

# 他汀类药物在治疗非酒精性脂肪肝病中的研究进展

陈思, 赵金珍, 胡晶, 银孟卓, 郭志刚

(南方医科大学南方医院惠侨医疗中心, 广东省广州市 510515)

[关键词] 他汀类药物; 非酒精性脂肪肝病; 心血管疾病; 肝脂肪变性; 肝纤维化

[摘要] 近年来, 非酒精性脂肪肝病逐渐成为国内肝病相关死亡率的主要因素。非酒精性脂肪肝病的发病机制主要与代谢综合征相关, 其危险因素主要包括肥胖、2 型糖尿病、脂代谢异常等, 这些危险因素与心血管疾病密切相关, 心血管疾病死亡率也成为非酒精性脂肪肝病首要的死亡原因。他汀类药物是最主要的降脂药物, 有证据表明, 非酒精性脂肪肝病使用他汀类药物降脂治疗不仅能有效降低肝脏转氨酶水平, 降低心血管疾病病死率, 而且能有效减轻肝脏脂肪变性程度, 同时可能对延缓肝脏纤维化有一定的疗效。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Research progress of statins in the use of nonalcoholic fatty liver disease

CHEN Si, ZHAO Jin-Zhen, HU Jing, YIN Meng-Zhuo, GUO Zhi-Gang

(Huiqiao Medical Center, the Nanfang Hospital, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Statins; Nonalcoholic fatty liver disease; Cardiovascular disease; Hepatic steatosis; Liver fibrosis

[ABSTRACT] In recent years, nonalcoholic fatty liver disease has gradually become the main factor of liver-related mortality in China. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease mainly associates with the metabolic syndrome and its risk factors include obesity, type 2 diabetes, abnormal lipid metabolism, etc. These risk factors are closely related to the cardiovascular disease. Therefore, the cardiovascular mortality has become a primary cause of death in nonalcoholic fatty liver disease. Statins are the main lipid-lowering drugs. There is evidence that nonalcoholic fatty liver disease patients using statins not only can effectively reduce the liver transaminase level and the mortality of cardiovascular disease, but also can effectively improve hepatic steatosis, and may delay progression of liver fibrosis.

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是世界范围内工业化国家中慢性肝病最常见的原因, NAFLD 根据其组织学特点, 可分为非酒精性单纯脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL) 和非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 两大类。在 NAFLD 的疾病谱中, NASH 是疾病的进展形式, 可发展至肝硬化, 并且会增加发生肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的风险<sup>[1]</sup>。大部分 NAFLD/NASH 是代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的肝脏表现, 这提示 NAFLD/NASH 在全身动脉粥样硬化疾病的发病过程中亦发挥重要作用<sup>[2]</sup>。他汀类药物, 即 3-羟基-3-

甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 (hydroxy methylglutaryl coenzyme A inhibitor, HMG-CoA inhibitor) 是目前国内外研究最多的调脂药物, 也是临床调脂治疗中广泛应用于降低胆固醇和心血管事件的一线药物。从理论上讲, 他汀类药物在调节血脂的同时, 可促进脂质在肝内蓄积, 使血脂集中在肝脏代谢, 加重肝脏负担, 进而损害肝功能。但大量临床实验证明他汀类药物可以安全应用于对心血管并发症的防治, 甚至可以应用于慢性肝脏疾病。同时研究证实他汀类药物具有降脂作用外, 还有抗炎、抗氧化、调节免疫、抗感染等作用<sup>[3-6]</sup>, 而 NAFLD/NASH 疾病进展与肝细胞脂肪变性、氧化、炎症等反

[收稿日期] 2016-04-13

[修回日期] 2016-09-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81370380); 广东省自然科学基金面上项目 (s2013010014739); 广东省教育厅省级重大项目 (2014KZDXM020); 广州市科技计划科学研究专项一般项目 (201510010090)

[作者简介] 陈思, 博士研究生, 研究方向为冠心病及血脂代谢, E-mail 为 15521121128@139.com。通讯作者郭志刚, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病及血脂代谢, E-mail 为 guozhigang126@126.com。

应密切相关。NAFLD 患者使用他汀类药物不仅不会增加肝脏毒副作用,甚至能降低肝脏转氨酶水平及 NAFLD/NASH 相关的心血管疾病死亡率,减轻肝脏脂肪变性程度,同时可能对延缓肝脏纤维化有一定的疗效。

## 1 非酒精性脂肪肝病概述

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的特点是影像学 (和/或) 组织学上存在肝脏脂肪变的证据并且排除其他肝脏疾病,如酒精性肝病在内的其他慢性肝病。NAFLD 与肥胖、糖尿病、脂代谢异常、高血压相关,是 MS 的肝脏表现形式<sup>[2]</sup>。在高危人群中 NAFLD 的发病率随着危险因素的严重程度增加而增加。根据流行病学统计全球 NAFLD 的发病率为 25%~45%<sup>[7]</sup>。在国内,2 型糖尿病和高脂血症患者 NAFLD 的患病率分别为 21%~45% 和 27%~92%<sup>[8]</sup>,明显高于正常人。NAFLD 根据其组织学特点,可分为 NAFL 和 NASH 两大类,NAFL 存在肝细胞气球样变,无肝细胞损伤,大多为良性、非进展性;而 NASH 存在肝细胞损伤 (气球样变) 和与炎症相关的肝脂肪变性,可能存在肝纤维化<sup>[9]</sup>。NAFL 和 NASH 可逐渐进展为脂肪肝相关肝硬化,甚至肝癌<sup>[1]</sup>,进而增加 NAFLD 患者肝病相关病死率<sup>[10]</sup>;其中 NAFL 进展很慢,随访 10~20 年肝硬化发生率低 (0.16%~3.00%),而 NASH 患者 10~15 年内肝硬化发生率高达 15%~25%<sup>[11-12]</sup>。对于 NAFLD 的发病机理尚未明确,“二次打击”学说是被广泛认同的学说,第一次打击主要是肥胖、2 型糖尿病、高脂血症等伴随的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR),引起肝细胞内脂质过量沉积;第二次打击是脂质过量沉积的肝细胞发生氧化应激和脂质过氧化,导致线粒体功能障碍、炎症介质的产生,肝星状细胞的激活,从而产生肝细胞的炎症坏死和纤维化。

目前国内外 NAFLD/NASH 的治疗方案主要包括生活方式干预、手术治疗和药物治疗。其中,改善生活方式、减肥和增加运动量已被证明有效,是治疗 NAFLD/NASH 的首选治疗方法。药物治疗主要包括:抗氧化剂、胰岛素增敏剂、护肝药和其他药物治疗<sup>[7]</sup>。2015 年日本胃肠病学会 (the Japanese society of gastroenterology, JSGE) 对 NAFLD/NASH 的药物干预治疗做出相关规定,推荐维生素 E 用于 NASH 患者,证据等级 (2, A),其中主要有两项大型 RCT 研究:PIVENS 试验和 TONIC 试验,试验结果显示:维生素 E 能改善肝脏脂肪变性和肝脏炎症反

应,并降低肝转氨酶<sup>[13-14]</sup>,但长期用药的安全性和过量使用的风险尚需进一步研究。对于噻唑烷二酮类药物,指南则推荐用于存在胰岛素抵抗的 NASH 患者,证据等级 (2, A),其中 PIVENS 试验为吡格列酮改善 NAFLD 患者组织学脂肪变性及肝脏炎症提供重要循证学证据<sup>[14]</sup>。对于二甲双胍、熊去氧胆酸,指南则未推荐使用。同时指南对他汀类药物治疗也做了相关规定,建议他汀类药物用于伴有高胆固醇血症的 NAFLD/NASH 患者,证据等级 (2, B)。然而,文献<sup>[15]</sup>对 NAFLD 使用他汀类药物进行了观察队列研究发现,他汀类药物在 NAFLD 合并脂代谢异常患者中的使用并不乐观。研究中发现,根据成人治疗小组指南 (adult treatment panel guidelines, ATP-III guidelines) 推荐需使用他汀类药物的人群中,仅有 59.6% 患者使用了正常量的他汀类药物,31.0% 患者从未使用他汀类药物,在这些患者中大部分并没有使用他汀类药物的禁忌症。为此,我们有必要加强对他汀类药物治疗 NAFLD 的认识。

## 2 他汀类药物治疗非酒精性脂肪肝病的疗效评估:减轻肝脏脂肪变性

肝脏脂肪变性是 NAFLD/NASH 病理改变的主要特征,也是疾病诊断必不可少的条件之一。临床上常用腹部超声、CT 和肝脏活检等手段,通过肝脏超声信号改变,肝/脾 CT 密度比值,NAFLD 活动性评分 (nonalcoholic fatty liver disease activity score, NAS) 等方法对肝脏脂肪变性治疗效果进行评估。脂代谢异常是 NAFLD/NASH 的危险因素之一。外周血脂含量的异常引起肝细胞内脂质过量沉积,加重肝脏脂肪变性。他汀类药物,即 HMG-CoA 抑制剂,主要是通过抑制胆固醇合成的限速酶发挥调脂作用,是国内外研究最多调脂药物,也是临床调脂治疗中广泛应用于降低胆固醇和心血管事件的一线药物<sup>[16]</sup>。近年来,越来越多的临床研究数据表明:他汀类降脂药物能有效减轻肝脏脂肪变性程度,有效延缓 NAFLD 的疾病进展。2012 年美国发布的《NAFLD 诊疗指南简介》和 2015 年 JSGE 发布的《NAFLD/NASH 循证医学临床治疗指南》均指出:他汀类药物能够用于 NAFLD/NASH 患者血脂紊乱的治疗<sup>[17-18]</sup>。

2006 年 Athyros 等<sup>[19]</sup>对他汀类药物治疗 NAFLD 疾病的愈后进行了评估。试验纳入 186 例超声诊断 NAFLD 且合并低密度脂蛋白胆固醇 (low

density lipoprotein cholesterol, LDLC) 大于 3.4 mmol/L、肝转氨酶轻度升高(不超过正常值上限 3 倍)的人群,实验组( $n=63$ )使用中剂量阿托伐他汀(20 mg/天)54 周后复查肝生化指标和肝脏超声,有 42 人(67%)肝转氨酶及超声提示患者肝脏恢复正常,无明显 NAFLD 证据。对照组使用非诺贝特(200 mg/天)54 周后,只有 42% 的患者肝转氨酶和超声恢复正常。实验组与对照组比较,他汀能明显改善 NAFLD 的肝脏脂肪变性程度( $P<0.09$ )。Hyogo 等<sup>[20]</sup>在 2008 年发表了一项小型队列研究,试验中 NASH 合并肝酶中度升高(小于正常值 5 倍)的患者,使用小剂量阿托伐他汀 10 mg/天,治疗 24 月后复查肝脏病理活检发现,治疗后有 76% 患者 NAS 明显下降,肝脏脂肪变性程度与治疗前比较也明显降低(0.8 vs 1.6,  $P<0.001$ )。2011 年 Foster 等<sup>[21]</sup>通过 CT 来评估了他汀类药物治疗 NAFLD 的疗效。NAFLD 患者使用阿托伐他汀(20 mg/天)治疗 2.1 年后,复查肝脏 CT 发现:实验组肝/脾 CT 密度比值与治疗前比较明显升高(1.11 vs 0.71,  $P<0.001$ ),肝脏脂肪变性程度明显降低。研究还发现:实验组与空白对照组比较,使用他汀肝脏脂肪变性的人数也明显减低(37.1% vs 77.8%,  $P=0.001$ )。3.6 年后再次复查肝脏 CT,得出相同的结论(34.4% vs 70.4%,  $P=0.001$ )。2012 年 Hyogo 等<sup>[22]</sup>发现,使用小剂量阿托伐他汀(10 mg/天)12 个月后,41 个患者肝活检与治疗前比较, NAS 明显下降(3.0 vs 3.9,  $P<0.01$ ),肝/脾密度比明显升高(0.9 vs 0.5,  $P<0.01$ )。2015 年最新的关于大剂量瑞舒伐他汀单药治疗 NASH 合并代谢异常综合征的临床研究,结果发现:使用瑞舒伐他汀(10 mg/天)治疗 12 个月后复查肝组织病理活检,95% 的患者肝脏脂肪变性评分及肝小叶坏死评分均明显下降( $P<0.001$ )<sup>[23]</sup>。

上述临床数据(表 1)显示:他汀类药物治疗 NAFLD/NASH 是有效的。在 NAFLD/NASH 患者中,无论合并血脂异常还是合并肝转氨酶轻度升高的患者,使用中小剂量他汀类药物均能减轻肝脏脂肪变性及其炎症程度,有效延缓 NAFLD 的疾病进展。

### 3 他汀类药物治疗非酒精性脂肪肝病的安全性评估

尽管他汀类药物对 NAFLD/NASH 减轻肝脏脂肪变性及炎症有一定的疗效,但是,他汀类药物的

肝毒性也一直都备受关注,肝酶增高与他汀类药物呈剂量依赖性<sup>[24]</sup>。从理论上讲,调节血脂药在降脂的同时,可促进脂质在肝内蓄积,使血脂集中在肝脏代谢,加重肝脏负担,进而损害肝功能。但大量临床实验证明他汀类药物可以安全应用于对心血管并发症的防治,甚至可以应用于慢性肝脏疾病<sup>[25]</sup>。他汀类药物导致严重的肝损伤导致肝移植甚至死亡的病例非常罕见,发生率甚至同安慰剂对照组相当<sup>[25]</sup>。由于对肝毒性的过度担忧,使得临床医生在使用他汀类降脂药物时受到局限,许多血脂异常的患者并未能及时的接受降脂治疗。

2007 年 Lewis 等<sup>[26]</sup>研究大剂量普伐他汀与慢性肝病的效果与安全性问题,在 NAFLD 亚组中,实验组使用普伐他汀 80 mg 治疗 12 周后发现:在肝酶正常患者中,使用普伐他汀组与空白对照组比较,肝酶升高无明显差异(11% vs 7.5%,  $P=0.6575$ );而在肝酶轻度升高(肝酶小于正常值上限 5 倍)患者中,使用普伐他汀组与空白对照组比较,肝酶也无明显升高(5.2% vs 6.6%,  $P=0.7203$ )。36 周后再次复查肝酶,也得出相同的结论。该项研究提示:大剂量普伐他汀在 NAFLD 患者,包括肝酶中度异常升高的患者中是安全的,不会导致肝功能损害。2010 年在一项名为 GREACE 的大型临床回顾性研究中,在 NAFLD 亚组分析中共纳入了 437 例年龄 $<75$  岁,血清 LDLC $>2.6$  mmol/L,甘油三酯 $<4.5$  mmol/L 且肝功能轻度异常(肝酶小于正常值上限 3 倍)的 NAFLD 患者,使用中剂量阿托伐他汀组( $n=227$ ,平均剂量 24 mg/天)与空白对照组( $n=210$ )比较,实验组肝转氨酶明显降低( $P<0.001$ ),仅有 22 例(9.7%)发生了心血管事件<sup>[27]</sup>;而空白对照组肝酶则进一步升高,有 63 例(30.0%)患者发生了心血管事件。实验组与对照组比较,使用阿托伐他汀后心血管事件的相对风险降低 68%。该项研究提示:对肝转氨酶轻度或中度升高的 NAFLD 患者使用中剂量他汀不仅不会导致肝酶的异常升高,反而能有效降低肝酶,改善 NAFLD 患者的肝脏功能。2013 年刘怀昌等<sup>[28]</sup>发现,使用阿托伐他汀 20 mg 半年后,实验组与对照组在降低体重、血脂、减轻脂肪肝及肝功能损伤较治疗前有明显疗效( $P<0.05$ );在降低动脉弹性方面,治疗组治疗前后差异有显著性意义( $P<0.05$ ),而对照组治疗前后差异无显著性意义,且治疗组疗效明显优于对照组( $P<0.01$ )。

另外对 NAFLD/NASH 患者使用他汀类药物治疗还进行了一系列小型的随机临床试验。2008 年



表 1. 不同剂量他汀在治疗 NAFLD/NASH 的安全性及有效性评估  
Table 1. The safety and efficacy of different dose of statins in the treatment of NAFLD/ NASH

引文	他汀(mg)	NAFLD/ NASH	n	时间	肝酶(ALT、AST)	CVD	肝脏脂肪变性及炎症改变	肝 脏 纤 维 化 改变
19	阿托伐他汀(20)	NAFLD	63	54 周	降低 <sup>a</sup>	-	超声恢复正常 <sup>a</sup>	-
20	阿托伐他汀(10)	NASH	31	24 月	74.2%下降	-	病理活检:肝脂肪变性分 级、NAS 评分均下降 <sup>b</sup>	65% 肝 纤 维 化 程度未见进展
21	阿托伐他汀(20)	NAFLD	44	3.6 年	93.2%肝酶正常, 6.8%肝酶升高	-	CT: 肝/脾 密 度 比 值 升 高 <sup>b</sup> ,肝脂肪变性减轻 <sup>b</sup>	-
22	阿托伐他汀	NASH	42	12 月	降低 <sup>b</sup>	-	肝脏活检:肝/脾密度比值 升高 <sup>b</sup> ,NAS 下降 <sup>b</sup>	-
23	瑞舒伐他汀(10)	NASH	20	12 月	下降 <sup>b</sup>	-	病理: NAFLD 活动性、小 叶炎症、肝细胞气球样变 好转 <sup>b</sup>	-
26	普伐他汀(80)	NAFLD	105	12 周	未见明显升高 <sup>f</sup>	-	-	-
27	阿托伐他汀(24)	NAFLD	227	3 年	下降 <sup>e</sup>	降低	-	-
28	阿托伐他汀(20)	NAFLD	135	6 月	下降 <sup>b</sup>	-	超声:脂肪变性减轻 <sup>e</sup>	-
29	阿托伐他汀 (10~80)	NAFLD	22	12 月	50%恢复正常, 50%肝酶下降 10%	-	-	-
30	辛伐他汀(40)	NASH	14	12 月	未见明显升高 <sup>d</sup>	-	病理活检:肝脂肪变性、坏 死性炎症未见好转 <sup>d</sup>	纤 维 化 未 见 好转 <sup>d</sup>
31	瑞舒伐他汀(2.5)	NASH	19	24 月	降低 <sup>f</sup>	-	病理活检:NAS 评分未见 降低 <sup>f</sup>	纤维化程度未 见下降 <sup>f</sup>
38	阿托伐他汀 (10~80)	NAFLD	326	42 月	下降 <sup>e</sup>	下降 <sup>e</sup>	70%超声肝脂肪变性正常	-
39	阿托伐他汀(80) 辛伐他汀(20~40)	NAFLD	1081	4.8 年	下降 <sup>e</sup>	降低 <sup>e</sup>	-	-
40	他汀类药物	NAFLD+ STEMI	8863	1 月	-	MACE 事件下降	-	-
42	他汀类药物	NAFLD	68	13.6 年	-	-	肝活检无改善 <sup>f</sup>	-
43	阿托伐他汀(10)	NASH	43	12 月	下降 <sup>b</sup>	-	病理活检:脂肪变性、脂肪 坏死减轻 <sup>b</sup>	不能抑制肝纤 维化 <sup>b</sup>
44	阿托伐他汀(10)	NASH	27	6 月	降低 <sup>b</sup>	-	肝密度增加 <sup>b</sup>	-
45	他汀类药物	NAFLD+ CHB	941	12 年	-	-	-	延 缓 肝 硬 化 有效

a 为  $P<0.05$ ,与非诺贝特组比较; b 为  $P<0.05$ ,与治疗前比较;c 为  $P<0.05$ ,与空白对照组比较;d 为  $P>0.05$ ,与空白对照组比较;e 为  $P<0.05$ ,与辛伐他汀组比较;f 为  $P>0.05$ ,与治疗前比较。AST:天门冬氨酸转氨酶; ALT:丙氨酸氨基转移酶; CVD:心血管疾病; NAS:非酒精性脂肪肝病活动性评分;STEMI:急性 ST 段抬高型心肌梗死;CHB:慢性乙型病毒性肝炎; MACE:住院期间主要不良心血管事件。

Hyogo 等<sup>[20]</sup>在研究他汀类药物在 NASH 患者的安全性试验中发现,NASH 伴肝酶中度升高(小于正常值 5 倍)的患者在使用小剂量阿托伐他汀(10 mg/天)24 月后,74.2%患者肝酶恢复了正常。2006 年 Gomez 等<sup>[29]</sup>发表了一篇 NAFLD 合并血脂异常的患者使用阿托伐他汀的小型临床试验,根据患者血脂水平使用阿托伐他汀 10~80 mg,6 个月后发现到有 8 个(36.3%)患者的转氨酶恢复正常。12 个月后剩余患者中有 3 人(20%)转氨酶恢复正常,其余患者转氨酶则较基线值降低了 10%。2009 年一项关于 NASH 患者使用中剂量辛伐他汀(40 mg/天)的一个小型临床试验,使用 NASH 患者使用中剂量辛伐他汀组较空白对照组并未明显升高肝转氨酶,NASH 患者使用中剂量辛伐他汀是安全的<sup>[30]</sup>。2012 年文献[31]关于 NASH 患者使用小剂量瑞舒伐他汀(2.5 mg/天)的小型临床研究,治疗 24 个月后,患者肝转氨酶没有明显升高,证明小剂量瑞舒伐他汀的安全性。2015 年最新的关于大剂量瑞舒伐他汀单

药治疗 NASH 合并代谢异常综合征的临床研究,观察到患者使用瑞舒伐他汀分别在 1 月、3 月、6 月、9 月、12 月检测患者血脂、肝酶、血糖等指标,观察到 ALT、AST、 $\gamma$ -GT、ALP 持续下降<sup>[23]</sup>。

基于以上临床数据(表 1),NAFLD/NASH 患者伴或不伴肝转氨酶升高(小于正常值上限 5 倍)使用小剂量及中剂量的他汀类药物是安全的,他汀类药物不引起肝转氨酶的异常升高,甚至有利于肝酶升高的患者肝功能恢复正常。2013 年美国 ACC/AHA《心血管风险评估指南》对他汀类药物的安全性重新评估,指出:测量转氨酶(ALT)基线水平应该在他汀类药物治疗开始之前,在治疗过程中不需要常规监测肝功能<sup>[32]</sup>;2014 年美国脂质学会(NLA)肝脏安全性专家组也提出了相似的建议,同时指出 ALT 或 AST 超过正常值上限 3 倍的患者,只需复查肝功能并随访患者,但不必停用他汀类药<sup>[33]</sup>,这与既往肝酶超过正常值上限 3 倍则需停用他汀做出更新。美国 FDA 删除了他汀服用中定期监测肝酶的要求,仅在治疗前或治疗期间出现严重全身乏力、食欲不振、腹痛、茶色尿、皮肤巩膜黄染等肝毒性症状时检测肝酶水平。但对存在严重并发症或并存多种疾病,既往不能耐受他汀史,无法解释的肝酶升高>正常上限 3 倍,同时使用影响他汀代谢药物等患者应选择较低剂量的他汀治疗。

#### 4 他汀类药物能降低非酒精性脂肪肝病的心血管风险

NAFLD 的危险因素包括:高脂肪高热量膳食结构、多坐少动的生活方式、IR、MS 及其组分(肥胖、高血压、血脂紊乱和 2 型糖尿病)<sup>[34-36]</sup>。其中肥胖、2 型糖尿病、脂代谢异常等也是心血管疾病的高危风险因素。在 NAFLD/NASH 疾病的自然转归中,NAFLD 患者预期寿命缩短,死因主要为恶性肿瘤、动脉硬化性心血管疾病和肝硬化<sup>[11-12, 37]</sup>。其中心血管疾病成为最主要的死亡原因。他汀类药物作为降低胆固醇,预防心血管事件的一线药物,在 NAFLD/NASH 合并高脂血症患者的治疗中,能有效改善肝脏脂肪变性,且不会导致肝病患者转氨酶的升高,同时能明显降低 NAFLD/NASH 相关心血管事件的发生。

2010 年文献[27]研究的亚组分析中,在肝酶正常组中,使用阿托伐他汀组与未使用他汀的对照组比较,心血管事件减低了 39%;而在肝酶增高组中,使用他汀组与空白对照组比较,心血管事件能降低

68%;该临床研究表明:NAFLD 伴或不伴肝酶异常的患者,使用他汀类药物均能降低其心血管事件的发生率。实验还分析了在使用他汀类药物治疗的患者中,肝酶升高组使用他汀类药物降低心血管事件明显优于肝酶正常组(68% vs 39%,  $P = 0.0074$ )<sup>[27]</sup>。另一项 ATTEMP 实验中,使用阿托伐他汀 42 月后,LDLC 目标值为 100 mg/天组与目标值为 130 mg/天组比较,心血管事件明显降低( $P = 0.024$ )<sup>[38]</sup>。2013 年文献[39] IDEAL 实验发现,使用阿托伐他汀(80 mg/天)组降低心血管事件明显优于辛伐他汀组(20~40 mg/天,  $P = 0.028$ )。2016 年最新研究发现,在急性 ST 段抬高性心肌梗死行经皮冠状动脉介入治疗的患者中,使用他汀类药物与空白对照组比较,住院期间的主要不良心血管事件(in-hospital major adverse cardiac events, MACE)降低(31% vs 8%)<sup>[40]</sup>。在 NAFLD 患者中,无论是否合并急性心肌梗死,使用他汀类药物都能降低心血管不良事件。

#### 5 他汀类药物对非酒精性脂肪肝病的疾病进展评估:能部分抑制肝纤维化进展

NAFLD/NASH 疾病的致死原因除了心血管疾病外,其次是肝外恶性肿瘤和肝硬化。其中 NAFL 进展很慢,随访 10~20 年肝硬化发生率低(0.16%~3.00%),而 NASH 患者 10~15 年内肝硬化发生率高达 15%~25%<sup>[11-12]</sup>。研究证实他汀类药物不仅能安全用于 NAFLD/NASH,不增加肝脏毒副作用,并且能减轻肝脏脂肪变性程度,对抑制肝脏纤维化进展可能存在一定的疗效。实际上有动物实验研究表明:他汀能通过抑制 JNK 信号通路来降生长因子  $\beta$ (GF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子发挥抗炎抗氧化作用,抑制肝细胞炎症反应及肝纤维化进展<sup>[41]</sup>。下面对临床研究数据进行归纳。

2007 年 Ekstedt 等<sup>[42]</sup>对 NAFLD 患者使用他汀类药物进行了回顾性研究,发现在纳入的 68 人中有 17 人使用了他汀类药物治疗,随访 13.6 年后复查组织肝脏组织活检发现,使用他汀组只有 4 人(24%)进展到肝纤维化阶段,与治疗前比较,肝纤维化程度无明显进展( $P = 0.16$ );而空白对照组 45%肝纤维化进展,与治疗前比较,肝纤维化程度明显加重( $P = 0.002$ )。研究证实:他汀类药物虽然不能逆转肝纤维化变性,但能减轻其延缓其进展速度。2008 年 Hyogo 等<sup>[20]</sup>也得出相似的结论。在该临床试验中 NASH 患者伴肝酶中度升高(小于正常值 5 倍)

使用小剂量阿托伐他汀 10 mg/天,随访 24 个月后发现肝脏病理活检发现,治疗后只有 24% 的患者肝纤维化进展,65% 肝纤维化未见明显改变。然而,2009 年 Nelson 等<sup>[30]</sup>发现 NAFLD 患者使用他汀类药物对抑制肝纤维化进展无明显效果,16 人参加了该小型的临床随机对照试验,10 人在使用辛伐他汀 40 mg 治疗 12 个月后发现他汀类药物治疗前后肝脏组织纤维化无明显改善,他汀组与空白对照组比较,肝纤维化也没有差异( $P>0.05$ )。随后 Kimura 等<sup>[43]</sup>在 2010 年则通过比较使用阿托伐他汀(10 mg/天, $n=22$ )前后的肝脏组织活检发现:他汀类药物治疗 12 个月,9% 肝纤维化好转,59% 无改变,32% 加重。2003 年 Kiyici 等<sup>[44]</sup>对阿托伐他汀联合熊去氧胆酸治疗 NASH 病人进行了一项小型的对照临床研究,单纯使用阿托伐他汀治疗的 27 名病人中,患者肝脏密度与治疗前相比明显升高(38.1 vs 48.7,  $P=0.0001$ ),证明患者肝脏脂肪变性程度降低。2016 年台湾的大型队列研究中也发现,NAFLD 合并慢性乙型病毒性肝炎的患者使用他汀类药物治疗后,患者肝硬化的风险比值为 0.512(95% CI = 0.413~0.634;  $P<0.001$ ),重度肝硬化的风险比值为 0.534(95% CI = 0.433~0.659;  $P<0.001$ )<sup>[45]</sup>。

他汀类药物治疗 NAFLD/NASH 对延缓肝纤维化进展的疗效评估仍存在较大争议。结合现有的临床数据(表 1),他汀类药物治疗对 NAFLD/NASH 患者肝纤维化治疗效果仍不明确,部分证据显示他汀类药物延缓肝纤维化进展,但对逆转或减轻肝纤维化则效果不佳。尽管如此,NAFLD/NASH 患者使用他汀的安全性是不容置疑的,他汀类药物能明显减低 NAFLD/NASH 相关的心血管事件,并有效减轻了肝脏脂肪变性。

他汀类药物作为主要的降脂药物,成为治疗心血管事件的一线药物。他汀类药物在降低血脂的同时,还能发挥抗炎、抗氧化、调节免疫、控制感染等作用。近年来关于他汀类药物治疗 NAFLD/NASH 取得一定的试验进展,研究证明 NAFLD/NASH 合并高脂血症患者使用中小剂量他汀类药物是安全的,能有效降低患者的转氨酶水平,降低疾病相关心血管事件的发生率,对肝脏本身可能也有一定的治疗效果,他汀类药物能明显减轻 NAFLD/NASH 患者的肝脏脂肪变性及炎症程度,并能部分抑制肝纤维化进展,临床医生也无需过分关注他汀类药物的肝毒性问题而拒绝在 NAFLD/NASH 合并高脂血症患者使用他汀类药物。

## 参考文献

- [1] Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28( Suppl 1): 68-76.
- [2] Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(4): 364-377.
- [3] Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis; molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(11): 1 519-530.
- [4] Nseir W, Khateeb J, Tatour I, et al. Long-term statin therapy affects the severity of chronic gastritis[J]. Helicobacter, 2010, 15(6): 510-515.
- [5] Nseir W, Mograbi J, Abu-Elheja O, et al. The impact of prior long-term versus short-term statin use on the mortality of bacteraemic patients[J]. Infection, 2012, 40(1): 41-48.
- [6] Halcox JP, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy[J]. Circulation, 2004, 109(21 Suppl 1): 142-148.
- [7] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2 263.
- [8] Jian GF. Guidelines for management of nonalcoholic fatty liver disease: an updated and revised edition[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2010, 18(3): 163-166.
- [9] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association[J]. Hepatology, 2012, 55(6): 2 005-023.
- [10] Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 124-131.
- [11] de Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears[J]. J Hepatol, 2008, 48: S104-S112.
- [12] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1): S99-S112.
- [13] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial[J]. JAMA, 2011, 305(16): 1 659-668.
- [14] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(18): 1 675-685.
- [15] Blais P, Lin M, Kramer JR, et al. Statins are underutilized in patients with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia[J]. Digest Dis Sci, 2016, 61(6): 1 714-720.
- [16] Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy[J]. J Clin Lipidol, 2011, 5(6): 450-459.
- [17] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline

- by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 1 592-609.
- [18] Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(4): 364-377.
- [19] Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(5): 873-883.
- [20] Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia[J]. *Metabolism*, 2008, 57(12): 1 711-718.
- [21] Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 71-77.
- [22] Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, et al. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- $\alpha$ -lowering property[J]. *Digest Liver Dis*, 2012, 44(6): 492-496.
- [23] Kargiotis K. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25): 7 860.
- [24] Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: Focus on patients with fatty liver[J]. *Hepatology*, 2005, 41(4): 690-695.
- [25] Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe[J]? *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(7): 838-839.
- [26] Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-Compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Hepatology*, 2007, 46(5): 1 453-463.
- [27] Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis[J]. *Lancet*, 2010, 376(9756): 1 916-922.
- [28] 刘怀昌, 吴华锋, 张继平. 他汀治疗对非酒精性脂肪肝患者动脉弹性的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013(10): 920-922.
- [29] Gomez DE, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(11): 1 643-647.
- [30] Nelson A, Torres DM, Morgan AE, et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(10): 990-994.
- [31] Nakahara T, Hyogo H, Kimura Y, et al. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(11): 1 065-072.
- [32] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B): 2 889-934.
- [33] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169.
- [34] Fan J, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 204-210.
- [35] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(8): 883-889.
- [36] Fan J, Saibara T, Chitturi S, et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia Pacific[J]? *J Gastroen Hepatol*, 2007, 22(6): 794-800.
- [37] Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management[J]. *Hepatology*, 2009, 49(1): 306-317.
- [38] Athyros VG, Gioulema O, Ganotakis ES, et al. Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(5): 796-805.
- [39] Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3 846-852.
- [40] Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A. Statins for improving myocardial perfusion in patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(2): 311-312.
- [41] Okada Y, Yamaguchi K, Nakajima T, et al. Rosuvastatin ameliorates high-fat and high-cholesterol diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats[J]. *Liver Int*, 2013, 33(2): 301-311.
- [42] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(1): 135-141.
- [43] Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(7): 750-757.
- [44] Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Can J Gastroenterol*, 2003, 17(12): 713-718.
- [45] Huang YW, Lee CL, Yang SS, et al. Statins reduce the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients: a nationwide cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(7): 976-985.

(此文编辑 朱雯霞)