

多烯磷脂酰胆碱胶囊联合不同剂量阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床研究

陈丽芬 蓝 婧 姚朝光 覃冬林 黄霜湘

【摘要】 目的 观察多烯磷脂酰胆碱胶囊联合不同剂量阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的临床疗效。方法 选择 2017 年 2 月至 2019 年 1 月在广西省河池市人民医院接受治疗的 117 例 NAFLD 患者作为研究对象,按照随机数表法分为观察组 (49 例) 和对照组 (58 例),对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊联合低剂量阿托伐他汀 (10 mg/d) 治疗,观察组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊联合高剂量阿托伐他汀 (20 mg/d) 治疗,两组均治疗 2 个月。观察两组的临床疗效,比较两组用药前后瘦素 (Leptin)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、白蛋白 (ALB)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C) 表达水平的变化。结果 治疗后,观察组总有效率为 97.96%,明显高于对照组 (87.93%),差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,观察组血清 Leptin、ALT、AST、TBil、DBil 表达水平低于对照组,ALB 水平高于对照组,两组比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗后,观察组血脂改善效果优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 多烯磷脂酰胆碱胶囊联合阿托伐他汀治疗 NAFLD 的疗效显著,且高剂量阿托伐他汀的疗效明显优于低剂量者,值得在临床推广应用。

【关键词】 多烯磷脂酰胆碱胶囊;阿托伐他汀;非酒精性脂肪性肝病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.010

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指除外乙醇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特征的临床病理综合征^[1]。NAFLD 可导致患者出现肝硬化、肝细胞癌和移植肝复发,还可影响其他慢性肝病的进展^[2]。近年来,NAFLD 对人类健康的危害仍在不断加重,如何有效控制疾病进展是当代医学领域的新挑战。多烯磷脂酰胆碱胶囊是目前临床上用于治疗 NAFLD 的首选药物,其治疗效果已得到临床证实^[3]。阿托伐他汀为临床常用的降脂药物,对治疗糖尿病、高胆固醇血症等血脂异常相关疾病具有显著疗效^[4]。目前关于多烯磷脂酰胆碱胶囊联合阿托伐他汀治疗 NAFLD 的报道较少。本研究应用多烯磷脂酰胆碱胶囊联合不同剂量阿托伐他汀治疗 117 例 NAFLD 患者,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 2 月至 2019 年 1 月在广西省河池

市人民医院接受治疗的 117 例 NAFLD 患者。纳入标准:(1)符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[5] 诊断为 NAFLD 的患者;(2)近 2 周内无大量饮酒史。排除标准:(1)病毒性肝炎患者;(2)妊娠期、哺乳期妇女;(3)恶性肿瘤患者;(4)对本研究药物过敏者;(5)伴有心、肺、肾、造血功能等严重疾病的患者。将入选患者按照随机数字表法分为观察组和对照组。观察组 49 例,其中男 27 例,女 22 例,年龄 23~62 岁,平均年龄 (38.4 ± 6.7) 岁;其中肥胖者 17 例,糖尿病 16 例,原发性高血压 16 例。对照组 58 例,其中男 32 例,女 26 例,年龄 25~63 岁,平均年龄 (37.9 ± 8.2) 岁;其中肥胖者 19 例,糖尿病 17 例,原发性高血压 22 例。两组患者的性别和年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

两组均口服多烯磷脂酰胆碱胶囊 [由赛诺菲 (北京) 制药有限公司生产,生产批号 20161202],

228 mg/粒,每次 2 粒,每日 3 次。在此基础上,对照组服用 10 mg 阿托伐他汀(由辉瑞制药有限公司生产,生产批号 20161128),每日 1 次;观察组服用 20 mg 阿托伐他汀,每日 1 次。两组均治疗 2 个月。

1.3 观察指标

比较两组治疗后的临床疗效,对比两组治疗前后瘦素(Leptin)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)水平的变化情况。

抽取患者空腹左肘静脉血 3 mL,置于凝管中心,经离心处理后取上层血清,放入 - 20 ℃ 冰箱保存待检。采用 ELISA 法检测 ALT、AST、TBil、DBil、ALB 的表达水平,采用放射免疫法测定 Leptin 水平。

临床疗效参照相关文献^[5]评定如下:显效指患者肝区隐痛、乏力等临床症状消失,有两项或两项以上异常肝功能指标及 TC、TG 完全恢复正常,且经 B 超检测显示脂肪肝声像图消失;有效指患者肝区隐痛、乏力等临床症状明显改善,有两项或两项以上异常肝功能指标及 TC、TG 较治疗前下降 50% 及以上,且经 B 超检测显示肝脏基本恢复正常;无效指患者肝区隐痛、乏力等临床症状无明显改善,有两项或两项以上异常肝功能指标及 TC、TG 较治疗前下降 10% 及以下,且经 B 超检测肝脏无明显变化。

1.4 统计学分析

本研究采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 *t* 检验;

计数资料以例(%)表示,进行卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效分析

观察组总有效率为 97.96%,显著高于对照组(87.93%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组近期疗效比较/例(%)

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------|----|-----------|-----------|----------|-----------|
| 观察组 | 49 | 19(38.78) | 29(59.18) | 1(2.04) | 48(97.96) |
| 对照组 | 58 | 18(31.03) | 33(56.90) | 7(12.07) | 51(87.93) |
| χ^2 值 | | | | | 3.861 |
| <i>P</i> 值 | | | | | 0.049 |

2.2 两组治疗前后 Leptin 及肝功能水平比较

治疗前,两组 Leptin 及肝功能水平相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比较,治疗后观察组和对对照组的血清 Leptin、ALT、AST、TBil、DBil 表达水平均下降,而 ALB 表达水平上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组的血清 Leptin、ALT、AST、TBil、DBil 表达水平均低于对照组,而 ALB 表达水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

2.3 两组治疗前后血脂的比较分析

治疗前,两组血脂指标相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比较,治疗后两组血清 TC、TG、LDL-C 表达水平均降低,而 HDL-C 表达水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组血清 TC、TG、LDL-C 表达水平均低于对照组,而 HDL-C 表达水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

表 2 两组治疗前后 Leptin 及肝功能水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | Leptin/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | | ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | | AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ | | TBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | | DBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | | ALB/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ | |
|------------|----|---|-------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|---|--------------|---|--------------|-------------------------------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 49 | 1.89 ± 0.22 | 0.75 ± 0.87 | 90.89 ± 10.03 | 35.02 ± 4.01 | 79.81 ± 9.06 | 39.32 ± 4.35 | 36.69 ± 4.12 | 28.01 ± 3.11 | 23.88 ± 3.13 | 13.48 ± 1.71 | 26.94 ± 3.11 | 42.12 ± 4.69 |
| 对照组 | 58 | 1.91 ± 0.23 | 1.05 ± 0.19 | 89.81 ± 9.97 | 50.79 ± 5.41 | 79.91 ± 8.99 | 53.89 ± 5.98 | 36.89 ± 4.05 | 30.07 ± 3.22 | 24.09 ± 3.08 | 17.98 ± 2.01 | 26.01 ± 3.14 | 35.88 ± 4.39 |
| <i>t</i> 值 | | 0.457 | 2.557 | 0.557 | 16.859 | 0.057 | 14.175 | 0.252 | 3.349 | 0.349 | 12.344 | 1.533 | 7.100 |
| <i>P</i> 值 | | 0.649 | 0.012 | 0.579 | 0.000 | 0.955 | 0.000 | 0.801 | 0.001 | 0.728 | 0.000 | 0.128 | 0.000 |

表 3 两组治疗前后血脂指标的比较/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

| 组别 | 例数 | TC | | TG | | HDL-C | | LDL-C | |
|------------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 49 | 6.44 ± 1.24 | 5.19 ± 1.40 | 3.96 ± 2.80 | 3.27 ± 0.53 | 0.87 ± 0.13 | 1.21 ± 0.34 | 3.65 ± 0.84 | 2.85 ± 0.54 |
| 对照组 | 58 | 6.43 ± 1.31 | 5.78 ± 1.54 | 3.94 ± 3.12 | 3.45 ± 0.31 | 0.88 ± 0.14 | 1.09 ± 0.26 | 3.61 ± 0.99 | 3.07 ± 0.55 |
| <i>t</i> 值 | | 0.040 | 2.058 | 0.035 | 2.183 | 0.380 | 2.067 | 0.223 | 2.079 |
| <i>P</i> 值 | | 0.968 | 0.042 | 0.972 | 0.031 | 0.704 | 0.041 | 0.824 | 0.040 |

3 讨论

NAFLD 是一种代谢应激性肝损伤,包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及肝硬化^[6-7]。随着肥胖及其相关代谢综合征全球化流行的趋势,目前 NAFLD 已成为诱发慢性肝病的重要原因^[8]。NAFLD 分为原发性和继发性,前者与遗传易感性及胰岛素抵抗有关,后者由某些特殊原因所致。NAFLD 主要由超重和肥胖、高血糖水平、高脂血症等因素导致,过量摄入果糖,以及不健康的生活方式和饮食习惯都有可能增加患 NAFLD 的风险^[9]。已有文献报道多烯磷脂酰胆碱胶囊联合瑞舒伐他汀能更有效地治疗 NAFLD^[10]。本研究结果显示多烯磷脂酰胆碱胶囊联合高剂量阿托伐他汀治疗 NAFLD 的总有效率为 97.96%,与相关文献报道相符^[11]。

多烯磷脂酰胆碱胶囊是一种降脂药,主要用于治疗中毒性肝损伤。有研究显示多烯磷脂酰胆碱胶囊可提供容易吸收利用的高能多烯磷脂酰胆碱,这些多烯磷脂酰胆碱在化学结构上与重要的内源性磷脂一致,它们进入肝细胞使受损的肝功能和酶活力恢复正常,调节肝脏功能,将胆固醇和中性脂肪转化为容易代谢的形式,从而维持胆汁正常分泌^[12]。阿托伐他汀是还原酶选择性抑制剂,通过抑制 HMG-CoA 还原酶和胆固醇在肝脏的生物合成,从而降低血浆胆固醇和脂肪的水平,并能通过增加肝细胞表面 LDL 受体的数目而增加 LDL 的摄取^[13-14]。本研究结果提示,多烯磷脂酰胆碱胶囊联合阿托伐他汀治疗 NAFLD 患者效果显著,且治疗后高剂量阿托伐他汀治疗组的血清 Leptin、ALT、AST、TBil、DBil 表达水平显著低于低剂量组,ALB 表达水平显著高于低剂量组。

已有文献报道,多烯磷脂酰胆碱胶囊联合阿托伐他汀治疗酒精性肝病的疗效确切^[15]。本研究结果提示,应用多烯磷脂酰胆碱胶囊联合阿托伐他汀治疗 NAFLD 患者,可明显改善患者的血脂水平,且治疗后高剂量阿托伐他汀组 TC、TG、LDL-C 水平显著低于低剂量组,HDL-C 水平显著高于低剂量组。

综上所述,多烯磷脂酰胆碱胶囊联合阿托伐他汀治疗 NAFLD 的效果显著,且使用高剂量阿托伐

他汀的疗效明显优于低剂量组,是一种安全有效的治疗方案,值得在临床上推广应用。

参 考 文 献

- 1 胡江峰,蔡晓波,陆伦根. 脂肪组织在脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(3): 153-156, 161.
- 2 张海博,王宇. 非酒精性脂肪肝的现代研究进展[J]. 海南医学, 2017, 28(10): 1651-1653.
- 3 高鹰,周颖. 胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 464-467.
- 4 许香梅,王晓燕,刘曙光,等. 厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病合并心血管疾病效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(46): 47-50.
- 5 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 235.
- 6 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1706-1710.
- 7 Mansour-Ghanaei F, Pourmasoumi M, Hadi A, et al. Efficacy of curcumin/turmeric on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Integr Med Res, 2019, 8(1): 57-61.
- 8 金沛桦,施军平. 非酒精性脂肪性肝病:一种多系统疾病[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 257-259.
- 9 徐静远,邵勇,鲁晓岚,等. 老年居民非酒精性脂肪性肝病的影响因素和死因分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 204-209.
- 10 陈静,李永成. 瑞舒伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝合并颈动脉粥样硬化斑块的疗效评价[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 942-945.
- 11 Dumas M, Imprialos K, Dimakopoulou A, et al. The role of statins in the management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(38): 4587-4592.
- 12 陆培红,杨伟莲. 加味逍遥散联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎临床疗效观察[J]. 新中医, 2017, 49(5): 41-43.
- 13 Zarei B, Mousavi M, Mehdizadeh S, et al. Early effects of atorvastatin on vitamin D and parathyroid hormone serum levels following acute myocardial infarction[J]. J Res Pharm Pract, 2019, 8(1): 7-12.
- 14 贺琼. 熊去氧胆酸联合阿托伐他汀治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(13): 178-179.
- 15 刘宇红,才洪良,穆丽雅. 多烯磷脂酰胆碱联合阿托伐他汀治疗酒精性肝病的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(16): 1474-1476.

(收稿日期:2019-04-28)

(本文编辑:周骏)