

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.08

氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效及对患者血清炎性因子、肝脏组织脂肪变性及纤维化程度的影响

姜 斓, 陈 刚, 陈 伟, 张 莉

(衢州市中医院 消化科, 浙江 衢州 324300)

摘要:[目的]研究氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病临床疗效以及对患者血清炎性因子、肝脏组织脂肪变性以及纤维化程度的影响。[方法]采用回顾性方式对我院在 2015 年 1 月~2017 年收治的 88 例非酒精性脂肪肝病者临床资料进行分析。根据不同治疗方式将患者分成观察组与对照组(每组 44 例),对照组患者采用口服降糖、降血脂药物治疗,观察组患者在对照组基础上加用氟伐他汀治疗。观察不同治疗方式对 2 组患者血清炎性因子、肝脏组织脂变性以及纤维化程度的影响。[结果]治疗后观察组患者有效为 88.64%,显著高于对照组[(68.18%), $P<0.05$];治疗前 2 组患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、ALT、AST 表达水平情况比较无差异($P>0.05$);治疗后观察组 hs-CRP 为 (7.54 ± 1.36) mg/L,显著低于对照组 $[(14.62\pm2.57)$ mg/L, $P<0.05$],TNF- α 为 (12.62 ± 2.51) ng/L,显著低于对照组 $[(28.62\pm5.47)$ ng/L, $P<0.05$],IL-6 为 (12.54 ± 2.34) ng/L,显著低于对照组 $[(38.61\pm6.85)$ ng/L, $P<0.05$],ALT 为 (46.59 ± 8.57) U/L,显著低于对照组 $[(58.34\pm10.52)$ U/L, $P<0.05$],AST 为 (35.67 ± 8.67) U/L,显著低于对照组 $[(44.63\pm12.52)$ U/L, $P<0.05$];HDL-C、BMI 两指标治疗前后比较均无差异($P>0.05$),而 TG、TC、LDL-C、FBG 各指标在治疗前比较无差异($P>0.05$),治疗后观察组患者 TG 为 (1.04 ± 0.26) mmol/L,显著低于对照组 $[(2.85\pm0.66)$ mmol/L, $P<0.05$];TC 为 (3.02 ± 0.46) mmol/L,显著低于对照组 $[(5.10\pm1.12)$ mmol/L, $P<0.05$];LDL-C 为 (1.32 ± 0.35) mmol/L,显著低于对照组 $[(3.02\pm1.03)$ mmol/L, $P<0.05$];FBG 为 (4.87 ± 1.46) mmol/L,显著低于对照组 $[(6.87\pm1.85)$ mmol/L, $P<0.05$];治疗前 2 组患者 HA、PCⅢ、CⅣ、LN 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者 HA 为 (98.57 ± 21.31) μ g/L,显著低于对照组 $[(162.57\pm35.85)$ μ g/L, $P<0.05$];PCⅢ 为 (86.57 ± 18.57) μ g/L,显著低于对照组 $[(135.67\pm27.54)$ μ g/L, $P<0.05$];CⅣ 为 (84.65 ± 13.57) μ g/L,显著低于对照组 $[(136.75\pm22.51)$ μ g/L, $P<0.05$];LN 为 (74.26 ± 14.53) μ g/L,显著低于对照组 $[(114.02\pm20.42)$ μ g/L, $P<0.05$];2 组患者治疗期间均未出现严重不良反应情况。[结论]氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病可减低血清炎症因子、血脂指标以及肝纤维化指标表达水平,抑制炎症反应,改善患者血脂代谢异常,减轻肝脏组织脂肪变性及纤维化程度。

关键词:氟伐他汀;非酒精性脂肪肝;肝脏组织脂肪变性;血清炎性因子;纤维化程度

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2018)01-0043-05

Clinical efficacy of fluvastatin in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its effects on inflammatory factors,liver steatosis and fibrosis

JIANG Lan,CHEN Gang,CHEN Wei,ZHANG Li

(Department of Gastroenterology, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Quzhou 324300, China)

Corresponding author:JIANG Lan,E-mail:jianglan090@163.com

Abstract:[Objective]To investigate the clinical efficacy of fluvastatin in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its effects on inflammatory factors,liver steatosis and fibrosis. [Methods]The clinical data of 88 patients with nonalcoholic fatty liver disease treated in our hospital from January 2015 to 2017 were retrospectively analyzed. According to the different treatments,the patients were divided into observation group and control group($n=44$). The patients in the control group were treated with oral hypoglyce-

收稿日期:2017-08-20

作者简介:姜 斓,女,本科,主治医师。研究方向:炎症性肠病,消化内镜学及其他消化系统疾病

通讯作者:姜 斓,E-mail:jianglan090@163.com

mic and lipid-lowering drug treatment and the patients in the observation group were given with fluvastatin on the basis of the control group treatment. The effects of different treatment methods on serum inflammatory factors, liver steatosis and fibrosis were observed and compared between the two groups. [Results] After treatment, the effective rate in the observation group was 88.64%, which was significantly higher than that in the control group (68.18%) ($P < 0.05$). Before treatment, the hs-CRP, IL-6, ALT, TNF- α , AST expression levels had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the hs-CRP in the observation group was (7.54 ± 1.36) mg/L, which was significantly lower than that in the control group $[(14.62 \pm 2.57)$ mg/L, $P < 0.05$]. The TNF- α in the observation group was (12.62 ± 2.51) ng/L, which was significantly lower than that in the control group $[(28.62 \pm 5.47)$ ng/L, $P < 0.05$]. The IL-6 in the observation group was (12.54 ± 2.34) ng/L, which was significantly lower than that in the control group $[(38.61 \pm 6.85)$ ng/L, $P < 0.05$]. The ALT in the observation group was (46.59 ± 8.57) U/L, which was significantly lower than that in the control group $[(58.34 \pm 10.52)$ U/L, $P < 0.05$]. The AST in the observation group was (35.67 ± 8.67) U/L, which was significantly lower than that in the control group $[(44.63 \pm 12.52)$ U/L, $P < 0.05$]. The HDL-C and BMI showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The levels of TG, TC, LDL-C and FBG showed no significant difference between two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the TG in the observation group was (1.04 ± 0.26) mmol/L, which was significantly lower than that in the control group $[(2.85 \pm 0.66)$ mmol/L, $P < 0.05$]. The TC in the observation group was (3.02 ± 0.46) mmol/L, which was significantly lower than that in the control group $[(5.10 \pm 1.12)$ mmol/L, $P < 0.05$]. The LDL-C in the observation group was (1.32 ± 0.35) mmol/L, which was significantly lower than that in the control group $[(3.02 \pm 1.03)$ mmol/L, $P < 0.05$]. The FBG in the observation group was (4.87 ± 1.46) mmol/L, which was significantly lower than that in the control group $[(6.87 \pm 1.85)$ mmol/L, $P < 0.05$]. Before treatment, the HA, PC III, C IV, LN showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$). After treatment, the HA in the observation group was (98.57 ± 21.31) g/L, which was significantly lower than the control group $[(162.57 \pm 35.85)$ g/L, $P < 0.05$]. The PCIII in the observation group was (86.57 ± 18.57) g/L, which was significantly lower than that in the control group $[(135.67 \pm 27.54)$ g/L, $P < 0.05$]. The C IV in the observation group was (84.65 ± 13.57) g/L, which was significantly lower than that in the control group $[(136.75 \pm 22.51)$ g/L, $P < 0.05$]. The LN in the observation group was (74.26 ± 14.53) g/L, which was significantly lower than that in the control group $[(114.02 \pm 20.42)$ g/L, $P < 0.05$]. There was no serious adverse reactions in two groups during treatment. [Conclusion] Fluvastatin in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease can reduce the serum inflammatory factors, blood lipid index and liver fibrosis index levels and inhibit inflammation, improve abnormal lipid metabolism and relieve liver fatty degeneration and fibrosis degree.

Key words: Fluvastatin; nonalcoholic fatty liver disease; fatty degeneration of liver tissue; serum inflammatory factors; fibrosis degree

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的一类临床病理综合征^[1]。近些年随着人们生活水平的提高, 饮食结构不断变化, 有关 NAFLD 发病率有逐渐上升的趋势, 是继肝炎之后又一严重影响我国人们健康的肝脏疾病^[2]。目前国内外治疗 NAFLD 主要目的是延缓或逆转病情, 因涉及范围较广, 具体用药方案尚未明确。氟伐他汀是一个全合成的降胆固醇药物, 为羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂。在既往研究中已证实氟伐他

汀可有效调节患者血脂代谢紊乱情况^[3-4]。为此, 本文收集了 88 例 NAFLD 患者的临床资料, 旨在探讨氟伐他汀对 NAFLD 患者临床疗效以及对血清炎症因子、肝脏组织脂肪变性及纤维化程度的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院在 2015 年 1 月~2017 年收治的 88 例非酒精性脂肪肝患者。纳入标准: ①经实验室检查确诊为 NAFLD 者, 诊断结果符合中华医学会肝脏病学分会提出的《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》

(2004 年);②无凝血功能障碍者;③治疗前 30 d 内未进行相关药物治疗者。排除标准:①妊娠期妇女或孕妇;②合并其他恶性肿瘤者;③对氟伐他汀药物过敏患者。按照不同治疗方式将 88 例患者分成观察组与对照组,对照组男性 25 例,女 19 例,年龄 25~69 岁,平均(43.64±7.84)岁,体重指数(BMI):(27.23±3.61)kg/m²;观察组男 26 例,女 18 例,年龄 26~70 岁,平均(44.62±8.14)岁,BMI:(27.46±4.62)kg/m²。2 组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

2 组患者入院后均进行饮食调整、适当运动等基础治疗,同时予以药物治疗,对照组患者采用口服降糖、降血脂药物以及保肝抗氧化治疗,观察组患者在对照组的基础上加用氟伐他汀(国药准字 H20010518,规格:40 mg/粒)治疗,每次服用 1 粒,一天一次,在餐后或是睡前服用。2 组患者均连续治疗 12 周。

1.3 疗效判定

参照非酒精性脂肪肝诊疗指南(2016 年):治愈:表示患者症状、体征、肝功能、血脂等指标检查结果均显示正常;有效:B 超检查结果显示脂肪肝明显好转或是下降 1 个级别,肝功能,血脂改善率>30%。无效:表示患者症状以及体征无改善,B 超结果显示无明显变化。

1.4 观察指标

比较 2 组患者治疗后临床疗效以及血清炎症因子、肝脏组织脂肪变性及纤维化变化情况以及不良反应情况。于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 ml,经 3000 r/min 离心后,分离,分别检测血清炎症因子、血脂因子及肝纤维化指标。①采用 Olympus 400 全自动生化仪测定空腹血糖(FBG)、丙氨酸转

氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平;②采用放射免疫法检测血清肝纤维化指标血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)水平;③采用比色法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);④采用酶联免疫吸附法检测患者白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达水平,试剂盒由上海药巢生物有限公司提供。

1.5 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 t 检验分析,计数治疗采用率/百分比描述, χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后临床疗效比较

治疗后观察组患者有效为 88.64%,显著高于对照组[(68.18%), $P<0.05$],见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后血清炎症因子表达情况比较

治疗前 2 组患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、ALT、AST 表达水平情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、ALT、AST 表达水平,显著低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后血脂、血糖指标变化情况比较

HDL-C、BMI 两指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而 TG、TC、LDL-C、FBG 各指标在治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者 TG、TC、LDL-C、FBG 表达水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者治疗后临床疗效比较例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	有效率
观察组	44	16(36.36)	23(52.27)	5(11.36)	39(88.64) ¹⁾
对照组	44	9(20.45)	21(47.73)	14(31.82)	30(68.18)

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 2 组患者治疗前后血清炎症因子表达情况比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
观察组	44	治疗前	23.61±4.95	34.65±6.85	39.56±7.85	70.63±14.56	54.62±14.62
		治疗后	7.54±1.36 ¹⁾²⁾	12.62±2.51 ¹⁾²⁾	12.54±2.34 ¹⁾²⁾	46.59±8.57 ¹⁾²⁾	35.67±8.67 ¹⁾²⁾
对照组	44	治疗前	22.54±4.51	35.21±7.46	38.61±6.85	71.64±15.85	55.67±15.27
		治疗后	14.62±2.57 ¹⁾	28.62±5.47 ¹⁾	29.57±5.42 ¹⁾	58.34±10.52 ¹⁾	44.63±12.52 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 2 组患者治疗前后血脂指标变化情况比较

mmol/L, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	TG	TC	HDL-C	LDL-C	BMI/(kg · m ⁻²)	FBG
观察组	44	治疗前	3.32±1.14	6.56±2.14	1.34±0.24	3.51±1.34	27.46±4.62	7.34±2.04
		治疗后	1.04±0.26 ¹⁾²⁾	3.02±0.46 ¹⁾²⁾	1.39±0.75	1.32±0.35 ¹⁾²⁾	26.54±3.75	4.87±1.46 ¹⁾²⁾
对照组	44	治疗前	3.29±1.11	6.26±2.01	1.36±0.25	3.52±1.53	27.23±3.61	7.32±2.01
		治疗后	2.84±0.66 ¹⁾	5.10±1.12 ¹⁾	1.35±0.70	3.02±1.03 ¹⁾	26.75±3.26	6.87±1.85 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者肝纤维化指标比较

治疗前 2 组患者 HA、PCⅢ、CⅣ、LN 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者 HA、PCⅢ、CⅣ、LN 表达水平显著低于对照组($P<$

0.05),见表 4。

2.5 不良反应

2 组患者治疗过程中均未出现严重不良反应情况。

表 4 2 组患者肝纤维化指标比较

μg/L, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	HA	PCⅢ	CⅣ	LN
观察组	44	治疗前	246.85±42.51	185.64±56.74	215.78±63.57	162.34±27.54
		治疗后	98.57±21.31 ¹⁾²⁾	86.57±18.57 ¹⁾²⁾	84.65±13.57 ¹⁾²⁾	74.26±14.53 ¹⁾²⁾
对照组	44	治疗前	250.62±44.64	186.57±55.47	210.34±58.24	163.57±29.61
		治疗后	162.57±35.85 ¹⁾	135.67±27.54 ¹⁾	136.75±22.51 ¹⁾	114.02±20.42 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

近些年随着生活水平的提高,人们饮食习惯的西方化,导致我国脂肪肝发病率呈现逐渐上升且低龄化的趋势^[5]。既往文献报道,NAFLD 其疾病特征表现为机体炎症紊乱状态及心血管疾病障碍等,在一定程度中可增加患者心血管疾病发病率^[6]。而 NAFLD 其本质是一类获得性代谢应激性肝损伤疾病,现代病理学研究发现,NAFLD 的发生与胰岛素抵抗及遗传密切相关^[7]。目前关于胰岛素抵抗仍然存在争议性,但多数学者均表示胰岛素抵抗可使外周血血脂增加和高胰岛素血症引起肝细胞脂肪储积,在患者 BMI 增加后间接引发脂肪组织及脂肪细胞的抵抗素蛋白表达水平上升,血脂、血糖代谢紊乱,导致患者并发 NAFLD^[8]。因此考虑是否可以通过调节患者血脂表达情况而控制 NAFLD 患者病情,达到治愈的目的。

而在本文研究结果中表明,NAFLD 患者存在高血脂情况,而经过相关治疗后,患者病情明显好转。证明氟伐他汀能通过调节患者血脂表达情况,从而降低 NAFLD 患者发生肝脏组织脂肪变性情况。氟伐他汀作用部位在肝脏,具有抑制内源性胆固醇合成的作用。相关文献表明在 NAFLD 患者中存在明显的炎症反应^[9-10]。而余红梅等^[11]学者研究表明氟伐他汀具有抑制炎症因子的表达,降低尿

微量蛋白排泄率的作用。在本文研究结果中,经氟伐他汀治疗后 NAFLD 患者血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 表达水平显著下降,证明氟伐他汀治疗能有效缓解 NAFLD 患者体内的炎症反应,调节患者免疫系统失调情况,与上诉学者研究结果相似。

血清酶学是临床上用来反应肝脏组织损伤程度的传统指标。当患者肝脏组织细胞功能受损或是坏死时,肝细胞膜通透性增加,使细胞内的酶大量进入血液循环,导致外周血中酶浓度升高,因此可通过检测酶指标可反应肝脏损伤情况。在本文研究结果中患者经药物治疗后 ALT、AST 表达水平有了明显的改善,证明氟伐他汀治疗能有效的患者肝脏功能损伤情况,有效的修复肝脏受损形态。除此之外,本文研究结果还表明治疗后观察组患者 HA、PCⅢ、CⅣ、LN 显著低于对照组($P<0.05$);证明氟伐他汀治疗能有效缓解 NAFLD 患者发生肝纤维化,抑制 NAFLD 向肝硬化以及肝癌过程中发展。Chong 等^[12]学者研究结果表明氟伐他汀通过抑制肝细胞对肝星状细胞的旁分泌作用减弱大鼠肝脂肪变性诱导的纤维发生,研究结果与本文相似,均证明氟伐他汀具有抑制肝脏组织发生纤维化的作用。

综上所述,氟伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病可减低血清炎症因子、血脂指标以及肝纤维化指标表达水平,抑制炎症反应,改善患者血脂代谢异常,

减轻肝脏组织脂肪变性及纤维化程度,并且治疗后无明显不良反应情况,具有较高的临床运用价值。

参考文献

[1] Haas J T, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Annual Review Physiol, 2016, 78(1):181—181.

[2] 延华, 鲁晓岚, 高艳琼, 等. 西北地区脂肪性肝病的流行病学调查研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(8): 622—627.

[3] 刘志军, 张红, 熊玉卿. 高血脂患者中氟伐他汀群体药代动力学特征的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13):261—262.

[4] 张燕丽, 温凯, 马小惠, 等. 他汀类药物对动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂和超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1):196—198.

[5] 罗春华, 李国静, 周军, 等. 宜昌市职业人群非酒精性脂肪性肝病流行病学调查及其与代谢综合征相关性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(3):390—392.

[6] Mantovani A, Mingolla L, Rigolon R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes[J]. Int J Cardiol, 2016, 225(4):387—391.

[7] 王婷婷, 庄丽维, 韩继武, 等. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(8):1570—1572.

[8] Al R M, Silverman M G, Nasir K, et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2):629—629.

[9] 沈静雪, 刘宇, 张盈妍. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清炎性因子水平的变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 59(37):34—36.

[10] 徐永龙. 阿托伐他汀对非酒精性脂肪性肝炎患者肝功能及炎性因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(1):17—19.

[11] 余红梅, 刘新云. 氟伐他汀对早期糖尿病肾病患者炎症因子及疗效的影响[J]. 中国药师, 2015, 18(2):271—272.

[12] Chong L W, Hsu Y C, Lee T F, et al. Fluvastatin attenuates hepatic steatosis-induced fibrogenesis in rats through inhibiting paracrine effect of hepatocyte on hepatic stellate cells. [J]Bmc Gastroenterology, 2015, 15(1):22.

“黏”与“粘”的使用规范

“黏”与“粘”在使用中容易混淆,是常有的事。根据第 5 版的《现代汉语规范词典》的注解,这 2 个字是有区别的。这 2 个字不仅读音不同、字形不同,用法也有差异。《现代汉语规范词典》中将“粘”标为动词,“黏”标为形容词。表示动作,用“黏”的东西使物体连接起来,应选择“粘”,如粘信封、粘连、粘附;像糰糊或胶水等所具有的、能使一个物体附着在另一物体上的性质,用“黏”,如黏附分子,这胶水很黏,麦芽糖黏在一块儿了。