

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 014

论著 · 临床

达格列净联合水飞蓟宾治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者疗效分析

张丽, 王晨菲, 陆春晖, 宇文彬雅



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2020D01C402)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院内分泌科

通信作者: 张丽, E-mail: wedith55@163.com

【摘要】目的 探讨达格列净联合水飞蓟宾对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD) 患者的治疗效果。**方法** 收集 2021 年 1 月—2022 年 12 月新疆医科大学第五附属医院内分泌科诊治 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 104 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组 52 例和研究组 52 例,2 组患者均给予常规治疗及二甲双胍降血糖治疗,研究组在此基础上给予达格列净联合水飞蓟宾治疗,治疗 6 个月后,比较 2 组患者治疗前后糖脂代谢指标、肝功能、肝脏硬度、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)以及脂联素(APN)水平变化。**结果** 治疗后 2 组患者糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)较治疗前下降,且研究组低于对照组($t/P=3.411/ <0.001, 2.926/0.005, 3.578/ <0.001, 2.672/0.015$),研究组患者治疗后体质量指数(BMI)、腰臀比、内脏脂肪面积、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显低于治疗前,且低于对照组($t/P=2.873/0.008, 2.435/0.013, 4.878/ <0.001, 3.997/ <0.001, 2.265/0.025, 1.997/0.038$);研究组患者治疗后天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)以及总胆红素较治疗前明显下降,且研究组患者低于对照组($t/P=5.737/ <0.001, 4.971/ <0.001, 3.258/ <0.001$);治疗后研究组患者 TNF- α 降低, SOD 及 APN 升高,且研究组降低/升高幅度大于对照组($t/P=2.453/0.021, 3.842/ <0.001, 3.927/ <0.001$);治疗期间 2 组患者恶心呕吐、腹泻、腹胀、便秘、体质量增加、贫血以及低血糖等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在二甲双胍降糖治疗基础上给予达格列净联合水飞蓟宾可明显改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者胰岛素抵抗水平以及肝功能,降低炎症因子水平和氧化应激损伤,提高 APN 水平。

【关键词】 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 达格列净; 水飞蓟宾; 糖脂代谢; 肝功能**【中图分类号】** R587.1; R575.5**【文献标识码】** A

Efficacy analysis of dapagliflozin combined with silymarin in the treatment of type 2 diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease Zhang Li, Wang Chenfei, Lu Chunhui, Yuwen Binya. Department of Endocrinology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Funding program: Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation Grant (2020D01C402)

Corresponding author: Zhang Li, E-mail: wedith55@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of dapagliflozin combined with silymarin in patients with type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** One hundred and four patients with type 2 diabetes mellitus combined with NAFLD were collected and treated in the Department of Endocrinology of the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2021 to December 2022, and were divided into 52 patients in the control group and 52 patients in the study group according to the method of randomized numerical table, and the patients in the two groups were given conventional treatment and metformin hypoglycemic treatment, and the study group was given dapagliflozin on top of this treatment. The study group was given dapagliflozin combined with silymarin treatment on this basis. After 6 months of treatment, changes in glycemic and lipid metabolism indexes, liver function, liver hardness, tumor necrosis factor- α (TNF- α), superoxide dismutase (SOD), and adiponectin (APN) levels of the patients in the two groups were compared before and after treatment. **Results** glycosylated hemoglobin, fasting glucose, 2 h postprandial glucose, and insulin resistance index (HOMA-IR) decreased in the two groups after treatment compared with the pre-treatment level, and the study group was lower than the control group ($t/P=3.411/ <0.001, 2.926/0.005, 3.578/ <0.001, 2.672/0.015$), and body mass index (BMI), waist-to-hip ratio, visceral fat area, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), and low-density lip-

oprotein cholesterol (LDL-C) were significantly lower than that before treatment in the study group and were lower than that in the control group after treatment ($t/P=2.873/0.008, 2.435/0.013, 4.878/<0.001, 3.997/<0.001, 2.265/0.025, 1.997/0.038$); aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bilirubin decreased significantly after treatment compared with pretreatment in patients in the study group, and patients in the study group were lower than those in the control group ($t/P=5.737/<0.001, 4.971/<0.001, 3.258/<0.001$); patients in the study group had lower TNF- α and higher SOD and APN after treatment, and the magnitude of decrease/elevation in the study group was greater than that in the control group ($t/P=2.453/0.021, 3.842/<0.001, 3.927/<0.001$); during the treatment period, the incidence of adverse reactions such as nausea and vomiting, diarrhea, abdominal distension, constipation, increase in body mass, anemia, and hypoglycemia in the patients of the 2 groups were compared, and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Dagliflozin combined with silymarin on the basis of metformin glucose-lowering therapy can significantly improve insulin resistance and liver function, reduce inflammatory factor level and oxidative stress injury, and improve APN level in patients with type 2 diabetes mellitus combined with NAFLD.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Non-alcoholic fatty liver disease; Dagliflozin; Silymarin/silymarin; Glycemic and lipid metabolism; Liver function

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症等非酒精性因素所致的慢性肝病^[1-3]。作为严重困扰我国国民身体健康的代谢综合征,60%~75%的2型糖尿病患者合并NAFLD,相关文献^[4-6]报道,相较于单纯2型糖尿病,2型糖尿病合并NAFLD患者血脂水平和胰岛素抵抗水平更高,心血管疾病的发病率和相关病死率明显增加。当前医学界对于2型糖尿病合并NAFLD并无特效治疗^[7-8]。传统降糖药物的不良反应、药物之间相互作用都影响着2型糖尿病合并NAFLD的治疗效果^[9-10]。达格列净作为高度选择性的钠-糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,降糖效果及心血管获益明显,低血糖不良反应发生率低,现广泛应用于2型糖尿病及其心血管并发症的治疗^[11]。水飞蓟宾目前被广泛应用于慢性病毒性肝炎、NAFLD、药物性肝损伤、肝硬化的保肝治疗^[12]。但关于达格列净联合水飞蓟宾对2型糖尿病合并NAFLD的疗效未见相关文献报道,本研究尝试探讨达格列净联合水飞蓟宾对2型糖尿病合并NAFLD患者糖脂代谢指标、肝功能、炎症因子以及氧化应激指标的改善作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2021年1月—2022年12月新疆医科大学第五附属医院内分泌科诊治2型糖尿病合并NAFLD患者104例作为研究对象,男70例,女34例,年龄60~78(55.4±7.6)岁,BMI(24.3~27.4)kg/m²,按随机数字表法分为对照组52例和研究组52例。2组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压、脑梗死以及冠心病比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审核批准(20201106153),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表1 对照组、研究组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of patients in the control group and the study group

项目	对照组 (n=52)	研究组 (n=52)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	37/15	33/19	1.093	0.294
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.1 ± 7.5	55.5 ± 7.7	0.258	0.767
吸烟史 [例(%)]	28(53.8)	31(59.6)	0.432	0.567
饮酒史 [例(%)]	20(38.5)	16(30.8)	0.682	0.443
高血压 [例(%)]	35(67.3)	36(69.2)	0.189	0.857
脑梗死 [例(%)]	10(19.2)	8(15.4)	0.284	0.763
冠心病 [例(%)]	17(32.7)	19(36.5)	0.282	0.773

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: 首次明确诊断为2型糖尿病合并NAFLD并接受降糖药物治疗; NAFLD诊断均符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》中的诊断标准^[13]; 2型糖尿病诊断符合《中国2型糖尿病防治指南》中的诊断标准^[14]。(2) 排除标准: 1型糖尿病; 大量饮酒史; 合并酮症酸中毒、乳酸酸中毒等糖尿病急性并发症; 合并病毒感染、药物损伤等因素所致的慢性肝病者; 肝硬化患者; 合并感染性疾病、血液性疾病、自身免疫性疾病者; 合并恶性肿瘤者。

1.3 治疗方法 2组患者常规治疗, 给予优质蛋白、丰富维生素、适量碳水化合物, 以低盐低脂饮食为原则, 控制体质量, 并适当锻炼。对照组在常规治疗基础上给予二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司) 0.25 g 口服, 3次/d; 研究组在对照组基础上给予水飞蓟宾胶囊(天津天士力圣特制药有限公司) 70 mg 口服, 3次/d; 达格列净(美国AstraZeneca Pharmaceuticals LP) 5 mg 餐前口服, 1次/d。疗程均为6个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血糖测定: 患者于治疗前和治疗6个月后采集空腹肘静脉血5 ml, 离心留取血清备用, 并置于低温冰

箱中保存待测。采用日立 7600 全自动生化仪(株式会社日立高新技术有限公司)检测空腹血糖,离子交换色谱法检测糖化血红蛋白。

1.4.2 体脂特点及血脂测定:治疗前和治疗 6 个月后记录 2 组患者 BMI 和腰臀比,采用欧姆龙内脏脂肪检测装置 HDS-2000(上海聚慕医疗器械有限公司)测定患者内脏脂肪面积;取上述血清,采用日立 7600 全自动生化仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);放射免疫法检测空腹胰岛素水平;胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖(mmol/L) × 空腹胰岛素(IU/L) / 22.5。

1.4.3 肝功能指标和肝脏硬度检测:取上述血清,采用日立 7600 全自动生化仪检测患者血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白、总胆红素;Fibroscan420 肝纤维化无创诊断仪(法国 Echosens 公司)检测患者肝脏硬度。

1.4.4 血清 TNF-α、SOD 以及 APN 表达水平检测:取上述血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)双抗体夹心法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)(北京世纪沃德生物科技有限公司试剂盒)和脂联素(APN)水平(上海科澄维生物科技有限公司试剂盒);黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平(上海抚生实业有限公司试剂盒)。

1.4.5 记录治疗期间不良反应:包括恶心呕吐、腹泻、腹胀、便秘、体质量增加、贫血以及低血糖等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布的计量资料以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,2 组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后血糖指标水平比较 治疗前 2 组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),治疗 6 个月后 2 组患者糖化血红蛋白、餐后 2 h 血糖、空腹血糖均降低(*P* < 0.05),且研究组低于对照组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 治疗前后对照组、研究组患者血糖指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of the level of glycemic indexes of patients in the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
对照组 (n=52)	治疗前	8.0 ± 1.1	11.5 ± 2.1	8.5 ± 0.5
	治疗后	7.3 ± 1.0	10.3 ± 1.8	7.5 ± 0.5
研究组 (n=52)	治疗前	8.1 ± 1.0	11.3 ± 2.3	8.6 ± 0.6
	治疗后	6.2 ± 0.9	8.7 ± 1.5	6.2 ± 0.4
<i>t/P</i> 对照组内值		2.436/ 0.010	2.264/ 0.013	3.211/ <0.001
<i>t/P</i> 研究组内值		3.756/ <0.001	3.578/ <0.001	4.233/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		2.926/ 0.005	3.578/ <0.001	3.411/ <0.001

2.2 2 组治疗前后体脂特点及血脂比较 治疗前 2 组患者 BMI、腰臀比、内脏脂肪面积、TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 HOMA-IR 比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 6 个月后研究组患者 BMI、腰臀比、内脏脂肪面积、TC、TG 以及 LDL-C 均低于治疗前,且低于对照组(*P* < 0.05),2 组患者 HOMA-IR 较治疗前明显下降(*P* < 0.05),且研究组明显低于对照组(*P* < 0.05),见表 3。

2.3 2 组治疗前后肝功能和肝脏硬度比较 治疗前 2 组 AST、ALT、白蛋白、总胆红素以及肝脏硬度比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 6 个月后研究组患者 AST、ALT 以及总胆红素较治疗前明显下降(*P* < 0.05),且低于对照组(*P* < 0.01),2 组白蛋白、肝脏硬度比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

表 3 治疗前后对照组、研究组患者体脂特点及血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of body fat characteristics and lipid of patients in the control and study groups before and after treatment

组别	时间	BMI (kg/m ²)	腰臀比	内脏脂肪面积 (cm ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	HOMA-IR
对照组 (n=52)	治疗前	26.3 ± 1.6	0.9 ± 0.3	143.6 ± 17.3	6.4 ± 0.8	2.1 ± 0.3	3.7 ± 0.5	1.0 ± 0.2	2.6 ± 0.3
	治疗后	25.8 ± 1.5	0.8 ± 0.2	139.4 ± 16.2	6.1 ± 0.7	1.9 ± 0.3	3.4 ± 0.4	1.1 ± 0.2	2.2 ± 0.3
研究组 (n=52)	治疗前	26.5 ± 1.6	0.9 ± 0.2	139.4 ± 16.2	6.5 ± 0.6	2.1 ± 0.2	3.8 ± 0.4	1.0 ± 0.3	2.6 ± 0.4
	治疗后	22.1 ± 1.2	0.7 ± 0.1	121.2 ± 13.4	5.2 ± 0.5	1.2 ± 0.1	2.8 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.7 ± 0.2
<i>t/P</i> 对照组内值		0.214/ 0.745	0.278/ 0.711	0.317/ 0.694	0.189/ 0.837	0.567/ 0.484	0.645/ 0.389	0.167/ 0.857	1.889/ 0.043
<i>t/P</i> 研究组内值		1.776/ 0.047	1.933/ 0.039	3.144/ <0.001	3.098/ <0.001	4.589/ <0.001	3.567/ <0.001	1.589/ 0.048	3.156/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		2.873/ 0.008	2.435/ 0.013	4.878/ <0.001	3.997/ <0.001	2.265/ 0.025	1.997/ 0.038	0.234/ 0.778	2.672/ 0.015

表 4 治疗前后对照组、研究组患者肝功能和肝脏硬度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of liver function and liver stiffness in control and study group patients before and after treatment

组别	时间	AST(U/L) *	ALT(U/L) *	白蛋白(g/L)	总胆红素(mmol/L) *	肝脏硬度(kPa)
对照组 (n=52)	治疗前	58.2(40.1,67.5)	59.2(40.5,68.5)	32.8±2.4	35.9(30.1,47.3)	10.6±2.3
	治疗后	54.5(38.7,65.4)	55.5(38.4,66.4)	33.1±2.7	34.4(30.0,46.5)	10.3±2.2
研究组 (n=52)	治疗前	59.7(40.6,68.2)	61.2(41.2,68.3)	32.1±2.2	36.8(31.4,46.9)	10.8±2.4
	治疗后	38.4(30.4,45.3)	37.2(29.4,45.9)	34.7±2.8	26.4(21.7,32.6)	9.7±2.0
t/P 对照组内值		0.654/ 0.376	0.793/ 0.262	0.108/0.897	0.159/ 0.832	0.387/0.703
t/P 研究组内值		4.589/ <0.001	4.449/ <0.001	0.334/0.694	4.245/ <0.001	1.278/0.094
t/P 治疗后组间值		5.737/ <0.001	4.971/ <0.001	0.267/0.745	3.258/ <0.001	0.254/0.759

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

2.4 2 组治疗前后血清 TNF- α 、SOD 以及 APN 表达水平比较 治疗前,2 组患者 TNF- α 、SOD 以及 APN 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后研究组患者 TNF- α 降低,SOD 及 APN 升高,且研究组降低/升高幅度大于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 5 治疗前后对照组、研究组患者血清 TNF- α 、SOD 以及 APN 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum TNF- α , SOD, and APN expression levels in control and study group patients before and after treatment

组别	时间	TNF- α (ng/L)	SOD(U/ml)	APN(μ g/L)
对照组 (n=52)	治疗前	12.4±2.7	9.7±1.2	4.1±0.7
	治疗后	11.5±2.5	10.4±1.4	4.5±0.7
研究组 (n=52)	治疗前	12.8±2.8	9.9±1.4	4.0±0.5
	治疗后	9.3±2.2	16.7±1.7	5.7±0.8
t/P 对照组内值		1.236/ 0.96	1.332/ 0.068	1.462/ 0.063
t/P 研究组内值		3.876/ <0.001	6.894/ <0.001	4.216/ <0.001
t/P 治疗后组间值		2.453/ 0.021	3.842/ <0.001	3.927/ <0.001

2.5 治疗期间不良反应总发生率比较 治疗期间对照组/研究组恶心呕吐 10/11 例、腹泻 10/11 例、腹胀 8/10 例、便秘 7/9 例、体质量增加 12/10 例、贫血 10/11 例以及低血糖 16/13 例。2 组不良反应比较,差异均无统计学意义($\chi^2/P = 0.138/0.867, 0.138/0.867, 0.345/0.692, 0.338/0.715, 0.376/0.674, 0.138/0.867, 0.534/0.549$)。

3 讨论

2 型糖尿病与 NAFLD 密切相关,肥胖、糖脂代谢紊乱、全身低度炎症反应、胰岛素抵抗与两者紧密相关,其中胰岛素抵抗是 2 型糖尿病与 NAFLD 关键的致病因子^[15]。NAFLD 是肥胖和代谢综合征在肝脏的表现,其治疗的首要目标是控制体质量和改善胰岛素抵抗,而改善胰岛素抵抗的方法主要包括控制体质量和使用胰岛素增敏剂,目前推荐的胰岛素增敏剂主要为针对肝脏胰岛素抵抗的二甲双胍,虽然二甲双胍有改

善肝脏胰岛素抵抗的作用,但并不能改善 NAFLD 患者的肝脏组织学指标和肝功能^[16]。达格列净作为 SGLT2 抑制剂的代表药物之一,以肾脏为作用靶点,通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,加速尿液中葡萄糖的排泄来达到降低空腹血糖和糖化血红蛋白的目的,并且其既可以单一用药又可以联合用药,在与其他降血糖药物联合使用时,除了可以加强降糖作用,还具有改善患者 BMI,减少患者内脏脂肪堆积、降低血脂和血压的作用,但目前依然缺乏大量的临床研究结果来证实其安全性和有效性^[17]。本研究结果显示,与二甲双胍联合使用时,可明显降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血糖、血脂,改善患者胰岛素抵抗水平,降低患者 BMI 和内脏脂肪堆积,其联合用药效果明显优于二甲双胍单独用药,并且其安全性较高,不良反应少。Suzuki 等^[18] 研究结果也显示,在给予超重和肥胖的 2 型糖尿病患者二甲双胍联合达格列净治疗 3 个月后,患者体质量、CT 肝脾密度比、腰臀比和内脏脂肪面积下降明显,并且可明显改善患者肝功能、血脂、血糖以及胰岛素抵抗,在控制血糖、减少脂肪在肝细胞内沉积和改善胰岛素抵抗方面比单用二甲双胍更具有优势,其可能原因考虑与改善胰岛素抵抗、降低炎症因子水平、降低肝脂质合成并促进其分解及减轻肝纤维化有关。

相关研究显示^[19],2 型糖尿病促进 NAFLD 的机制可能是胰岛素抵抗和低度炎症反应可诱导氧化应激损伤,从而促进肝脏脂肪变性和肝细胞炎性坏死。提示血糖和体质量的改善与肝功能改善之间有关联。还有研究结果显示^[20],减轻体质量可改善 NAFLD 患者胰岛素抵抗水平,肝脏脂肪变性和肝细胞炎性坏死。此外,有研究结果指出^[21],达格列净改善 NAFLD 患者肝脏脂肪变性和肝脏炎性反应病理损伤的机制,可能与过氧化物酶体增殖物激活受体激活导致 APN 表达水平升高有关。而本研究结果提示,在二甲双胍基础上给予达格列净联合水飞蓟宾可明显降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 AST、ALT 以及总胆红素,并且提高

患者血清 APN 表达水平,再次证实了既往研究结论。而达格列净改善肝功能的机制可能与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激活导致脂联素和锌-A2-糖蛋白水平增加有关^[22-23]。

APN 作为机体糖脂质代谢稳态调控网络中的重要调节因子,是与肥胖、胰岛素抵抗呈负相关的脂肪分泌蛋白,同时 APN 可以降低炎性细胞的黏附、聚集,降低机体炎性反应,可提高胰岛素敏感性,改善脂代谢紊乱和胰岛素抵抗^[24]。相关研究显示^[25-26],TNF- α 作为机体重要的促炎因子,与 NAFLD 和 2 型糖尿病的发生、发展密切相关,高 TNF- α 表达水平可加重 NAFLD 患者胰岛素抵抗,促进机体炎性级联反应,激活肝脏 Kupffer 细胞和肝星状细胞,使其转变为肝纤维细胞,加重肝脏炎性反应病理损伤和肝纤维化程度。水飞蓟宾是从菊科水飞蓟果实中提炼出的一种黄酮类化合物,属于经典的肝细胞损伤修复药物。水飞蓟宾胶囊是水飞蓟宾与磷脂酰胆碱复合物制剂,与磷脂酰胆碱结合很大程度上提高了水飞蓟宾在人体内的生物利用度,从而发挥其抗脂质过氧化、抗氧化应激损伤、增强谷胱甘肽活性、修复损伤的肝细胞的作用^[27-29]。此外,还有研究结果显示^[30-31],水飞蓟宾还可对抗肝脏 Kupffer 细胞和肝星状细胞的激活,抑制肝脏 Kupffer 细胞和肝星状细胞的活性,并且降低机体炎性因子水平,从而发挥其抗炎、抗肝脏纤维化作用。本研究结果提示,达格列净联合水飞蓟宾可明显降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者炎性因子水平,抗氧化应激损伤,提高 APN 水平。

综上所述,在二甲双胍降糖治疗基础上给予达格列净联合水飞蓟宾可明显改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者胰岛素抵抗水平以及肝功能,降低炎性因子水平和氧化应激损伤,提高 APN 水平。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张丽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;
王晨菲:提出研究思路,实施研究过程,参与撰写;陆春晖、宇文彬雅:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据,进行统计学分析

参考文献

- [1] 李婧,李小凤,闫妮,等.评估肥胖相关指标对非酒精性脂肪肝的筛查价值[J].中华全科医学,2023,21(2):195-198. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002843.
- [2] 张哲滔,车念聪,郑亚琳,等.菖蒲郁金汤化裁方对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠 SREBP-1c 表达和胰岛素抵抗的影响[J].北京中医药,2019,38(1):17-20. DOI: CNKI: SUN: BJZO. 0. 2019-01-005.
- [3] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The intricate relationship

- between Type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. J Diabetes Res, 2020,31(1):3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196.
- [4] Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and Type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2020, 28(12):6638306. DOI: 10.1155/2020/6638306.
- [5] 张盈盈, 金建军. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效的荟萃分析 [J]. 医学综述, 2020, 26(2):395-402. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.02.037.
- [6] Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022,10(4):284-296. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1.
- [7] Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT Trial) [J]. Diabetes Care, 2018,41(8):1801-1808. DOI: 10.2337/dc18-0165.
- [8] 樊华英,刁红杰,成兴波,等.血清脂肪分化相关蛋白水平与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019,11(12):799-802. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.12.006.
- [9] 刘倩,张雅静,姜春艳,等.匹伐他汀联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(14):1571-1574. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.14.001.
- [10] 陆雷群,张叶丽,沈莹,等.肝纤维化指标对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的早期临床诊断意义的研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(13):974-978. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20190520.002.
- [11] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review [J]. Diabetologia, 2018, 61(10):2108-2117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7.
- [12] Sun M, Zhao H, Jin Z, et al. Silibinin protects against sepsis and septic myocardial injury in an NR1H3-dependent pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2022,187(1):141-157. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.018.
- [13] 范建高,魏来,庄辉.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):177-186. DOI: CNKI: SUN: GBSY. 0. 2018-02-008.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [15] 梁宇,焦秀敏,张星光,等.达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(21):2655-2660, 2668. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.591.
- [16] 卢琳,何杰,李培培,等.达格列净联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病合并 OSAS 疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8):778-784. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.006.
- [17] Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kid-

- ney disease [J]. *Postgrad Med*, 2019, 131 (1): 31-42. DOI: 10.1080/00325481.2019.1549459.
- [18] Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21 (1): 67. DOI: 10.1186/s12933-022-01508-6.
- [19] 郑汝杰, 王越, 江耀辉, 等. 达格列净对 2 型糖尿病患者急性心肌梗死后住院期间新发心房颤动发生风险的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (5): 542-546. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.024.
- [20] Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, et al. Prescribing SGLT2 inhibitors in patients with CKD: Expanding indications and practical considerations [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7 (7): 1463-1476. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.08.016.
- [21] 叶启宝, 王国娟, 陈望, 等. 达格列净对老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血糖、血脂及颈动脉内膜中层厚度的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (19): 4652-4655. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.19.002.
- [22] 荆峰, 张家立, 罗超, 等. SGLT-2 抑制剂干预 T2DM 主要心血管危险因素研究 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (1): 14-20. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.003.
- [23] 张馨允, 许颖, 张景义. 氟伐他汀联合达格列净对中心性肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢及 miR-192、miR-26a、miR-221 水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (8): 779-784. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.006.
- [24] Si L, Fu J, Liu W, et al. Silibinin inhibits migration and invasion of breast cancer MDA-MB-231 cells through induction of mitochondrial fusion [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463 (1-2): 189-201. DOI: 10.1007/s11010-019-03640-6.
- [25] Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Mohammadinejad R, et al. Nano-soldiers ameliorate silibinin delivery: A review study [J]. *Curr Drug Deliv*, 2020, 17 (1): 15-22. DOI: 10.2174/1567201816666191112113031.
- [26] 严妍, 吴新华, 黄玉杰, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝功能、脂代谢及微炎症性反应的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (10): 1009-1012. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.10.009.
- [27] Takke A, Shende P. Nanotherapeutic silibinin: An insight of phyto-medicine in healthcare reformation [J]. *Nanomedicine*, 2019, 21 (11): 102057. DOI: 10.1016/j.nano.2019.102057.
- [28] 魏秋红, 刘晓月, 王一丁, 等. 水飞蓟宾调控 NF- κ B 通路和 NL-RP3 炎症小体改善脂多糖所致大鼠急性肾损伤 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42 (12): 1239-1242. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.12.11.
- [29] 李丽萍, 闻名, 刘长明, 等. 恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗慢性乙型肝炎患者疗效及其对肝功能、肝纤维化和炎症反应的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (3): 247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.03.008.
- [30] 国超, 李辉, 杨强丽, 等. 肝龙胶囊联合水飞蓟宾胶囊对肝纤维化大鼠的治疗作用 [J]. *动物医学进展*, 2019, 40 (5): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5038.2019.05.009.
- [31] 李光明, 李万平, 李晓冰, 等. 水飞蓟宾和卡托普利联合用药对大鼠酒精性肝病作用及机制的研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, (2): 276-280. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.02.023.

(收稿日期: 2023 - 10 - 30)

(上接 317 页)

- [14] Baltazar GA, Betler MP, Akella K, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment on incidence of postoperative ileus and hospital length of stay in general surgical patients [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2013, 113 (3): 204-209.
- [15] Dzierzanowski T, Sobocki J. Survival of patients with multi-level malignant bowel obstruction on total parenteral nutrition at home [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (3): 889. DOI: 10.3390/nu13030889.
- [16] Bozzetti F. The role of parenteral nutrition in patients with malignant bowel obstruction [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27 (12): 4393-4399. DOI: 10.1007/s00520-019-04948-1.
- [17] Smeets BJJ, Luyer MDP. Nutritional interventions to improve recovery from postoperative ileus [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21 (5): 394-398. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000494.
- [18] Hussain Z, Park H. Inflammation and impaired gut physiology in post-operative ileus: mechanisms and the treatment options [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2022, 28 (4): 517-530. DOI: 10.5056/jnm22100.
- [19] Le Cosquer G, Célérier B, Laharie D. A rare cause of colonic obstruction in inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118 (6): 926. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002116.
- [20] Kim Y, Kim YM, Kim JH, et al. Peri-operative inflammatory marker as a predictive factor for prolonged post-operative ileus after gastrectomy for gastric cancer [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2021, 27 (4): 588-595. DOI: 10.5056/jnm20203.
- [21] Lee H, Kim IK, Ju MK. Which patients with intestinal obstruction need surgery? The delta neutrophil index as an early predictive marker [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2017, 93 (5): 272-276. DOI: 10.4174/ast.2017.93.5.272.
- [22] Woodford EP, Woodford HM, Hort AR, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio use in detecting bowel ischaemia in adhesional small bowel obstruction [J]. *ANZ J Surg*, 2022, 92 (11): 2915-2920. DOI: 10.1111/ans.18073.

(收稿日期: 2023 - 10 - 23)