

多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪性肝病的临床观察

吴春晓, 陈燕鸿, 周晓蕾, 李林芳 (珠海市人民医院 感染科, 珠海 519000)

摘要: 目的 探讨多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及其安全性。方法 103例非酒精性脂肪肝患者随机分为治疗组(55例)和对照组(48例), 治疗组应用多烯磷脂酰胆碱胶囊联合辛伐他汀治疗12周, 对照组口服辛伐他汀联合维生素C和肌苷治疗12周, 观察治疗前后两组患者症状及血脂、肝功能及肝脏超声影像变化。结果 治疗12周, 治疗组有效率为87.3%, 对照组有效率为52.1%, 治疗组在改善患者临床症状、肝功能及血脂方面均优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗非酒精性脂肪肝是安全有效的。

关键词: 脂肪肝, 酒精性; 磷脂酰胆碱类

Effect of polyene phosphatidyl choline combined with lipid-lowering drugs in treatment of nonalcoholic fatty liver disease

WU Chun-xiao, CHEN Yan-hong, ZHOU Xiao-lei, LI Lin-fang (Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Zhuhai, Zhuhai 519000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of polyene phosphatidyl choline combined with lipid-lowering drugs in treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Total of 103 patients with nonalcoholic fatty liver disease were selected and divided randomly into two groups. In therapeutic group, the patients received polyene phosphatidyl choline combined with simvastatin ($n = 55$) for 12 weeks. While in control group, the patients received simvastatin, Vitamin C and inosine ($n = 48$) for 12 weeks. The levels of serum transaminase, clinical symptom, blood grease and image changes of B ultrasonic before and after treatment were compared, respectively. **Results** The levels of serum transaminase, clinical symptom, blood grease and image changes of B ultrasonic improved obviously after treatment, with the efficiency as 87.3% and 52.1% in therapeutic group and control group, respectively. There were significant difference between the two groups on the improvement of clinical symptom, liver function and blood fat ($P < 0.05$). **Conclusions** Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with simvastatin combined with polyene phosphatidyl choline is safe and effective.

Key words: Fatty liver, alcoholic; Phosphatidyl choline

随着国人生活方式的转变, 老龄化人口的增加以及饮食结构的西化, 脂肪肝及其相关疾病的发生率日益增多, 且发病年龄也有年轻化的趋势, 部分病例可发生肝纤维化, 发展为肝硬化。非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)为多种原因所导致的肝内脂肪过度沉积, 是一种病变主体在肝小叶, 以肝细胞

脂肪变性和贮积为病理特征但无过量饮酒史的临床综合征^[1]。本科室针对2009年11月至2010年12月应用多烯磷脂酰胆碱联合调脂治疗NAFLD患者进行研究, 取得较满意疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年11月至2010年12月珠海市人民医院肝病门诊NAFLD患者103例, 其中男性73例, 女性30例, 年龄22~68岁, 平均年龄 42.5 ± 31.9 岁; 病程3~336个月, 平均病程 $28.23 \pm$

23.18个月。随机将病例分为治疗组55例,其中男性47例,女性8例;对照组48例,其中男性40例,女性8例。两组性别、年龄、临床表现、实验室及超声检查结果近似,经统计学处理差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。

经超声检查符合弥漫性脂肪肝的典型改变:肝内光点细密,肝肿大;肝肾回声差增大;回声衰减;肝内血管欠清晰。同时伴有以下3项指标中至少2项:①肝区胀痛或刺痛、腹胀、乏力等临床症状明显;②血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高;③总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)血脂异常。所有患者均排除病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎以及酒精性脂肪肝(每周摄入乙醇量 $< 40\text{ g}$)等其他肝脏基础疾病。入选病例疾病诊断均符合中华医学会制定的非酒精性脂肪肝诊断标准^[1]。

1.2 方法 通过对所有患者进行健康宣教,要求节制饮食、低脂低糖饮食、控制体重、增加运动的基础上。治疗组给予多烯磷脂酰胆碱456 mg/次,每日3次;辛伐他汀10 mg/d,每晚1次。对照组给予维生素C 0.2 g/次,每日3次;肌苷片0.4 mg/次,每日3次;辛伐他汀10 mg/d,每晚1次。两组疗程均为12周。

1.3 观察指标 ①临床症状:治疗前后分别记录患者的临床症状,包括腹胀、乏力、肝区隐痛

等;②生物化学指标:治疗前后通过全自动生化分析仪检查患者空腹血清ALT、AST、TBil、TG、HDL-C、LDL-C;③超声:治疗前后各行肝脏超声波检查1次。

1.4 疗效标准^[2] 显效:临床症状消失或明显改善,肝功能恢复正常,血清TC、TG恢复正常,超声提示脂肪肝声像消失。好转:临床症状好转,肝功能指标较前下降50%以上且低于正常值2倍以上,血脂TC、TG也较治疗前下降 $\geq 50\%$,肝脏超声显示脂肪肝好转。无效:未达到上述标准或病情进展。显效+有效为总有效率。

1.5 统计学处理 由SPSS 13.0统计软件进行分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;两组疗效比较采用 χ^2 检验,治疗前后各观察指标采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者综合疗效比较 治疗组显效率为50.9%,总有效率为87.3%;对照组显效率为22.9%,总有效率为52.1%。两组间比较,治疗组优于对照组,差异有显著统计学意义, $P < 0.01$,见表1。

2.2 两组患者治疗前后ALT、AST、TBil、GGT的变化比较 治疗组治疗后,ALT、AST较治疗前降低,差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。对照组ALT较治疗前也有降低,但差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。治疗组各项指标均优于对照组,两组间比较,差异有统计学意义, $P < 0.05$,见表2。

表1 两组患者综合疗效比较[例(%)]

	显效	有效	无效	总有效率
治疗组(n=55)	28(50.9) ^a	20(36.4)	7(12.7) ^b	48(87.3) ^b
对照组(n=48)	11(22.9)	14(29.2)	23(47.9)	25(52.1)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

表2 两组治疗前后ALT、AST、TBil、GGT的变化($\bar{x} \pm s$)

		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(mmol/L)	GGT(U/L)
治疗组(n=55)	治疗前	188.2 \pm 51.2	179.5 \pm 57.4	33.5 \pm 9.7	235.3 \pm 64.2
	治疗后	52.5 \pm 15.2 ^{ab}	53.7 \pm 18.8 ^{ab}	16.4 \pm 6.2 ^a	84.1 \pm 45.5 ^{ab}
对照组(n=48)	治疗前	168.6 \pm 32.8	163.6 \pm 48.3	35.4 \pm 10.1	218.3 \pm 55.3
	治疗后	98.8 \pm 26.4	89.8 \pm 32.6	15.7 \pm 6.5	127.3 \pm 56.3

注:与对照组治疗后比较,^a $P < 0.05$;治疗前后比较^b $P < 0.01$

2.3 两组患者治疗前后血脂变化比较 两组患者治疗后TC、TG、LDL-C均有降低，HDL-C升高，治疗组治疗前后比较，差异有统计学意义， $P < 0.05$ 。两组治疗后比较，差异有统计学意义， $P < 0.05$ ，见表3。

2.4 两组治疗后临床症状改善情况 治疗组乏力、腹胀、肝区疼痛症状改善有效率分别为89.1%、92.7%、89.1%，对照组分别为70.8%、68.7%、75.0%，两组间比较，治疗组优于对照组，差异具有统计学意义， $P < 0.05$ ，见表4。

2.5 不良反应 治疗期间，对照组个别患者出现头晕及轻微恶心，可自行缓解，无需停药。

3 讨论

NAFLD于1980年由Ludwig命名，其肝脏病理改变与酒精性脂肪肝相似。随着我国人民生活水平的不断提高，膳食结构和生活方式的改变，肥胖、高脂血症发病率不断升高，NAFLD患者的人群也日见增多，目前人群中NAFLD的发病率大约为5%^[3]。NAFLD发病机制复杂，至今尚未完全明确，考虑可能与遗传、环境，代谢因素以及应激状态等相关因素有关，多数学者认同Dayatal在1998年提出的“二次打击学说”，指出氧化应激及脂质过氧化可直接损伤肝细胞膜，从而可促进肝纤维化的形成，使其进一步发展成肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。国内外也有多项研究

表明，NAFLD与肠源性内毒素血症关系密切^[3]。肠源性内毒素血症可以使机体处于一种过度分解的状态，使能量代谢障碍、过度炎症反应和免疫功能均受到抑制，从而促进肝纤维化的发生^[5,6]。因此，通过抑制氧化应激及脂质过氧化可阻止NAFLD发生炎症坏死及纤维化，改善NAFLD患者的预后，从而阻断向肝硬化的发生、发展^[7]。

目前针对NAFLD的治疗尚无特殊药物，多烯磷脂酰胆碱是近三十年来主要用于治疗肝脏疾病的药物。多烯磷脂酰胆碱为大豆提取物，是肝细胞膜中最重要的组成部分，多烯磷脂酰胆碱在化学结构上与内源性磷脂相同，在肝细胞损伤修复方面起了重要作用，多烯磷脂酰胆碱进入体内后与肝细胞膜结合，修复肝细胞膜，使受损的肝细胞和酶活力恢复正常^[8]，并能抑制细胞色素P450的活性，增强过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶的活性，减少自由基，增加膜流动性，最终达到保护肝细胞膜的作用^[9]。磷脂作为脂蛋白的主要成分可影响脂类代谢，故多烯磷脂酰胆碱也参与肝细胞蛋白质、糖代谢，在加速体内脂肪分解、防止甘油三酯在体内积聚等多方面协同降脂药效学作用^[10]。辛伐他汀是降血脂的代表性药物，为羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，作用机制为抑制体内合成胆固醇限速酶的活性，进而阻断胆固醇的合成，胆固醇合成的减少刺激肝细胞表面低密度脂蛋白

表 3 两组患者治疗前后血脂变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

		TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
治疗组 (n = 55)	治疗前	2.98 ± 0.48	5.32 ± 0.56	3.31 ± 0.84	1.60 ± 0.34
	治疗后	1.58 ± 0.32 ^a	4.12 ± 0.43 ^a	1.61 ± 0.64 ^a	2.41 ± 0.62 ^a
对照组 (n = 48)	治疗前	2.94 ± 0.46	5.49 ± 0.55	2.89 ± 0.72	1.64 ± 0.51
	治疗后	1.97 ± 0.45	4.59 ± 0.48	1.81 ± 0.52	2.09 ± 0.52

注：与对照组治疗后比较，^a $P < 0.05$

表 4 两组治疗后临床症状改善情况

		消失 (例)	减轻 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
治疗组 (n = 55)	乏力	43	6	6	89.1
	腹胀	40	11	4	92.7
	肝区疼痛	41	8	6	89.1
对照组 (n = 48)	乏力	13	21	14	70.8
	腹胀	12	21	15	68.7
	肝区疼痛	12	24	12	75.0

(LDL)受体代偿性增加,导致血中LDL加速清除^[1]。本文观察了多烯磷脂酰胆碱联合辛伐他汀对非酒精性脂肪肝患者具有迅速改善患者乏力、腹胀、肝区疼痛等自觉症状,并可显著降低患者ALT,也可降低血脂。治疗过程中无患者因药物不良反应而停药,其在症状、肝脏影像学检查及肝功能、血脂改善等方面明显优于对照组,治疗有效率达87.3%。

以上资料表明,多烯磷脂酰胆碱与辛伐他汀合用治疗非酒精性脂肪肝未见肝功能恶化,不良反应少,患者接受治疗的依从性较好,确有保护肝细胞,改善肝功能,显著缓解患者临床症状的作用,适用于非酒精性脂肪肝的患者,具有安全可靠、疗效明确的特点,但其远期疗效尚有待进一步观察。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2:43-48.
- [2] 中华肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪肝病诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18:163-166.
- [3] McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Gastroenterol,2002,34:255-262.
- [4] 郭亚荣,刘近春,柴宝,等. 甘氨酸对大鼠非酒精性脂肪性肝病肝组织COX-2表达的影响[J]. 山西医科大学学报,2008,39:18-20.
- [5] Piche T, Vandenbo F, Abakar-Mahamat A, et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis[J]. J Viral Hepat,2004,11:91-96.
- [6] 林季,颜光涛. Leptin与内毒素[J]. 标记免疫分析与临床,2004,11:41-44.
- [7] 方继伟,范建高. 非酒精性脂肪性肝病的治疗现状[J]. 中华肝脏病杂志,2003,11:120-122.
- [8] 关丽明,方亮,胡军,等. 多烯磷脂酰胆碱联合辛伐他汀治疗酒精性肝病的临床观察[J]. 国际医药卫生导报,2006,12:69-71.
- [9] 胡国平,刘凯王,唐红,等. 多烯磷脂酰胆碱(易善复)治疗慢性肝炎的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2005,5:543-548.
- [10] 张晓兰,张志钢. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J]. 中国医师进修杂志,2010,33:6-9.
- [11] 高雁,高婷. 辛伐他汀联合非诺贝特治疗非酒精性脂肪肝病48例临床分析[J]. 中国初级卫生保健,2010,11:71-72.

收稿日期:2012-04-01

• 消息 •

医学科技论文中“渗透浓度”和“渗透压”的正确表述

半透膜隔开的有浓度差别的溶液,其溶剂通过半透膜由低浓度溶液向高浓度溶液扩散的现象称为渗透(osmose);为维持溶液与纯溶剂之间的渗透平衡而需要的超额压力称为渗透压(osmotic pressure),其量的符号为 π 。国际纯粹化学和应用化学联合会(IUPAC)临床化学部和国际临床化学联合会推荐,在临床化学中使用渗透质量摩尔浓度和渗透体积摩尔浓度两个量,单位分别是mol/kg和mol/L。过去常用的单位(mOsm/L、mOsm/kg、mOsm/kg H₂O等)尽管沿用已久,影响深远,但均属于非法定单位,应予以废除。法定单位与习用单位之间换算系数均为1,即1 mOsm/L = 1 mol/L; 1 mOsm/kg = 1 mmol/L; 1 mOsm/kg H₂O = 1 mmol/L。

渗透压是一种特殊形式的压强,所以其国际单位(SI)与压强相同——“帕斯卡”(pascal),国际符号为Pa,中文符号为“帕”,实用单位为“千帕”(kPa)、“兆帕”(MPa)。渗透压的本质是压强,而渗透浓度的本质是浓度。根据范特荷甫公式溶液的渗透压不仅和溶液和渗透浓度相关,还和溶液和温度有关。虽然临床上渗透压和渗透浓度呈正比,用渗透浓度来表示渗透压有很强的直观性和实用性,且为临床医生所熟悉。但是按照国际标准规定:人体体液的渗透压只能用“Pa”或“kPa”为单位,不能用mol/L、mmol/L,也不能用Osmol/L为单位。

本刊编辑部