

他汀治疗对非酒精性脂肪肝患者动脉弹性的影响

刘怀昌¹, 吴华锋², 张继平¹

(1. 佛山市第二人民医院; 2. 佛山市南海区经济开发区医院, 广东省佛山市 528600)

[关键词] 非酒精性脂肪肝; 他汀治疗; 动脉弹性

[摘要] **目的** 探讨阿托伐他汀治疗对非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者动脉弹性的影响。**方法** 将135例患者随机分为治疗组(降脂+生活干预, 69例)和对照组(生活干预, 66例), 降脂药采用阿托伐他汀20 mg, 每晚一片, 半年后观察结束。**结果** 半年后, 两组在降低体重、血脂、减轻脂肪肝及肝功能损伤较治疗前有明显疗效($P < 0.05$); 在降低动脉弹性方面, 治疗组治疗前后差异有显著性意义($P < 0.05$), 而对照组治疗前后差异无显著性意义, 且治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。**结论** 阿托伐他汀降脂治疗可以有效降脂、减轻体重、降低血糖, 改善NAFLD患者脂肪肝程度, 逆转动脉硬化。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Efficacy of Statin Treatment on the Arterial Elasticity in Patients with Non-alcoholic Fatty Live Disease

LIU Huai-Chang, WU Hua-Feng, and ZHANG Ji-Ping

(The Department of Physical Examination Center, the Second Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528600, China)

[KEY WORDS] Non-Alcoholic Fatty Live Disease; Statin Treatment; Arterial Elasticity

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of statin treatment on the arterial elasticity in patients with non-alcoholic fatty live disease (NAFLD). **Methods** 135 cases with NAFLD were randomly divided into treatment group (atorvastatin 20 mg + life intervene, $n = 69$) and control group (life intervene, $n = 66$), the period of the treatment is a half of one year. **Results** There were significant decrease in weight, cholesterol-level, the transaminase of live, the degree of fatty liver in two groups; and there were significant decrease on brachial-ankle pulse wave velocity (Ba-PWV) in treatment group, no change happened in control group. So the effect of treatment group was superior to control group. **Conclusion** There is a significant effect of atorvastatin treatment on lipid-lowering, weight loss, improving the degree of fatty liver, reversing the arterial elasticity in patients with NAFLD.

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty live disease, NAFLD)为一种与胰岛素抵抗和遗传密切相关的代谢急肝损伤。文献报道, NAFLD患者动脉粥样硬化性心脑血管事件风险增加, 其原因是此类患者大多合并高脂血症, 尤其是低密度脂蛋白胆固醇升高; 临床证实降脂治疗^[1], 尤其是他汀治疗可以改善NAFLD的肝脏功能及影像解剖, 并进一步逆转NAFLD, 减少发病率^[2]。但他汀治疗对NAFLD动脉硬化影响未见报道, 本研究旨在观察NAFLD患者经阿托伐他汀治疗后动脉硬化改善情况。

1 对象与方法

1.1 基本资料

收集2012年3月~2013年3月在我院体检中心体检的NAFLD患者135例。全部患者均符合NAFLD的诊断标准^[3]。年龄最小35岁, 最大61岁, 平均 45.3 ± 5.6 岁; 男女比例5:3。

1.2 NAFLD纳入及排除标准

按照NAFLD诊疗指南(2010年1月修订)制定标准^[3]: (1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量 < 140 g/周(女性 < 70 g/周); (2)除外病毒性肝炎、药物性肝

[收稿日期] 2013-05-09

[基金项目] 佛山市科技局2012年医学类科技攻关项目(201208029)

[作者简介] 刘怀昌, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为心血管疾病介入及高血压慢性病管理, E-mail 为 fslhch@126.com。通讯作者张继平, 研究员, 主任药师, 硕士研究生导师, 主要从事医药研究。

病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;(3)腹部超声符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释。有下列情况之一者不能入选:①应用糖皮质激素者;②既往有病毒性肝炎、药物性肝炎、血吸虫性肝病等肝脏病史;③其他可导致脂肪肝的特定疾病(如肝豆状核变性等);④饮酒折合乙醇量大于 140 g/周(女性大于 70 g/周);⑤严重的肝、肾功能衰竭及肺、脑器质性疾病;⑥近期有创伤、手术、感染史者;⑦患有恶性肿瘤、血液系统疾病者。

1.3 研究方法

拟纳入观察研究病例 135 例,按照随机数字表法随机分为两组,其中治疗组(降脂+生活干预)69 例;而对照组(生活干预)66 例。降脂药物采用美国辉瑞公司生产的阿托伐他汀(商品名立普妥)20 mg,每晚一片;生活干预包括:(1)运动:每日快速步行 1 h(约 6 km)。(2)饮食:低盐低脂,多水果摄入,禁止饮酒。观察时间共 6 个月。

1.4 血脂达标准

LDLC 下降幅度≥40%^[4]。

1.5 体质指数检查

利用深圳双佳体检体重测定仪测量身高、体重,并计算出 BMI。受试者脱鞋帽、外衣(仅着内衣)进行测量,测定两次体重、身高,求平均值,两次身高相差<0.5 cm,体重<0.5 kg。18.5 kg/m²≤BMI<24 kg/m²为正常;BMI<18.5 kg/m²偏瘦,24 kg/m²<BMI≤28 kg/m²为超重,BMI≤28kg/m²为肥胖。

1.6 血液指标检测

空腹 12 h 后,检查当天晨空腹抽静脉血 5 mL,使用德国 BAYER 全自动生化分析仪及相应的试剂在 4 h 检测完毕,测定血总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST);治疗 1、3、6 个月使用同样方法复查 ALT、AST 变化。

1.7 腹部(肝脏)超声波检查

检查当天空腹,用二维超声常规检查。脂肪肝诊断和分型依据《超声医学》中脂肪肝诊断标准:肝肾回声对比明显增强,肝脏回声密集增强,后方回声衰减,分轻中重三个等级^[5]。疗效标准:显效:超声回声下降 2 个等级;有效:回声下降 1 个等级;无效:无变化或有增加。脂肪肝治疗率=显效+有效。

1.8 全身动脉血管弹性检测

采用日本科林公司 BP-203RPEⅢ测上臂动脉到

脚踝动脉的脉搏波传导速度(Ba-PWV)。受试者平卧位,平静呼吸,于双上臂、双踝关节上部缠绕血压感应袖带,双前臂安装心电感应夹,心音探头黏附于胸骨左缘第四肋间,输入一般资料后开始测量,取左右两侧 Ba-PWV 的平均值;一次记录后,休息 10 s 再测量第二次,取两次测量值的平均值。该仪器根据年龄自动产生 Ba-PWV 的校正参考值。实际测得的 Ba-PWV 超过参考值 20%~30%为轻度动脉硬化,超过 30%~50%为中度动脉硬化,超过 50%为重度动脉硬化^[6],以上数据采集在同一天完成。

1.9 统计学处理

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后采用配对 *t* 检验;组间比较采用 *t* 检验;等级资料采用 Ridit 分析,以 *P*<0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

135 例入选患者,两组在年龄、性别、BMI、TC、LDLC、ALT、Ba-PWV、脂肪肝病变程度差异无显著性意义(*P*>0.05;表 1 和表 2)。

表 1. 两组治疗前基本情况比较

Table 1. Comparison of basic data before treatment between the two groups

基本资料	对照组(<i>n</i> = 66)	治疗组(<i>n</i> = 69)
年龄(岁)	48.6 ± 13.7	48.4 ± 11.2
男/女	1.39:1	1.33:1
BMI(kg/m ²)	26.7 ± 1.5	6.8 ± 2.3
ALT(U/L)	48.2 ± 5.5	49.8 ± 7.3
TC(mmol/L)	5.7 ± 1.1	5.8 ± 1.8
LDLC(mmol/L)	3.7 ± 1.9	3.6 ± 1.3
Ba-PWV(cm/s)	1621 ± 136	1601 ± 179

表 2. 两组脂肪肝程度比较(例)

Table 2. Comparison of the degree of fatty liver between the two groups(cases)

分 组	<i>n</i>	轻度	中度	重度
对照组	66	23	29	14
治疗组	69	26	31	12

2.2 治疗情况

完成随访者 123 例,完成率 91.1%;治疗组失访 5 例,实际完成 64 例;对照组失访 7 例,实际完成 59 例。治疗组中有 11 例在立普妥治疗 1 个月后转氨酶上升,但<80 U/L,3 个月后复查恢复正常;半年后血脂下降 40%者为 58 例,达标率 90.5%(58/64);对照组半年后无 1 例达标。经半年治疗后,治疗组在降低

体重、降低血脂、减轻肝功能损伤、改善动脉硬化方面较治疗前有明显改善($P < 0.01$),对照组半年后体重、血脂、转氨酶下降较治疗前有好转($P < 0.05$),对动脉弹性略有下降,但无统计学差异;组间对比,治疗组较对照组在降低体重、血脂及减轻肝功能损伤、改善动脉硬化方面差异有显著性(表3);治疗后脂肪肝改善情况经 Ridit 分析,治疗组明显优于对照组($U = 8.0515, P < 0.01$;表4)。

表 3. BMI、TC、LDLC、Ba-PWV 变化情况

Table 3. Change of BMI, TC, LDLC and Ba-PWV

指 标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI(kg/m ²)	26.7±1.5	25.4±1.7 ^a	26.8±2.3	23.3±1.4 ^{bc}
TC(mmol/L)	5.7±1.1	5.0±0.7 ^a	5.8±1.8	3.5±1.3 ^{bc}
LDLC(mmol/L)	3.7±1.9	3.1±1.2 ^a	3.6±1.3	1.8±0.6 ^{bc}
ALT(U/L)	48.2±5.5	45.5±6.2 ^a	49.8±7.3	40.1±3.6 ^{bc}
PWV(cm/s)	1621±136	1585±148	1601±179	1427±136 ^b
△PWV(cm/s)	55±27		176±55 ^d	

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

表 4. 两组脂肪肝改善情况(例)

Table 4. Improvement of fatty liver in two groups(cases)

分 组	n	显效	有效	无效
对照组	59	3	23	33
治疗组	64	48	16	0

3 讨 论

高脂血症尤其是 LDLC 升高,是形成 NAFLD 的一个重要原因。NAFLD 时肝功能受损,对胆固醇及血糖代谢能力下降,进一步升高血液中胆固醇含量,并产生高胰岛素血症,甚至高血糖,通过氧化应激及炎症因子,血管内皮功能受损,启动动脉硬化进程,导致动脉粥样硬化性心脑血管事件增多^[1]。新近动物实验证实:高糖高脂膳食可诱发 NAFLD,并伴肠源性内毒素血症(LPD)、脂代谢紊乱及慢性炎症发生。LPD 可直接或间接引起血管内皮受损及功能紊乱,并随着脂质异位沉积和淋巴细胞浸润,加剧动脉粥样硬化进程^[7]。目前临床上对 NAFLD 治疗多采用饮食调整、减轻体重及药物治疗。药物包括降脂治疗及抗氧化剂治疗。他汀通过抑制胆固醇合成限速酶降低胆固醇,并通过抑制氧化应激恢复内皮细胞功能^[8],改善动脉硬化。文献报道,他汀类降脂药不仅能改善脂肪肝^[9],且在肝功能异常患者中能降低心血管事件^[2]。如果联用降脂药物,可以改善高血压患者动脉弹性^[10]。

本研究证实,NAFLD 患者普遍存在超重、血脂高、肝功能异常、空腹血糖偏高以及动脉弹性下降,同以往

研究相同,提示 NAFLD 患者预后较差,心脑血管事件增多;在减低血脂、血糖、体重、改善脂肪肝及肝功能、降低动脉弹性方面都显示一定的疗效,阿托伐他汀联合生活方式干预较单纯生活干预治疗,更能显示优越性;即使单纯生活方式改善,包括控制饮食,持续规律体育锻炼,也能对减轻脂肪肝、减低血脂起到良好的效果。以往研究证实,阿托伐他汀单独或联合抗氧化剂(VitE, VitC)可以治疗脂肪肝,降低血脂^[2],但对动脉弹性的影响未见阐述。曹霞等^[11]报道,经 2 年积极的生活方式干预,可以减低糖耐量异常患者的颈动脉内膜厚度,延缓血管病变发展,但 Ba-PWV 未见变化。本研究经过半年观察,单纯生活方式干预可以减低 NAFLD 的血脂、脂肪肝程度,恢复肝功能,但对动脉弹性无显著影响,尽管观察患者不同,但其结论与其有类似之处;如果强化降脂配合积极的生活方式干预(运动及饮食调节),可明显降低 NAFLD 患者动脉弹性。

总之,阿托伐他汀治疗可以通过降脂、减轻体重、降低血糖,改善 NAFLD 患者脂肪肝程度,逆转动脉硬化。由于本研究收集病例数有限,有待进一步研究证实。

[参考文献]

[1] Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effort or epiphenomenon[J]. Diabetologia, 2008, 51: 1 947-953.

[2] Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(1): 71-77.

[3] 中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准[J]. 中华肝病杂志, 2010, 18(3): 163-166.

[4] 胡大一. 中国高血压患者胆固醇管理临床指导建议[J]. 中华内科杂志, 2010, 2(2): 49.

[5] 周永昌, 郭万学. 超声医学. 第三版[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1998; 793.

[6] 朱琳, 王安才. 厄贝沙坦氢氯噻嗪对高血压患者动脉弹性的影响[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(9): 883-885.

[7] 李素红, 韩武德, 周鑫, 等. 非酒精性脂肪肝在动脉粥样硬化发生发展中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(1): 30-36.

[8] Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease[J]. Kidney Int, 2008, 74(5): 571-576.

[9] 戴禄寿, 戴益琛, 江拥军, 等. 阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝 136 例疗效分析[J]. 临床军医杂志, 2010, 38(5): 774.

[10] 刘怀昌, 严俊儒, 徐宁. 降压调脂联合应用对高血压病患者动脉弹性的影响[J]. 高血压杂志, 2006, (1): 36-39.

[11] 曹霞, 谢秀梅, 朱小玲, 等. 生活方式干预对糖耐量异常者动脉内膜及弹性影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(2): 149-152.

(此文编辑 许雪梅)