

左卡尼汀治疗非酒精性脂肪肝 32 例胰岛素抵抗变化

张晓红, 田 怡, 刘启平, 贝颂华, 刘建生

[摘要]目的: 探讨左卡尼汀(LC)治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)的疗效。方法: 62 例 NAFLD 患者, 随机分为 LC 治疗组(LC 组) 32 例和安慰剂对照组 30 例, LC 组予 LC 口服, 每次 1 g, 早晚饭后各 1 次, 疗程共 24 周。记录治疗前后患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、C 反应蛋白(CRP)、空腹血糖(FBG)、胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平, 以及肝脏超声表现。结果: 与治疗前和对照组比较, LC 组治疗后 ALT、AST、GGT、TG、TC、FINS、HOMA-IR 值均明显降低($P < 0.01$), 肝脏 B 超明显改善, 总有效率明显高于对照组($P < 0.01$)。结论: 左卡尼汀可有效改善 NAFLD 患者肝功能、血脂, 减轻胰岛素抵抗, 能安全有效地用于治疗 NAFLD。

[关键词] 脂肪肝; 非酒精性; 左卡尼汀; 胰岛素抵抗

[中国图书资料分类法分类号] R 575 **[文献标志码]** A

The effect of L-carnitine on insulin resistance of 32 cases with nonalcoholic fatty liver

ZHANG Xiao-hong, TIAN Yi, LIU Qi-ping, BEI Song-hua, LIU Jian-sheng

(Department of Gastroenterology, Shanghai Minhang District Central Hospital of Ruijin Hospital Group, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective:** To explore of the effects of L-carnitine (LC) in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** Sixty-two patients with NAFLD were randomly divided into the LC treatment group (LC group) (32 cases) and placebo control group (30 cases). The LC group were treated with 1 g of LC by oral, twice a day for 24 weeks after breakfast and dinner. The levels of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyltransferase (GGT), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), C reactive protein (CRP), fasting plasma glucose (FBG), insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and liver ultrasound in all patients were recorded before and after treatment. **Results:** Compared with the before treatment and control group, the levels of ALT, AST and GGT, TG and the TC, FINS and HOMA-IR of LC group decreased significantly ($P < 0.01$), and the liver B ultrasound was improved obviously after treatment. The total effective rate of the LC group was significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** L-carnitine can effectively improve the liver function and blood lipid, and reduce the insulin resistance of patients with NAFLD, which is a safe and effective drug in the treatment of NAFLD.

[Key words] fatty liver; nonalcohol; L-carnitine; insulin resistance;

随着饮食结构和生活方式的改变, 非酒精性脂肪肝性肝病(NAFLD)已成为慢性肝病最常见的原因。NAFLD 作为代谢综合征的重要组分, 胰岛素抵抗(IR)是核心, 目前尚无特效药物。本文在平衡膳食的基础上将左卡尼汀用于治疗 NAFLD, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 62 例受试者均为我院门诊和住院 NAFLD 患者, 经医院伦理委员会批准, 并取得患者知情同意, 随机分为 LC 治疗组(LC 组) 32 例, 男 14 例, 女 18 例; 年龄 29 ~ 65 岁。安慰剂对照组 30 例, 男 13 例, 女 17 例; 年龄 31 ~ 67 岁。诊断标准按

照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[1]。除外酒精性肝病(ALD)、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病; 除外药物(他莫昔芬、乙胺碘呋酮、丙戊酸钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素等)、全胃肠外营养、炎症性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 β -脂蛋白缺乏血症以及一些与 IR 相关的综合征(脂质萎缩性糖尿病、Mauriac 综合征)等可导致脂肪肝的特殊情况。剔除实验期间未按方案要求服药、依从性差、实验期间因其他可能影响本实验疗效观察者。

1.2 治疗方法 NAFLD 患者治疗前饮食调整, 时间为 4 周, 采用合理的平衡膳食, 所含的营养素必须种类齐全、数量充足、比例适当, 能使患者乐于接受, 总热量控制在 6 698 ~ 8 372 kJ, 蛋白质占总热量的 15% ~ 20%, 碳水化合物占总热量的 60% 左右, 脂肪不超过总热量的 30%。LC 组予 LC 口服, 每次 1 g, 早晚饭后各 1 次, 共 24 周。期间不给其他护肝、降酶和

[收稿日期] 2013-02-12

[基金项目] 上海市闵行区自然科学研究资助课题(2010MHZ039)

[作者单位] 上海瑞金医院集团闵行区中心医院 消化内科, 上海 201199

[作者简介] 张晓红(1973-), 女, 副主任医师。

[通信作者] 田 怡, 主任医师, E-mail: tianyi24@sohu.com

降血脂类等药物。

1.3 观察指标 于治疗前后分别检查血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、C反应蛋白(CRP)、空腹血糖(FBG)、胰岛素(FINS)、IR指数(HOMA-IR)水平等。观察肝脏超声表现,记录观察期间临床和实验室检查发生的一切不良事件。

1.4 疗效判定标准 显效:肝脏影像学恢复正常;有效:肝脏影像学脂肪肝程度较治疗前下降1个等级或以上;无效:未达到有效标准。总有效率=(显

效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用 t (或 t')检验和秩和检验。

2 结果

2.1 2组治疗前后各生化指标比较 2组治疗前各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗24周末,LC组CRP、FBG、ALT、AST、GGT、TG、TC、FINS、HOMA-IR均较治疗前明显下降($P < 0.01$)。治疗后LC组ALT、AST、GGT、TG、TC、FINS、HOMA-IR均显著低于对照组($P < 0.01$)(见表1)。

表1 2组治疗前后各临床生化检测比较

分组	n	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	GGT/ (U/L)	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	CRP/ (mg/L)	FBG/ (mmol/L)	FINS/ (mU/L)	HOMA-IR
治疗前($\bar{x} \pm s$)										
LC组	32	108.2 \pm 14.8	102.5 \pm 13.6	96.8 \pm 16.4	2.9 \pm 0.8	5.8 \pm 1.2	9.1 \pm 1.3	6.3 \pm 0.7	16.8 \pm 6.4	4.7 \pm 0.6
对照组	30	110.8 \pm 12.8	100.5 \pm 11.6	95.6 \pm 16.5	3.0 \pm 0.6	5.6 \pm 1.4	9.3 \pm 0.8	6.4 \pm 0.6	17.9 \pm 5.4	4.5 \pm 0.7
t	—	0.74	0.62	0.29	0.55	0.61	0.73 Δ	0.60	0.73	1.21
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后($\bar{d} \pm s_d$)										
LC组	32	-52.6 \pm 15.1**	-52.0 \pm 11.2**	-29.5 \pm 4.3**	-0.7 \pm 0.2**	-2.4 \pm 0.5**	-2.8 \pm 0.6**	-1.0 \pm 0.4**	-4.4 \pm 1.1**	-1.6 \pm 0.6**
对照组	30	-5.5 \pm 4.3**	-6.2 \pm 3.3**	-3.9 \pm 4.6**	0.1 \pm 0.5	-0.1 \pm 1.9	0.1 \pm 3.4	-0.3 \pm 1.5	-0.1 \pm 2.5	-0.1 \pm 2.4
t	—	1.91 Δ	22.13 Δ	12.44	8.37 Δ	6.43 Δ	4.75 Δ	2.47 Δ	8.67 Δ	3.33 Δ
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

Δ 示 t 值;配对 t 检验:** $P < 0.01$

2.2 2组患者疗效比较 LC组24周末总有效率93.8%明显高于对照组的6.7%($P < 0.01$)(见表2)。

表2 2组患者疗效比较

分组	n	显效	有效	无效	总有效率/%	u_c	P
LC组	32	8	22	2	93.8		
对照组	30	0	2	28	6.7	6.59	<0.01
合计	62	8	24	30	51.6		

2.3 不良反应 所有患者观察期间均未出现明显的不良反应和不良事件,耐受良好。

3 讨论

随着生活方式的改变及医疗水平的提高,NAFLD发病率逐年升高,成为一个不可忽视的健康卫生问题和社会问题,平均发病率约在20%左右^[2]。大量文献^[3]表明,NAFLD与代谢综合征密切相关,已知肥胖、糖尿病、高脂血症和高血压均是NAFLD的危险因素,而这些危险因素的基础病理生理机制是IR,约98%的NAFLD患者存在IR。目前较被公认的NAFLD“两次打击”学说,即第1次打击

是指肝脂肪的沉积,第2次打击是指氧化应激和异常的细胞因子导致肝脏的坏死性炎症和纤维化。研究^[4]发现,IR直接参与了NAFLD形成的“两次打击”,所以改善IR是治疗NAFLD的关键。

LC又称左旋肉碱,主要将长链脂肪酸从细胞质转运入线粒体内膜,经Krebs循环进行 β 氧化,产生三磷酸腺苷供能。Andrieu-Abadie等^[5]在一项包括43例非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和16名健康者的对照研究中显示,NASH患者的肝组织长链脂肪族化合物升高,短链脂肪族化合物降低,这些改变与体质量指数及血清肿瘤坏死因子(TNF- α)水平相关,患者肝细胞线粒体功能明显受损,多线粒体细胞活性减少30%~50%,ATP含量降低,且与稳态模式评估HOMA-IR明显相关,提示患者肝组织LC改变和NASH密切相关。一些动物实验研究^[6]发现,LC治疗可增加大鼠体内抗氧化酶(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶)和维生素E、A等,起到抗氧化作用。也可减少大鼠心肌活性氧生成,清除毒性脂肪酸衍生物,减少神经酰胺类物

(下转第589页)

血糖控制可明显降低危重患者的病死率,改善预后,与上述研究结果相似。

本研究中 A 组低血糖发生率均高于 B 组和 C 组($P < 0.05$),B、C 组低血糖发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),提示过低地控制血糖可能会增加低血糖发生的风险。而近年来有研究^[8-9]报道,对危重的成人患者强化血糖控制增加了死亡率,而死亡率的增加可能与低血糖有关,指出了血糖控制过于严格的危害。因此,笔者认为对于 ICU 危重患者血糖控制在 6.1~10 mmol/L 水平,不仅能明显降低医院感染的发生率、病死率、缩短机械通气时间,还可预防低血糖,可能对患者更为有利。A、B、C 组 ICU 住院时间差异无统计学意义($P > 0.05$),可能因为 ICU 住院时间主要由疾病本身情况所决定。

[参 考 文 献]

- [1] Cely CM, Arora P, Quartin AA, et al. Relationship of base-line glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness[J]. *Chest* 2004, 126(3): 879-887.
- [2] Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely

ill patients[J]. *JAMA* 2002, 288(17): 2167-2169.

- [3] 李向晖,宋扬,王立祥,等.老年危重病患者应激性高血糖的强化胰岛素治疗[J].*中国急救医学* 2007(6):530-532.
- [4] 秦龙,刘大为.应激性高血糖及胰岛素强化治疗[J].*中国临床营养杂志* 2004, 12(1):50-54.
- [5] 闫波,姜正伟,王连馥,等.752例急危重症患者的血糖与病情严重程度的临床研究[J].*中国急救医学*,2008, 28(5):608-609.
- [6] 罗克勤.ICU危重症高血糖患者的胰岛素强化治疗研究[J].*河北医学* 2012, 18(2):230-231.
- [7] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19):1359-1367.
- [8] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. *N Engl J Med* 2009, 360(13):1283-1297.
- [9] Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients [J]. *Crit Care* 2008, 12(1):R29.

(本文编辑 章新生)

(上接第 586 页)

质产生,起到抗凋亡作用,改善线粒体生化和结构性损害,参与膜修复^[7]。近年来 LC 成为临床上备受重视的能量代谢治疗的药物之一。Sirtori 等^[8]对 94 例 2 型糖尿病伴高胆固醇血症的随机、双盲、安慰剂对照研究中,口服 LC 2 g/d,治疗 6 个月,可明显降低颈动脉粥样硬化的血浆脂蛋白(a)水平。有研究^[9-10]报道,LC 可改善糖尿病患者 IR。最近, Malaguarnera 等^[11]通过随机、双盲、安慰剂对照方法,予 36 例 NASH 患者口服 LC(另设 38 例 NASH 患者为安慰剂对照组)治疗 24 周,发现 LC 除了能改善患者肝功能、血糖血脂、血 TNF- α 、CRP 及肝组织炎症外,首次发现能改善 NASH 患者稳态模式评估 HOMA-IR。但尚需进行进一步的多中心临床研究,以验证 LC 治疗对 NASH 患者 IR 的影响。

本研究结果显示,治疗组肝功能、高血脂情况较治疗前均有明显改善,FBG、FINS、HOMA-IR 较治疗前均有明显下降($P < 0.01$),与对照组比较,LC 组 HOMA-IR 下降更为明显($P < 0.01$)。LC 组未出现明显不良反应。表明 LC 能改善 NAFLD 的肝功能,降低血脂,减轻脂肪肝程度,降低 NAFLD 空腹胰岛素水平,并能减轻 IR 耐受性好,值得临床进一步研究使用。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].*中华肝脏病杂志* 2010, 18(3):164.
- [2] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural

course of fatty liver in the general population: the Dionysos study [J]. *Hepatology* 2007, 46(5):1387-1391.

- [3] Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? [J]. *Hepatology* 2004, 40(1):46-54.
- [4] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications [J]. *Hepatology* 2010, 51(2):679-689.
- [5] Andrieu-Abadie N, Jafrezou JP, Hatem S, et al. L-Carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation [J]. *Fed Am Soc Exp Biol J*, 1999, 13(12):1501-1510.
- [6] Kumaran S, Deepak B, Naveen B, et al. Effects of levocarnitine on mitochondrial antioxidant systems and oxidative stress in aged rats [J]. *Drugs RD* 2003, 4(3):141-147.
- [7] Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine [J]. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42(11):941-967.
- [8] Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al. L-carnitine reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients with hyper Lp(a) [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000, 10(5):247-251.
- [9] Mingrone G, Greco AV, Capristo E, et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients [J]. *J Am Coll Nutr*, 1999, 18(1):77-82.
- [10] Power RA, Hulver MW, Zhang JY, et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes [J]. *Diabetologia* 2007, 50(4):824-832.
- [11] Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis—a randomized and controlled clinical trial [J]. *Am J Gastroenterol* 2010, 105(6):1338-1345.

(本文编辑 姚仁斌)