

这可能为观察组感染率低于对照组的另一个重要原因。因此,本研究提示,百令胶囊可能通过调节 IL-2 和补体 C₃ 水平而降低 LN 患者的感染率。

此外,本研究也观察了药物不良反应,发现观察组和对照组比较,无统计学差异,提示百令胶囊的用药安全性良好。

综上所述,百令胶囊可能通过调节 IL-2 和补体 C₃ 水平而提高临床疗效和降低 LN 患者的感染率,但本研究为单中心研究,尚存不足。

REFERENCES

- [1] 胡伟新. 国际上狼疮性肾炎的治疗指南与我国的临床实践[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(11): 791-792.
- [2] WEI G L, LIU Z H, ZHANG H T, et al. Infection of patients with lupus nephritis [J]. Chin J Nephrol(肾脏病与透析肾移植杂志), 2012, 21(3): 232-236.
- [3] HUMRICH J Y, VON SPEE-MAYER C, SIEGERT E, et al. Rapid induction of clinical remission by low-dose interleukin-2 in a patient with refractory SLE [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 74(4): 791-792.
- [4] 何勇, 黄金平, 吴荣艳, 等. 百令胶囊联合低分子肝素治疗

狼疮性肾炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 207-208.

- [5] 杨丽. 百令胶囊佐治成人肾病综合征并发上呼吸道感染临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(20): 131-132.
- [6] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725-1726.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5): 342-346.
- [8] LI G, CHENG G, CHEN Z J, et al. Clinical research of aweto in improving the immune function of patients with lupus nephritis [J]. J Mil Surg Southwest China(西南军医), 2009, 11(3): 412-413.
- [9] LU L. Study on effect of *Cordyceps sinensis* and artemisinin in preventing recurrence of lupus nephritis [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(3): 169-171.
- [10] QIAO Q H, ZHANG X G, YIN C S, et al. IL-2, IL-6 and their receptors in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2013, 36(12): 696-698.
- [11] YUAN F H, SUN L Y, PAN W Y, et al. Clinical and serological value of complement C3: a retrospective study of 1405 hospitalized patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Rheumatol(中华风湿病学杂志), 2012, 16(9): 611-615.

收稿日期: 2015-08-04

非酒精性脂肪肝患者口服葡萄糖后血浆胰高血糖素样肽和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽水平的变化

刘丽波¹, 张梦梦¹, 方权明¹, 周彦铨² (1. 杭州市江干区人民医院内科, 杭州 310021; 2. 浙江省农业科学院卫生所内科, 杭州 310021)

摘要: 目的 考察非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFLD)患者口服葡萄糖后胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)分泌的特征。方法 选取 34 例非酒精性脂肪肝和 42 例健康人群, 行口服糖耐量试验后在 120 min 内测定血 GLP-1、GIP、血糖、血胰岛素、胰高血糖素含量进行比较。结果 NAFLD 患者经葡萄糖诱导后 GLP-1 分泌量明显低于正常对照组($P < 0.01$), 而 GIP 没有明显改变, 但是所有患者均存在胰岛素抵抗。与正常对照组相比, NAFLD 患者空腹胰岛素水平和葡萄糖诱导后的胰岛素水平均明显升高, 血糖降低缓慢, 而空腹胰高血糖素水平明显升高。结论 NAFLD 患者经葡萄糖诱导分泌 GLP-1 功能缺陷, GIP 分泌无异常。NAFLD 患者存在胰岛素抵抗、高胰岛素血症和胰高血糖素血症。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 口服葡萄糖耐量试验; 胰高血糖素样肽; 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; 分泌特征

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)03-0368-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.026

Changes of GLP-1 and GIP in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease after Oral Glucose

LIU Libo¹, ZHANG Mengmeng¹, FANG Quanming¹, ZHOU Yanquan² (1. Department of Internal Medicine, People's Hospital of Jianggan, Hangzhou 310021, China; 2. Department of Internal Medicine, The Health Clinic of Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China)

作者简介: 刘丽波, 女, 主治医师 Tel: (0571)85049723 E-mail: Liulibohz@126.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the secretion of incretins after oral glucose administration in non-alcoholic liver disease (NAFLD) patients. **METHODS** Standardized oral glucose tolerance test was performed on patients with NAFLD ($n=34$) and healthy controls ($n=42$). Glucose, insulin, glucagon, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) plasma levels were measured sequentially for 120 minutes after glucose administration. **RESULTS** Glucose induced GLP-1 secretion was significantly decreased in patients compared with control group ($P<0.01$). In contrast, GIP secretion was unchanged. All patients were insulin resistant. Fasting and glucose-induced insulin secretion was higher in NAFLD compared with control group, while the glucose lowering effect was diminished. Concomitantly, fasting glucagon secretion was significantly elevated in NAFLD. **CONCLUSION** Glucose-induced GLP-1 secretion is deficient in patients with NAFLD. GIP secretion is contrarily preserved. Insulin resistance, with hyperinsulinemia and hyperglucagonemia, is present in all patients. **KEY WORDS:** nonalcoholic fatty liver disease; oral glucose tolerance test; glucagon-like peptide-1; glucose-dependent insulinotropic polypeptide; secretion characteristics

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是由 Ludwig 于 1958 年首次发现并定义为以肝细胞内脂质蓄积过多, 由肝细胞弥漫性脂肪变性发展到非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化等的临床病理综合征^[1], 但患者无过量饮酒史。目前认为 NAFLD 是与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其中氧化应激和炎症反应在 NAFLD 的发生发展中发挥重要作用^[2]。其主要的危险因素之一就是 IR, IR 可以诱导脂肪组织分解产生游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 引起肝细胞内 FFA 蓄积, 形成脂肪肝^[3]。

胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 是一种受进食刺激后, 小肠内细胞所分泌的肠道激素。GLP-1 的主要作用是刺激葡萄糖依赖的胰岛素分泌, 抑制餐后胰高血糖素的释放, 延缓胃的排空, 并对胰岛 β 细胞有诱导增殖作用; 另外还减少能量摄入、增加饱腹感、减轻体重。目前临床上采用 GLP-1 受体激动剂和二肽基肽酶 4 (dipeptidyl-peptidase 4, DPP-4) 抑制剂在 II 型糖尿病患者体内激活 GLP-1 来发挥其治疗作用。但是 GLP-1 和 GIP 在 NAFLD 发展中的作用并不是很明确。因此, 本研究选取 34 名 NAFLD 非糖尿病患者, 行口服葡萄糖后考察患者 GLP-1 和 GIP 血浆分泌量, 与健康人员比较, 探讨其发挥作用的机制。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

根据 2010 年中华医学会肝脏病分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》的临床诊断标准选择 2013 年 1 月—12 月在杭州市江干区人民医院住院或门诊的患者, 诊断明确的 NAFLD 患者 52 例, 男性 35 例, 女性 17 例。50 例健康人员来自在杭

州市江干区人民医院做常规体检人员, 作为正常对照, 男性 30 例, 女性 20 例。上述实验对象均签署相应的知情同意书。

1.2 胰岛素抵抗的评估及分组对象的核实

要求研究对象禁食 12 h 后, 次日 7:00 统一在杭州市江干区人民医院内科由护士采静脉血, 送至本单位检验科分离血浆, 检测肝功能、血脂等生化指标。空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 和空腹胰高血糖素采用放射免疫法进行检测, 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 使用全自动生化分析仪 (贝克曼 DxC800) 测定。通过由 www.ocdem.org.uk 下载的 HOMA2 计算器, 利用 FPG 与 FINS 计算胰岛素分泌抵抗指数 HOMA2-IR^[4]。待所有检测结果出来后核实每位实验对象是否纳入正确组别, 不符合纳入要求者剔除。

1.3 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)

确定研究对象后, 另行通知, 要求各组研究对象实验前 3 d 正常饮食, 行 OGTT。OGTT 前空腹 >10 h, 次日 6:00 给予 75 g 葡萄糖水 300 mL 行 OGTT, 依次在 15, 30, 60, 90, 120 min 测定血糖; 同时采血行 GLP-1、GIP、胰岛素、胰高血糖素检测。GLP-1、GIP、胰岛素、血糖、胰高血糖素曲线下面积采用梯形法计算。

1.4 统计学分析

统计学处理采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析, 两组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组计量资料采用 t 检验, OGTT 结果采用重复测量数据的方差分析进行比较。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料的比较

NAFLD 组患者与正常对照组比较, 年龄无统计学差异, 但其他各项指标明显高于正常对照组 ($P<0.05$), 空腹血糖水平 2 组都在正常范围内。结

果见表 1。

2.2 OGTT 结果

口服葡萄糖后, 2 组研究对象 GLP-1 血浆浓度随时间的变化趋势存在显著差异($F=9.474$, $P=0.018$), 虽然血浆 GLP-1 浓度达峰时间均在 15 min, 但是 NAFLD 组患者的 GLP-1 浓度及分泌总量均明显低于正常对照组($P<0.01$)。而 2 组间 GIP 血浆浓度随时间改变趋势没有显著差异($F=0.319$, $P=0.603$), 且 2 组间 120 min 内的 GIP

总分泌量和峰值均没有显著差异。NAFLD 组血糖浓度下降较正常对照组慢, 且 120 min 内一直持续较高的水平($F=34.442$, $P=0.001$)。而 NAFLD 组患者表现出病理性的胰岛素释放增加, 且持续保持较高水平, 与正常对照组相比存在显著差异($F=177.390$, $P=0.000$)。NAFLD 组患者胰高血糖素基础水平较高, 在口服葡萄糖后逐渐降低, 在 120 min 时与正常对照组持平($F=36.185$, $P=0.002$)。结果见图 1 和表 2。

表 1 2 组研究对象一般资料和肝功能等指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The comparison of general data and indexes of liver function of both groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	体重/kg	BMI/ kg·m ⁻²	空腹血糖/ mmol·L ⁻¹	空腹胰岛素/ mU·L ⁻¹	HOMA2-IR	空腹胰高血糖素/ pg·L ⁻¹	天冬氨酸转氨酶/ U·L ⁻¹	丙氨酸氨基转移酶/ U·L ⁻¹	谷氨酰转氨酶/ U·L ⁻¹
正常对照组	42	46.4±2.3	70.9±1.1	22.1±0.9	5.0±0.1	27.9±2.4	3.5±0.3	43.1±9.8	29.7±2.5	46.1±5.7	66.5±9.1
NAFLD 组	34	48.7±1.9	82.9±2.5 ¹⁾	28.7±1.0 ¹⁾	5.2±0.1 ¹⁾	44.1±3.9 ¹⁾	5.1±0.4 ¹⁾	57.1±8.2 ¹⁾	49.6±5.7 ¹⁾	69.0±8.9 ¹⁾	89.3±15.1 ¹⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$.

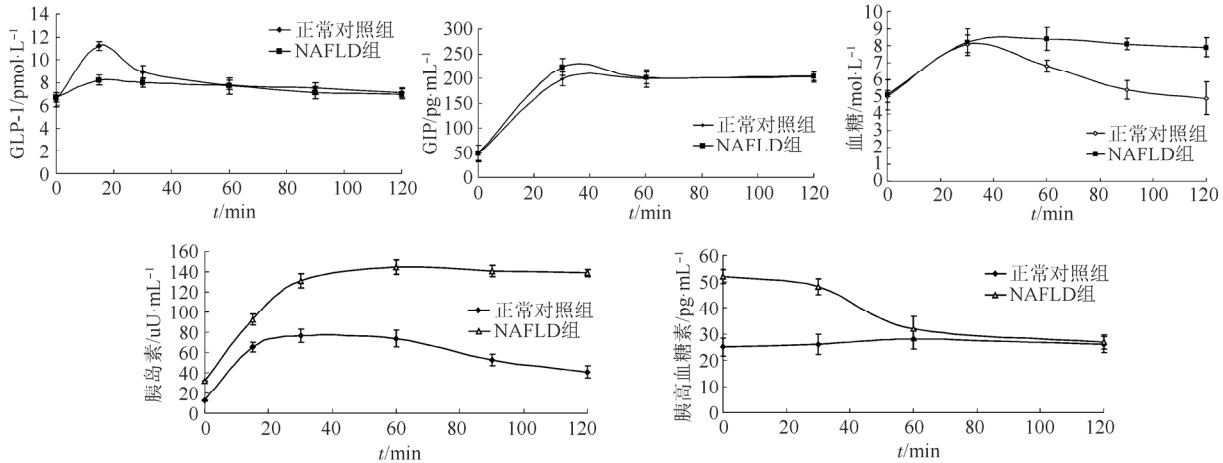


图 1 2 组研究对象 OGTT 后各指标变化趋势

Fig. 1 Indexes change trend after OGTT each of both groups

表 2 研究对象 OGTT 相关指标曲线下面积和峰值的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The comparison of the under curve and peak of related indicators after OGTT of both groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	GLP-1		GIP		血糖		胰岛素		胰高血糖素	
	曲线下面积/ pmol·min·L ⁻¹	峰值/ pmol·L ⁻¹	曲线下面积/ pmol·min·L ⁻¹	峰值/ pmol·L ⁻¹	曲线下面积/ pmol·min·L ⁻¹	峰值/ pmol·L ⁻¹	曲线下面积/ pmol·min·L ⁻¹	峰值/ pmol·L ⁻¹	曲线下面积/ pmol·min·L ⁻¹	峰值/ pmol·L ⁻¹
正常对照组	973±52	11.3±0.7	23 799±1 058	252.1±14.1	783±29	8.6±0.3	5 981±308	91.565.1	2 947±150	32.2±1.6
NAFLD 组	852±49 ²⁾	8.5±0.9 ²⁾	24 018±927	272.1±14.3	958±27 ²⁾	9.6±0.4 ²⁾	10 579±456 ²⁾	118.963.9 ¹⁾	4 489±526 ¹⁾	62.3±6.5 ¹⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

3 讨论

NAFLD 是指除酒精和其他明确的肝脏损害因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。目前占主导地位的观点是“二次打击”学说, 以 IR 和氧化应激、脂质过

氧化及异常的细胞因子参与的炎症反应为核心的二次打击导致脂肪变的肝脏发生炎症坏死和纤维化。但是存在胰岛素抵抗的患者未必存在 GLP-1 分泌不足。有研究显示存在胰岛素抵抗的患者早期在行混合饮食或高糖饮食时 GLP-1 分泌不足,

而之后 GLP-1 分泌又恢复正常^[5]。然而,有些研究提示,与体瘦者相比,肥胖者的 GLP-1 分泌并无异常^[6-7]。而笔者研究结果显示在 NAFLD 患者中口服葡萄糖诱导 GLP-1 分泌不足,提示 NAFLD 患者存在 GLP-1/GLP-1R 系统受损,由此可以推断 GLP-1 类似物可作为 NAFLD 的一种新治疗方法。

除 NAFLD 患者 GLP-1 分泌不足,其促胰岛素作用可能存在缺陷。有研究显示^[8],存在针对 GLP-1R 的“肝 GLP-1 抵抗”。曾有报道 NAFLD 患者的肝组织中 GLP-1R 的表达减少或 DPP-4 上调^[9-10]。但目前还不明确 NAFLD 患者是否存在 GLP-1 分泌异常或伴有肝 GLP-1 抗性或 2 种都存在。

在基因表达正常的啮齿类动物研究脂肪变性和脂肪性肝炎的病理生理是非常困难的。利用遗传修饰,如 ob/ob 和 db/db 小鼠以及蛋氨酸胆碱缺乏饮食均无法完全模拟 NAFLD 的整个病理生理机制。通过饲喂富含反式脂肪酸和果糖诱发小鼠脂肪肝的模型中, GLP-1 类似物最初可以逆转脂质堆积^[8],但这种逆转作用主要是依赖于肝的 GLP-1R 发挥作用,而 NAFLD 患者该受体下调^[11], GLP 类似物是否能发挥疗效需要进一步研究。

与对照组相比,非糖尿病的 NAFLD 患者在口服葡萄糖后,随着胰岛素、胰高血糖素和葡萄糖分泌异常, GLP-1 分泌异常。葡萄糖诱导的非糖尿病 NAFLD 患者 GLP-1 分泌水平降低的幅度较大,可能与肝细胞脂肪变性。由于 NAFLD 患者 HOMA2-IR 平均水平明显高于正常对照组,提示 NAFLD 患者存在胰岛素抵抗,该结论与参考文献^[12]的结果一致。然而胰岛素和 IR 的作用已被广泛研究,而胰高血糖素在调节葡萄糖稳态中的重要作用一直被忽视^[13]。因此研究者又进行了胰高血糖素水平的检测,结果发现 NAFLD 患者存在高胰岛素血症和胰高血糖素血症,且口服葡萄糖后胰高血糖素分泌抑制显著延迟。

综上所述,NAFLD 患者存在 GLP-1 分泌不足。 GLP-1 分泌和胰岛素释放之间的不一致提示胰岛素分泌的调控因子之间复杂的相互作用,如非激素类介质,或 β 细胞敏感性调节因子,均需要进一步研究。NAFLD 患者 GLP-1 分泌受损是 GLP-1/GLP-1R 系统受损的一部分,另外还可能是在组织

水平出现 GLP-1 抵抗。提示 GLP-1 激动剂在 NAFLD 患者具有一定的治疗价值,但需要进一步研究。

REFERENCES

- [1] BAO C, LI L. Therapeutic effect of ganoderma triterpene on non-alcoholic fatty liver in mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(2): 148-151.
- [2] RATZIU V, BELLENTANI S, CORTEZ-PINTO H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference [J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 372-384.
- [3] 丁晓东, 范建高. 非酒精性脂肪肝变性和脂肪性肝炎的发生机制[J]. 现代消化及介入诊疗, 2009, 14(4): 237-243.
- [4] 严孙杰, 揭金萍, 沈喜妹, 等. 不同胰岛素抵抗状态女性体脂肪分布特点及胰岛 β 细胞功能变化[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(6): 444-448.
- [5] VOLLMER K, HOLST J J, BALLER B, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance [J]. Diabetes, 2008, 57(3): 678-687.
- [6] SEIMON R V, BRENNAN I M, RUSSO A, et al. Gastric emptying, mouth-to-cecum transit, and glycemic, insulin, incretin, and energy intake responses to a mixed-nutrient liquid in lean, overweight, and obese males [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(3): 294-300.
- [7] FEINLE C, CHAPMAN I M, WISHART J, et al. Plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) responses to duodenal fat and glucose infusions in lean and obese men [J]. Peptides, 2002, 23(8): 1491-1495.
- [8] MELLIS J E, FU P P, SHARMA S, et al. GLP-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a western diet [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(2): 225-235.
- [9] SVEGLIATI-BARONI G, SACCOMANNO S, RYCHLICKI C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Liver International, 2010, 31(9): 1285-1297.
- [10] MIYAZAKI M, KATO M, TANAKA K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism [J]. Mol Med Report, 2012, 5(3): 729-733.
- [11] TREVASKIS J L, GRIFFIN P S, WITTMER C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(8): 762-772.
- [12] BUGIANESI E, GASTALDELLI A, VANNI E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms [J]. Diabetologia, 2005, 48(4): 634-642.
- [13] UNGER R H, CHERRINGTON A D. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover [J]. J Clin Invest, 2012, 122(1): 4-12.

收稿日期: 2015-03-28