

他汀类药物在脂肪性肝病中的应用

程丹颖, 谢雯 (北京地坛医院 肝炎二科, 北京 100011)

脂肪性肝病是指由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变, 当脂肪含量超过肝重的5%或显微镜下每单位面积1/3以上肝细胞脂肪变时称为脂肪性肝病。临床上根据发病的主要原因分为酒精性脂肪肝(AFLD)和非酒精性脂肪肝(NAFLD)。降低肝脂含量是脂肪性肝病治疗的一个重要原则, 现就脂肪性肝病患者的降脂治疗综述如下。

1 脂肪性肝病患者应用降血脂药物的必要性

近年来, 脂肪性肝病发病率趋增多, 已成为危害我国人民健康的第二大肝病。NAFLD的发病机制有胰岛素抵抗、氧应激和脂质过氧化等。目前, 多数学者认为发生NAFLD的基础是胰岛素抵抗和遗传易感性^[1, 2]。研究提示, 高脂血症、高血压、糖尿病与NAFLD密切相关, 都存在糖脂代谢紊乱, 因此统称为代谢综合征, 其共同的病理生理特点为胰岛素抵抗^[3]。胰岛素抵抗主要表现为机体组织或靶细胞对胰岛素作用缺乏正常反应, 其敏感性和(或)反应性降低的一种病理生理状态。在肝脏, 胰岛素抵抗通过促使外周脂肪分解增加和高胰岛素血症引起肝细胞脂肪蓄积, 同时诱导肝细胞对内、外源性损害因子敏感性增高。因此, NAFLD是代谢综合征临床表现的组成部分之一, 是代谢综合征在肝脏的表现形式^[4]。胰岛素抵抗在单纯脂肪肝向肝炎、肝硬化进展的过程中起重要作用^[5]。高胆固醇血症、高甘油三酯血症均是脂肪性肝病的独立危险因素, 高总胆固醇和高甘油三酯的人群患脂肪性肝病的危险性明显增加^[6, 7]。同时, 脂肪性肝病患者出现肥胖、高脂血症和胰岛素抵抗等情况较正常人多, 合并心脑血管疾病的

概率远较普通人群要高。NAFLD与颈动脉粥样硬化密切相关^[8, 9], 而颈动脉粥样硬化的斑块发生与老年人心脑血管事件关系密切。由此可以看出, NAFLD除可导致肝病残疾和死亡外, 还可促进2型糖尿病和动脉粥样硬化的发病^[10, 11]。心脑血管疾病在脂肪性肝病患者预后中的作用在某种意义上甚至比肝脏病变本身更为重要, 因此需要对这部分患者进行降血脂治疗。

2 脂肪性肝病患者应用降血脂药物可能出现的作用

至今尚无正规临床试验显示降血脂药物可减轻肝脏脂质含量, 肝内脂肪沉积也很少单纯靠血脂的改善而减轻, 而许多降血脂药物本身可引起肝损伤, 组织学改变可为肝细胞型、淤胆型或混合型, 临床上多表现为无症状性血清转氨酶轻度升高^[12]。此外, 脂肪性肝病患者本身伴有肝功能损害和肝脏脂质代谢障碍, 脂肪变的肝脏对降脂药物的耐受性下降, 长期大剂量使用此类药物极易发生肝毒性; 而大多数降血脂药物促进血液中的脂质运输至肝脏进行代谢, 加重了肝脏的代谢负荷, 容易诱发肝脏功能的进一步的恶化和肝脏脂肪沉积加剧。另外, 有些降脂药虽然能降低外周血脂水平, 却不能较好地清除肝脏的脂肪沉积, 降低肝脂水平, 实现有效的脂肪性肝病的治疗。因此, 降血脂药物对于脂肪性肝病本身的改善可能并无多大好处。脂肪性肝病患者应权衡利弊, 慎重考虑是否应用降血脂药物治疗。

鉴于NAFLD的主要死因为动脉硬化性心血管事件, 为此, NAFLD治疗的根本目标是控制代谢紊乱, 避免与胰岛素抵抗相关的终末期器官病变, 用药的主要是防治动脉粥样硬化和糖尿病, 减少心脑血管事件, 而非促进肝内脂肪消退和降低

通讯作者: 程丹颖 Email:cdanying@126.com

血清转氨酶。

3 降血脂药物用药指征

目前认为,不伴有高脂血症的脂肪性肝病原则上不用降血脂药物治疗;继发性高脂血症和脂肪性肝病治疗的首要措施是治疗原发疾病,其次强调改变生活方式,最后才考虑适当的调脂药物治疗;对于酒精性和药物性脂肪性肝病伴有的轻至中度高脂血症,彻底戒酒和停用可疑药物是最好的治疗措施,通常无需应用降血脂药物,但他莫昔芬引起的高脂血症并脂肪性肝炎例外;儿童、青少年、孕妇以及75岁以上老人新发的高脂血症和脂肪性肝病一般也不用降血脂药物治疗^[13];NAFLD患者血脂紊乱经基础治疗和(或)应用减肥降糖药物3~6个月以上,仍呈混合性高脂血症,血清总胆固醇(TC)>6.46 mmol/L;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)>4.13 mmol/L;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<0.90 mmol/L;甘油三酯(TG)>2.26 mmol/L者,或高脂血症合并2个以上危险因素者,可酌情使用他汀类、贝特类以及普罗布考等调脂药物^[11-15];原发性高脂血症合并脂肪性肝病,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)中重度增高和(或)甘油三酯(TG)重度升高(>5.65 mmol/L),特别是已并发冠心病者,降血脂药物治疗应与改变生活方式的措施同时启动^[12]。

4 他汀类药物在脂肪性肝病中的应用

临床上常用的降脂药物可分为六大类:他汀类、贝特类、烟酸类、胆酸螯合剂、鱼油制剂以及其他降脂药(包括弹性酶、普罗布考、泛硫乙胺等)。脂肪性肝病患者通常选用他汀类和贝特类等肝毒性较小的降血脂药物,现就他汀类药物作一简要概述。

他汀类药物是20世纪80年代后期开发的羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过对胆固醇生物合成的限速酶—HMG-CoA还原酶的特异竞争性抑制作用,使HMG-CoA不能转变成甲基二羟戊酸,从而使内源性胆固醇合成减少,同时,代偿性的增加肝脏对低密度脂蛋白的摄取,降低血清胆固醇水平。由于这类药物的英文名称均含有“statin”,故常简称为

他汀类,是较新型、目前临床上应用最广泛的一类调脂药物,主要用于以胆固醇升高为主的高脂血症。目前国内外常用的他汀类有普伐他汀(pravastatin),洛伐他汀(lovastatin),氟伐他汀(fluvastatin),辛伐他汀(simvastatin)和阿托伐他汀(atorvastatin)^[16,17]。他汀类药物在改善脂肪性肝病患者血浆脂质代谢的同时,对肝脏脂质沉积也有一定的改善作用,同时还可抑制纤维化主要相关细胞—肝星状细胞的增殖。该类药不良反应较少、较轻,停药后多可恢复。临床上常见的副作用有胃肠道反应、头痛、皮疹,偶有白细胞减少。也有引起急性胆汁淤积性肝炎和血清转氨酶升高的报道,应用他汀类药物肝毒性发生率为1%^[18],且呈现剂量依赖性。少数可出现肌毒性,临床试验中他汀治疗患者肌肉症状发生率是1.5%~3%,而临床实践中报道比例为0.3%~33%,这与临床试验较严格的入选条件有关。美国食品和药品管理局(FDA)不良事件报告系统(AERS)数据显示,每百万处方肌病报告率是0.3~2.2例,横纹肌溶解症为0.3~13.5例^[19,20]。本类药物不宜与烟酸类及贝特类合用,以免引起严重的肌肉和肝、肾功能损害。儿童、孕妇及哺乳期妇女忌用。多数他汀类药物通过肝脏细胞色素P450同工酶3A4进行代谢,苯妥英钠、苯巴比妥和利福平为CYP3A4系统诱导剂,可增加他汀类药物的肝脏代谢和降低其血浓度;而抑制细胞色素P450代谢途径的药物如西咪替丁、红霉素、酮康唑、伊曲康唑、环孢素A、维拉帕米和硫氮唑酮等,可抑制他汀药物在肝脏代谢,能增高其血浓度,明显增加毒副作用,应避免合用^[21]。现有的他汀类药物只能口服,1~2次/天,如服用1次,最好晚间睡前服用,因为人类肝细胞HMG-CoA还原酶在夜间活性增高,晚上服用可产生最大降脂效应,比白天降脂幅度增加3%~5%^[22],阿托伐他汀半衰期较长(23小时),不受服药时间限制。一般患者应从较小剂量开始,若调整血脂效果欠理想,可在严密监测下逐渐增量,或更换用药品种。服药过程中进行随访,注意询问有无肌无力或肌痛症状,若有应及时检测血清肌酸激酶

(CK)和转氨酶(ALT)。如CK大于正常上限5倍,ALT大于正常上限3倍,应考虑减少剂量或停药;若CK大于正常上限10倍或ALT大于正常上限5倍,应立即停药,并追踪检测直到恢复正常^[17]。

总之,对于脂肪性肝病患者如何应用降脂药物,仍需要大量严格的临床实验进一步来明确其安全性和有效性。在临床实践中,应根据患者的具体情况决定治疗方案。

参考文献

- [1] 范建高,曾民德. 脂肪性肝病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.75-83.
- [2] Farrell GC, George J, Pauline de la M, et al. Fatty liver disease: NASH and related disorders [J]. Oxford: Blackwell Publishing, 2005.1-22.
- [3] 姜玲玲,厉有名,黄伟,等. 非酒精性脂肪肝及其危险因素调查[J]. 中国公共卫生,2005,21:326-327.
- [4] Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome [J]. Diabetes,2001,50:1844.
- [5] Ounossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes [J]. Clin Gastroenterol,2004,2:262-365.
- [6] 王青耀. 脂肪肝临床流行病学[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:190.
- [7] 徐卫,石娜,金嵘. 血脂水平与脂肪肝关系的调查[J]. 现代预防医学,2004,31:424.
- [8] Volzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with increased risk of carotid atherosclerosis [J]. World J Gastroenterol,2005,11:1848-1853.
- [9] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men [J]. Diabetes Care,2004,27:2498-2500.
- [10] Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China [J]. J Hepatol,2005,43:508-514.
- [11] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome [J]. Lancet,2005,365:1415-1428.
- [12] 范建高. 高脂血症合并脂肪肝如何进行调脂治疗[J]. 疾病,2006,3:10-12.
- [13] 厉有名. 降脂药物应用在脂肪肝治疗中的矛盾[J]. 现代医药卫生,2003,19:127-128.
- [14] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 肝脏,2006,11:68-70.
- [15] 范建高. 慢性肝病的诊疗现状: 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗[J]. 中国实用内科杂志,2006,26:1665-1667.
- [16] 魏,齐玉琴,葛才荣. 他汀类药物的合理应用[J]. 中国老年学杂志,2005,25:992-993.
- [17] U Kayikcioglu M, Turkoglu C, Can L, et al. The combined use of pravastatin and thrombolytic agent in AMI: clinic and angiographical results [J]. J Am Cardiol,2000, 35(supplA):345-346.
- [18] 李东宝,华琦. 他汀类药物的安全性[J]. 中华内科杂志,2002,41:350.
- [19] 全其广,胡大一. 他汀类药物的安全性问题[J]. 中国实用内科杂志,2007,27: 655-658.
- [20] McKenney JM, Pharm D. An assessment of statin safety [J]. Am J Manag Care, 2006,12:310-317.
- [21] 李峰,陆锦丽. 他汀类药物的不良反应[J]. 中国实用内科杂志,2004,24:62.
- [22] 何慕延,何吟锦,娄彬,等. 他汀类药物在心血管疾病中应用进展[J]. 临床荟萃,2004,19:48-51.

收稿日期: 2008-01-27

• 消息 •

第二届地坛国际感染病学术会议通知

自2006年3月“首届北京地坛感染病学术会议”在北京召开以来,感染病学术界又取得了许多新的进展。为了加强感染病学术领域的国际交流,决定2008年11月14日至18日在北京召开“第二届地坛国际感染病学术会议”。本次会议全部用英文交流,同声传译,双语幻灯,已有54余名国际知名专家确认参会。本次会议的征稿内容:感染病的病原学、发病机理、检测与诊断、治疗、疫苗与预防以及相关的新理论和新技术。要求提供全文,中英文摘要。来稿请寄:100015,北京市朝阳区京顺东街8号,北京地坛医院《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部,另请发送电子文档至symposium-ditan@hotmail.com或editor-general@hotmail.com,详情请见:www.bjditan.org。