]; (4)年龄>18 岁,性别不限; (5)经常口服 2 种或 2 种以上降糖药物(不包括 DPP-4)>3 个月血糖控制不佳,糖化血红蛋白(HbA1c)>7.5%; (6)对研究知情,依从性良好,可规律接受治疗。

排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠糖尿病或其他类型糖尿病; (2)慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等所致脂肪性肝病者; (3)3 个月内应用糖皮质激素者; (4)男性酒精摄入量 ≥ 140 克/周,女性 ≥ 70 克/周; (5)对本研究使用的药物过敏者; (6)拟纳入其他临床研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2 组患者入组后均制订饮食体重控制计划,控制总热能摄入,摄入热量仅需维持理想体质量,增加膳食纤维,专人负责运动指导,选择合适的有氧运动方式。在此基础上,对照组给予艾塞那肽皮下注射,起始剂量为每次 5 μ g,每天 2 次,4 周后 10 μ g,每天 2 次。研究组在对照组的基础上给予柴胡疏肝散治疗,方剂组成:柴胡 9 g,枳壳 9 g,芍药 10 g,甘草 6 g,川芎 6 g,香附 9 g,陈皮 10 g,水煎至 200 mL,早晚分服。2 组疗程均为 12 周。

1.2.2 观察指标 观察 2 组治疗前后 HbA1c、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和血脂。

治疗前后采用磁共振检测患者全肝脂肪水平^[10]:

应用 PHILIPS Intera Achieva 1.5 磁共振仪,全肝 3D_DIXON_IDEAL 序列采集图像数据,利用插入 MATLAB 软件(版本号 r2011b, Math Works, America)的脂肪定量后处理算法分析。选取横轴位全肝脂肪分布同图上肝门层面为中心层面,沿肝脏边缘勾画出全肝轮廓为感兴趣区,并在中心层面上下各取 3 个层面(层厚 7 mm,层距 0 mm)进行测量,取得 7 个测得值的中位数作为最终结果。图像生成公式:脂肪体积分数(FF)=脂肪含量(F) \times [水含量(W)+脂肪含量(F)]⁻¹ $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后糖代谢指标相比较 两组治疗前 FPG、2 hPG、HbA1C、HOMA-IR 水平相比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 2 组治疗后 FPG、2 hPG、HbA1C、HOMA-IR 水平与治疗前相比较均明显降低($P<0.05$),且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后脂代谢指标相比较 两组治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平相比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平均明显降低($P<0.05$),且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$); 两组治疗后 HDL-C 水平与治疗前相比较均明显升高($P<0.05$),且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组治疗前后肝功能相比较 两组治疗前 AST 和 ALT 水平相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 ALT 和 AST 水平与治疗前相比

均明显降低 ($P < 0.05$), 且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	FPG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA1C(%)		HOMA-IR	
		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	67	9.14 ± 1.24	6.83 ± 0.82 [#]	14.25 ± 2.27	9.87 ± 1.82 [#]	8.95 ± 0.87	7.14 ± 0.63 [#]	3.75 ± 0.54	2.56 ± 0.47 [#]
研究组	66	9.24 ± 1.37	6.22 ± 0.63 [#]	14.49 ± 2.39	9.02 ± 1.05 [#]	8.89 ± 0.74	6.79 ± 0.57 [#]	3.81 ± 0.63	2.03 ± 0.42 [#]
t		0.875	2.314	0.633	2.401	0.714	2.217	0.414	2.508
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内治疗前相比较,[#] $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	67	治疗前	6.68 ± 0.71	3.72 ± 0.42	4.75 ± 0.62	0.89 ± 0.12
		治疗后	3.95 ± 0.54	1.93 ± 0.34	2.97 ± 0.44	1.14 ± 0.13
		t	5.382	5.710	4.951	2.322
		P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
研究组	66	治疗前	6.54 ± 0.67	3.81 ± 0.61	4.83 ± 0.54	0.91 ± 0.10
		治疗后	3.14 ± 0.49 [#]	1.52 ± 0.29 [#]	2.21 ± 0.41 [#]	1.44 ± 0.15 [#]
		t	5.024	7.246	6.385	3.757
		P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与同期对照组相比较,[#] $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

项目	n	AST		ALT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	67	91.76 ± 18.27	50.83 ± 10.54 [#]	78.54 ± 16.32	46.26 ± 8.29 [#]
研究组	66	90.95 ± 20.37	41.32 ± 9.26 [#]	79.03 ± 18.57	38.54 ± 9.35 [#]
t		0.827	2.144	0.636	2.229
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内治疗前相比较,[#] $P < 0.05$

2.4 两组治疗前后 FF 相比较 两组治疗前 FF 相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗后 FF 与治疗前相比均明显降低 ($P < 0.05$), 且研究组治疗后与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后 FF 比较

项目	n	治疗前(%)	治疗后(%)	t	P
对照组	67	17.25	12.08	6.257	<0.05
研究组	66	17.42	9.74	8.614	<0.05
t		0.718	3.019		
P		>0.05	<0.05		

3 讨论

2 型糖尿病和 NAFLD 具有相互影响的关系, 2

型糖尿病患者存在胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗导致血清胰岛素水平增高脂肪过度分解, 游离脂肪酸分泌增加并在肝细胞沉积, 肝脏清除胰岛素能力下降, 加重胰岛素抵抗, 肝脏沉积的脂肪发生脂质过氧化和氧化应激形成二次打击导致肝细胞损伤和 NAFLD 发生, 肝脏脂肪蓄积则又可影响糖脂代谢加重糖代谢紊乱, 形成恶性循环^[11]。因此胰岛素抵抗是导致 2 型糖尿病和 NAFLD 的共同病因, 对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的治疗除运动、节食减重等生活方式干预外, 提高胰岛素敏感性和改善胰岛素抵抗是重要的治疗方式^[12]。

GLP-1 是肠促胰岛素, 可改善胰岛素第一相分泌, 抑制胰高血糖素分泌, 促进胰岛 β 细胞新生和抑制 β

细胞凋亡,同时可通过抑制胃排空和增加饱感减少进食量,具有良好的控制血糖、改善血脂和降低体质量指数等效果。天然 GLP-1 易被 DPP-4 降解,半衰期不足 2 min,艾塞那肽为人工合成的 GLP-1 类似物,与天然 GLP-1 具有 53% 的同源性,在人体内的终末半衰期为 2.4 h,可每天 2 次固定剂量应用,临床应用便利。基础研究显示,艾塞那肽可增强胰岛素受体底物 2 的酪氨酸磷酸化,促进肝脏胰岛素信号传递,改善肝细胞内质网抗氧化应激的能力,抑制 2 型糖尿病病理性增强的糖异生,缓解肝胰岛素抵抗。临床研究显示,艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 对患者糖代谢、脂代谢、肝功能、氧化应激的改善效果均优于二甲双胍,治疗后肝脏 CT 改善优于二甲双胍。

中医无 NAFLD 之病名,多根据症状和体征将其归于“肥气”“胁痛”“胀满”“积证”等范畴,中医认为肝属木,将军之官,主疏泄,喜调达而恶抑郁,以疏泄调畅气机调节津液输布代谢,情志失调、食积气滞、久坐少动等均可导致肝失疏泄,肝气郁结,气晕日久,升降出入运动失调,可致水谷精微代谢障碍,堆积于肝脏成为脂浊,最终导致 NAFLD 发病。研究显示,肝气郁结为主的 NAFLD 症见胸胁胀痛,痛无定处,每因烦恼郁怒诱发,心烦易怒,暖气腹胀,恶心纳呆,倦怠乏力,时欲太息,舌淡红苔薄白,脉弦,临床治宜疏肝理气。柴胡疏肝散源自《景岳全书》,方中柴胡疏肝解郁,香附疏肝理气,川芎行气活血,可增益柴胡行气之痛之力,陈皮、枳壳理气行滞,芍药、甘草养血柔肝,甘草兼调和诸药,全方共奏疏肝理气、活血止痛之功效,为疏肝解郁的经典方剂。

肝穿刺是诊断 NAFLD 的金标准,但肝穿刺为有创操作、取样少、取样后有出血感染等并发症发生的危险,无创性诊断的方法中,和 B 超、CT 等方式相比,MRI 可定量诊断,具有明显的优势。目前 MRI 诊断肝脂肪含量的序列主要有 STIR、CHESS、SPECIAL、DUAL 和 IDEAL 等 5 种序列,对于肝脂肪病变来说,5 种序列均可进行诊断扫描,IDEAL 序列为高图像质量的新序列,是目前最新的 MRI 技术。IDEAL 序列是基于改良 3 点法 Dixon 技术的序列,通过一次扫描,采集 3 次,可得到水像、脂像、同相位、反相位 4 类图像,真正实现水和脂肪分离成像,是诊断腹部含脂病变的优秀序列。本研究采用基于改良 3 点法的 Dixon 技术,通过配合插入后处理算法的 MATLAB 软件,可进行全肝脂肪定量测量。

本研究结果显示,对照组治疗后 FPG、2 hPG、HbA1C、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、FF

均明显低于治疗前,HDL-C 均明显高于治疗前,结果提示,艾塞那肽治疗 2 型糖尿病可通过改善胰岛素抵抗、控制血糖、改善脂代谢等途径减少肝脏脂肪含量,改善肝功能,与有关研究一致。本研究结果同时显示,研究组治疗后 FPG、2 hPG、HbA1C、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、FF 均低于对照组,HDL-C 高于对照组,结果提示,柴胡疏肝散联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 可改善糖脂代谢,减少肝脏脂肪含量,改善肝功能,效果优于单纯艾塞那肽治疗,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 叶瑶,于健,汪琳姣,等.桂林市 6 660 名体检人群非酒精性脂肪肝与代谢综合征的相关性分析[J].基础医学与临床,2014,34(4):509-513.
- [2] 葛辉,陈君,孙毅明,等.广州市健康体检人群非酒精性脂肪肝患病情况及相关危险因素分析[J].中华医学杂志,2016,96(46):3706-3709.
- [3] 高鑫,王杉杉.重视非酒精性脂肪肝和 2 型糖尿病关系研究[J].中华肝脏病杂志,2014,22(3):161-164.
- [4] 张四青,刁燕华,钟树妹,等.格列美脲联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的影响[J].中国全科医学,2016,19(5):525-528.
- [5] 于宁,高燕燕,咸玉欣,等.艾塞那肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者肝脏脂肪含量及血清 chemerin 水平的影响[J].山东大学学报(医学版),2016,54(11):51-55.
- [6] 马鲜霞,褚建平,蒋琦.丹芍疏肝颗粒联合二甲双胍对非酒精性脂肪肝患者糖、脂、尿酸代谢的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(3):104-106.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南:2013 年版[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2015,22(3):26-89.
- [8] 中华医学会肝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:2010 年修订版[J].现代医药卫生,2011,27(5):641-644.
- [9] 李乾构,周学文,单兆伟.中医消化病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2006:143-149.
- [10] 林楚岚,江桂华,陈楚庄,等.基于 mDixon 方法快速量化非酒精性脂肪肝脂肪含量的研究[J].中山大学学报(医学科学版),2015,36(3):465-471.
- [11] 罗斌,吴萍,陈胜芳,等.糖尿病患者合并脂肪肝的影响因素分析[J].同济大学学报(医学版),2017,38(2):75-78.
- [12] 项容,黄慧.2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗关系研究[J].实用糖尿病杂志,2016,12(6):34-35.