

阿托伐他汀联合甲泼尼龙对肾病综合征患者肝功能的影响

王德平*, 王云枫, 李娟, 郭长秀, 孙毓晗[#](牡丹江医学院红旗医院肾脏内分泌科, 黑龙江 牡丹江 157011)

中图分类号 R692 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2939-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.22

摘要 目的:观察阿托伐他汀联合甲泼尼龙治疗肾病综合征后对患者肝功能的影响。方法:回顾性分析93例原发性肾病综合征患者资料,并根据患者用药的不同分为阿托伐他汀组、甲泼尼龙组、联合组。阿托伐他汀组患者给予阿托伐他汀钙片20 mg,每日1次,睡前口服+拜阿司匹林;甲泼尼龙组患者给予甲泼尼龙片0.8 mg/kg,每日1次,晨起口服+拜阿司匹林;联合组患者给予阿托伐他汀钙片+甲泼尼龙片+拜阿司匹林(用法用量同上述两组)。各组患者疗程均为4周。观察各组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷胺酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TB)、间接胆红素(DB)水平,患者药物性肝损害发生率及药物性肝损害患者预后情况。结果:治疗后,阿托伐他汀组和联合组患者ALT、AST、GGT均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);其他指标及甲泼尼龙组各指标治疗前后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者ALT升高率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组患者药物性肝损害发生率显著高于阿托伐他汀组和甲泼尼龙组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组7例药物性肝损害患者经停用阿托伐他汀并加用保肝药治疗2周后,ALT均显著降低并恢复至治疗前水平。结论:阿托伐他汀联合甲泼尼龙治疗肾病综合征后,患者发生肝损害的风险较高,经停药和对症治疗后均可恢复至治疗前水平。

关键词 药物性肝损害;肾病综合征;阿托伐他汀;甲泼尼龙

Effect of Atorvastatin Combined with Methylprednisolone on Liver Function of Nephrotic Syndrome Patients

WANG De-ping, WANG Yun-feng, LI Juan, GUO Chang-xiu, SUN Yu-han (Dept. of Renal Endocrinology, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College, Heilongjiang Mudanjiang 157011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of atorvastatin combined with methylprednisolone on the liver function of nephrotic syndrome patients. METHODS: The data of 93 patients with primary nephrotic syndrome were retrospectively analyzed and divided into atorvastatin group, methylprednisolone group and combination group by different medication. Atorvastatin group was orally given atorvastatin 20 mg at bedtime, once a day+aspirin; methylprednisolone group was orally given methylprednisolone 0.8 mg/kg in the early morning, once a day+aspirin; combination group was given atorvastatin+methylprednisolone+aspirin (the same usage and dosage with the above-mentioned groups). The course was 4 weeks. The clinic data was observed, including ALT, AST, GGT, TB and DB before and after treatment, the incidence of patients with drug-induced liver disease and prognosis of patients with drug-induced liver disease. RESULTS: After treatment, the ALT, AST and GGT in atorvastatin group and combination group were significantly higher than before, with significant difference ($P<0.05$); compared with other parameters and all indexes in methylprednisolone group before and after treatment, there were no significant differences ($P>0.05$). There was no significant difference in the elevated rate of ALT among groups ($P>0.05$); the incidence of drug-induced liver disease in combination group was significantly higher than atorvastatin group and methylprednisolone group, with significant difference ($P<0.05$). ALT in combination group was significantly decreased and returned to pretreatment levels after atorvastatin withdrawal and 2 weeks of hepatoprotectants treatment for 7 patients with drug-induced liver disease. CONCLUSIONS: Atorvastatin combined with methylprednisolone has high risk on liver function in the treatment of nephrotic syndrome. Pretreatment levels can be recovered by both drug withdrawal and symptomatic treatment.

KEYWORDS Drug-induced liver disease; Nephrotic syndrome; Atorvastatin; Methylprednisolone

原发性肾病综合征患者以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及水肿为主要临床表现。高脂血症可介导和加重肾损害,而降脂治疗可预防和延缓肾小球硬化、肾功能衰竭^[1]。故临床上常应用降脂药降低患者血脂水平。阿托伐他汀是一种新型的羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,可降低胆固醇、低密度脂蛋白及甘油三酯(TG),具有降脂作用强、

维持时间长等特点,已被广泛用于心脑血管病的预防和治疗^[2]。但笔者在临床工作中发现阿托伐他汀联合甲泼尼龙治疗肾病综合征患者,其肝损害发生风险较高,经研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2013年9月—2014年9月我院肾内科住院治疗的原发性肾病综合征患者168例。纳入标准:(1)均经临床、实验室检查确诊为肾病综合征;(2)均符合《内科学》(第8版)中原发性肾病综合征的诊断标准;(3)均有水肿及高脂血症;(4)丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常。排除系统性红斑狼疮、过

* 医师, 硕士。研究方向: 临床医学。E-mail: wang200551902@sina.com

通信作者: 医师, 硕士。研究方向: 临床医学。E-mail: wsun-yuhan0001@163.com

敏性紫癜、乙丙型病毒性肝炎、骨髓瘤以及糖尿病等所致的继发性肾病综合征。经纳入和排除后,共纳入93例患者资料。根据患者用药的不同分为阿托伐他汀组、甲泼尼龙组、联合组。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 各组患者基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

指标	阿托伐他汀组(n=31)	甲泼尼龙组(n=15)	联合组(n=47)
年龄,岁	42.0±19.3	41.0±19.6	42.0±19.4
男性/女性,例	18/13	9/6	28/19
体质量指数(BMI),kg/m ²	23.2±3.2	24.5±2.3	24.1±2.8
总胆固醇(TC),mmol/L	8.1±1.0	8.1±1.0	8.2±1.3
TG,mmol/L	5.3±1.8	5.0±1.3	5.1±2.9
ALT,U/L	20.8±8.4	20.5±8.3	21.1±7.7
天冬氨酸氨基转移酶(AST),U/L	18.6±6.7	18.9±6.6	18.4±6.1
谷氨酰转氨酶(GGT),U/L	28.5±13.4	32.0±14.4	31.8±15.3
总胆红素(TB),μmol/L	13.7±3.8	13.4±3.5	13.9±5.2
间接胆红素(DB),μmol/L	4.5±1.4	4.5±1.4	4.4±1.9

1.2 用药方法

阿托伐他汀组患者给予阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,规格:20 mg/片)20 mg,每日1次,睡前口服+拜阿司匹林0.1 g,每日1次,口服;甲泼尼龙组患者给予甲泼尼龙片(Pfizer Italia S.r.l.意大利,规格:4 mg/片)0.8 mg/kg,每日1次,晨起口服+拜阿司匹林(用法用量同阿托伐他汀组);联合治疗组患者给予阿托伐他汀钙片+甲泼尼龙片+拜阿司匹林(用法用量同上述两组)。各组疗程均为4周。

1.3 观察指标

观察各组患者治疗前后ALT、AST、GGT、TB、DB水平,患者药物性肝损害发生率及药物性肝损害患者预后情况。ALT升高>正常值上限3倍为药物性肝损害^[9],并作为停用他汀类药物指标^[9]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者治疗前后ALT、AST、GGT、TB、DB比较

治疗前,各组患者各指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,阿托伐他汀组和联合组ALT、AST、GGT均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);其他指标及甲泼尼龙组各指标治疗前后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 各组患者治疗前后ALT、AST、GGT、TB、DB比较($\bar{x}\pm s$)

指标	阿托伐他汀组(n=31)		甲泼尼龙组(n=15)		联合组(n=47)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT,U/L	20.8±8.4	30.3±17.0*	20.5±8.3	20.9±9.3	21.1±7.7	45.7±46.3*
AST,U/L	18.6±6.7	28.3±15.1*	18.9±6.6	18.5±8.0	18.4±6.1	39.9±36.4*
GGT,U/L	28.5±13.4	45.1±27.9*	32.0±14.4	34.5±15.0	31.8±15.3	45.7±114.6*
TB,μmol/L	13.7±3.8	13.9±4.2	13.4±3.5	13.2±3.1	13.9±5.2	13.8±5.6
DB,μmol/L	4.5±1.4	4.3±1.5	4.5±1.4	4.6±1.6	4.4±1.9	4.8±2.3

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.2 各组患者ALT升高率比较

各组患者ALT升高率(ALT>正常值)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);联合组患者药物性肝损害发生率显著高于阿托伐他汀组和甲泼尼龙组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 各组患者ALT升高率比较[例(%)]

指标	阿托伐他汀组(n=31)	甲泼尼龙组(n=15)	联合组(n=47)
ALT>正常值	7(22.6)	1(6.7)	14(29.8)
ALT>3倍正常值	0	0	7(14.9)*

注:与阿托伐他汀组、甲泼尼龙组比较,* $P<0.05$

Note:vs. atorvastatin group and methylprednisolone group,* $P<0.05$

2.3 药物性肝损害患者保肝治疗后预后情况

联合组7例药物性肝损害患者经停用阿托伐他汀并加用保肝药治疗2周后,ALT均显著降低并恢复至治疗前水平。

3 讨论

本研究显示,治疗后,阿托伐他汀组和联合组ALT、AST、GGT均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义;其他指标及甲泼尼龙组各指标治疗前后比较,差异均无统计学意义。这表明,单独服用甲泼尼龙治疗肾病综合征并不会引起转氨酶水平增高,而加服阿托伐他汀后可导致ALT水平增高,因此单独应用甲泼尼龙治疗肾病综合征安全性较好。此外,各组患者ALT升高率(ALT>正常值)比较,差异无统计学意义;联合组患者药物性肝损害发生率显著高于阿托伐他汀组和甲泼尼龙组,差异有统计学意义。这说明,阿托伐他汀联合甲泼尼龙时应注意监测患者ALT水平。笔者在临床中发现所有出现肝损害的患者胆红素水平均处于正常值范围,但未有明显的临床表现,给予肝脏彩超检查后发现所有患者均患有脂肪肝;当停用阿托伐他汀并予保肝治疗2周后,ALT水平均明显降低。这说明,阿托伐他汀联合甲泼尼龙治疗肾病综合征虽然可致肝损害,但该症状可得到有效的控制。

有研究显示,他汀类药物引起肝损害的发生率约为1%^[6],但在本研究中肝损害的发生率为14.89%,可能与药物间的相互作用有关。有文献报道,临床治疗肾病综合征可同时应用多种药物,如激素、抗凝药、降压药、利尿药等,这些药物中有50%以上是通过CYP₄₅₀酶代谢,其中50%以CYP3A4酶代谢,26%以CYP2D6酶代谢,18%以CYP2C9酶代谢。若同时使用的药物均以同一种CYP酶代谢,则会彼此干扰,使他汀类药物在血液中的浓度升高,引起不良反应^[6]。有报道称,既往有肝病史的患者应用阿托伐他汀后肝损害的发生率显著高于无肝病史患者^[7];急性肝病(如急性甲型、乙型病毒性肝炎和酒精性肝炎)患者在症状改善前不宜服用他汀类药物^[8-9]。

在本研究中,笔者发现发生肝损害的患者中以中年男性居多,且用药时均较敏感,但其机制尚不清楚。由于受医疗环境的限制,所有肝损害患者未能进行肾脏活检,仅凭经验用药进行保肝治疗,用药2周左右所有肝损害患者尿蛋白均消失。因此,对于某种病理类型尤其是微小病理类型对肝损害的发生是否有影响,尚需进一步研究。此外,由于本研究纳入的患者在用药前未进行肝脏彩超检查,患者是否在入院前已患有脂肪肝等基础疾病,且入院前的ALT水平均为正常,是否是某些转氨酶的增高引起的肝损害,也尚需进一步研究。故此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎的临床观察

许美娟^{1*}, 冯献礼², 林世磅¹ (1. 茂名市人民医院, 广东 茂名 525000; 2. 山东省煤炭泰山疗养院骨科, 山东 泰安 271000)

中图分类号 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2941-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.23

摘要 目的: 观察玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效和安全性。方法: 1 220 例膝关节骨性关节炎患者随机均分为对照组与观察组。对照组患者给予玻璃酸钠注射液进行关节腔内注射治疗, 每周 1 次; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予盐酸氨基葡萄糖胶囊 2 粒, 口服, 每日 3 次。两组患者疗程均为 5 周。治疗期间均停用与本研究相关的局部物理治疗及口服药物。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后视觉模拟(VAS)评分、Lysholm 膝关节评分及不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VAS 评分、Lysholm 膝关节评分均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。结论: 玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎较单用玻璃酸钠疗效更显著, 安全性较好。

关键词 玻璃酸钠; 氨基葡萄糖; 膝关节; 骨性关节炎

Clinical Observation of Sodium Hyaluronate Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis

XU Mei-juan¹, FENG Xian-li², LIN Shi-bang¹ (1. The People's Hospital of Maoming, Guangdong Maoming 525000, China; 2. Dept. of Orthopaedics, Coal Taishan Nursing Homes of Shandong Province, Shandong Taian 271000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of sodium hyaluronate combined with glucosamine in the treatment of knee osteoarthritis. METHODS: 1 220 patients with knee osteoarthritis were randomly divided into observation group and control group. The patients in control group were treated with Sodium hyaluronate injection alone, once a week; while the observation group was additionally and orally treated with Glucosamine hydrochloride capsules two tablets, three times a day. The course of treatment was 5 weeks in both groups. The relevant physiotherapeutics and oral medication in the treatment of the disease should be stopped. The clinic efficacy, visual analog scale (VAS) and lysholm knee score before and after treatment, and incidence of adverse reaction were observed. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, VAS and lysholm knee scores in both groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with significant differences ($P < 0.05$). There were no severe adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Sodium hyaluronate combined with glucosamine has more significant clinical efficacy in the treatment of knee osteoarthritis than sodium hyaluronate alone, with good safety.

KEYWORDS Sodium hyaluronate; Glucosamine; Knee; Osteoarthritis

- [1] 黄劬, 胡建明, 邢昌赢. 阿托伐他汀对原发性肾病综合征高脂血症的疗效[J]. 东南大学学报: 医学版, 2002, 21(4): 330.
- [2] 裴斐, 陈超, 郭代红. 阿托伐他汀致转氨酶异常升高的主动监测研究[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(1): 31.
- [3] Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference[J]. *Hepatology*, 2006, 43(3): 618.
- [4] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 77.
- [5] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AF-CAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study[J]. *JAMA*, 1998, 279(20): 1 615.
- [6] 徐旭红, 刘敏, 巴震, 等. 氟伐他汀、辛伐他汀治疗肾病时肝功能损害的比较研究[J]. 浙江医学, 2006, 28(8): 619.
- [7] 张清, 赵英明, 陈波, 等. 他汀对既往有乙型肝炎病毒感染史患者肝损害的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2011, 19(4): 223.
- [8] 邓华, 雷招宝. 他汀类药物引起的肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(2): 88.
- [9] Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease[J]. *Cleve Clin J Med*, 2004, 71(1): 58.

(收稿日期: 2015-02-05 修回日期: 2015-06-02)
(编辑: 陈宏)

* 副主任药师。研究方向: 药学。E-mail: 273912619@qq.com