

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.19.014

文章编号: 1005-8982(2019)19-0077-05

## 阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝\*

杨振声<sup>1</sup>, 苏沛珠<sup>2</sup>

(佛山市第一人民医院 1. 特需医疗中心, 2. 消化内科, 广东 佛山 528000)

**摘要: 目的** 探讨阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的疗效, 以及对血清核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 水平的影响。**方法** 选取2013年1月—2017年10月佛山市第一人民医院收治的NAFLD患者112例作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 每组56例。观察组给予阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗, 对照组给予阿托伐他汀片治疗, 两组患者共治疗6个月。比较两组体重指数 (BMI)、腰臀比 (W/H)、肝功能、血脂、B超积分、血清NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 的水平。**结果** 治疗后两组BMI和W/H比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组ALT、AST和ALP均下降, 且观察组ALT和AST低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组TC和TG均下降, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组B超积分均下降, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组血清NF- $\kappa$ B水平下降, 且低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组血清TGF- $\beta$ 水平均下降, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗NAFLD的疗效较好, 并且可以降低血清NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 的水平。

**关键词:** 脂肪肝; 阿托伐他汀; 熊去氧胆酸; 核转录因子; 转化生长因子

**中图分类号:** R575

**文献标识码:** A

## Effect of atorvastatin combined with ursodeoxycholic acid on non-alcoholic fatty liver disease\*

Zhen-sheng Yang<sup>1</sup>, Pei-zhu Su<sup>2</sup>

(1. Upscale Medical Center, 2. Department of Gastroenterology, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of atorvastatin combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and its effect on the levels of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and transforming growth factor (TGF)- $\beta$  in serum. **Methods** Totally 112 patients with NAFLD in our hospital from January 2013 to October 2017 were included in this study. The patients were divided into the observation group and the control group by random number table method, 56 patients in each group. The patients in the observation group was treated with atorvastatin combined with ursodeoxycholic acid, while the patients in the control group was treated with atorvastatin. All patients were treated for 6 months. Body mass index (BMI), waist hip ratio (W/H), liver function, blood lipid, B-ultrasound score, serum levels of NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$  were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in BMI and W/H between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of ALT, AST and ALP in two groups were significantly decreased, the levels of ALT, and AST in the observation group were significant lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of TC and TG in the two groups were decreased after treatment, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). Two groups of ultrasound scores were significantly decreased, and the observation group was lower than

收稿日期: 2019-04-19

\* 基金项目: 广东省医学科研基金项目 (No: A2018291)

[ 通信作者 ] 苏沛珠, E-mail: 99320729@qq.com; Tel: 18038863370

the control group ( $P < 0.05$ ). The level of serum NF- $\kappa$ B decreased significantly in the observation group, and was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum TGF- $\beta$  of two groups decreased, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Atorvastatin combined with ursodeoxycholic acid is effective on the treatment of NAFLD, and can reduce serum NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$  levels.

**Keywords:** fatty liver; atorvastatin; ursodeoxycholic acid; transcription factors; transforming growth factors

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是引起慢性肝脏疾病的重要原因。近些年来, 随着生活水平和饮食结构的变化, NAFLD 的发病率逐渐增加, 约 12% ~ 24%<sup>[1-2]</sup>。NAFLD 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及相关肝硬化和肝癌<sup>[3]</sup>。临床上 NASH 恶化风险较高, 可能进展为肝硬化、肝癌, 甚至是肝衰竭。目前临床治疗 NAFLD 尚无特效药, 阿托伐他汀是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 可用于治疗高脂血症。既往研究发现, 阿托伐他汀治疗 NAFLD 有效, 可以抑制肝星状细胞增殖, 延缓肝纤维化的病理进展<sup>[4]</sup>。但也有学者指出, 阿托伐他汀高剂量时有一定的肝毒性, 可能会损伤或加重 NAFLD 患者的肝损伤<sup>[5]</sup>。熊去氧胆酸是种亲水性胆汁酸, 人体含量非常低, 因其可以溶解胆固醇结石, 临床多用于治疗胆石症和胆汁淤积性肝病<sup>[6]</sup>。近年来有研究发现, 熊去氧胆酸具有抗凋亡、免疫调节等作用, 对 NAFLD 有一定疗效<sup>[7]</sup>。本研究采用阿托伐他汀联合熊去氧胆酸对 NAFLD 进行治疗, 并观察治疗后患者血清核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ ) 表达水平的变化, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月—2017 年 10 月佛山市第一人民医院收治的 NAFLD 患者 112 例作为研究对象。采用随机数字表法将 112 例 NAFLD 患者分为观察组和对照组, 每组 56 例。纳入标准: ①诊断符合中华医学会制定《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》<sup>[8]</sup>; ②无酗酒史 (每周饮酒酒精量  $< 40$  g<sup>[9]</sup>) 或毒物接触史; ③治疗前 1 个月未服用过任何药物。排除标准: ①病毒性肝炎、自身免疫性肝炎和药物所致肝病; ②肝脏肿瘤或胆道梗阻; ③心脑血管疾病, 精神疾病。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有患者知情并同意。

### 1.2 分组与治疗

观察组给予阿托伐他汀片 (辉瑞制药有限公司生

产, 国药准字 H20051408, 规格: 10 mg  $\times$  7 片) 联合熊去氧胆酸片 (江苏黄河药业股份有限公司, 国药准字 H32024715, 规格: 50 mg  $\times$  30 片) 治疗。服用剂量: 阿托伐他汀片 10 mg/d, 熊去氧胆酸片 300 mg/d。对照组给予阿托伐他汀片 10 mg/d。两组患者均给予饮食教育, 限制脂肪摄入, 禁酒, 适当运动。治疗后采用门诊随访方式对所有患者进行随访, 观察治疗 6 个月后相关指标的变化。所有患者均得到有效随访。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 人体学指标** 测量患者的身高、体重、腰围和臀围。计算体重指数 (BMI) 和腰臀比 (W/H)。

**1.3.2 肝脏的 B 超检查** 采用 DW-C8 彩色多普勒超声仪 (探头频率 2 ~ 5 Hz, 徐州市大为电子设备有限公司) 检查肝脏。积分标准: 近场回声升高、灶性高回声或者肝光点增粗各记 1 分。远场回声减弱、肝脏肿大、胆道系统显示不清楚或不能辨认各计 2 分。

**1.3.3 肝功能和血脂检测** 采用贝克曼 AU680 全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)。

**1.3.4 血清细胞因子检测** 采用酶联免疫吸附试验检测血清 NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$  的水平。试剂盒购自上海恪敏生物科技有限公司, 货号分别为 E-EL-H1388 和 K4342-100。

**1.3.5 不良反应** 观察治疗期间患者出现的不良反应, 如肝区不适、乏力、瘙痒等。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验, 计数资料采用构成比 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P >$

0.05)。见表 1。

## 2.2 两组 BMI 和 W/H 情况

两组 BMI 和 W/H 治疗前后比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后均下降; 但两组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 两组肝功能和血脂变化情况

两组 ALT、AST 和 ALP 治疗前后比较, 治疗后均下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且观察组 ALT

表 1 两组患者一般资料的比较 ( $n = 56$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	家庭月收入/(元, $\bar{x} \pm s$ )	城市/农村/例
观察组	35/21	47.56 $\pm$ 6.84	4 135.23 $\pm$ 777.24	38/18
对照组	38/18	48.00 $\pm$ 7.02	4 265.27 $\pm$ 894.25	34/22
$t/\chi^2$ 值	0.354	0.336	0.821	0.622
$P$ 值	0.552	0.369	0.207	0.430

表 2 两组治疗前后 BMI 和 W/H 的比较 ( $n = 56, \bar{x} \pm s$ )

组别	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )		$t$ 值	$P$ 值	W/H		$t$ 值	$P$ 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	30.25 $\pm$ 2.51	26.35 $\pm$ 3.64	6.601	0.000	0.94 $\pm$ 0.36	0.75 $\pm$ 0.21	3.412	0.001
对照组	31.00 $\pm$ 3.60	27.05 $\pm$ 2.74	6.534	0.000	0.93 $\pm$ 0.71	0.74 $\pm$ 0.20	1.928	0.049
$t$ 值	1.279	1.149			0.094	0.031		
$P$ 值	0.204	0.253			0.925	0.975		

表 3 两组治疗前后肝功能的比较 ( $n = 56, \text{u/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	ALT		$t$ 值	$P$ 值	AST		$t$ 值	$P$ 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	96.52 $\pm$ 10.21	45.68 $\pm$ 8.21	29.039	0.000	61.25 $\pm$ 8.54	38.69 $\pm$ 6.32	15.890	0.000
对照组	95.68 $\pm$ 11.60	70.21 $\pm$ 6.24	14.470	0.001	60.89 $\pm$ 10.01	45.21 $\pm$ 6.67	9.755	0.000
$t$ 值	0.407	17.801			0.205	5.309		
$P$ 值	0.685	0.000			0.838	0.000		

  

组别	ALP		$t$ 值	$P$ 值	GGT		$t$ 值	$P$ 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	67.53 $\pm$ 9.32	53.21 $\pm$ 10.01	7.835	0.000	42.54 $\pm$ 8.88	42.51 $\pm$ 9.01	0.018	0.986
对照组	68.01 $\pm$ 12.25	52.9 $\pm$ 9.35	7.337	0.000	41.89 $\pm$ 6.74	42.34 $\pm$ 6.37	0.363	0.717
$t$ 值	0.209	0.169			0.436	0.115		
$P$ 值	0.835	0.866			0.664	0.909		

和 AST 低于对照组; 治疗后两组 TC 和 TG, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后均下降, 治疗前后比较, 且观察组低于对照组。见表 3、4。

## 2.4 两组 B 超积分的比较

两组 B 超积分治疗前后比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后均下降, 且观察组低于对照组。见表 5。

## 2.5 两组血清 NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$ 水平的比较

治疗后, 观察组血清 NF- $\kappa$ B 水平下降, 且低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组血清 TGF- $\beta$  水平均下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组。见表 6。

## 2.6 两组不良反应情况

两组治疗期间主要不良反应为肝区不适、皮肤黄染、食欲下降、乏力和皮肤瘙痒, 两组不良反应率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 7。

表 4 两组治疗前后血脂的比较 ( $n=56$ , mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TG		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	5.87 ± 1.25	1.89 ± 0.65	21.139	0.000	2.78 ± 0.51	1.68 ± 0.32	13.672	0.000
对照组	5.9 ± 1.11	3.01 ± 0.54	17.520	0.000	2.67 ± 0.14	2.01 ± 0.21	19.569	0.000
<i>t</i> 值	0.134	9.918			1.556	6.452		
<i>P</i> 值	0.893	0.000			0.125	0.000		

  

组别	HDL		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	LDL		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	2.01 ± 0.09	2.03 ± 0.10	1.113	0.268	3.22 ± 0.08	3.18 ± 0.12	2.076	0.050
对照组	1.98 ± 0.09	2.00 ± 0.14	0.899	0.371	3.29 ± 0.34	3.24 ± 0.61	0.536	0.594
<i>t</i> 值	1.764	1.305			1.499	0.722		
<i>P</i> 值	0.081	0.195			0.139	0.473		

表 5 两组治疗前后 B 超积分的比较 ( $n=56$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	4.01 ± 1.01	2.82 ± 0.08	8.789	0.000
对照组	3.97 ± 0.84	3.42 ± 0.23	4.726	0.000
<i>t</i> 值	0.228	18.438		
<i>P</i> 值	0.820	0.000		

表 6 两组治疗前后血清 NF-κB 和 TGF-β 水平的比较 ( $n=56$ , pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	NF-κB		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TGF-β		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	2.68 ± 0.12	1.20 ± 0.08	76.793	0.000	7.26 ± 1.01	3.21 ± 1.55	16.382	0.000
对照组	2.70 ± 0.32	2.65 ± 0.10	1.117	0.269	7.12 ± 2.01	5.94 ± 0.94	3.979	0.000
<i>t</i> 值	0.438	84.731			0.466	11.269		
<i>P</i> 值	0.663	0.000			0.643	0.000		

表 7 两组不良反应的比较 [ $n=56$ , 例 (%) ]

组别	肝区不适	皮肤黄染	食欲下降	乏力	皮肤瘙痒
观察组	9 (16.07)	3 (5.36)	7 (12.50)	2 (3.57)	1 (1.79)
对照组	8 (14.29)	4 (7.14)	5 (8.93)	2 (3.57)	0 (0.00)
$\chi^2$ 值	0.069	0.152	0.373	0.000	1.009
<i>P</i> 值	0.792	0.696	0.541	1.000	0.315

### 3 讨论

由于生活水平的提高和饮食结构的变化, NAFLD 的发病率有上升趋势, 目前临床上还没有 NAFLD 的特效药, 主要以保肝、降脂和对症治疗为主<sup>[10]</sup>。阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 通过抑制该酶的

活性而降低胆固醇的合成, 可以进一步刺激肝细胞表面 LDL 受体代偿性增加, 导致血中 LDL 水平下降。此外, 阿托伐他汀可以降低肝内脂肪含量, 延缓病情进展。然而阿托伐他汀的长期使用可能会损伤肝功能, 进一步加重 NAFLD 的病情<sup>[4]</sup>。熊去氧胆酸是种亲水

性胆汁酸, 人体含量非常低, 因其可以溶解胆固醇结石, 临床多用于治疗胆石症和胆汁淤积性肝病<sup>[6]</sup>。熊去氧胆酸具有抗凋亡、抗氧化和免疫调节等作用, 对 NAFLD 有一定疗效<sup>[7, 11]</sup>。胆汁酸与熊去氧胆酸可以调节肝脏代谢和炎症水平, 具有胆管保护作用, 其是治疗胆汁淤积性和代谢性肝病的一种新方法<sup>[12]</sup>。

本研究中, 阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗 NAFLD 6 个月后, 体重、肝功能和血脂均改善, 并且优于对照组, 结果与贺琼的研究一致<sup>[13]</sup>。另外, 治疗后 B 超积分也下降, 但本研究并未对组织纤维化和脂肪变性进行探讨, 这是研究的局限性之一。NAFLD 患者体内的内毒素可激活单核细胞释放一系列细胞因子, 如 IL-6、IL-1、IL-8、NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$  等<sup>[14-15]</sup>。NF- $\kappa$ B 是核转录因子, 与免疫炎症、凋亡等病理生理过程密切相关。既往研究发现<sup>[16]</sup>, NAFLD 患者组织和外周血中 NF- $\kappa$ B 水平高于健康对照组。本研究中, 6 个月的治疗后, 观察组血清 NF- $\kappa$ B 水平下降, 而对照组未见改善, 说明熊去氧胆酸对改善 NF- $\kappa$ B 有特殊意义。但研究发现<sup>[17]</sup>, 熊去氧胆酸可以抑制 IL-1 $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的表达水平。TGF- $\beta$  是促进肝纤维化和细胞外基质沉积的重要因子, 可由活化的肝星状细胞分泌。有学者发现, NAFLD 患者肝组织和血清中 TGF- $\beta$  升高, 并且其表达水平与病情严重程度和疾病预后有关<sup>[18]</sup>。本研究发现, 阿托伐他汀联合熊去氧胆酸可以改善患者血清 NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$  的水平。

本研究的局限性在于: ①样本量较小, 且为单中心研究; ②样本量相对较小; ③未观察治疗后肝脏纤维化和脂肪变性等病理变化。

综上所述, 阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗 NAFLD 的疗效较好, 并且可以降低血清 NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$  的水平。

## 参 考 文 献:

- [1] 赵泽华, 范建高. 2016 年美国肝病年会非酒精性脂肪性肝病深度报道 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 21-24.
- [2] ARAB J P, KARPEN S J, DAWSON P A, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 350-362.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- [4] CIOBOATĂ R, CIOBOATĂ R, GĂMAN A, et al. Pharmacological management of non-alcoholic fatty liver disease: Atorvastatin versus pentoxifylline[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 2375-2381.
- [5] del BEN M, BARATTA F, POLIMENI L, et al. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(2): 161-167.
- [6] TONIN F, ARENDS I. Latest development in the synthesis of ursodeoxycholic acid (UDCA): a critical review[J]. Beilstein J Org Chem, 2018, 14(1): 470-483.
- [7] BEATON M D, AL-JUDAIBI B. Is vitamin e or ursodeoxycholic acid a valid treatment option for nonalcoholic fatty liver disease in 2016[J]. Saudi J Gastroenterol, 2016, 22(3): 169-170.
- [8] 范建高. 国内外非酒精性脂肪性肝病诊疗指南简介 [J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(23): 21.
- [9] 周爱国, 候俊, 冯鑫, 等. 酒精性肝病与非酒精性脂肪肝患者血清 GP73 水平差异及意义 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(2): 125-128.
- [10] SADEGHIAN M, TORABI A. Nonalcoholic fatty liver disease treatment[J]. International Journal of Pediatrics, 2014, 2(2.1): 767-775.
- [11] KO W K, KIM S J, JO M J, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits inflammatory responses and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. 2018, 34(1): 1-8.
- [12] STEINACHER D, CLAUDEL T, TRAUNER M. Therapeutic mechanisms of bile acids and non-ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis, 2017, 35(3): 282-287.
- [13] 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.
- [14] TIAN Y, MA J, WANG W, et al. Resveratrol supplement inhibited the NF-kappaB inflammation pathway through activating AMPK alpha-SIRT1 pathway in mice with fatty liver[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 422(1/2): 75-84.
- [15] CHEN Z, YU R, XIONG Y, et al. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 203-213.
- [16] 伍莉, 谢玉桃. NF- $\kappa$ B 对非酒精性脂肪性肝病发病过程的影响 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2017, 42(4): 466-467.
- [17] O'DWYER A M, LAJCZAK N K, KEYES J A, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits TNF $\alpha$ -induced IL-8 release from monocytes[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016, 311(2): 334-341.
- [18] WEI Y, TIAN Q, ZHAO X, et al. Serum transforming growth factor beta 3 predicts future development of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4545-4550.

(王荣兵 编辑)