

# 非诺贝特对糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者餐后血脂及血管内皮功能的影响

吴茂红<sup>1</sup>, 刘太彬<sup>2</sup>, 吴晓倩<sup>1</sup>

(1. 山东省莱芜市人民医院, 2. 山东省莱芜市疾病预防控制中心, 山东省莱芜市 271100)

[关键词] 非诺贝特; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 餐后血脂; 血管内皮功能

[摘要] **目的** 观察空腹血脂正常的糖尿病伴非酒精性脂肪肝患者服用非诺贝特前后餐后血脂水平、血清非对称二甲基精氨酸水平以及肱动脉血管内皮功能的变化。**方法** 随机选择空腹血脂正常 2 型糖尿病患者 110 例, 根据是否伴有非酒精性脂肪肝分为 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝组 56 例和单纯 2 型糖尿病组 54 例, 测定空腹血脂、血糖、糖化血红蛋白、血清非对称二甲基精氨酸水平、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、餐后 4 h 血脂, 用超声检测肱动脉血管内皮功能。2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝组患者再随机分为治疗组和对照组, 对照组给予常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上, 给予非诺贝特 0.2 g, 每日 1 次口服, 治疗 6 个月, 治疗后复查上述指标, 并与治疗前进行比较。**结果** 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝组餐后 4 h 血脂、血清非对称二甲基精氨酸、谷草转氨酶、谷丙转氨酶水平明显高于单纯 2 型糖尿病组, 治疗组治疗后餐后 4 h 血脂、血清非对称二甲基精氨酸水平较治疗前明显下降, 肱动脉内皮依赖性功能明显增高 ( $P < 0.05$ ), 对照组治疗前后这些指标差别无统计学意义。**结论** 非诺贝特能改善伴有餐后高甘油三酯血症的 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的血管内皮功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effect of Fenofibrate on Postprandial Lipid and Vascular Endothelial Function in Diabetic Patients with Non-alcoholic Fatty Liver

WU Mao-Hong<sup>1</sup>, LIU Tai-Bin<sup>2</sup>, and WU Xiao-Qian<sup>1</sup>

(1. *Laiwu People's Hospital*, 2. *Center for Disease Control, Laiwu, Shandong 271100, China*)

[KEY WORDS] Fenofibrate; Type 2 Diabetes; Non-alcoholic Fatty Liver; Postprandial Lipids; Vascular Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** To observe the changes of postprandial lipid levels and serum asymmetric dimethyl arginine levels, brachial artery endothelial function after taking fenofibrate in diabetic patients with non-alcoholic fatty liver (NAFL) and normal fasting lipid levels. **Methods** 110 normal fasting lipid patients with type 2 diabetes were randomly selected and divided into type 2 diabetes with NAFL and type 2 diabetes without NAFL, including 56 patients and 54 patients respectively. Both groups were measured and compared in fasting lipids, blood glucose, glycosylated hemoglobin, serum asymmetric dimethyl arginine levels, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), 4 hours after the meal and vascular endothelial function. Ultrasound was used to test brachial artery endothelial function, patients in type 2 diabetes with NAFL group were randomly divided into treatment group and control group, and the control group received conventional therapy, while the treatment group were given fenofibrate 0.2 g daily orally treatment for 6 months on the basis of conventional therapy. After treatment review, these indicators were compared with those before treatment.

**Results** Postprandial lipids, serum asymmetric dimethyl arginine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase levels in type 2 diabetes with NAFL group were significantly higher than those in type 2 diabetes without NAFL group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). 4 hours after treatment postprandial lipids, serum asymmetric dimethyl arginine levels in treatment group decreased, brachial artery endothelium-dependent function increased, the difference was statistically significant in the control group before and after treatment. **Conclusions** Fenofibrate can improve the

vascular endothelial function in diabetic, NAFL patients with postprandial triglyceride hyperlipidemia.

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 在糖尿病患者中的发病率明显高于其他人群, NAFL 可进一步发展为肝炎、肝纤维化, 是威胁人类健康的慢性肝病之一。研究发现 NAFL 可能不仅是动脉硬化的一个标志物, 而且有可能介入了早期动脉硬化的发生, NAFL 的预后主要与血管病变的发生有关, 而不是肝硬化<sup>[1]</sup>。越来越多的研究认为 NAFL 是代谢综合征在肝脏系统的表现, 血管内皮功能障碍是动脉硬化的早期改变。糖尿病伴有 NAFL 患者是否存在更严重的血管内皮功能障碍? 餐后血脂是否参与其中? 以及非诺贝特对 NAFL 的血管内皮功能障碍是否有干预作用? 目前鲜有研究。本研究对此进行了探讨。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

随机选择 2010 年 10 月至 2012 年 10 月在我院门诊与住院的空腹血脂正常的 2 型糖尿病患者 110 例 (所有患者均签订知情同意书), 2 型糖尿病的诊断标准按 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 选择血糖控制良好者, 空腹血糖  $\leq 7.0$  mmol/L, 非空腹血糖  $\leq 10.0$  mmol/L, 糖化血红蛋白  $\leq 7.0\%$ ; NAFL 按 2006 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》的临床诊断标准<sup>[2]</sup>, 根据是否伴有 NAFL 分为两组: 2 型糖尿病伴 NAFL 患者 56 例, 其中男 30 例, 女 26 例, 年龄  $55.2 \pm 3.1$  岁; 单纯 2 型糖尿病患者 54 例, 其中男 28 例, 女 26 例, 年龄  $55.1 \pm 3.5$  岁。2 型糖尿病伴 NAFL 患者再随机分为治疗组和对照组, 其中对照组 28 例, 男 15 例, 女 13 例, 年龄  $55.1 \pm 3.5$  岁, 给予常规治疗 (阿司匹林肠溶片, 根据血压选用降压药物, 根据血糖情况选用口服降糖药物、胰岛素治疗); 治疗组 28 例, 男 14 例, 女 14 例, 年龄  $55.1 \pm 3.3$  岁, 在常规治疗的基础上给予非诺贝特 0.2 g, 每日 1 次口服, 治疗 6 个月, 治疗后复查上述指标, 与治疗前进行比较。治疗期间患者无不良反应。以上受试者空腹血脂正常, 无严重高血压、冠心病、脑血管疾病, 无急慢性消化系统疾病, 无病毒性、药物性肝炎, 无手术、感染等诱发的肝脏疾病, 饮酒折合酒精含量每周小于 40 g, 近 1 个月未使用保肝药、二甲双胍及其他影响脂代谢的药物, 排除糖尿病急性并发症、严重心肾功能损害、严重肝功能损害 [谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转氨酶 (glutamate aminotransferase, GGT) 超过正常水平

的 3 倍以上者]、对贝特类药物过敏者。

### 1.2 血糖、血脂、肝功能及血清非对称二甲基精氨酸水平测定

实验前一天晚餐低脂饮食, 禁食 12 h 后次日清晨采集肘静脉血测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1C)、血清非对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA)、ALT、AST、GGT、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平, 用 Friedewald 公式计算低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平。20 min 内进食脂肪餐, 参照国外标准, 根据中国人饮食习惯和热量要求而改良<sup>[3]</sup>, 热量为 600 kCal, 其中碳水化合物 45%, 脂肪 35%, 蛋白质 20%。采集肘静脉血测定餐后 4 h 血脂。血糖用葡萄糖氧化酶法; HbA1C 用微柱法测定; 肝功能、血脂检测使用美国公司提供的生化分析仪, 采用酶法。血清 ADMA 水平测定采用酶联免疫吸附法 (试剂盒为美国 ADL 公司产品)。

### 1.3 肱动脉血管内皮功能检测

采用 ATL HDI-3500 型彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头, 探头频率 7.0 MHz, 参照文献 [4] 的方法由专门经验丰富且对本研究不知情的超声医师检测。首先检测静息状态下右肱动脉内径 (D0), 以右肘关节上 2~15 cm 的肱动脉为靶目标, 同步记录心电图, 受试者取仰卧位, 右上肢外展 15°, 取其纵切面, 在舒张末期测肱动脉内径, 取 3 个心动周期的平均值。将血压计袖带缚于患者右前臂肘关节下 2~3 cm, 给袖带充气至 250 mmHg 维持 4 min 后迅速放气, 60~90 s 时测定肱动脉内径 (D1), 休息至少 10 min, 嘱患者舌下含服硝酸甘油 0.5 mg, 3~4 min 后再次记录肱动脉内径 (D2), 在整个测试过程中超声探头始终处于固定位置, 每次测量肱动脉内径均取同一部位; 肱动脉内皮舒张功能 (endothelium dependent dilation, EDD) =  $(D1 - D0) / D0 \times 100\%$ , 硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能 (endothelium independent dilation, EID) =  $(D2 - D0) / D0 \times 100\%$ 。

### 1.4 血压测定、体质指数和腰臀比计算

由专人测量患者清晨空腹状态下身高、体重, 计算体质指数 (body mass index, BMI); 专人测量患者腰围、臀围, 再计算腰臀比 (waist-hip ratio, WHR)。测试前患者静息 30 min, 由专人用专用的标准水银柱血压计测量右上臂坐位血压, 以 korot-

koff I 期为收缩压,以 korotkoff V 期为舒张压,重复测量 3 次,重复测量时间间隔 2 min,取其平均值。

1.5 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较用  $t$  检验;计数资料两组之间比较用  $\chi^2$  检验;相关分析采用 Pearson 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组相关临床指标比较

2 型糖尿病伴 NAFL 组、单纯 2 型糖尿病组年龄、性别比、血压、FBG、TC、TG、LDLC、HDLc 及 HbA1C 水平比较差别无统计学意义( $P > 0.05$ );2 型糖尿病伴 NAFL 组 BMI、腰臀比、ALT、AST、GGT、餐后 TG 水平、血清 ADMA 水平较单纯 2 型糖尿病组明显增高( $P < 0.05$ );2 型糖尿病伴 NAFL 组脂肪餐后 4 h TG 水平较空腹 TG 水平明显增高( $P < 0.05$ );2 型糖尿病伴 NAFL 组 EDD 较单纯 2 型糖尿病组明显下降( $P < 0.05$ ),但 EID 在两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

2.2 治疗前后各观察指标比较

治疗组治疗后餐后 4 h TG、血清 ADMA、ALT、AST 及 GGT 水平较治疗前和对照组治疗后明显下降,EDD 较治疗前、对照组治疗后明显增高( $P < 0.05$ )。对照组治疗前后差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。EID 在治疗组和对照组治疗前后差别无统

计学意义(表 2)。

表 1. 两组相关临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Comparison of related clinical indicators in the two groups

指 标	2 型糖尿病 伴 NAFL 组	单纯 2 型 糖尿病组
男/女(例)	30/26	28/26
年龄(岁)	55.2 ± 3.1	55.1 ± 3.5
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 1.5 <sup>a</sup>	23.4 ± 1.6
WHR	0.98 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.80 ± 0.06
收缩压(mmHg)	135.2 ± 8.7	132.5 ± 8.6
舒张压(mmHg)	71.5 ± 9.5	71.8 ± 8.5
FBG(mmol/L)	5.9 ± 1.1	6.0 ± 0.9
HbA1C	6.2% ± 0.5%	6.3% ± 0.6%
TG 0h(mmol/L)	1.60 ± 0.29	1.61 ± 0.10
TG 4h(mmol/L)	3.58 ± 1.74 <sup>ab</sup>	1.70 ± 0.15
TC 0h(mmol/L)	4.73 ± 0.75	4.72 ± 0.58
TC 4h(mmol/L)	4.73 ± 0.65	4.72 ± 0.43
LDLC 0h(mmol/L)	2.57 ± 0.55	2.46 ± 0.42
LDLC 4h(mmol/L)	2.55 ± 0.42	2.48 ± 0.62
HLDC 0h(mmol/L)	1.15 ± 0.14	1.14 ± 0.16
HLDC 4h(mmol/L)	1.08 ± 0.16	1.10 ± 0.21
AST(U/L)	64.2 ± 15.1 <sup>a</sup>	21.5 ± 12.6
ALT(U/L)	70.2 ± 10.5 <sup>a</sup>	26.5 ± 12.5
GGT(U/L)	68.9 ± 9.8 <sup>a</sup>	28.5 ± 6.9
ADMA(μmol/L)	3.58 ± 0.35 <sup>a</sup>	2.14 ± 0.10
EDD	5.98% ± 0.85% <sup>a</sup>	7.18% ± 0.99%
EID	16.52% ± 2.50%	16.53% ± 2.25%

a 为  $P < 0.05$ ,与单纯 2 型糖尿病组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 2 型糖尿病伴 NAFL 组 0 h 比较。

表 2. 治疗前后各观察指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of the observed indicators before and after treatment

指 标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TG 4h(mmol/L)	3.57 ± 1.76	1.65 ± 1.46 <sup>ab</sup>	3.58 ± 1.14	3.57 ± 1.62
ADMA(μmol/L)	3.58 ± 0.54	2.10 ± 0.50 <sup>ab</sup>	3.58 ± 1.65	3.57 ± 1.75
AST(U/L)	64.1 ± 15.3	40.5 ± 12.0 <sup>ab</sup>	64.5 ± 14.3	64.5 ± 14.3
ALT(U/L)	70.5 ± 10.5	38.2 ± 9.8 <sup>ab</sup>	69.2 ± 10.9	68.8 ± 9.9
GGT(U/L)	69.2 ± 9.6	30.5 ± 6.5 <sup>ab</sup>	68.6 ± 9.9	67.5 ± 10.1
EDD	5.89% ± 0.92%	7.54% ± 1.05% <sup>ab</sup>	5.91% ± 0.62%	5.89% ± 0.22%
EID	16.52% ± 2.60%	16.53% ± 1.20%	16.52% ± 2.40%	16.53% ± 1.60%

a 为  $P < 0.05$ ,与治疗组治疗前比较;b 为  $P < 0.05$ ,与对照组治疗后比较。

2.3 相关性分析

血清 ADMA 水平与脂肪餐后 TG 水平呈线性正相关( $r = 0.659, P = 0.01$ );EDD 与血清 ADMA 水平呈线性负相关( $r = -0.662, P = 0.01$ )。

3 讨 论

NAFL 是以肝细胞脂肪变性为主的临床病理综

合征,可进一步发展为肝炎、肝纤维化,是威胁人类健康的慢性肝病之一,NAFL 的预后主要与血管病变的发生有关,而不是肝硬化;越来越多的研究认为 NAFL 是代谢综合征在肝脏系统的表现,糖尿病合并 NAFL 是否有更严重的血管损伤的研究较少。

血管内皮功能异常在 2 型糖尿病患者大血管病变和微血管病变的发生发展过程中起重要作用,血管舒张功能可分为 EDD 和 EID,前者依赖于结构完整



和功能正常的血管内皮,而后者只与药物剂量和血管平滑肌的功能状态有关,当 EDD 下降时表明血管内皮功能异常<sup>[5]</sup>。人体内的二甲基精氨酸主要包括 ADMA 和对称二甲基精氨酸(symmetric dimethylarginine,SDMA),ADMA 作为与一氧化氮紧密相关的代谢产物,因其在心血管及代谢相关疾病的发生、发展中发挥一定作用,被视为一种新型独立预测因子<sup>[6,7]</sup>。ADMA 是一种内源性一氧化氮合酶抑制剂,血浆中 ADMA 水平的升高减少一氧化氮产生,导致血管舒张功能下降,内皮细胞黏附性增加,同时抑制血管新生,促进动脉内膜增厚<sup>[8]</sup>。目前国际上已把 ADMA 列为一种新的心血管疾病危险因素。

糖尿病患者合并 NAFL 是否有更严重的血管内皮损伤? 本研究发现,2 型糖尿病合并 NAFL 组血清 ADMA 水平较单纯 2 型糖尿病组明显增高,2 型糖尿病合并 NAFL 组 EDD 较单纯 2 型糖尿病组明显下降,说明 2 型糖尿病合并 NAFL 较单纯 2 型糖尿病存在更严重的血管内皮功能损伤。

多项研究表明,严格控制血糖只能降低微血管并发症,不能降低大血管事件风险<sup>[9]</sup>。2 型糖尿病易合并血脂代谢紊乱,而血脂代谢紊乱是糖尿病大血管病变的主要危险因素。以往的研究大多停留在空腹脂质代谢异常,对空腹血脂正常、单纯餐后血脂异常的患者鲜有研究,而人类一天中大部分时间都处在餐后状态,因而对餐后血脂异常研究更有意义。本研究发现,空腹血脂正常的 2 型糖尿病合并 NAFL 患者脂肪餐后 4 h TG 水平较空腹血脂正常的单纯 2 型糖尿病患者明显增高。相关性分析发现,血清 ADMA 水平与脂肪餐后 TG 水平呈线性正相关,EDD 与血清 ADMA 水平呈线性负相关,说明 2 型糖尿病合并 NAFL 在空腹血脂正常时早已存在餐后 TG 增高,推测餐后高 TG 水平可能参与 NAFL 的发生,导致 2 型糖尿病合并 NAFL 的机制可能是餐后 TG 水解后形成大量游离脂肪酸(free fatty acids,FFA),大量 FFA 进入肝脏而沉积,导致肝脏胰岛素抵抗,反之胰岛素抵抗可导致 FFA 和 TG 水平进一步升高,形成恶性循环。ADMA 升高提示内皮功能受损<sup>[10]</sup>,EDD 下降时表明血管内皮功能异常,本研究结果表明增高的餐后 TG 参与了 2 型糖尿病病合并 NAFL 患者内皮功能的损害。因而对餐后血脂的干预治疗对预防、治疗糖尿病血管病变有重要意义。

非诺贝特属贝特类调脂药物,能显著降低 TG,中度降低 TC 和 LDLC,并能升高 HDLC,贝特类可以通过人类的线粒体氧化途径影响脂肪酸的摄入、转化及分解代谢过程,另外贝特类还抑制脂肪组织的激素敏感性酯酶以减少脂肪酸生成,进一步抑制肝脏合成

TG。本研究发现,非诺贝特治疗后餐后 4 h TG、血清 ADMA、ALT、AST 及 GGT 水平较治疗前及对照组治疗后明显下降,EDD 较治疗前、对照组治疗后明显增高,治疗组、对照组 EID 在治疗前后差别无统计学意义。提示非诺贝特有降低餐后 TG、ADMA 水平,改善肱动脉内皮功能及改善肝脏功能的作用。非诺贝特能改善血管内皮功能的机制可能是:糖尿病合并 NAFL 时存在餐后高 TG 血症,脂肪过量和脂肪组织功能障碍引起 FFA 和 TG 外溢,餐后高 TG 水解成大量的 FFA,病理性升高的 TG、FFA 具有细胞和组织毒性,沉积在非脂肪组织从而引起沉积组织功能障碍;非诺贝特通过降低糖尿病合并 NAFL 患者餐后 TG 水平从而减少对血管内皮功能的损伤,从而起到改善血管内皮功能的作用,可减少或延缓糖尿病合并 NAFL 的血管并发症的发生,对改善糖尿病患者的预后有重要意义。本研究发现非诺贝特治疗后 2 型糖尿病合并 NAFL 患者的肝酶有所下降,表明非诺贝特对 NAFL 治疗的安全性,利于减少对贝特类药物肝脏安全性的过分担忧。因而临床上对空腹血脂正常的 2 型糖尿病合并 NAFL 患者及早检测餐后血脂并进行干预治疗有重要临床价值。

[参考文献]

[1] Rafid N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term of patients with nonalcoholic fatty liver[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7 (2): 2 342-381.

[2] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精肝学组. 非酒精性脂肪肝诊疗指南[J]. 中华肝脏病学杂志, 2006, 14 (3): 161-163.

[3] 傅晓英, 张 凌, 鲁 平, 等. 空腹甘油三酯水平正常的 2 型糖尿病患者脂肪餐负荷试验的临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16: 95.

[4] 李 雷, 杨荣礼, 李平静, 等. 瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3 (4): 281-283.

[5] 刘金来, 郝宝顺, 朱承明, 等. 高分辨率超声检测代谢综合症患者血管内皮功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (1): 90-92.

[6] 张 威, 袁伟杰. 非对称性二甲基精氨酸与慢性肾脏病心血管并发症关系的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30 (6): 565-566.

[7] 赵凌斐, 周立红, 魏彦红, 等. 非对称性二甲基精氨酸与 2 型糖尿病及其大血管并发症关系的研究[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6 (11): 2 882-885.

[8] 李秋荣, 王 琴, 曲 环, 等. 瑞舒伐他汀对血脂正常的 2 型糖尿病患者血清高敏 C 反应蛋白的作用[J]. 中华高血压病杂志, 2011, 19 (3): 280-282.

[9] Böger RH, Vallance P, Cooke JP, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase[J]. Atheroscler Suppl, 2003, 4 (4): 1-3.

[10] 赵 雷, 张吉凤, 赵佳怡, 等. ADMA 对人脐静脉内皮细胞黏附功能影响的体外研究[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14: 185-187.