

# 盐酸二甲双胍联合左卡尼汀治疗 28 例非酒精性脂肪肝病的临床疗效

张敬东, 肖 中, 王道银

(重庆市第三人民医院感染科, 重庆 400014)

**摘要:** 将 56 例门诊非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 患者随机均分为治疗组和对照组, 疗程 12 周, 在禁酒和控制饮食的基础上, 治疗组使用盐酸二甲双胍联合左卡尼汀, 对照组单用多烯磷脂酰胆碱胶囊。观察治疗前后患者血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、甘油三酯 (TG) 水平、肝脏超声等表现。两组患者的体重在治疗前后无显著差异; 治疗 12 周后, 治疗组血清中 ALT、AST、GGT、TG 和肝脏 B 超等指标水平明显优于对照组; 治疗组总有效率显著高于对照组; 所有患者治疗期间均未出现明显不良反应。盐酸二甲双胍与左卡尼汀联合治疗能有效改善 NAFLD 患者的临床症状, 肝功能、血脂和肝脏超声表现, 可以作为 NAFLD 的治疗选择。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝病; 胰岛素抵抗; 盐酸二甲双胍; 左卡尼汀

中图分类号: R97

文献标志码: B

文章编号: 1006-0103(2012)02-0230-02

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征<sup>[1]</sup>。早期研究认为: NAFLD 预后良好, 进展缓慢或不进展。近来研究显示: 约 15% ~ 20% 的非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 患者可进展为肝硬化, 其中 30% ~ 40% 的患者死于与肝相关的疾病, 部分发生亚急性肝衰竭。此外, NAFLD 中代谢综合征的组分如中心性肥胖、高血压、高甘油三酯血症及 2 型糖尿病的发生率甚高, 被认为是代谢综合征的肝脏表现<sup>[2]</sup>。目前尚无针对 NAFLD 完全安全有效的药物治疗措施。现用盐酸二甲双胍联合左卡尼汀治疗 28 例 NAFLD 患者, 效果良好。

## 1 临床资料、治疗方法与结果

### 1.1 研究对象

以中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精肝分组制定的“非酒精性脂肪肝病诊疗指南”为依据, 选择 2008 年 1 月到 2011 年 5 月在重庆市第三人民医院门诊治疗的 56 例 NAFLD 患者, 随机均分成治疗组和对照组。两组患者年龄、性别差异无统计学意义。

### 1.2 治疗方法

两组患者均适当运动, 并采用合理的平衡膳食, 总热量控制在每天 1600 ~ 2100 千卡, 蛋白质占总热量的 15% ~ 20%, 碳水化合物占总热量的 60%, 脂肪不超过总热量的 30%。治疗组予以盐酸二甲双胍 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> + 左卡尼汀口服溶液 (1 g, tid); 对照组单用多烯磷脂酰胆碱胶囊 (456 mg, tid)。疗程均 12 周。治疗前和治疗后第 12 周均空腹进行生化检查, 检查血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门

冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、甘油三酯 (TG)。B 超检查对比观察声像图的变化, 超声诊断可将 NASH 分为轻度、中度和重度。另严密观察患者治疗前、后的症状变化。

### 1.3 临床疗效的判断标准

显效为临床症状消失, 超声显示脂肪肝表现为消失或下降 2 个级别 (如重度转为轻度), 生化检查 ALT、AST、GGT 恢复正常, TG 下降 50% 以上; 有效为症状明显改善, 超声显示脂肪肝表现为明显好转或下降 1 个级别 (如重度转为中度), 生化检查 ALT、AST、GGT 部分或全部恢复正常, TG 下降 20% ~ 50%; 无效为未达到有效标准或加重。

### 1.4 统计分析

所有检验数据使用统计学 SPSS16.0 软件处理, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 1.5 结果

两组患者的体重无显著差异, 治疗 3 个月后体重较治疗前无显著差异 ( $P > 0.05$ )。两组患者治疗 12 周后 ALT、AST、GGT 均较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ), 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组患者治疗后的 TG 较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ), 与对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而对照组的 TG 治疗前后差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。依据脂肪肝超声诊断标准, 两组患者的影像图恢复情况为治疗组优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。临床疗效比较, 治疗组的疗效优于对照组, 两组的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

作者简介: 张敬东, 主治医师, 从事临床感染科的工作。Email: zjd1970327@yahoo.com.cn

表 1 两组患者治疗前后肝功能和血脂的变化( $\bar{x} \pm s$   $n=28$ )

组别	ALT/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		AST/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		GGT/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	135.5 $\pm$ 65.2	31.5 $\pm$ 15.2	118.6 $\pm$ 54.6	30.8 $\pm$ 12.5	145.5 $\pm$ 64.6	39.4 $\pm$ 13.4	3.54 $\pm$ 0.87	1.25 $\pm$ 0.57
对照组	128.4 $\pm$ 68.5	50.6 $\pm$ 18.8	108.5 $\pm$ 57.6	49.6 $\pm$ 18.6	143.7 $\pm$ 60.7	65.3 $\pm$ 12.6	3.68 $\pm$ 0.93	3.49 $\pm$ 0.85

表 2 两组患者治疗前后的疗效比较(例  $n=28$ )

组别	观察指标	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	肝功能	23	4	1	96.4
	血脂	21	4	3	89.3
	B 超检查	10	14	4	85.7
对照组	肝功能	18	6	4	85.7
	血脂	3	13	12	57.1
	B 超检查	2	11	15	46.4

## 1.6 不良反应

治疗组 28 例患者中有 3 例(10.7%) 出现轻微恶心、呕吐、厌食、腹泻等胃肠道反应; 对照组 28 例患者中有 2 例(7.1%) 出现轻微腹泻。均经对症处理后好转。

## 2 讨论

非酒精性脂肪肝病(NAFLD) 是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 其发病机制主要包括以胰岛素抵抗为主的“一次打击”和以氧化应激、脂质过氧化致肝细胞大量死亡及纤维化为主的“二次打击”<sup>[3]</sup>。胰岛素在 NAFLD 发生中的作用与调节脂肪生成的转录因子固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 有关<sup>[4]</sup>, 因此, 纠正胰岛素抵抗 NAFLD 治疗的一个重要靶点<sup>[5]</sup>。盐酸二甲双胍能提高胰岛素受体酪氨酸激酶的活性, 增加胰岛素受体的数量和与靶组织的亲和力, 提高糖原合成酶活性, 促进葡萄糖转运蛋白的转位及抑制糖异生, 减少肝脏葡萄糖的产生, 具有胰岛素增敏作用; 还具有改善机体的脂肪代谢包括降低甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)、减轻体重、减少体脂尤其是内脏脂肪, 使经门静脉到肝脏的 FFA 减少, 从而有利于机体胰岛素敏感性的提高<sup>[6]</sup>。左卡尼汀(左旋肉毒碱, 又名维生素 BT) 为人体细胞的一种基本组成成分, 是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质, 主要在肝脏内合成, 因此, 当肝脏结构和功能受到损伤时, 可能会减少机体内源性卡尼汀的合成, 造成继发性卡尼汀缺乏<sup>[7]</sup>。外源性补充左卡尼汀可使脂肪利用增加, 减少肝脏的脂质沉积; 同时, 可保持线粒体内乙酰 CoA/CoA 比值稳定, 减轻高浓度乙酰胆碱对细胞的毒性, 从而减轻肝细胞的损伤<sup>[8]</sup>; 左卡尼汀具有抗氧化剂特

性, 可清除氧自由基、提高抗氧化活性、减轻肝细胞内氧化应激和脂质过氧化所致的器官损伤<sup>[9]</sup>。

文中结果表明: 盐酸二甲双胍联合左卡尼汀能明显改善 NAFLD 患者的临床疗效, 3 个月后肝功能、血脂和肝脏 B 超总有效率分别达 96.4%、89.3%、85.7%, 显著优于对照组( $P < 0.05$ )。联合治疗在改善肝功能、降低血脂、改善脂肪肝声像图表现取得了良好疗效。鉴于 NAFLD 为代谢综合征(Mets) 的重要组成部分, 治疗 NAFLD 不仅要改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 防止 Mets 减少肝脏脂肪沉积; 另一方面也需要通过抑制氧化应激和脂质过氧化来阻止/逆转脂毒性诱导的肝细胞损伤, NAFLD 的临床治疗路径应将这两种方法联合应用。

## 参考文献:

- [1] Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants [J]. *Nutr Rev*, 2002, 60: 289-293.
- [2] 范建高. 脂肪肝与代谢综合征 [M]. 国外医学: 内分泌分册, 2002, 22(5): 273-275.
- [3] 谢萍, 周新喜, 张琴. 非酒精性脂肪肝的发病机制和治疗 [J]. *中西医结合学报* 2010, 8(3): 201-202.
- [4] Kamata T, Lee Y, Higa M, et al. Leptin, troglitazone and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97: 8536-8541.
- [5] 茅益民, 曾民德. 非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病的药物治疗研究进展及临床试验设计 [J]. *肝脏*, 2006, 11(6): 436-437.
- [6] Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses [J]. *Drugs* 2003, 63: 1879-1894.
- [7] 施建, 刘芳, 谢渭芬, 等. 左卡尼汀与肝病 [J]. *中华肝脏病杂志* 2005, 13(4): 556-557.
- [8] Gulcin I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine [J]. *Life Sci* 2006, 78(8): 803-811.
- [9] Kalaiselvi T, Panneerselvam C. Effect of l-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats [J]. *J Nutritional Biochem*, 1998, 23(9): 575-581.
- [10] Dokmeci D. Oxidative stress make infertility and the role of carnitine [J]. *Folia Med (Plovdiv)* 2005, 47(1): 26-30.

收稿日期: 2011-11-16