

二甲双胍在非酒精性脂肪肝治疗中的作用

沈 艳 综述, 李孝生[△] 审校(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

【关键词】 非酒精性脂肪肝; 二甲双胍; 胰岛素抵抗; “二次打击”学说

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.19.068 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)19-2618-02

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)在普通人群中发病率为 10%~24%,2 型糖尿病及肥胖患者的发病率更高,且发病年龄也在降低^[1]。研究表明,如果 NAFLD 不加以控制,可逐渐发展为肝硬化,甚至有发展为原发性肝癌的可能,故对 NAFLD 的研究受到了较多的关注。

1 NAFLD 的研究现状

1.1 NAFLD 的发病机制 对 NAFLD 发病机制的研究中,“二次打击”学说占主导地位。“第二次打击”是在肝脏脂肪蓄积基础上发生的,由氧化应激反应、炎症因子和脂肪因子共同作用的^[2]。由于高水平的游离脂肪酸具有细胞毒性作用,可影响肝细胞内的氧化代谢,导致肝细胞损害,同时可伴有 I 型胶原和 IV 型胶原细胞的沉积,导致肝脏发生纤维化^[3]。由于三大代谢相互关联,高水平的游离脂肪酸可促进糖异生作用,使糖原合成增加,同时刺激胰岛素的分泌,导致组织对胰岛素水平耐受,从而进一步加重胰岛素抵抗。可见胰岛素抵抗贯穿于 NAFLD 发病的始末^[4]。但是近来“二次打击”学说受到质疑,有研究表明饱和脂肪酸可诱导 NAFLD 患者肝脏炎症和胰岛素抵抗的进一步发展^[5]。近年来有人提出将炎症介质、活性氧及凋亡机制的异常导致非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的过程作为“第二次打击”,而把炎症介质与肝星状细胞相互作用引起肝纤维化及肝硬化的过程作为“第三次打击”^[3]。

1.2 NAFLD 的治疗方法 目前对于 NAFLD 的治疗以减低体重、改善饮食方式为主导。《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(简称《指南》)建议采用低糖低脂饮食,肥胖成人每日减少热量摄入 2 092~4 184 kJ;进行每周 4 次以上的有氧运动。但患者往往难以对摄入热量进行具体的控制,其依从性也欠佳。现阶段治疗 NAFLD 的药物主要包括:改善胰岛素抵抗药、降低血脂药、保肝药、抗氧化剂等,但国际上对其疗效没有共识。其中考虑到胰岛素抵抗在 NAFLD 发病的中重要作用,《指南》明确指出在 NAFLD 的治疗中可使用改善胰岛素抵抗的药物(如:噻唑烷二酮类和双胍类)。噻唑烷二酮类药物包括罗格列酮及吡格列酮等,有但由于罗格列酮存在对心脏的潜在风险,在很多国家已被禁用,在我国也被限制使用^[6];对吡格列酮的研究多为小样本实验,其循证医学意义较差,且对肝脏组织学改善效果尚不确切^[7]。目前使用的双胍类药物主要是二甲双胍,大量研究均表明二甲双胍也有改善肝酶学指标、体质指数(BMI)、胰岛素抵抗、肝组织病理的效果,联合生活方式干预时上述效果更好,但对改善纤维化程度效果仍较差^[8]。考虑到二甲双胍在临床上应用时间长,其有效性及安全性具有一定的保障。

2 二甲双胍治疗 NAFLD 的机制

二甲双胍通过肝激酶 B1(LKB1)激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),AMPK 可参与调节体内多种糖脂代谢以及生物氧化途径,是二甲双胍的主要作用靶点。另外,二甲双胍还存在不依赖于 AMPK 的其他途径^[9]。

2.1 对血糖的影响 2 型糖尿病与 NAFLD 关系密切,可作

为 NAFLD 临床分期的独立指标^[10]。二甲双胍可促进血液中的胰岛素转运到组织,并增加组织中胰岛素受体的数量、活性及其对胰岛素的结合力。还可以通过激活 AMPK 使葡萄糖转运蛋白-4 的基因表达上调,促进组织对葡萄糖的摄取和利用。肝脏是二甲双胍的主要作用部位,不但可有效减轻胰岛素抵抗,而且活化的 AMPK 可抑制糖原合酶的作用,减少肝内糖原合成,同时促使参与糖异生的酶转录复合体解离继而减少糖异生^[11]。另外,二甲双胍对胰岛 β 细胞无刺激作用,故不会引起高胰岛素血症,与其他药物相比不会引起低血糖发生。

2.2 对血脂的影响 NAFLD 患者多数存在着血脂异常,甚至合并肥胖症。乙酰辅酶 A 羧化酶和羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶分别是脂肪酸合成和胆固醇合成的限速酶,二甲双胍通过 AMPK 促使上述两种酶灭活,从而减少脂肪酸及胆固醇的合成,同时增强脂肪酸的 β-氧化,降低游离脂肪酸水平。固醇调节元件结合蛋白 1c(SREBP-1c)可从转录水平调节参与脂肪酸合成的基因表达,而 AMPK 有抑制 SREBP-1c 的作用,从基因水平上抑制脂肪酸的合成。在血清生化指标上,二甲双胍可降低低密度脂蛋白(LDL)、增加高密度脂蛋白(HDL)的水平^[12]。另外,二甲双胍通过调节某些脂肪细胞因子的分泌可抑制脂肪累积,降低 NAFLD 患者体质指数、减轻体重。但需注意的是,二甲双胍存在胃肠道的副作用,体质量的减轻是否与其相关尚不明确。

2.3 对心血管的影响 胰岛素抵抗也是心血管疾病发生的病理生理基础之一。二甲双胍可溶解纤维蛋白,减少血小板黏附和聚集;同时通过降低血脂,抑制动脉壁内胆固醇酯沉积,防止动脉斑块和血栓形成。二甲双胍还可增加内皮中一氧化氮合酶的磷酸化及其表达,增加血浆 NO 水平,改善血管内皮功能^[13-14]。另外,已证实二甲双胍具有降压作用,但对其具体作用及作用机制尚不明确^[15]。二甲双胍是目前惟一被证实可以降低 2 型糖尿病患者心血管并发症的降糖药物,也是唯一可降低死亡率而不加重糖尿病和心衰的降糖药^[16-17]。

2.4 对炎症及肿瘤的影响 炎症在 NAFLD 发病过程中起到了重要的作用,并可以加重肝脏损伤,促进疾病的进一步发展。二甲双胍可通过激活 AMPK 抑制炎症因子的表达和释放,同时降低某些炎症介质的水平,抑制机体慢性炎症的反应^[18]。研究已证实,LKB1 为肿瘤抑制基因,二甲双胍可通过与 LKB1 结合发挥抑癌作用。另外活化的 AMPK 可抑制 mTOR 信号通路,阻断各种生长因子的异常信号转导。AMPK 还可抑制有丝分裂中某些基因的表达,抑制细胞分裂增殖,达到从基因水平上抑制肿瘤发生^[19]。

2.5 二甲双胍的安全性 二甲双胍的不良反应多发生在用药初期,以消化道症状为主,可能与二甲双胍对消化道黏膜的刺激作用有关。其他罕见的有乳酸酸中毒、血管炎等。

3 总 结

目前对于 NAFLD 的治疗尚无特效药,且生活方式干预仍是治疗 NAFLD 的主要手段。改善胰岛素抵抗,减少肝脏脂肪

沉积,并避免因“二次打击”所致疾病的进一步发展,可从病因上防治 NAFLD 及其他并发症。二甲双胍可减低胰岛素抵抗,有效调节体内糖脂代谢,对肝转氨酶水平和体质量的改善有明确疗效,同时还可能有改善肝组织脂肪变性的作用。二甲双胍作为一种安全有效的药物,在 NAFLD 尤其是合并代谢综合征患者治疗有广泛的发展前景,但仍需大样本、多中心的随机对照试验来证实。

参考文献

- [1] Socha P, Horvath A, Vajro P, et al. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(5): 587-596.
- [2] 董姝, 刘平, 孙明瑜. 非酒精性脂肪肝发病机制——“二次打击”学说研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(7): 551-555.
- [3] Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(3): 560-578.
- [4] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines[J]. Curr Mol Med, 2009, 9(3): 299-314.
- [5] Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, et al. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet [J]. Hepatology, 2007, 46 (5): 1392-1403.
- [6] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial[J]. Gastroenterology, 2008, 135(1): 100-110.
- [7] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51(1): 121-129.
- [8] Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design[J]. Contemp Clin Trials, 2010, 31(1): 62-70.
- [9] Zhang S, Liu X, Brickman WJ, et al. Association of plasma leptin concentrations with adiposity measurements in ru-

- ral Chinese adolescents [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9): 3497-3504.
- [10] Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values[J]. Hepatology, 2003, 37(6): 1286-1292.
- [11] He L, Sabet A, Djedjos S, et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein [J]. Cell, 2009, 137 (4): 635-646.
- [12] Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, et al. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(1): 35-46.
- [13] 方丽娟, 刘乃丰. 二甲双胍的心血管保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(2): 232-236.
- [14] Anfossi G, Russo I, Bonomo K, et al. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8(3): 327-337.
- [15] 肖雪娜, 邢小燕. 二甲双胍对 2 型糖尿病血糖及血压的影响[J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(1): 21-24.
- [16] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes [J]. Diabetes Care, 2008, 31(1): 12-54.
- [17] Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review [J]. BMJ, 2007, 335 (7618): 497.
- [18] Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(3): 611-617.
- [19] Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraros C, Cufi S, et al. Polo-like kinase 1 regulates activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) at the mitotic apparatus [J]. Cell Cycle, 2011, 10(8): 1295-1302.

(收稿日期: 2013-03-06 修回日期: 2013-04-12)

(上接第 2611 页)

- [J]. Am J Surg, 2008, 195(4): 427-432.
- [3] 付霞霏, 何援利. 宫腔镜子宫内电切术在治疗难治性功能失调性子宫出血中的应用 [J]. 中国微创外科杂志, 2011, 16(9): 808-809.
- [4] Bae IA, Barr CA, et al. Retrospective analysis Of 305 consecutive cases of endometrial ablation and partial endometrial resection [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1996, 3(4): 549.
- [5] Munro MG, Dickersin K, Clark MA, et al. The surgical treatments outcomes project for dysfunctional uterine bleeding: summary of an agency for health research and quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation

- versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding [J]. Menopause, 2011, 18(4): 445-452.
- [6] 杜蓉, 丁岩. 机械性预处理在宫腔镜电切术治疗难治性功能失调性子宫出血中应用的临床探讨 [J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(7): 413-415.
- [7] Rahimi S, Marani C, Renzi C, et al. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps [J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(6): 522-528.

(收稿日期: 2013-04-01 修回日期: 2013-06-29)