

洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南

王国民, 湖北科技学院内科学教研室 湖北科技学院附属第一医院心内科 湖北省咸宁市 437100

陈克全, 湖北科技学院附属二医院心内科 湖北省咸宁市 437000

李宾, 湖北科技学院附属第一医院 湖北省咸宁市 437100

李亚南, 湖北科技学院 湖北省咸宁市 437000

王国民, 副主任医师, 主要从事心力衰竭、冠心病、心律失常方面的研究.

作者贡献分布: 王国民负责课题研究主要工作与论文写作; 陈克全负责资料搜集与数据分析; 李亚南负责实验试剂材料提供.

通讯作者: 王国民, 副主任医师, 437100, 湖北省咸宁市咸安区金桂路228号, 湖北科技学院附属第一医院心内科.

wgm1961@163.com

电话: 0715-8896013

收稿日期: 2016-12-01

修回日期: 2016-12-19

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease

Guo-Min Wang, Ke-Quan Chen, Bin Li, Ya-Nan Li

Guo-Min Wang, Department of Internal Medicine, Hubei University of Science and Technology; Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Ke-Quan Chen, Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Bin Li, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Ya-Nan Li, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Correspondence to: Guo-Min Wang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, 228 Jingui Road, Xianan District, Xianning 437100, Hubei Province, China. wgm1961@163.com

Received: 2016-12-01

Revised: 2016-12-19

Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus (HBV) carriers with coronary heart disease.

METHODS

From March 2013 to December 2015, 80 elderly HBV carriers who had coronary heart disease were included, and they were randomly divided into either a control group ($n = 40$) or an observation group ($n = 40$). The control group was given conventional therapy, while the observation group was treated with lovastatin on the basis of conventional therapy. Liver function indexes were compared between the two groups. The number of patients with liver exacerbation was also compared.

RESULTS

After treatment, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels had

背景资料

冠心病是影响中老年人身体健康的重要隐患。他汀类药物已然成为临床上降血脂药物的首选, 不仅能够起到较明显的降血脂作用, 而且具有良好的耐受性, 能够极大降低心血管事件发生的概率。

同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病II科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

研究前沿

他汀类药物在临床中表现出一定的不良反应, 尤其对有肝脏相关疾病患者可以导致一定程度的肝损害, 但是对何种类型和程度的肝脏疾病关系较大鲜有报道。

a significant increase in the observation group ($P < 0.05$), but not in the control group ($P > 0.05$). Direct bilirubin (DB) level increased significantly in both groups ($P < 0.05$), but total bilirubin (TB) level did not ($P > 0.05$). The elevations of ALT and AST in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the elevations of DB and TB had no statistical significance between the two groups. The observation group had a higher rate of ALT > upper limit of normal (ULN) than the control group, but with no statistical significance ($P > 0.05$), while the rate of ALT > 3 × ULN was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Lovastatin treatment can result in a higher rate of liver injury in elderly HBV carriers with coronary heart disease. The monitoring of liver function should be strengthened in this group of patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lovastatin; Coronary heart disease; Hepatitis B virus carrier; Liver function

Wang GM, Chen KQ, Li B, Li YN. Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 541-545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/541.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.541>

摘要

目的

探讨洛伐他汀在治疗老年乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者冠心病中对肝脏的影响。

方法

选取2013-03/2015-12收治的携带有HBV的老年冠心病者80例, 随机分为对照组和观察组, 其中对照组40例进行常规治疗; 观察组40例在常规治疗的基础上加入洛伐他汀片治疗。观察肝脏功能相关指标的变化, 统计患者肝脏发生病情恶化的人数。

结果

治疗后, 观察组的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate

transaminase, AST)升高, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组的ALT和AST升高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 2组治疗后直接胆红素(direct bilirubin, DB)增高($P < 0.05$), 但总胆红素(total bilirubin, TB)升高($P > 0.05$)。观察组的ALT、AST增幅明显高于对照组($P < 0.05$), 2组TB和DB的增幅无统计学差异($P > 0.05$)。观察组ALT > 正常值上限(upper limit of normal, ULN)发生率高于对照组, 但无统计学意义($P > 0.05$); 观察组ALT升高 > 3倍ULN的发生率高于阴性组($P < 0.05$)。

结论

HBV携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高, 需要加强肝功能的监测。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 洛伐他汀; 冠心病; 乙型肝炎病毒携带者; 肝功能

核心提要: 乙型肝炎病毒携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高。

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南. 洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 541-545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/541.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.541>

0 引言

冠心病是影响中老年人身体健康的重要隐患, 而血脂含量高是诱发冠心病的一个重要因素^[1]。他汀类药物从被发现至今经过多种形式的演化, 作为一种全世界应用最广的冠心病治疗药物, 已然成为临床上降血脂药物的首选, 不仅能够起到较明显的降血脂作用, 而且具有良好的耐受性, 能够极大地降低心血管事件发生的概率^[2]。但是, 有报道^[3]指出该类药物在临床中表现出一定的不良反应, 尤其对有肝脏相关疾病患者可以导致一定程度的肝损害。目前关于针对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带的老年人对药物反应的研究鲜有报道, 本文旨在用洛伐他汀作为代表研究发现他汀类药物对HBV携带的老年冠心病患者肝功能的影响。

相关报道

王秋娟等研究发现洛伐他汀治疗高血脂症具有良好的疗效与安全性。郑东诞等研究发现普伐他汀与辛伐他汀的调脂作用相当, 均具有很好的耐受性。

表 1 治疗前各组肝功9项指标情况 (mean±SD)

分组	TP(g/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	BUN(mmol/L)
对照组	70.23	44.21	25.12	29.02	11.19	3.67	0.85	4.35	5.24
	±9.21	±6.23	±7.23	±10.12	±6.12	±1.74	±0.51	±1.21	±1.87
观察组	68.43	43.67	26.08	28.78	10.87	3.55	0.79	4.41	5.18
	±8.12	±7.04	±6.45	±10.54	±6.54	±1.56	±0.48	±1.29	±1.79

TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; BUN: 基础水平尿素氮。

创新盘点

本文探讨了以洛伐他汀为代表的他汀类药物对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者老年人的肝脏影响。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-03/2015-12收治的老年冠心病患者80例,且80例患者均携带HBV,将其随机分成两组,即对照组和观察组,每组40例。对照组男18例,女22例,平均年龄为68.1岁±15.2岁,平均体质量为65.3 kg±3.4 kg;洛伐他汀组有男19例,女21例,平均年龄为67.3岁±14.8岁,平均体质量为64.3 kg±2.7 kg;两组在性别、年龄、体质量上差异无统计学意义($P>0.05$),可以进行后续的研究观察。

入选标准:80例研究病例均根据《内科学》第6版要求的冠心病的诊断标准。排除严重的心律失常、心功能Ⅲ级以上和严重的肺、肾、肝等内脏器官和脑等重要器官的疾患的患者。根据肝脏疾病诊断标准,排除肝癌、肝硬化、肝腹水等严重的肝部疾病。通过电话调查及病历资料了解单项HBsAb阳性患者是否有乙型肝炎疫苗接种史,通过电话调查及患者门诊再次处方他汀药物的情况判断患者在生化检查期间是否坚持服用他汀类药物。

1.2 方法

1.2.1 实验方法:对照组给予常规治疗,即肠溶阿司匹林抗血小板聚集,硝酸酯类药物扩张血管,低分子肝素抗凝治疗,给予活血化淤的药物改善心肌营养,并对伴发高血压及糖尿病患者进行对症处理。观察组在常规治疗组的基础上按照药品说明剂量加用洛伐他汀片,具体用法为:患者口服洛伐他汀片剂量为20 mg/d,1次/d,晚上服用。

1.2.2 观察指标:治疗前后肝功能相关生化指标的变化。主要包括:总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DB)、甘

油三酯(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、基础水平尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。

以ALT升高>3倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)诊断为药物性肝损害,并作为停用他汀的指标观察时间:0.5-3.5 mo。他汀相关肝酶异常多见于开始用药或增大剂量的12 wk内。

统计学处理 使用SPSS13.0软件进行数据分析,计量资料用mean±SD表示,采用 t 检验处理数据,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前患者肝功能基本情况 治疗前,2组ALB、TP等9项肝功能指标的平均值均较为接近,2组患者的9项肝功能检测值差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 治疗后2组患者的肝功能变化情况 治疗后,观察组的ALT和AST升高,且差异有统计学意义($P<0.05$),对照组的ALT和AST升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);2组治疗后DB增高($P<0.05$),但TB升高($P>0.05$,表2)。

2.3 治疗后2组肝功能指标平均增幅比较 观察组的ALT增幅为31.12,AST为6.24;对照组的ALT增幅为54.67,AST为25.21,观察组的ALT和AST增幅明显高于对照组($P<0.05$);对照组的TB和DB增幅分别为23.43、48.12,观察组的TB和DB增幅分别为19.87、24.56,TB和DB的增幅无统计学差异($P>0.05$)。

2.4 2组肝损害发生比较 观察组ALT>ULN发生率高于对照组(27.5% vs 15.0%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组ALT升高>3倍ULN的发生率高于阴性组(5% vs 0%, $P<0.05$),差异有统计学意义。

3 结论

随着生活水平的提高、工作压力的增加和生

应用要点

HBV携带者的老年人在接受洛伐他汀治疗冠心病时需要加强肝功能的监测。

名词解释

洛伐他汀: 新型调整血脂药, 由于其独特的疗效, 被誉为治疗心血管系统疾病的里程碑, 深受广大患者的欢迎。

表 2 治疗前后2组肝功能变化比较 (mean±SD)

分组	ALT(U/L)		AST(U/L)		TB(μmol/L)		DB(μmol/L)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	25.12	26.23	29.02	29.87	11.19	11.87	3.67	4.01
	±7.23	±6.34	±10.12	±10.19	±6.12	±6.86	±1.74	±1.98 ^a
观察组	26.08	41.12	28.78	38.32	10.87	11.43	3.55	5.02
	±6.45	±10.32 ^a	±10.54	±9.22 ^a	±6.54	±6.43	±1.56	±2.11 ^a

^aP<0.05 vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素.

活作息的不规律, 全世界血脂异常和心脑血管疾病的发病率呈上升趋势. 作为经过几十年的发展, 他汀类药物从发现至今, 已经在冠心病的一级和二级预防中发挥了重要的作用, 不仅在西方发达国家应用量之大, 而且在我国的处方量也呈逐年上升的趋势^[4]. 他的作用主要体现在降低低密度载脂蛋白, 抑制3-羟基-3-甲基辅酶A还原酶的活性, 从而降低了心血管疾病由于动脉粥样硬化导致的心脏病发病风险和病死率^[5]. 本文选取了有代表性的洛伐他汀类作为研究对象, 因为他与其他他汀类物质都有共同的特点: 是HMG-CoA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而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平, 并能通过增加肝细胞表面低密度脂蛋白受体数目而增加LDL的摄取和分解代谢^[6].

洛伐他汀虽然在治疗心血管疾病方面功不可没, 但是有不少报道^[7]指出该类物质对肝脏有一定的毒性, 容易造成肝功能的下降甚至损伤. 国外有大量关于肝损伤的报道, 不同他汀类药物会导致不同的肝损伤类型和肝损伤的发生率; 在衡量肝脏机能和状态的检测参数中, 有多达30种生化指标^[8]. 其中以TP、ALB、ALT、AST、TB、DB、TG、TC、BUN最为常见, 也是最有代表性的参数. 肝病的功能减退以及疾病的发生常常伴有这些检测指标的值超出正常范围, 或高于检测上限或低于检测下限^[9]. 在本文的研究中, 使用洛伐他汀药物的观察组出现了AST与ALT的显著升高, 无论与用药前相比还是与对照组相比差异均具有统计学意义(P<0.05), 且观察组有2人的ALT>3倍ULN, 认为造成了肝部损伤. 有研究认为他汀类药物引起的AST、ALT等指标的升高是肝脏对药物的一种适应性反应^[10]. 事实上鉴别适应性耐受, 尤其是病毒携带者的肝损伤

是非常困难的. 接受他汀药物治疗的老年人患者, 时常伴有肥胖、糖尿病、NAFLD等, 这些现象均可导致反映肝功能指标酶的波动和异常, 掩盖肝轻微损伤的真相^[11]. 肝的常规诊断不需要进行活检, 因此目前没有其他特异性的指标判断药物性肝损伤, 无法避免漏诊情况的发生, 其真正的发生率也要比报道的高^[12].

洛伐他汀导致AST、ALT增高, 但是肝损伤的机制尚不明确. 可能是(1)细胞色素P450代谢异常. P450对药物代谢非常重要, 其代谢异常可以导致药物性肝损伤. 多种心脑血管药物均属于P450代谢, 与洛伐他汀合用时会产生CYP3A4或CYP2C8/9的竞争性抑制而影响药物的代谢出现不良反应加大^[13]; (2)缺乏甲羟戊酸盐. 有实验证明家兔接受补充甲羟戊酸可防止由于大剂量的洛伐他汀引起的肝坏死现象. 甲羟戊酸盐作为合成辅酶Q10的必需物, 缺乏会导致辅酶Q10的合成发生障碍, 抑制能量的产生, 细胞因能量消耗而凋亡^[14]; (3)免疫作用影响. 药物性自身免疫性肝病是药物性肝损害的一种重要机制. 洛伐他汀具有明确的抗炎作用, 理论上有利于免疫性的疾病. 例如, 相关报道已指出洛伐他汀能在体内抑制I型辅助性T细胞的活化, 能降低干扰素对主要组织相容性复合物II的表达, 从而减少致炎性细胞因子的产生. 但也有学者认为洛伐他汀的免疫调节作用可能对某些乙型、丙型肝炎等传染性疾病的产生. 但在一些较敏感的患者中洛伐他汀反而会诱发自身免疫性肝病. 已有多篇文献报道了他汀药物导致自身免疫性肝炎的病例. 肝细胞感染HBV后, 主要通过免疫机制直接或间接地损害肝细胞调节性T细胞可以抑制效应T细胞的功能, 在这一免疫反应中起重要作用. 调节性T细胞的功能和数量的变化可影响慢性HBV携带患者的抗病毒反应. 被证明他汀类药物在

体内能通过诱导Foxp3转录因子增加调节性T细胞的数量, 因此长期服用洛伐他汀可能加重乙型肝炎患者病情。

本研究只统计了患者服用洛伐他汀治疗后3 mo的肝功能变化情况, 更长时间的服药安全性还不能解释, 对于慢性乙型肝炎患者的用药安全性尚需进一步研究。总之, HBV携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高, 需要加强肝功能的监测。

4 参考文献

- 1 Clearfield M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 5-6, 8 [PMID: 19097304 DOI: 10.1056/NEJMoa0706201]
- 2 曹荣婷. 降脂治疗对急性心肌梗死合并心房颤动患者的临床效果. *中国实用医药* 2009; 10: 123-124
- 3 周永平. 辛伐他汀对冠心病患者新发心房颤动的预防作用. *中国医药导报* 2011; 21: 79-80
- 4 严晓伟. 他汀类药物的肝脏安全性. *中华心血管病杂志* 2011; 39: 201-202
- 5 Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374-380 [PMID: 21889469 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.023]
- 6 王凤芝. 辛伐他汀致药物性肝损害1例. *中国执业药师*

- 7 师 2011; 8: 6-7
- 7 郭恒, 程晟. 氟伐他汀致肝损害. *药物不良反应杂志* 2010; 12: 366-368
- 8 王颖, 王吉云. 他汀导致肝酶升高63例回顾性分析. *中国医药导刊* 2011; 13: 267-268
- 9 Sugatani J, Sadamitsu S, Kurosawa M, Ikushiro S, Sakaki T, Ikari A, Miwa M. Nutritional status affects fluvastatin-induced hepatotoxicity and myopathy in rats. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1655-1664 [PMID: 20587623 DOI: 10.1124/dmd.110.034090]
- 10 Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 317-324 [PMID: 22560377 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.01.004]
- 11 Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1208-C1212 [PMID: 16885396 DOI: 10.1152/ajpcell.00226.2006]
- 12 Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppeler H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181: E11-E18 [PMID: 19581603 DOI: 10.1503/cmaj.081785]
- 13 董婧, 陈西敬, 宋捷. 阿托伐他汀大鼠体内药动学及肠肝循环研究. *中国药科大学学报* 2008; 39: 55-59
- 14 Cermak R, Wein S, Wolfram S, Langguth P. Effects of the flavonol quercetin on the bioavailability of simvastatin in pigs. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38: 519-524 [PMID: 19804821 DOI: 10.1016/j.ejps.2009.09.018]
- 15 徐旭红, 刘敏, 巴震. 氟伐他汀、辛伐他汀治疗肾病时肝功能损害的比较研究. *浙江医学* 2006; 28: 619-621

□ 同行评价
 本文所关注的老年冠心病患者合并HBV感染人群使用洛伐他汀安全性问题是临床中需要关注的问题, 具有一定重要性。洛伐他汀对HBV感染者的影响文献报道较少, 有一定创新性与临床价值。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

