

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.036

达格列净对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者 血清 FGF-21 水平的影响*

司慧峰¹ 火焱² 臧明月¹ 应长江³ 凌宏威^{3Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221000; 2 徐州市第一人民医院(徐州医科大学附属徐州市立医院)内分泌科 江苏 徐州 221000;

3 徐州医科大学附属医院内分泌科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:分析血清成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)与 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者常见指标及 NAFLD 纤维化评分(NFS)的相关性,进一步探讨达格列净对 T2DM 合并 NAFLD 患者血清 FGF-21 水平的影响。**方法:**选取 2022 年 1 月至 2022 年 6 月徐州医科大学附属徐州市立医院收治的 80 例 T2DM 合并 NAFLD 患者为研究对象(T2DM 合并 NAFLD 组),选择同期 80 例 T2DM 不合并 NAFLD 患者为 T2DM 组。收集腰围(WC)、身高、体重数据,计算体重指数(BMI)。测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、肌酐(Cr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)、血小板计数(PLT)等指标,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、NFS。采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定 FGF-21 水平。比较 T2DM 组和 T2DM 合并 NAFLD 组各项指标的差异,探讨血清 FGF-21 水平与 T2DM 合并 NAFLD 患者其他指标的相关性,Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析各影响因素对 T2DM 合并 NAFLD 的诊断价值。将 80 例 T2DM 合并 NAFLD 患者按随机数字表法随机分为二甲双胍组和达格列净组各 40 例,治疗前后观测各项指标变化,并密切监测不良反应。**结果:**T2DM 合并 NAFLD 组患者 WC、BMI、FINS、HbA1c、TG、AST、ALT、HOMA-IR、NFS 及 FGF-21 均高于 T2DM 组($P<0.05$)。相关性分析显示,FGF-21 水平与 T2DM 合并 NAFLD 组患者 WC、BMI、HbA1c、TG、HOMA-IR、NFS 均存在正相关($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 为影响 T2DM 患者合并 NAFLD 的危险因素。ROC 曲线分析显示,BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 对 T2DM 合并 NAFLD 均具有一定预测价值,其中以 FGF-21 的预测效能最佳。治疗后,达格列净组 TG、AST、ALT、NFS、FGF-21 水平较二甲双胍组降低更为明显($P<0.05$)。**结论:**血清 FGF-21 水平为 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素,参与了 T2DM 合并 NAFLD 发病及进展,且对 T2DM 合并 NAFLD 有较好的预测效能。相较于二甲双胍,达格列净可明显降低 T2DM 合并 NAFLD 患者血清 FGF-21 水平并改善 NFS,具有一定程度的肝脏保护作用。

关键词:达格列净;2 型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;成纤维细胞生长因子-21;非酒精性脂肪性肝病纤维化评分

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)17-3387-06

Effect of Dapagliflozin on Serum FGF-21 Level in Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

SI Hui-feng¹, HUO Yan², ZANG Ming-yue¹, YING Chang-jiang³, LING Hong-wei^{3Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China; 2 Department of Endocrinology, Xuzhou First

People's Hospital (Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

3 Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation between serum fibroblast growth factor-21 (FGF-21) and common indicators and NAFLD fibrosis score (NFS) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to further explore the effect of dapagliflozin on serum FGF-21 level in T2DM patients with NAFLD. **Methods:** 80 patients with T2DM with NAFLD admitted to Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from January 2022 to June 2022 were selected as the study subjects (T2DM with NAFLD group), and 80 T2DM patients without NAFLD during the same period were selected as the T2DM group. Collected waist circumference (WC), height, and weight data, and calculate body mass index (BMI). Fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), creatinine (Cr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (Alb), platelet count (PLT) and other indicators were measured, Calculated HOMA insulin resistance index

* 基金项目:2022 年度江苏省中医药科技发展计划面上项目(MS2022141);

2021 年度徐州医科大学附属医院发展基金面上项目(XYFM2021037)

作者简介:司慧峰(1996-),男,硕士研究生,研究方向:糖尿病并发症的机制及防治,E-mail: sihui Feng2020@163.com

Δ 通讯作者:凌宏威(1972-),男,硕士,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:糖尿病并发症的机制及防治,E-mail: huoyan1170@163.com

(收稿日期:2023-02-23 接受日期:2023-03-17)

(HOMA-IR) and NFS. FGF-21 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Compare the differences in various indicators between the T2DM group and the T2DM with NAFLD group, explored the correlation between serum FGF-21 levels and other indicators in patients with T2DM with NAFLD, analyzed the influencing factors of T2DM with NAFLD through Logistic regression, and analyzed the diagnostic value of each influencing factor on NAFLD through receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. 80 patients with T2DM with NAFLD were randomly divided into metformin group and dapagliflozin group using a random number table method, with 40 patients in each group. Changes in various indicators were observed before and after treatment, and adverse reactions were closely monitored. **Results:** The WC, BMI, FINS, HbA1c, TG, AST, ALT, HOMA-IR, NFS, and FGF-21 levels in patients with T2DM combined with NAFLD were higher than those in the T2DM group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the level of FGF-21 was positively correlated with WC, BMI, HbA1c, TG, HOMA-IR, and NFS in patients with T2DM with NAFLD ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI, HbA1c, FGF-21, and HOMA-IR were risk factors for T2DM patients with NAFLD. ROC curve analysis shows that BMI, HbA1c, FGF-21, and HOMA-IR have certain predictive value for T2DM with NAFLD, with FGF-21 having the best predictive performance. After treatment, the levels of TG, AST, ALT, NFS, and FGF-21 in the dapagliflozin group were significantly lower than those in the metformin group ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum FGF-21 level is a risk factor for T2DM with NAFLD, and is involved in the onset and progression of T2DM with NAFLD, and has good predictive power for T2DM with NAFLD. Compared to metformin, dapagliflozin can significantly reduce serum FGF-21 levels and improve NFS in T2DM patients with NAFLD, exhibiting a certain degree of liver protection.

Key words: Dapagliflozin; Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease; Fibroblast growth factor-21; Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)17-3387-06

前言

随着肥胖及代谢综合征的流行,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已经成为我国乃至全球第一大慢性肝病^[1,2],同时也是健康体检者肝生物学指标异常的重要原因^[3]。多项研究表明NAFLD和2型糖尿病(T2DM)有诸多共同的发病机制,且二者相互作用,共同促进疾病的进展^[4],且合并NAFLD的T2DM患者较单纯T2DM患者更容易发生肝纤维化^[5]。成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)作为一种主要由肝组织分泌的代谢调节因子,参与肝脂肪病变的发生发展,也可以作为肝损伤和病情进展的生物标志物^[6]。本研究通过检测合并NAFLD的T2DM患者血清FGF-21水平,探讨其与T2DM合并NAFLD及其肝纤维化的关系,同时探讨达格列净对血清FGF-21及肝纤维化水平的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2022年6月徐州医科大学附属医院徐州市立医院收治的80例T2DM合并NAFLD患者为研究对象(T2DM合并NAFLD组),选择同期80例T2DM不合并NAFLD患者为T2DM组。其中T2DM诊断符合1999年世界卫生组织(WHO)标准,NAFLD诊断符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)》标准^[7]。排除标准:(1)存在严重肝损害[丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平高于正常上限的3倍]或肾功能不全;(2)影响肝脏酶谱药物滥用患者;(3)酒精性脂肪肝、各种病毒性肝炎、自身免疫性肝病等明确病因的肝病;(4)糖尿病急性并发症、感染性疾病(特别是泌尿系统和生殖系统感染)、血液病、风湿病、肿瘤、近期手术及外伤者、严重心脏病(近4周内心源性休克、不稳定型心绞

痛、急性心肌梗死);(5)糖化血红蛋白(HbA1c)>8.0%。本研究经徐州医科大学附属医院徐州市立医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

①测定腰围(WC)、身高、体重,计算体重指数(BMI)。②空腹10h后次晨抽取静脉血送检,检测指标如下:空腹血糖(FPG)、HbA1c、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、肌酐(Cr)、AST、ALT、白蛋白(Alb)、血小板计数(PLT)等,计算胰岛素抵抗指数($HOMA-IR = FINS(mU \cdot L^{-1}) \times FPG(mmol \cdot L^{-1}) / 22.5$)。NAFLD纤维化评分(NFS) = $-1.675 + 0.037 \times \text{年龄(年)} + 0.094 \times \text{BMI}(kg/m^2) + 1.13 \times \text{空腹血糖调节受损或者糖尿病(是=1,否=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{PLT}(\times 10^9/L) - 0.66 \times \text{ALB}(g/dl)$ 。③FGF-21:采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定,试剂盒采购于上海双赢生物科技有限公司,批号20220711,批内CV<7%,批间CV<12%。④将80例T2DM合并NAFLD患者按随机数字表法随机分为二甲双胍组和达格列净组各40例,两组均给予健康生活方式指导、包括控制饮食、适度运动。开始药物干预前2周停用原降糖药物,改用盐酸二甲双胍片(口服,每次500mg,每日3次;规格500mg/片;生产企业:华北制药股份有限公司)。药物干预开始后,二甲双胍组继续盐酸二甲双胍片治疗12周,达格列净组改用达格列净片(口服,每次10mg,每日1次;规格10mg/片;生产企业:美国AstraZeneca Pharmaceuticals LP)治疗12周,治疗前后观测各项指标变化,并密切监测不良反应。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内治疗前后比较采用配对样

本 t 检验;不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析对指标间的相关性进行分析。采用 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者合并 NAFLD 的因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各影响因素对 T2DM 合并 NAFLD 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 T2DM 组和 T2DM 合并 NAFLD 组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between T2DM group and T2DM with NAFLD group

Items	T2DM group(n=80)	T2DM with NAFLD group(n=80)	t/Z/ χ^2	P
Gender	Male 41(51.2)	50(62.5)	2.064	0.151
	Female 39(48.8)	30(37.5)		
Age (years)	58.89± 13.69	57.59± 12.29	0.632	0.528
Course of disease (years)	11.00(3.25,20.00)	10.00(3.00,20.00)	-0.818	0.413
WC (cm)	87.48± 9.07	93.65± 8.07	4.551	<0.01
BMI (kg·m ⁻²)	24.76± 4.49	27.98± 3.9	4.846	<0.01
FPG (mmol/L)	9.17± 1.86	9.65± 3.74	1.023	0.308
FINS (mmol/L)	9.13(7.08,13.15)	13.19(10.57,16.51)	-4.993	<0.01
HbA1c (%)	7.37± 0.30	7.60± 27	5.001	<0.01
TC (mmol/L)	4.59± 1.15	4.80± 1.33	1.036	0.302
TG (mmol/L)	1.29(0.92,1.89)	2.11(1.44,3.57)	-4.704	<0.01
HDL-c (mmol/L)	1.21± 0.29	1.17± 0.26	0.780	0.437
LDL-c (mmol/L)	2.76± 0.84	2.91± 0.89	1.111	0.268
AST (U/L)	17.50(15.00,22.00)	34.00(20.00,45.00)	-7.071	<0.01
ALT (U/L)	17.00(14.00,23.00)	21.00(16.00,28.00)	-2.942	<0.01
Cr (umol/L)	55.83± 18.50	58.95± 21.23	0.992	0.323
HOMA-IR	3.87(2.64,5.51)	5.40(3.93,7.54)	-4.170	<0.01
NFS	-0.41± 0.63	0.34± 0.48	8.480	<0.01
FGF-21 (Pg/mL)	244.18± 38.29	306.00± 49.45	8.839	<0.01

2.2 血清 FGF-21 水平与 T2DM 合并 NAFLD 患者其他指标的相关性分析

相关性分析显示,FGF-21 水平与 T2DM 合并 NAFLD 组患者 WC、BMI、HbA1c、TG、HOMA-IR、NFS 均存在正相关($P<0.05$),而与病程、TC、LDL-c、HDL-c、Cr 之间无相关性($P>0.05$)。见表 2。

2.3 影响 T2DM 合并 NAFLD 的 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否合并 NAFLD 为因变量(是=1,否=0),以表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量,采用条件向前法建立 Logistic 回归模型。结果显示,BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 为影响 T2DM 患者合并 NAFLD 的危险因素,即 BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 越高,患者发生 NAFLD 的风险越大。见表 3。

2.4 BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 预测 T2DM 合并 NAFLD

2 结果

2.1 T2DM 组和 T2DM 合并 NAFLD 组各项指标比较

T2DM 合并 NAFLD 组患者 WC、BMI、FINS、HbA1c、TG、AST、ALT、HOMA-IR、NFS 及 FGF-21 均高于 T2DM 组($P<0.05$),而性别、年龄、病程、FPG、TC、HDL-c、LDL-c 及 Cr 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

的 ROC 曲线分析

由 ROC 曲线分析可知,BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 预测 T2DM 合并 NAFLD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.734、0.698、0.825、0.691,各指标对 T2DM 合并 NAFLD 均具有一定预测价值,其中以 FGF-21 的预测效能最佳。见表 4。

2.5 二甲双胍组和达格列净组治疗前后各项指标比较

两组治疗前一般资料(性别、年龄、病程)及其他指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后二甲双胍组患者 BMI、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、NFS、FGF-21 水平较治疗前下降($P<0.05$)。治疗后达格列净组 BMI、FPG、FINS、HbA1c、TG、AST、ALT、HOMA-IR、NFS、FGF-21 水平较治疗前下降($P<0.05$)。治疗后,达格列净组 TG、AST、ALT、NFS、FGF-21 水平较二甲双胍组降低更为明显($P<0.05$)。见表 5。两组患者治疗期间均无明显不良反应。

表 2 T2DM 合并 NAFLD 患者血清 FGF-21 水平与其他指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between serum FGF-21 levels and other indicators in T2DM patients with NAFLD

Items	FGF-21	
	r	P
Course of disease	0.169	0.134
WC	0.426	<0.01
BMI	0.352	<0.01
HbA1c	0.255	<0.05
TC	0.193	0.086
TG	0.454	<0.01
LDL-c	0.209	0.063
HDL-c	0.117	0.300
Cr	-0.043	0.706
HOMA-IR	0.457	<0.01
NFS	0.335	<0.01

表 3 影响 T2DM 合并 NAFLD 的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis on the impact of T2DM with NAFLD

Items	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
BMI	0.108	0.052	4.289	0.038	1.114(1.006~1.234)
HbA1c	2.239	0.810	7.647	0.006	9.384(1.92~45.872)
FGF-21	0.024	0.006	17.380	0.000	1.024(1.013~1.035)
HOMA-IR	0.200	0.095	4.437	0.035	1.222(1.014~1.472)
Constant	-28.241	6.426	19.314	0.000	-

表 4 BMI、HbA1c、FGF-21、HOMA-IR 预测 T2DM 合并 NAFLD 的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of BMI, HbA1c, FGF-21, and HOMA-IR predicting T2DM with NAFLD

Items	AUC	SE	95% CI	P	Threshold	Sensitivity	Specificity
BMI	0.734	0.040	0.656-0.813	<0.001	27.231	62.5	77.5
HbA1c	0.698	0.041	0.618-0.779	<0.001	7.615	48.8	83.8
FGF-21	0.825	0.032	0.762-0.888	<0.001	302.99	52.5	96.3
HOMA-IR	0.691	0.041	0.610-0.772	<0.001	3.389	88.8	40.0

3 讨论

随着肥胖、代谢综合征和 T2DM 的流行,根据马尔可夫模型对 NAFLD 的疾病负担预测^[8],我国 NAFLD 患病人数将在 2030 年增加到 3.1458 亿。NAFLD 作为 T2DM 可能的常见并发症之一,二者之间存在双向的致病联系,在已诊断的 T2DM 中,NAFLD 的患病率为 57-80%,更重要的是患者非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及肝纤维化的进展加速^[9,10]。

FGF-21 作为一种内分泌激素,在调节机体内的糖脂代谢、恢复代谢稳态,减轻氧化应激及炎症反应,抗纤维化等方面均发挥作用^[11-13]。包括 NAFLD 在内的病理性应激下均会诱发 FGF-21 的表达。相关研究显示 FGF-21 水平在 NAFLD 患者中升高,且随着肝脏脂肪变性程度增加而增加^[14,15]。这些证据表明

FGF-21 可以作为一个敏感的生物标志物,反映 NAFLD 病情进展。肝脏是 FGF-21 的靶器官,也是产生 FGF21 的重要器官,甚至可能是循环中的 FGF21 的主要来源^[16]。FGF-21 通过与辅助受体 β -Klotho 结合后募集至细胞表面,复合物 FGF21-Klotho 通过与不同的受体结合而激活下游信号传导,发挥调节代谢、抗炎及抗纤维化等作用^[17]。然而作为 FGF-21 的靶器官,肝脏表面高表达受体对 FGF21 的亲合力较低,这表明 FGF-21 的肝脏保护作用可能是通过间接途径和直接途径共同实现发挥^[11]。根据现有研究^[10,18],FGF-21 在慢性病理状态下观察到的升高并不足以从根本上改善疾病,外源性给予 FGF-21 或其类似物往往也需超生理剂量才能达到治疗效果,基于此,有理由认为 FGF-21 水平在 NAFLD 患者中的升高的是机体自我保护的代偿反应。本研究中合并 NAFLD 的 T2DM 患者 FGF-21 水平较

单纯 T2DM 患者升高,且相关性分析显示,FGF-21 水平与 T2DM 合并 NAFLD 组患者 WC、BMI、HbA1c、TG、HOMA-IR 均存在正相关,表明 FGF-21 参与了 T2DM 合并 NAFLD 发病及进展。肝纤维化作为 NAFLD 持续存在及进展的结果,本研

究中 FGF-21 水平与 T2DM 合并 NAFLD 组患者的 NFS 水平存在正相关,NFS 为美国肝病学会推荐临床应用的肝纤维化评估模型^[9],该结果提示 FGF-21 与肝纤维化存在联系。

表 5 二甲双胍组和达格列净组治疗前后各项指标比较

Table 5 Comparison of various indicators before and after treatment between the metformin group and the dapagliflozin group

Time point	Items	Metformin group (n=40)	Dapagliflozin group (n=40)	t/Z/ χ^2	P	
Before treatment	Gender	Male	22(55.0)	28(70.0)	1.920	0.166
		Female	18(45.0)	12(30.0)		
	Age (years)	56.53± 11.70	58.65± 12.91	0.771	0.443	
	Course of disease (years)	12.50(3.00,21.25)	9.00(3.00,20.00)	-0.645	0.519	
	BMI(kg·m ²)	28.60± 4.18	27.36± 3.54	1.430	0.157	
	FPG(mmol/L)	9.85± 3.76	9.45± 3.80	0.474	0.637	
	FINS(mmol/L)	12.80(10.17,16.68)	13.51(11.23,16.51)	-0.534	0.593	
	HbA1c(%)	7.61± 0.26	7.58± 0.29	0.394	0.695	
	TG(mmol/L)	2.04(1.26,3.57)	2.11(1.50,3.75)	-0.438	0.662	
	AST(U/L)	34.00(20.00,46.75)	35.00(20.00,45.00)	-0.092	0.927	
	ALT(U/L)	20.00(16.00,28.00)	21.50(18.00,32.00)	-0.703	0.482	
	Cr(umol/L)	59.05± 23.06	58.85± 19.52	0.042	0.967	
	HOMA-IR	5.75(3.97,8.68)	5.07(3.86,6.77)	-0.597	0.551	
	NFS	0.36± 0.45	0.33± 0.52	0.222	0.825	
	FGF-21(Pg/mL)	309.55± 53.78	302.45± 45.12	0.640	0.524	
After treatment	BMI(kg·m ²)	24.13± 3.30*	23.26± 3.34*	1.176	0.243	
	FPG(mmol/L)	7.48± 1.43*	7.20± 1.12*	0.974	0.333	
	FINS(mmol/L)	8.72(6.99,12.29)*	10.24(7.71,11.90)*	-1.179	0.238	
	HbA1c(%)	7.03± 0.33*	7.05± 0.35*	0.262	0.794	
	TG(mmol/L)	1.99(1.67,3.16)	1.62(1.21,2.14)*	-2.213	<0.05	
	AST(U/L)	28.50(17.00,40.75)	20.50(15.50,25.75)*	-2.331	<0.05	
	ALT(U/L)	21.00(16.00,34.25)	16.00(12.00,23.00)*	-2.567	<0.05	
	Cr(umol/L)	56.18± 16.41	58.30± 14.99	0.605	0.547	
	HOMA-IR	3.30(2.13,4.15)*	3.32(2.59,3.89)*	-0.327	0.744	
	NFS	-0.05± 1.08*	-0.51± 0.76*	2.238	0.028	
FGF-21(Pg/mL)	289.47± 50.75*	266.65± 41.70*	2.196	0.031		

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

就目前对于 NAFLD 的治疗,减重依然是重要的干预措施,并且体重减轻也被认为是钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂对 NAFLD 明确有益的作用机制^[20,21],但这往往需要较大且相对持久的体重减轻。本研究中达格列净组治疗后 BMI、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR 改善,这与二甲双胍的作用相同,不同的是达格列净治疗患者在血清 FGF-21 及 NFS 水平变化更显著,提示达格列净存在除减重外的保护作用。与治疗前比较,治疗后达格列净组 AST、ALT 水平改善,提示达格列净对改善肝功能具有一定作用,这与相关研究结果相似^[22-24]。

Choi DH^[25]等发现达格列净对 ALT 的干预作用,在调整包括体重减轻在内的混杂变量后仍然存在。在一项使用瞬时弹性成像评估达格列净对 T2DM 合并 NAFLD 患者肝脂肪变性和纤维化的影响的研究中,达格列净治疗后患者肝脏脂肪变性改善,但评估肝脏脂肪变性的受控衰减参数与体重无显著相关性^[26]。还有研究显示,达格列净可通过降低可溶性二肽基肽酶-4(一种促进脂肪组织炎症和肝胰胰岛素抵抗的蛋白质)的水平,改善患者肝脏脂肪变性,而且这一作用与体重降低无关^[27]。肝细胞中 TG 累积是 NAFLD 的标志性事件^[28],本研究中达格列净对

脂质代谢的改善表现在治疗后患者血清 TG 的下降;一项小鼠模型的基础研究表明,达格列净除抑制肝脂肪合成限速酶还可以通过 AMPK-mTOR 途径诱导自噬而减少肝脂积累^[29]。氧化应激、炎症反应是 T2DM 合并 NAFLD 肝脏病变进展的重要机制^[30,31],Hazem RM^[32]等人的动物实验发现,达格列净降低可以通过抑制氧化应激、炎症反应及肝纤维化来起到保护肝脏的作用。

综上所述,血清 FGF-21 水平为 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素,参与了 T2DM 合并 NAFLD 发病及进展,且对 T2DM 合并 NAFLD 有较好的预测效能。综合本研究结果及 SGLT2 抑制剂治疗 T2DM 合并 NAFLD 的可能机制,达格列净在降糖、减重,降脂,减轻肝脏脂肪变性,改善肝脏氧化应激、炎症反应及肝纤维化等方面均具有一定的作用;达格列净干预后,FGF-21 代偿性升高的环境基础可能有了改善,故而下降。且达格列净除了目前明确的心脏及肾脏获益外,可能还具有一定程度的肝脏保护作用。本研究不足之处是本研究样本量较小,没有采用肝活检评估 NAFLD 进展,并缺乏健康人群作为对照,希望随着越来越多的临床试验的开展,对其机制有更深入的认识。

参考文献(References)

- [1] Vachliotis ID, Anastasilakis AD, Goulas A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis: A potential association with therapeutic implications [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24 (9): 1702-1720
- [2] Yuan S, Larsson SC. Inverse Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J].*Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(2): 398-405.e4
- [3] 徐伟强,刘淑萍,李满萌.体检人群非酒精性脂肪性肝病检出率及其危险因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(1): 35-38
- [4] Cozzolino R, De Giulio B, Martignetti A, et al.Urinary volatile Organic compounds in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), type two diabetes mellitus (T2DM) and NAFLD-T2DM coexistence [J]. *Metabolomics*, 2022, 18(12): 98
- [5] Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(3): 471-478
- [6] Asghari S, Rezaei M, Raftaf M, et al. Effects of Calorie Restricted Diet on Oxidative/Antioxidative Status Biomarkers and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Randomized, Controlled Clinical Trial [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2509
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203
- [8] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904
- [9] 中华医学会内分泌学分会.非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J].*临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2103-2108
- [10] Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(6): 930-940
- [11] 金雷钢,耿磊落,徐爱民.成纤维细胞生长因子 21 在非酒精性脂肪性肝病中的应用现状与展望 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6): 1262-1267
- [12] Keinicke H, Sun G, Mentzel CMJ, et al. FGF21 regulates hepatic metabolic pathways to improve steatosis and inflammation[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(8): 755-768
- [13] Liu C, Schönke M, Spoorenberg B, et al. FGF21 protects against hepatic lipotoxicity and macrophage activation to attenuate fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Elife*, 2023, 12: e83075
- [14] Ritchie M, Hanounah IA, Nouredin M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)?[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(2): 197-204
- [15] Barb D, Bril F, Kalavalapalli S, et al. Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3327-3336
- [16] 杨文忠,郑瑞茂.肝细胞 FGF21- 新发现的机体水平平衡调控因子[J]. *生理科学进展*, 2019, (2): 87
- [17] Agrawal A,Parlee S, Perez-Tilve D, et al. Molecular elements in FGF19 and FGF21 defining KLB/FGFR activity and specificity[J]. *Mol Metab*, 2018, 13: 45-55
- [18] Tillman EJ, Rolph T. FGF21: An Emerging Therapeutic Target for Non-Alcoholic Steatohepatitis and Related Metabolic Diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 601290
- [19] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357
- [20] 秦玉. 钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2485-2488
- [21] 刘冬梅,王肃. 钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝治疗的研究进展 [J]. *实用医技杂志*, 2022, 29(6): 651-654
- [22] Kinoshita T, Shimoda M, Nakashima K, et al. Comparison of the effects of three kinds of glucose-lowering drugs on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, three-arm, active control study [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(6): 1612-1622
- [23] Gastaldelli A, Repetto E, Guja C, et al. Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(3): 393-403
- [24] Dwinata M, Putera DD, Hasan I, et al. SGLT2 inhibitors for improving hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease complicated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2020, 6(4): 339-346
- [25] Choi DH, Jung CH, Mok JO, et al. Effect of Dapagliflozin on Alanine Aminotransferase Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus with Non-alcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(3): 387-394

- 异常产前筛查中比较[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(2): 29-31
- [10] Fiorentino DG, Hughes F. Fetal Screening for Chromosomal Abnormalities[J]. Neoreviews, 2021, 22(12): e805-e818
- [11] Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 9
- [12] 吴晓丽, 吴蓓, 牟静, 等. 羊膜腔穿刺术在双胎妊娠中的应用[J]. 贵州医药, 2022, 46(7): 1145-1146
- [13] 常颖, 赵晓敏, 李姗姗, 等. 绒毛取样未培养法用于胎儿染色体核型分析: 438 例回顾性分析 [J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(5): 382-386
- [14] Liao J, Romine L, Korty LA, et al. Simplifying the ultrasound findings of the major fetal chromosomal aneuploidies [J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2014, 43(6): 300-316
- [15] 张广英, 曲素慧, 丁红宇, 等. 早孕期胎儿颈项透明层厚度及颜面轮廓超声指标对 21- 三体综合症的诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2016, 25(11): 957-961
- [16] 王文, 白雪, 熊静. 超声软指标 NT 与 NF 检测对胎儿 21- 三体综合征产前诊断的价值[J]. 海南医学, 2019, 30(14): 1833-1836
- [17] Kürten C, Knippel A, Verde P, et al. A Bayesian risk analysis for Trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst: combining a prenatal database with a meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(6): 889-897
- [18] 宋花蕾, 陈宝江, 方群, 等. 胎儿侧脑室增宽与染色体异常的关系 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(12): 925-928
- [19] 王咏梅, 曹荔, 吴云, 等. 胎儿超声结构畸形与染色体微阵列分析的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(12): 919-922
- [20] 侯莉, 张冬梅, 杨懿, 等. 胎儿超声软标记或结构畸形与染色体异常的关系探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7): 552-555
- [21] Xu XP, Gan HY, Li FX, et al. A Method to Quantify Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma Using Next Generation Sequencing: Its Application in Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Detection[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146997
- [22] D'ambrosio V, Squarcella A, Vena F, et al. Update in non-invasive prenatal testing[J]. Minerva Ginecol, 2019, 71(1): 44-53
- [23] Alberry MS, Aziz E, Ahmed SR, et al. Non invasive prenatal testing (NIPT) for common aneuploidies and beyond [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 49(258): 424-429
- [24] Samura O, Okamoto A. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(1): 16-20
- [25] 左娟, 刘洁, 朱瑾, 等. 无创基因检测(NIPT)对胎儿染色体异常筛查的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 15-18
- [26] 付佳, 郭敬春, 肖纪平, 等. 无创产前 DNA 筛查在胎儿染色体非整倍体基因检测中的临床应用 [J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(11): 1064-1067, 1071
- [27] Carbone L, Cariati F, Sarno L, et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges[J]. Genes (Basel), 2020, 12(1): 15
- [28] Lutgendorf MA, Stoll KA, Knutzen DM, et al. Noninvasive prenatal testing: limitations and unanswered questions [J]. Genet Med, 2014, 16(4): 281-285
- [29] 彭建美, 李瑞, 于娇, 等. 颈项透明层厚度超声联合无创 DNA 对孕妇胎儿染色体非整倍体异常诊断效能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2129-2132
- [30] 蔺笑萍, 丁丁. 超声检查联合无创产前基因检测在孕 11~13+6 周胎儿染色体异常筛查中应用价值分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(8): 928-929

(上接第 3392 页)

- [26] Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2): 285-292
- [27] Aso Y, Kato K, Sakurai S, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Clin Pract, 2019, 73(5): e13335
- [28] 姜立娟, 刘福强, 蒋子允, 等. 达格列净改善超重及肥胖 2 型糖尿病患者脂代谢及内脏脂肪含量[J]. 山东大学学报 (医学版), 2019, 57(6): 87-92
- [29] Li L, Li Q, Huang W, et al. Dapagliflozin Alleviates Hepatic Steatosis by Restoring Autophagy via the AMPK-mTOR Pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 589273
- [30] 谈力欣, 刘焱, 张秀云, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者炎症因子、氧化应激、硫氧还蛋白互作蛋白水平研究及相关性分析 [J]. 河北医药, 2018, 40(9): 1285-1289
- [31] 黄召武. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者氧化应激、炎症因子和硫氧还蛋白水平的检测价值[J]. 华夏医学, 2019, 32(1): 7-9
- [32] Hazem RM, Ibrahim AZ, Ali DA, et al. Dapagliflozin improves steatohepatitis in diabetic rats via inhibition of oxidative stress and inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 104: 108503