

他汀类药物对2型糖尿病患者发生进展期肝纤维化、肝硬化和代谢相关脂肪性肝病的影响

余海忠, 张松达, 李进财, 李虎业 (青海省第四人民医院 药剂科, 青海 西宁 810000)

摘要: **目的** 探讨长期应用他汀类药物对2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 患者发生进展期肝纤维化、肝硬化和代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 的影响。**方法** 以2019年4月至2023年9月在青海省第四人民医院就诊的819例T2DM患者为研究对象。收集患者的人口学、并发症、实验室检查、药物应用史及生活方式等资料, 应用多因素Logistic回归分析T2DM患者发生进展期肝纤维化、肝硬化、MAFLD的影响因素。**结果** 多因素Logistic回归分析表明, 年龄 ≥ 60 岁 ($OR = 1.217$, 95% CI : 1.114~1.329, $P < 0.001$)、体重指数 (body mass index, BMI) ≥ 25 kg/m² ($OR = 1.657$, 95% CI : 1.203~2.282, $P = 0.001$)、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT) > 50 U/L ($OR = 1.792$, 95% CI : 1.175~2.732, $P = 0.006$)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) > 6.1 mmol/L ($OR = 1.367$, 95% CI : 1.141~1.637, $P < 0.001$)、饮酒 ($OR = 1.904$, 95% CI : 1.468~2.469, $P < 0.001$) 是T2DM患者发生进展期肝纤维化的危险因素, 应用他汀类药物是保护因素 ($OR = 0.407$, 95% CI : 0.234~0.707, $P = 0.001$)。男性 ($OR = 1.893$, 95% CI : 1.344~2.665, $P < 0.001$)、肝癌家族史 ($OR = 2.416$, 95% CI : 1.503~3.882, $P < 0.001$)、GGT > 50 U/L ($OR = 1.552$, 95% CI : 1.138~2.118, $P = 0.005$)、FPG > 6.1 mmol/L ($OR = 1.405$, 95% CI : 1.073~1.839, $P = 0.013$)、饮酒 ($OR = 1.893$, 95% CI : 1.353~2.647, $P < 0.001$) 是T2DM患者发生肝硬化的危险因素, 应用他汀类药物为保护因素 ($OR = 0.829$, 95% CI : 0.704~0.976, $P = 0.024$)。男性 ($OR = 2.015$, 95% CI : 1.369~2.967, $P < 0.001$)、BMI ≥ 25 kg/m² ($OR = 1.872$, 95% CI : 1.394~2.514, $P < 0.001$)、高脂血症 ($OR = 1.993$, 95% CI : 1.387~2.865, $P < 0.001$)、胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) $> 3\%$ ($OR = 1.243$, 95% CI : 1.060~1.458, $P = 0.007$) 是T2DM患者发生MAFLD的危险因素, 规范胰岛素治疗是保护因素 ($OR = 0.592$, 95% CI : 0.441~0.795, $P < 0.001$)。**结论** 他汀类药物可降低T2DM患者进展期肝纤维化和肝硬化的发生率, 对MAFLD发生率无明显影响。

关键词: 他汀; 2型糖尿病; 肝纤维化

Effects of statins on progressive liver fibrosis, liver cirrhosis and metabolic associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes

Yu Haizhong, Zhang Songda, Li Jincai, Li Huye (Department of Pharmacy, The Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Qinghai Xining 810000)

Abstract: Objective To investigate the effects of long-term statin use on progressive liver

fibrosis, liver cirrhosis and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** Total of 819 patients with T2DM in The Fourth People's Hospital of Qinghai Province from April 2019 to September 2023 were selected. Demographic, comorbidities, laboratory indicators, medication history and lifestyle of patients were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influence factors affecting the prevalence of progressive liver fibrosis, liver cirrhosis and MAFLD in patients with T2DM. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years ($OR = 1.217$, 95% CI : 1.114~1.329, $P < 0.001$), body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² ($OR = 1.657$, 95% CI : 1.203~2.282, $P = 0.001$), gamma-glutamyltransferase (GGT) > 50 U/L ($OR = 1.792$, 95% CI : 1.175~2.732, $P = 0.006$), fasting plasma glucose (FPG) > 6.1 mmol/L ($OR = 1.367$, 95% CI : 1.141~1.637, $P < 0.001$) and drinking ($OR = 1.904$, 95% CI : 1.468~2.469, $P < 0.001$) were the risk factors for progressive liver fibrosis in patients with T2DM, statins was a protective factor ($OR = 0.407$, 95% CI : 0.234~0.707, $P = 0.001$). Male ($OR = 1.893$, 95% CI : 1.344~2.665, $P < 0.001$), family history of liver cancer ($OR = 2.416$, 95% CI : 1.503~3.882, $P < 0.001$), GGT > 50 U/L ($OR = 1.552$, 95% CI : 1.138~2.118, $P = 0.005$), FPG > 6.1 mmol/L ($OR = 1.405$, 95% CI : 1.073~1.839, $P = 0.013$) and drinking ($OR = 1.893$, 95% CI : 1.353~2.647, $P < 0.001$) were the risk factors for liver cirrhosis in patients with T2DM, statins was a protective factor ($OR = 0.829$, 95% CI : 0.704~0.976, $P = 0.024$). Male ($OR = 2.015$, 95% CI : 1.369~2.967, $P < 0.001$), BMI ≥ 25 kg/m² ($OR = 1.872$, 95% CI : 1.394~2.514, $P < 0.001$), hyperlipidemia ($OR = 1.993$, 95% CI : 1.387~2.865, $P < 0.001$) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) $> 3\%$ ($OR = 1.243$, 95% CI : 1.060~1.458, $P = 0.007$) were risk factors for MAFLD in patients with T2DM, standardized insulin therapy was a protective factor ($OR = 0.592$, 95% CI : 0.441~0.795, $P < 0.001$). **Conclusions** Statins can reduce the prevalence of progressive liver fibrosis and cirrhosis in T2DM patients, but there was no significant effect on the incidence of MASLD.

Keywords: Statins; Type 2 diabetes; Liver fibrosis

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)可增加严重肝病的发病风险^[1]。肝纤维化是慢性肝损伤后发生的炎症和纤维化过程^[2]。肝纤维化标志物是普通人群心血管疾病发病率和死亡率的独立预测因子^[3]。心血管疾病是T2DM患者的主要死因。因此,对肝纤维化的评估有利于优化对此类患者心血管疾病干预的时机^[4]。糖尿病患者是心血管事件的高危人群,他汀类药物被推荐用于糖尿病患者(高危人群)的心血管保护^[5]。近年来,关于他汀类药物对晚期慢性肝病患者有良好疗效的报道越来越多^[6],但关于他汀类药物对T2DM患者进展期肝纤维化影响的报道有限。鉴于缺乏用于治疗进展期肝纤维化的批准药物,他汀类药物的治疗保护作用可能是一个很好的发现。本研究拟通过横断面调查,分析应用他汀类药物与T2DM患者进展期肝

纤维化、肝硬化和代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2019年4月至2023年9月在青海省第四人民医院就诊的819例T2DM患者为研究对象。纳入标准:①T2DM的诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》的相关标准^[7],即空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L,糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②年龄18~70岁,不限性别。排除标准:①1型糖尿病患者;②病毒性肝炎患者或人类免疫缺陷病毒感染者;③长期应用可能导致脂肪性肝病或肝损伤药物者;④有肝脏手术史者;⑤肝豆状核变性、中毒性肝病、药物性肝损伤、酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝脏恶性肿瘤等患者。本研究经青海省第四人民医院医学

伦理委员会审核通过,医学伦理审批号:2024伦审【3】号。

1.2 研究方法 应用横断面调查方法,将T2DM患者分为:进展期肝纤维化组和非进展期肝纤维化组;肝硬化组和非肝硬化组;代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)组和非MAFLD组。应用Logistic回归分析影响T2DM患者进展期肝纤维化、肝硬化和MAFLD相关因素。进展期肝纤维化和肝硬化的诊断依据肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)^[9]:MAFLD患者中,肝硬度(liver stiffness measurement, LSM) ≥ 15.0 kPa为肝硬化,LSM ≥ 11.0 kPa为进展期肝纤维化;酒精性肝病中,LSM ≥ 20.0 kPa为肝硬化,LSM < 9.5 kPa排除进展期肝纤维化。凡符合下述①~⑤项和⑥或⑦中任何一项即可确诊MAFLD^[8]:①血清转铁蛋白、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高;②除外原发疾病表现,可有肝脾大、肝区隐痛、乏力等体征和症状;③除外自身免疫性肝病、肝豆状核变性、全胃肠外营养、药物性肝病、病毒性肝炎等可致脂肪肝的疾病;④折合乙醇量女性 < 70 g/周,男性 < 140 g/周,或无饮酒史;⑤存在易感因素,如高脂血症、T2DM、肥胖等;⑥肝脏组织学变化符合脂肪性肝病的病理学诊断标准;⑦符合脂肪性肝病的影像学诊断标准。

1.3 资料收集 从病历中收集研究对象以下资料:①人口学资料,包括年龄、性别、民族、户籍、腰围、体重指数(body mass index, BMI);②合并症,包括代谢综合征、高血压、高脂血症、冠心病、慢性呼吸系统疾病、慢性肾病;③家族史及既往病史,包括脑卒中史、肝癌家族史;④实验室检查结果,包括总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、FPG、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、AST、ALT、GGT、血红蛋白、血小板计数、总胆红素;⑤药物应用史,包括他汀类、双胍类、规范胰岛素治疗;⑥生活方式,如吸烟、饮酒等。

1.4 统计学处理 采用SPSS 24.0进行统计学分析。年龄、腰围、BMI等正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 t 检验。性别、合并症、家族史等计数资料以例数及百分数表示,两

组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用多因素Logistic回归分析影响T2DM患者发生进展期肝纤维化、肝硬化、MAFLD的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 819例T2DM患者中进展期肝纤维化121例,非进展期肝纤维化698例,两组患者的年龄、腰围、BMI、肝癌家族史、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、FPG、HOMA-IR、AST、ALT、GGT、血小板计数、总胆红素、他汀类药物用药史差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。819例T2DM患者中肝硬化患者22例,非肝硬化患者797例,两组患者的肝癌家族史、FPG、GGT、总胆红素及他汀类药物用药史差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。819例T2DM患者中MAFLD患者157例,非MAFLD患者662例,两组间性别、民族、腰围、BMI、高脂血症、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、糖化血红蛋白、HOMA-IR、血红蛋白、他汀类药物用药史、规范胰岛素治疗及饮酒差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表3。

2.2 T2DM患者进展期肝纤维化的影响因素 将表1中 $P < 0.10$ 的指标作为因变量(BMI和腰围有强共线关系,仅纳入BMI)纳入非条件Logistic回归,为提高统计效率并使回归结果清晰,将部分为连续变量参考平均值或临床习惯进行分层,转化二分类变量,回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10$, $\alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。结果表明年龄 ≥ 60 岁、BMI ≥ 25 kg/m²、GGT > 50 U/L、FPG > 6.1 mmol/L、饮酒是T2DM患者发生进展期肝纤维化的危险因素,应用他汀类药物是保护因素,见表4。

2.3 T2DM患者发生肝硬化的影响因素 参照2.2建立Logistic回归模型,将表2中 $P < 0.10$ 的指标作为因变量。结果表明男性、肝癌家族史、GGT > 50 U/L、FPG > 6.1 mmol/L、饮酒是T2DM患者发生肝硬化的危险因素,应用他汀类药物为保护因素,见表5。

2.4 T2DM患者发生MAFLD的影响因素 参照2.2建立Logistic回归模型,将表3中 $P < 0.10$ 的指标作为因变量。结果表明男性、BMI ≥ 25 kg/m²、高脂血症、HOMA-IR $> 3\%$ 是T2DM患者发生MAFLD的危险因素,规范胰岛素治疗是保护因素,见表6。

表1 进展期肝纤维化组和非进展期肝纤维化组 T2DM 患者的一般资料

项目	进展期肝纤维化组 (121例)	非进展期肝纤维化组 (698例)	统计量值	P值
人口学资料				
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.14 \pm 13.29	60.08 \pm 12.98	$t = 2.386$	0.017
男性 [例 (%)]	67 (55.37)	354 (50.72)	$\chi^2 = 0.895$	0.344
汉族 [例 (%)]	117 (96.69)	662 (94.84)	$\chi^2 = 0.761$	0.383
城市户籍 [例 (%)]	76 (62.81)	423 (60.60)	$\chi^2 = 0.211$	0.646
腰围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	99.98 \pm 11.65	92.47 \pm 9.03	$t = 6.748$	< 0.001
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	28.41 \pm 5.42	25.92 \pm 4.93	$t = 5.052$	< 0.001
合并症				
代谢综合征 [例 (%)]	67 (55.37)	354 (50.72)	$\chi^2 = 0.895$	0.344
高血压 [例 (%)]	51 (42.15)	293 (41.98)	$\chi^2 = 0.001$	0.972
高脂血症 [例 (%)]	76 (62.81)	454 (65.04)	$\chi^2 = 0.225$	0.635
冠心病 [例 (%)]	21 (17.36)	114 (16.33)	$\chi^2 = 0.078$	0.779
慢性呼吸系统疾病 [例 (%)]	14 (11.57)	76 (10.89)	$\chi^2 = 0.049$	0.825
慢性肾病 [例 (%)]	37 (30.58)	183 (26.22)	$\chi^2 = 0.998$	0.318
家族史及既往病史				
脑卒中史 [例 (%)]	1 (0.83)	7 (1.00)	$\chi^2 = 0.101$	0.750
肝癌家族史 [例 (%)]	14 (11.57)	33 (4.73)	$\chi^2 = 8.926$	0.003
实验室检查				
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.38 \pm 0.22	5.31 \pm 0.18	$t = 3.313$	0.001
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.27 \pm 0.15	1.42 \pm 0.26	$t = 8.920$	< 0.001
甘油三酯 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.08 \pm 0.35	1.91 \pm 0.24	$t = 5.138$	< 0.001
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.82 \pm 1.73	5.24 \pm 1.21	$t = 9.646$	< 0.001
糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, %)	7.27 \pm 0.05	7.27 \pm 0.07	$t = 0.000$	1.000
HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$, %)	3.46 \pm 1.15	2.91 \pm 0.63	$t = 5.129$	< 0.001
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	29.31 \pm 3.15	20.08 \pm 0.73	$t = 32.083$	< 0.001
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	39.45 \pm 12.82	36.89 \pm 11.84	$t = 2.168$	0.030
GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	58.96 \pm 7.65	30.82 \pm 1.57	$t = 40.316$	< 0.001
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	150.39 \pm 16.47	151.26 \pm 14.25	$t = 0.547$	0.585
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	177.19 \pm 62.71	205.16 \pm 60.29	$t = 4.683$	< 0.001
总胆红素 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	19.32 \pm 6.26	16.89 \pm 5.57	$t = 4.347$	< 0.001
药物应用史 ^a				
他汀类 [例 (%)]	47 (38.84)	382 (54.73)	$\chi^2 = 10.432$	0.001
非他汀类调脂药物 [例 (%)]	23 (19.01)	156 (22.35)	$\chi^2 = 0.674$	0.412
护肝药物 ^b [例 (%)]	25 (20.66)	147 (21.06)	$\chi^2 = 0.010$	0.921
双胍类 [例 (%)]	69 (57.02)	411 (58.88)	$\chi^2 = 0.147$	0.702
规范胰岛素治疗 [例 (%)]	22 (18.18)	116 (16.62)	$\chi^2 = 0.180$	0.672
生活方式				
吸烟 [例 (%)]	37 (30.58)	201 (28.80)	$\chi^2 = 0.159$	0.690
饮酒 [例 (%)]	46 (38.02)	225 (32.23)	$\chi^2 = 1.557$	0.212

注: ^a 药物应用史指患者在调查前应用某种药物 ≥ 3 个月; ^b 护肝药物包括熊去氧胆酸、甘草酸二铵、双环醇、S-腺苷甲硫氨酸、水飞蓟素、还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。

表 2 肝硬化组和非肝硬化组 T2DM 患者的一般资料

项目	肝硬化组（22例）	非肝硬化组（797例）	统计量值	P值
人口学资料				
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	62.15 ± 13.01	62.81 ± 12.75	$t = 0.239$	0.811
男性[例（%）]	15（68.18）	406（50.94）	$\chi^2 = 2.547$	0.110
汉族[例（%）]	20（90.91）	759（95.23）	$\chi^2 = 0.182$	0.670
城市户籍[例（%）]	13（59.09）	486（60.98）	$\chi^2 = 0.032$	0.858
腰围（ $\bar{x} \pm s$ ，cm）	95.61 ± 11.43	96.62 ± 10.97	$t = 0.426$	0.671
BMI（ $\bar{x} \pm s$ ，kg/m ² ）	26.87 ± 5.01	26.62 ± 4.43	$t = 0.260$	0.795
合并症				
代谢综合征[例（%）]	12（54.55）	409（51.32）	$\chi^2 = 0.089$	0.765
高血压[例（%）]	9（40.91）	335（42.03）	$\chi^2 = 0.011$	0.916
高脂血症[例（%）]	14（63.64）	330（41.41）	$\chi^2 = 4.343$	0.037
冠心病[例（%）]	4（18.18）	131（16.44）	$\chi^2 = 0.005$	0.941
慢性呼吸系统疾病[例（%）]	2（9.09）	88（11.04）	$\chi^2 = 0.003$	0.955
慢性肾病[例（%）]	6（27.27）	214（26.85）	$\chi^2 = 0.002$	0.965
家族史及既往病史				
脑卒中史[例（%）]	0（0）	8（1.00）	-	0.637
肝癌家族史[例（%）]	5（22.73）	42（5.27）	$\chi^2 = 9.050$	0.003
实验室检查				
总胆固醇（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	5.35 ± 0.19	5.32 ± 0.20	$t = 0.695$	0.487
高密度脂蛋白胆固醇（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	1.32 ± 0.18	1.34 ± 0.23	$t = 0.404$	0.686
甘油三酯（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	1.99 ± 0.29	1.97 ± 0.31	$t = 0.299$	0.765
FPG（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	6.51 ± 1.59	5.37 ± 1.40	$t = 3.754$	< 0.001
糖化血红蛋白（ $\bar{x} \pm s$ ，%）	7.27 ± 0.16	7.25 ± 0.15	$t = 0.616$	0.538
HOMA-IR（ $\bar{x} \pm s$ ，%）	3.29 ± 0.98	3.26 ± 0.95	$t = 0.146$	0.884
AST（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	25.43 ± 1.94	25.02 ± 1.87	$t = 1.013$	0.311
ALT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	40.43 ± 12.91	36.36 ± 10.67	$t = 1.755$	0.080
GGT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	59.62 ± 8.01	30.25 ± 1.43	$t = 17.191$	< 0.001
血红蛋白（ $\bar{x} \pm s$ ，g/L）	150.56 ± 15.93	150.89 ± 16.13	$t = 0.095$	0.925
血小板计数（ $\bar{x} \pm s$ ，× 10 ⁹ /L）	189.93 ± 61.54	200.84 ± 65.19	$t = 0.775$	0.438
总胆红素（ $\bar{x} \pm s$ ，μmol/L）	20.17 ± 6.41	16.73 ± 5.32	$t = 2.975$	0.003
药物应用史 ^a				
他汀类[例（%）]	6（27.27）	423（53.07）	$\chi^2 = 5.714$	0.017
非他汀类调脂药物[例（%）]	4（18.18）	175（21.96）	$\chi^2 = 0.026$	0.872
护肝药物 ^b [例（%）]	4（18.18）	168（21.08）	$\chi^2 = 0.004$	0.949
双胍类[例（%）]	12（54.55）	468（58.72）	$\chi^2 = 0.154$	0.695
规范胰岛素治疗[例（%）]	4（18.18）	134（16.81）	$\chi^2 = 0.014$	0.905
生活方式				
吸烟[例（%）]	6（27.27）	232（29.11）	$\chi^2 = 0.035$	0.852
饮酒[例（%）]	10（45.45）	261（32.75）	$\chi^2 = 1.561$	0.211

注：^a 药物应用史指患者在调查前应用某种药物 ≥ 3 个月；^b 护肝药物包括熊去氧胆酸、甘草酸二铵、双环醇、S-腺苷甲硫氨酸、水飞蓟素、还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等；“-”为采用 Fisher 确切概率法，无具体统计量值。

表3 MAFLD组与非MAFLD组T2DM患者的一般资料

项目	MAFLD组（157例）	非MAFLD组（662例）	统计量值	P值
人口学资料				
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	62.43 ± 12.64	62.57 ± 12.79	$t = 0.124$	0.902
男性[例（%）]	119（75.80）	302（45.62）	$\chi^2 = 46.262$	< 0.001
汉族[例（%）]	144（91.72）	635（95.92）	$\chi^2 = 4.823$	0.028
城市户籍[例（%）]	93（59.24）	406（61.33）	$\chi^2 = 0.234$	0.629
腰围（ $\bar{x} \pm s$ ，cm）	97.08 ± 12.26	93.94 ± 9.95	$t = 2.984$	0.003
BMI（ $\bar{x} \pm s$ ，kg/m ² ）	28.64 ± 6.01	25.19 ± 4.28	$t = 6.796$	< 0.001
合并症				
代谢综合征[例（%）]	81（51.59）	340（51.36）	$\chi^2 = 0.003$	0.958
高血压[例（%）]	57（36.31）	287（43.35）	$\chi^2 = 2.588$	0.108
高脂血症[例（%）]	98（62.42）	246（37.16）	$\chi^2 = 33.240$	< 0.001
冠心病[例（%）]	26（16.56）	109（16.47）	$\chi^2 = 0.001$	0.977
慢性呼吸系统疾病[例（%）]	15（9.55）	75（11.33）	$\chi^2 = 0.409$	0.523
慢性肾病[例（%）]	39（24.84）	181（27.34）	$\chi^2 = 0.404$	0.525
家族史及既往病史				
脑卒中史[例（%）]	2（1.27）	6（0.91）	$\chi^2 = 0.001$	0.976
肝癌家族史[例（%）]	12（7.64）	35（5.29）	$\chi^2 = 1.303$	0.254
实验室检查				
总胆固醇（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	5.46 ± 0.25	5.21 ± 0.18	$t = 15.218$	< 0.001
高密度脂蛋白胆固醇（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	1.24 ± 0.15	1.41 ± 0.22	$t = 15.259$	< 0.001
甘油三酯（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	2.12 ± 0.37	1.83 ± 0.19	$t = 11.956$	< 0.001
FPG（ $\bar{x} \pm s$ ，mmol/L）	6.01 ± 1.62	5.95 ± 1.58	$t = 0.426$	0.670
糖化血红蛋白（ $\bar{x} \pm s$ ，%）	7.31 ± 0.19	7.18 ± 0.23	$t = 7.385$	< 0.001
HOMA-IR（ $\bar{x} \pm s$ ，%）	3.33 ± 1.07	2.79 ± 0.65	$t = 6.064$	< 0.001
AST（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	25.29 ± 1.91	25.41 ± 1.83	$t = 0.732$	0.464
ALT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	38.45 ± 11.68	39.73 ± 11.90	$t = 1.216$	0.224
GGT（ $\bar{x} \pm s$ ，U/L）	48.62 ± 5.60	49.01 ± 5.23	$t = 0.829$	0.408
血红蛋白（ $\bar{x} \pm s$ ，g/L）	7.24 ± 0.21	7.20 ± 0.22	$t = 2.066$	0.039
血小板计数（ $\bar{x} \pm s$ ，×10 ⁹ /L）	195.62 ± 62.47	196.83 ± 65.06	$t = 0.211$	0.833
总胆红素（ $\bar{x} \pm s$ ，μmol/L）	18.93 ± 6.53	19.02 ± 6.84	$t = 0.149$	0.881
药物应用史 ^a				
他汀类[例（%）]	69（43.95）	360（54.38）	$\chi^2 = 5.536$	0.019
非他汀类调脂药物[例（%）]	31（19.75）	148（22.36）	$\chi^2 = 0.507$	0.477
护肝药物 ^b [例（%）]	29（18.47）	143（21.60）	$\chi^2 = 0.749$	0.387
双胍类[例（%）]	82（52.23）	398（60.12）	$\chi^2 = 3.258$	0.071
规范胰岛素治疗[例（%）]	13（8.28）	125（18.88）	$\chi^2 = 10.181$	0.001
生活方式				
吸烟[例（%）]	42（26.75）	196（29.61）	$\chi^2 = 0.502$	0.479
饮酒[例（%）]	66（42.04）	205（30.97）	$\chi^2 = 7.026$	0.008

注：^a药物应用史指患者在调查前应用某种药物≥3个月；^b护肝药物包括熊去氧胆酸、甘草酸二铵、双环醇、S-腺苷甲硫氨酸、水飞蓟素、还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。

表 4 T2DM 患者发生进展期肝纤维化的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常数	0.070	0.037	3.642	0.056	-	-
年龄						
< 60岁					Ref	
≥ 60岁	0.196	0.045	18.946	< 0.001	1.217	1.114~1.329
BMI						
< 25 kg/m ²					Ref	
≥ 25 kg/m ²	0.505	0.163	9.556	0.001	1.657	1.203~2.282
GGT						
≤ 50 U/L					Ref	
> 50 U/L	0.583	0.215	7.338	0.006	1.792	1.175~2.732
FPG						
≤ 6.1 mmol/L					Ref	
> 6.1 mmol/L	0.312	0.092	11.496	< 0.001	1.367	1.141~1.637
饮酒						
否					Ref	
是	0.643	0.132	23.555	< 0.001	1.904	1.468~2.469
应用他汀类药物						
否					Ref	
是	-0.898	0.282	10.133	0.001	0.407	0.234~0.707

注：Ref 为参考项，“-”为无相关数据。

表 5 T2DM 患者发生肝硬化的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常数	-0.088	0.041	4.542	0.033	-	-
性别						
女					Ref	
男	0.638	0.175	13.354	< 0.001	1.893	1.344~2.665
肝癌家族史						
否					Ref	
是	0.882	0.242	13.286	< 0.001	2.416	1.503~3.882
GGT						
≤ 50 U/L					Ref	
> 50 U/L	0.440	0.158	7.720	0.005	1.552	1.138~2.118
FPG						
≤ 6.1 mmol/L					Ref	
> 6.1 mmol/L	0.340	0.137	6.131	0.013	1.405	1.073~1.839
应用他汀类药物						
否					Ref	
是	-0.187	0.083	5.057	0.024	0.829	0.704~0.976
饮酒						
否					Ref	
是	0.638	0.171	13.899	< 0.001	1.893	1.353~2.647

注：Ref 为参考项，“-”为无相关数据。

表6 T2DM 患者发生 MAFLD 的多因素 Logistic 回归分析

指标/因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常数	0.145	0.060	5.868	0.015	-	-
性别						
女					Ref	
男	0.701	0.197	12.630	< 0.001	2.015	1.369~2.967
BMI						
< 25 kg/m ²					Ref	
≥ 25 kg/m ²	0.627	0.151	17.350	< 0.001	1.872	1.394~2.514
高脂血症						
否					Ref	
是	0.690	0.185	13.914	< 0.001	1.993	1.387~2.865
HOMA-IR						
≤ 3%					Ref	
> 3%	0.218	0.081	7.192	0.007	1.243	1.060~1.458
规范胰岛素治疗						
否					Ref	
是	- 0.524	0.150	12.165	< 0.001	0.592	0.441~0.795

注：Ref 为参考项。

3 讨论

3.1 他汀类药物对T2DM患者发生进展期肝纤维化的影响 50 695例患有MAFLD的糖尿病患者_{在84.4个月的中位随访中}，25.8%的患者从无进展性纤维化转变为显著纤维化（进展期）^[10]。肝毒性是他汀类药物最严重的不良反应之一。阿托伐他汀可能通过调节糖尿病大鼠的氧化/抗氧化状态、促炎性细胞因子的产生和细胞凋亡的抑制而发挥潜在的肝毒性作用^[11]。但本研究发现，与未应用他汀类药物的T2DM患者相比较，应用他汀类药物的T2DM患者进展期肝纤维化的发病率较低。动脉粥样硬化性血脂异常而非高血糖是T2DM和MAFLD患者肝纤维化的独立因素^[12]。他汀类药物是一类抑制胆固醇生物合成的降脂药物^[13]。T2DM与血浆游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）浓度升高和心血管疾病发生率增高有关。不同类型的FFA对生理过程有不同影响，包括调节脂肪组织中的脂解和脂肪生成、炎症、内分泌信号以及细胞膜的组成和性质。血浆FFA浓度或分布的改变可能导致胰岛素抵抗和凝血缺陷的发生。他汀类药物被认为通过影响血浆FFA浓度来发挥部分有益作用^[14]。服用他汀类药物使慢性病毒性肝炎患者肝纤维化率降低了45%^[15]。他汀类药物除了具有降低胆固醇的作用外，还具有抗炎和抗纤维化的作用。小鼠实验显示，阿托伐他汀通过调节肌成纤维细胞的分化和凋亡减轻小鼠和人肺成纤维细胞的肺

纤维化^[16]。瑞舒伐他汀通过抑制转化生长因子-β1诱导的结缔组织生长因子和α-平滑肌肌动蛋白的产生来预防兔食管良性纤维化形成^[17]。

3.2 他汀类药物对T2DM患者发生肝硬化的影响 本研究发现他汀类药物可降低T2DM患者肝硬化的患病风险。他汀类药物在代偿性肝硬化患者中似乎是安全的^[18]。应用他汀类药物可减少肝硬化和门静脉高压症的并发症^[19]。

3.3 他汀类药物对T2DM患者发生MAFLD的影响 MAFLD是肝脏疾病最常见的病因之一。MAFLD代表了一系列慢性肝病，在没有明显饮酒史的患者中，从单纯性脂肪变性开始，逐渐发展为代谢相关脂肪性肝炎、肝硬化，最终发展为肝细胞癌^[20]。治疗MAFLD可减轻患者肝纤维化程度^[21]。超过70%的T2DM患者存在MAFLD^[22]。MAFLD与线粒体功能异常有关。脂肪变性可增加氧化能力，而长期糖尿病患者肝脏中的腺苷三磷酸水平降低。在T2DM的前5年，体脂含量的增加迅速导致肝脏脂肪含量加倍，而患者肝脏的能量代谢逐渐下降。这些数据表明脂肪组织和肝线粒体在糖尿病患者脂肪性肝病的发展中发挥重要作用^[23]。T2DM患者的肝脂肪分

数随BMI增加而增加^[24]。他汀类药物通过AMPK-mTOR信号转导通路恢复自噬作用，从而减轻肝脏脂肪变性^[25]。一项纳入11 593 409例受试者的研究表明，他汀类药物的使用降低了MAFLD的发生

风险和MAFLD发生后肝纤维化的风险^[26]。脂肪性肝病和明显纤维化具有共同的独立发病因素^[27]。然而,本次研究显示应用他汀类药物的T2DM患者MAFLD的发病率与未应用他汀类药物患者比较无差异,可将其解释为他汀类药物具有更加强烈的抗炎和抗纤维化作用,而不是改善肝内脂质代谢。

在显著肝纤维化患者中,糖尿病增加了新发肝癌和心血管事件的风险。通过多学科管理方法优化代谢共病的治疗可改善心血管和肝脏相关的预后^[28]。对1773例患有MAFLD的成人进行了中位数为4年的随访,结果表明全因死亡率随纤维化阶段的增加而增加^[29]。总之,他汀类药物的使用与较低的晚期肝纤维化和肝硬化患病率相关。本研究支持了新出现的临床证据,即他汀类药物在血管内皮细胞水平可能具有抗炎和抗纤维化作用。

本研究的创新性在于发现了他汀类药物的应用和T2DM患者进展期肝纤维化间的关系。本次研究的局限性在于:第一,缺乏评估纤维化程度的金标准(肝活检);其次,本研究为横截面分析,不能推断出时间趋势,他汀类药物可能需要长期治疗才能对肝纤维化产生有意义的影响,本研究缺乏检查前他汀类药物治疗持续时间的数据;第三,他汀类药物种类较多,未能详细分析具体药物对T2DM患者的影响。

参考文献

- [1] 倪文婧,李婕,南月敏.非酒精性脂肪性肝病合并糖尿病的综合管理:2024年美国糖尿病学会指南解读[J].中华肝病杂志,2024,32(6):504-507.
- [2] 朱亭亭,李正鑫,袁杰,等.慢性肝病不同肝纤维化阶段的肝脏体积及其病理变化特点[J].中华肝病杂志,2024,32(6):517-524.
- [3] SCHONMANN Y, YESHUA H, BENTOV I, et al. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(1): 79-85.
- [4] CHUN H S, LEE J S, LEE H W, et al. Association between the severity of liver fibrosis and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(6): 1703-1713.
- [5] HAMMAD M A, SYED SULAIMAN S A, AZIZ N A, et al. Prescribing statins among patients with type 2 diabetes: the clinical gap between the guidelines and practice[J]. J Res Med Sci, 2019, 24: 15.
- [6] BOSCH J, GRACIA-SANCHO J, ABRALDES J G. Cirrhosis as new indication for statins[J]. Gut, 2020, 69(5): 953-962.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [8] 葛均波.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:392.
- [9] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学学会感染病学分会.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].肝脏,2019,24(9):975-983,996.
- [10] NOUREDDIN N, NOUREDDIN M, SINGH A, et al. Progression of nonalcoholic fatty liver disease-associated fibrosis in a large cohort of patients with type 2 diabetes[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(4): 1379-1388.
- [11] ZENG H, LIU Z. Atorvastatin induces hepatotoxicity in diabetic rats via oxidative stress, inflammation, and anti-apoptotic pathway[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6165-6173.
- [12] JULIÁN M T, PERA G, SOLDEVILA B, et al. Atherogenic dyslipidemia, but not hyperglycemia, is an independent factor associated with liver fibrosis in subjects with type 2 diabetes and NAFLD: a population-based study[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(4): 587-596.
- [13] DEHNAVI S, KIANI A, SADEGHI M, et al. Targeting AMPK by Statins: a potential therapeutic approach[J]. Drugs, 2021, 81(8): 923-933.
- [14] I S SOBCZAK A, A BLINDAUER C, J STEWART A. Changes in plasma free fatty acids associated with type-2 diabetes[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2022.
- [15] VAHEDIAN-AZIMI A, SHOJAIE S, BANACH M, et al. Statin therapy in chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analysis of nine studies with 195 602 participants[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1227-1242.
- [16] YILDIRIM M, KAYALAR O, ATAHAN E, et al. Atorvastatin attenuates pulmonary fibrosis in mice and human lung fibroblasts, by the regulation of myofibroblast differentiation and apoptosis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 13: e23074.
- [17] ZHU B, SONG B, WANG Y, et al. Protective effect of rosuvastatin against the formation of benign esophageal stricture[J]. Esophagus, 2022, 19(2): 343-350.
- [18] MARRACHE M K, ROCKEY D C. Statins for treatment of chronic liver disease[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(3): 200-207.
- [19] MERKEL M, SCHNEIDER C, GREINERT R, et al. Protective effects of statin therapy in cirrhosis are limited by a common SLC01B1 transporter variant[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(10): 1755-1766.
- [20] 中华医学会肝病学分会.代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J].中华肝病杂志,2024,32(5):418-434.
- [21] 姚春苗,杨玲,尚雪妍,等.三仁汤合茵陈五苓散加减联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热蕴结证)的疗效及对肝纤维化和血清IL-1 β 、内脂素、HO-1水平的影响[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2023,15(3):56-63.
- [22] LEE C H, LUI D T, LAM K S. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an update[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(6): 930-940.
- [23] KUPRIYANOVA Y, ZAHARIA OP, BOBROV P, et al. Early changes in hepatic energy metabolism and lipid content in recent-onset type 1 and 2 diabetes mellitus[J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1028-1037.
- [24] WU M J, FANG Q L, ZOU S Y, et al. Influencing factors for hepatic fat accumulation in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(26): 7717-7728.
- [25] LI L, LI Q, HUANG W, et al. Dapagliflozin alleviates hepatic steatosis by restoring autophagy via the AMPK-mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 589273.
- [26] LEE J I, LEE H W, LEE K S, et al. Effects of Statin use on the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a nationwide nested case-control study[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(1): 116-124.
- [27] YAMAMURA S, KAWAGUCHI T, NAKANO D, et al. Prevalence and independent factors for fatty liver and significant hepatic fibrosis using B-mode ultrasound imaging and two dimensional-shear wave elastography in health check-up examinees[J]. Kurume Med J, 2021, 66(4): 225-237.
- [28] 虞朝辉.非酒精性脂肪性肝病的MDT管理[J].中华肝病杂志,2023,31(8):810-812.
- [29] SANYAL A J, VAN NATTA M L, CLARK J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(17): 1559-1569.

收稿日期: 2024-01-21

余海忠,张松达,李进财,等.他汀类药物对2型糖尿病患者发生进展期肝纤维化、肝硬化和代谢相关脂肪性肝病的影响[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2025,17(1):35-43.