肝炎病毒学研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001345

果糖注射液对慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者的安全性分析

俞晓玲，韩荔芬，林云萍，林彩文，吕　勇，刘晓燕，林辰青，郑　玲
（福建医科大学孟超肝胆医院感染科，福州　350025）

【摘　要】**目的**：评价果糖注射液用于慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）合并 2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）的患者血肌酐、尿素氮及血尿酸的影响。**方法**：71 例 CHB 合并 T2DM 患者随机分为对照组（38 例）和实验组（33 例）。对照组患者以 250 mL 的 5%葡萄糖注射液加入 3 U 胰岛素作为异甘草酸镁注射液或甘草酸二铵注射液的溶媒静脉滴注，实验组患者以 250 mL 的 10%果糖注射液作为异甘草酸镁注射液或甘草酸二铵注射液的溶媒静脉滴注。监测第 1 天和第 5 天患者血肌酐、尿素氮及血尿酸水平，同时监测患者血、尿常规、电解质浓度及酸碱平衡、心电图乳酸、动脉血 pH 值。**结果**：干预后实验组和对照组疗效之差的双侧 90%置信区间结果为血肌酐（-6.94，6.58）和血尿酸（-50.81，36.29）的置信区间上下限在其等效性界值置信区间（-△，△）范围内，表明实验组和对照组疗效相等，尿素氮实验组和对照组疗效之差置信区间下限（-0.38）大于-△（-0.86），提示实验组疗效非劣于对照组的疗效，但不能得出其等效性结论。无其他相关不良反应的发生。**结论**：果糖注射液对 CHB 合并 T2DM 患者的血肌酐、尿素氮及血尿酸无影响，果糖注射液作为甘草酸类制剂的溶媒输液用于 CHB 合并 T2DM 患者安全可靠。

【关键词】果糖注射液；慢性乙型肝炎；2 型糖尿病；肌酐；尿素氮；尿酸
【中图分类号】R575.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-02-02

Security of fructose infusion in patients with chronic hepatitis B complicated with type 2 diabetes

Yu Xiaoling, Han Lifen, Lin Yunping, Lin Caiwen, Lü Yong, Liu Xiaoyan, Lin Chenqing, Zheng Ling
(Department of Infectious Diseases, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University)

【Abstract】***Objective***: To investigate the effects of fructose infusion on patients with chronic hepatitis B complicated with type 2 diabetes. ***Methods***: Seventy-one cases were randomized into the control group (n=38) and experiment group (n=33). The patients in control group used 5% glucose injection 250 mL added 3 U insulin as solvent infusion of oglycyrrhizinate magnesium injection or diammonium glycyrrhizinate injection and those in test group used 10% fructose injection 250 mL, lasting for 3 days. The serum creatinine, blood urea nitrogen and serum uric acid levels were monitored in the first day and the fifth day on patients. ***Results***: The serum creatinine, blood urea nitrogen and serum uric acid levels had no significant difference between two groups (P>0.05). ***Conclusion***: Fructose injection had no effect on serum creatinine, urea nitrogen and serum uric acid in patients with chronic hepatitis B complicated with type 2 diabetes. Fructose as licorice acid formulation vehicle infusion for patients of chronic hepatitis B with type 2 diabetes is safe and reliable.

【Key words】fructose infusion; chronic hepatitis B; types 2 diabetes; creatinine; urea nitrogen; uric acid

成人慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）患者中 2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）发病率为 25%[1]，为普通人群的 4 倍，CHB 合并 T2DM 患者的血糖调节能力显著降低，肝糖原的合成和糖原的异生能力也明显减弱，血糖波动比较明显，同时糖尿病的存在也与 CHB 患者肝病的发病率和死亡率相关[2]，因此果糖在临床中的应用研究是日趋增多[3-4]。果糖在肝脏通过果糖激酶和己糖激酶直接代谢成 1，6-二磷酸果糖，并绕过限速酶而直接进行糖酵解[5]，

作者介绍：俞晓玲，Email：31385693@qq.com，
研究方向：感染性疾病药理学研究。
通信作者：郑　玲，Email：zhengl68@126.com。
基金项目：福州市临床重点专科感染病科建设资助项目（编号：201510301）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170626.1143.012.html（2017-06-26）

因此，与葡萄糖相比，果糖的分解速度较快；另外，果糖激酶的活性不依赖胰岛素调控，可在无胰岛素的情况下转换为糖原，有效降低血糖波动，减少了低血糖的风险[6]；与葡萄糖不同，摄入果糖在餐后不会刺激、诱导胰岛素的分泌，可能由于胰腺 β 细胞仅有低水平的果糖载体（葡萄糖载体 5），静脉输入果糖仅能边缘性地增加循环中的胰岛素水平[7]。果糖注射液说明书指出：适应证为 T2DM、手术后患者及烧伤患者，也可用于注射剂的稀释剂等，但果糖注射液用于 CHB 合并 T2DM 患者对血糖的影响及安全性在国内外未见报道。

果糖注射液作为异甘草酸镁注射液和甘草酸二铵注射液的输液溶媒，配伍稳定[8-9]。本课题组在前期研究中也证实了果糖注射液作为异甘草酸镁、甘草酸二胺制剂输液溶媒用于 CHB 合并 T2DM 患者血糖的临床有效性[10]，以及异甘草酸镁、甘草酸二胺制剂输液溶媒与果糖注射液配伍的稳定性，并分析了我院果糖临床应用的合理性[11]。本研究进一步将 10%果糖注射液 250 mL 作为异甘草酸镁、甘草酸二胺这 2 种甘草酸类制剂输液溶媒用于 CHB 合并 T2DM 患者，使用 5%葡萄糖注射液 250 mL 加入 3U 胰岛素作为溶媒为对照，前瞻性采用随机单盲法对照试验，以观察果糖注射液对 CHB 合并 T2DM 患者血肌酐、尿素氮及血尿酸的影响，评判果糖注射液的临床安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

入选病例为 2013 年 12 月至 2015 年 5 月我院消化科、肝病内科收治的 CHB 合并 T2DM 患者，选取 71 例均符合诊断标准、纳入标准要求的 CHB 合并 T2DM 患者，采用随机分组的方法将入组的患者分为对照组（38 例）和实验组（33例），其中男性 41 例，女性 30 例，平均年龄（52.99 ± 8.96）岁。

1.2 诊断标准

CHB 诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南（2010 年版）》[12]：既往有乙型肝炎病史或 HBsAg 阳性超过 6 个月，现 HBsAg 和（或）HBV DNA 仍为阳性者，可诊断为慢性乙型肝炎感染。慢性乙型肝炎诊断标准：①HBeAg 阳性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg、HBeAg 阳性、抗-HBe 阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复升高，或肝组织学检查有肝炎病变；②HBeAg 阴性慢性乙型肝炎：血清 HBsAg 阳性，HBeAg 持续阴性，抗-HBe 阳性或阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复异常，或肝组织学检查有肝炎病变。

T2DM 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南（2013 年版）》[13]：T2DM 的临床诊断应依据静脉血浆葡萄糖水平值，典型糖尿病症状（多饮、多尿、多食、体质量下降）合并随机血糖检测≥11.1 mmol/L 和（或）空腹血糖检测≥7.0 mmol/L，和（或）葡萄糖负荷后 2h 血糖检测≥11.1 mmol/L。

1.3 纳入标准

根据上述诊断标准，选取伴有谷丙转氨酶（ALT）和（或）谷草转氨酶（AST）升高的 CHB 患者[HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者（包括轻、中度和重度患者）]；且上述肝病合并 2 型糖尿病的男女患者；18<入选患者的体质量指数<30[体质指数（body mass index，BMI）=体质量（kg）÷身高（m）^{2}]；患者知情同意并签署知情同意书，并征得本院医学伦理委员会的审查批准（20131201-09）。

1.4 排除标准

病例排除标准：Child-Pugh B、C 级乙型肝炎失代偿期肝硬化患者，CHB 同时感染了甲型肝炎（HAV）、丙型肝炎（HCV）、丁型肝炎（HDV）、戊型肝炎（HEV）或其他的肝脏疾病，如自身免疫性或胆汁淤积性肝病的患者；肾功能不全的患者；痛风和高尿酸血症的患者；近期（6 个月内）有手术和烧伤病史的患者；妊娠和哺乳期妇女。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 对照组以 5%葡萄糖注射液 250 mL（福州海王福药制药有限公司）加入 3U 胰岛素作为异甘草酸镁注射液或甘草酸二铵注射液的溶媒输液。

1.5.2 实验组 实验组以 10%果糖注射液 250 mL（商品名：护川；厂家：安徽双鹤药业有限责任公司）作为异甘草酸镁注射液或甘草酸二铵注射液的溶媒输液。

因选取的病例均为伴有 ALT 和（或）AST 升高的 CHB 患者，对照组和治疗组均采用异甘草酸镁注射液或甘草酸二铵注射液保肝降酶，输液时间为 1 h；至少连用 3 d，1 次/d。

1.6 观察指标

对照组和实验组分别使用上述治疗方法保肝降酶，分别在输液前、输液完毕、输液完毕后 1.5 h，连续监测对照组和实验组患者的血糖，连续测定 3 d；第 1 天和第 5 天评价患者一般情况、生命体征、电解质浓度及酸碱平衡、血肌酐、血尿素氮、血尿酸及心电图、乳酸、动脉血 pH、肝功能等；第 2、3、4 天对照组和实验组分别给予 5%葡萄糖注射液 250 mL 加入 3 U 胰岛素和 10%果糖注射液 250 mL 作为异甘草酸镁注射液或甘草酸二铵注射液的溶媒输液，在实验过程中，明确不使用含有潜在的会导致肾功能损害和血尿酸异常的其他输液，均不进食高蛋白食物，以免对尿素氮的检测产生干扰（将第 1 天血肌酐、尿素氮、血尿酸数据放入基线表格，结果直接比较用药后第 5 天的疗效）。

1.7 疗效判定

血肌酐值的正常值范围 88.4~176.0 μmol/L、血尿素氮的正常值范围 3.2~7.1 mmol/L、血尿酸 178.4~493.7 μmol/L，通过测定患者血肌酐、血尿素氮、血尿酸，判断实验组和对照组用药的安全性。

1.8 实验室检查

血肌酐测定采用苦味酸法，血尿素氮采用脲酶法，血尿酸采用尿酸酶比色法，3 项指标的测定均使用雅培 ci 16200

全自动生化分析仪。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，2 组比较采用两独立样本 t 检验，计数资料用（n，%）表示；定性资料用卡方检验（检验水准 α=0.05），疗效评价采用 2 个均数比较的等效性试验，取双侧（1−α）的置信度（α=0.05），等效性界值△=对照组均数×1/5。

2 结 果

2.1 一般资料

入选病例为 2013 年 12 月至 2015 年 5 月我院消化肝病区收治的 71 例均符合上述要求的 CHB 合并 T2DM 患者，采用随机分组的方法将入组的患者分为实验组和对照组，将入选病例 CHB 合并 T2DM 患者在性别、年龄、体质量指数、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、ALT、AST、HBsAg、血肌酐、尿素氮及血尿酸等方面进行统计，2 组患者基线资料间无统计学差异（表 1），2 组患者基线资料差异无统计学意义，具有可比性。

2.2 干预前后血肌酐、血尿素氮比较

实验组和对照组患者用药后监测血肌酐、尿素氮和血尿酸水平，实验组和对照组疗效之差的双侧 90%置信区间结果见表 2，从表中可看出用药后血肌酐和血尿酸置信区间上下限在等效性界值置信区间（−△，△）范围内，表明实验组和对照组疗效相等，尿素氮实验组和对照组疗效之差置信区间下限大于−△，提示尿素氮实验组疗效非劣于对照组的疗效，但不能得出等效性结论。

2.3 其他

试验过程中未发现与果糖相关的不良反应及过敏反应，无血、尿常规、电解质浓度及酸碱平衡、高血压及心电图异常出现，无乳酸、动脉血 pH 异常。

3 讨 论

果糖注射液对冠心病合并糖尿病患者血糖及胰岛素水平和血压的影响研究中[14]，表明在冠心病合并糖尿病患者治疗中，应用 5%果糖注射液对患者血糖和胰岛素无明显影响，并且与生理盐水相比，具有不升高患者血压的优势。果糖导致血尿酸升高的主要原因是三磷酸腺苷（triphosadenine，ATP）和果糖的增加会使合成嘌呤的底物增加所致，果糖大量进入细胞内经过快速代谢，使 ATP 的生成速度小于消耗速度，随着 ATP 的分解，导致尿酸增加，在有肝脏基础疾病的患者中使用更应该监测血尿酸水平[15]，已有文献报道内源性果糖可引起尿酸升高，导致糖尿病患者肾小管间质性损伤[16]；肾功能不全的患者、

表 1 2 组患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of basic information between two groups

基线资料	实验组	对照组	统计量值	P 值
例数（n）	33	38		
性别（男性，%）	66.7	50.0	2.011	0.156
年龄（岁）	53.79 ± 8.49	52.29 ± 9.40	0.700	0.486
BMI（kg/m²）	24.20 ± 2.71	24.53 ± 2.29	−0.552	0.583
空腹血糖（mmol/L）	6.56 ± 1.12	6.35 ± 1.17	0.783	0.436
餐后 2 h 血糖（mmol/L）	10.99 ± 1.11	10.48 ± 1.16	1.884	0.064
HBV DNA（lg IU/mL）	6.21 ± 1.14	6.21 ± 1.10	0.002	0.999
ALT（U/L）	208.85 ± 100.89	216.18 ± 93.06	−0.319	0.751
AST（U/L）	215.45 ± 98.64	216.76 ± 79.43	−0.062	0.951
HBsAg（IU/mL）	5 697.45 ± 2 755.38	6 353.12 ± 9 704.83	−0.375	0.709
血肌酐（Cr，μmol/L）	71.45 ± 14.78	69.13 ± 14.63	0.664	0.509
尿素氮（BUN，mmol/L）	4.37 ± 1.44	4.35 ± 1.57	0.054	0.957
血尿酸（μmol/L）	324.97 ± 89.62	322.42 ± 97.44	0.114	0.910

表 2 2 组患者干预前后血肌酐、尿素氮水平比较

Tab.2 Comparison of creatinine and urea nitrogen between two groups before and after intervention

组别	例数（n）	血肌酐（Cr，μmol/L）	尿素氮（BUN，mmol/L）	血尿酸（μmol/L）
实验组	33	72.00 ± 15.41	4.66 ± 1.75	331.58 ± 80.86
对照组	38	72.18 ± 13.95	4.28 ± 1.48	330.84 ± 100.34
等效性界值置信区间（−△，△）		（−14.44，14.44）	（−0.86，0.86）	（−67.77，67.77）
双侧 90%置信区间（C_L，C_U）		（−6.94，6.58）	（−0.38，1.14）	（−50.81，36.29）

有酸中毒倾向以及高尿酸血症患者慎用果糖注射液[17]，有导致乳酸性酸中毒的风险，高果糖摄入量会增加肾脏疾病的发病率[18]，糖尿病患者一般都合并肾功能不全，目前临床上检查肾功能的主要指标是血肌酐、尿素氮、内生肌酐清除率，血肌酐（基本上不受饮食和高代谢等肾外因素的影响）结合患者的年龄和体质量等因素是评价肾小球功能的最准确指标。基于以上理论，有必要在 CHB 合并 T2DM 患者中使用果糖注射液作为溶媒时监测患者血肌酐、尿素氮、血尿酸和乳酸等这些临床指标，以考察果糖注射液作为溶媒的安全性，在前期试验中，异甘草酸镁、甘草酸二铵注射液与果糖注射液配伍使用稳定性较高，这与文献报道一致[7-8]。

本课题组在前期研究中将 10%果糖注射液作为异甘草酸镁、甘草酸二胺等甘草酸类制剂输液溶媒用于 CHB 合并 T2DM 患者，与葡萄糖注射液加入外源性胰岛素作为溶媒相比，不会引起血糖的明显波动[9]。在此基础上，本课题组继续深入研究果糖的安全性，果糖作为溶媒，与 5%葡萄糖注射液 250 mL 加入 3 U 胰岛素作为溶媒相比，分别在第 1 天、第 5 天监测血肌酐、血尿素氮及血尿酸水平，比较了 2组用药前后血肌酐、血尿素氮及血尿酸水平，并未见统计学差异，试验过程中未发现与果糖相关的不良反应及过敏反应，无血、尿常规、电解质浓度及酸碱平衡、心电图异常出现，无乳酸、动脉血 pH 异常。有文献报道[19]，高果糖可诱导 Na 相关的敏感性的高血压的产生，但是在本研究中，未发现患者血压升高，本研究为临床 CHB 合并 T2DM 患者在短期内使用果糖注射液作为输液溶媒的安全性提供了一定的临床依据及参考，但有文献报道，高果糖会增加代谢综合征，包括血浆肌酐和白蛋白尿的改变[20]，本研究观察的治疗周期较短、样本量小，未出现血肌酐、尿素氮及血尿酸的异常，长期、大样本使用果糖注射液治疗对慢性乙型肝炎合并 2 型糖尿病患者血肌酐、尿素氮及血尿酸的影响目前尚无资料，需在临床使用过程中通过随访监测相关指标进一步评估其安全性。

参 考 文 献

[1] Custro N, Carroccio A, Ganci A, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis[J]. Diabetes Metab, 2001, 27(4 Pt 1): 476-481.

[2] Shen Y, Zhang J, Cai H, et al. Identifying patients with chronic hepatitis B at high risk of type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study with pair-matched controls[J]. BMC Gastroenterology, 2015, 15: 32-40.

[3] Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease and cardiovascular disease [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(4): 899-906.

[4] Laughlin MR, Bantle JP, Havel PJ, et al. Clinical research strategies for frutose metabolism[J]. Adv Nutr, 2014, 5(3): 248-259.

[5] Corpe CP, Burant CF, Hoekstra JH. Intestinal fructose absorption: clinical and molecular aspects[J]. J Pediatr Gastroenteml Nutr, 1999, 28(4): 364-374.

[6] Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-gastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia: fructose is a carbohydrate which can be safely consumed[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 3097-3102.

[7] Teff KL, Elliott SS, Tschop M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycefides in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2963-2972.

[8] 林 洁，林 晖，吴明钗，等. 异甘草酸镁与 3 种含果糖输液配伍的稳定性考察[J]. 中国药师，2013，16(1)：142-144.

[9] 夏迎春，吴明钗，林 洁，等. 甘草酸二胺与三种含果糖输液配伍的稳定性研究[J]. 浙江中西医结合杂志，2014，24(10)：932-934.

[10] 俞晓玲，胡盈莹，赖延锦，等. 果糖注射液对慢性乙型肝炎合并糖尿病患者血糖影响的研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2016，16(2)：154-156.

[11] 刘 琳，俞晓玲. 果糖注射液在肝病患者中应用合理性分析[J]. 海峡药学，2015，27(12)：242-243.

[12] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南（2015 年版）[J]. 中国肝脏病杂志：电子版，2015，19(3)：1-18.

[13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2013 年版）[J]. 中国糖尿病杂志，2014，30(8)：26-89.

[14] 王 祥，户富栋，谢志江，等. 果糖注射液对冠心病合并糖尿病患者血糖及胰岛素水平和血压的影响研究[J]. 中国全科医学，2010，13(2)：137-141.

[15] 王 昕，杨文英，卜 石，等. 果糖注射液对糖尿病患者血糖及胰岛素的影响[J]. 中华糖尿病杂志，2005，13(5)：378-380.

[16] Bjornstad P, Lanaspa MA, Ishimoto T, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy[J]. Diabetologia, 2015, 58(9): 1993-2002.

[17] 陈新谦，金有豫，汤 光. 新编药物学[M]. 17 版. 北京：人民出版社，2014：795-796.

[18] Sharma N, Li L, Ecelbarger CM. Sex differences in renal and metabolic responses to a high-fructose diet in mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(5): F400-410.

[19] Xu C, Lu A, Lu X, et al. Activation of renal (Pro) renin receptor contributes to high fructose-induced salt sensitivity[J]. Hypertension, 2017, 69(2): 339-348.

[20] Cannizzaro L, Rossoni G, Savi F, et al. Regulatory landscape of AGE-RAGE *oxidative stress axis and its modulation by PPARγ activation* in high fructose dietinduced metabolic syndrome[J]. Nutrition & Metabolism, 2017, 14(1): 5-18.

（责任编辑：张辉洁）