

• 论 著 •

肾素抑制剂对非酒精性脂肪肝干预机制的研究^{*}

范明娟, 黄 宇

(广州市第一人民医院消化内科, 广东广州 510000)

摘 要:目的 探讨肾素与非酒精性脂肪肝的关系及肾素抑制剂对非酒精性脂肪肝的干预作用。方法 选取 2011 年 5 月至 2013 年 5 月 67 例在该院确诊的非酒精性脂肪肝患者为观察组,并以同时期体检中心 65 例健康体检者为对照组,比较两组相关生化指标的差异。对观察组患者给予肾素抑制剂治疗,观察治疗后其疗效情况。结果 干预前,两组的血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(ANGⅡ)、血管紧张素Ⅰ(ANGⅠ)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰基转移酶(GGT)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清载脂蛋白 B(ApoB)、空腹血糖(FBG)和代谢综合征(MS)检出率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 PRA、MS 病史为非酒精性脂肪肝的独立危险因素($P<0.05$);采用肾素抑制剂前后,观察组在 ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG 指标上,前后差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 肾素能降低非酒精性脂肪肝患者相关生化指标,对此类患者的治疗有一定的促进作用。

关键词:肾素; 非酒精性脂肪肝; 肾素抑制剂

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)10-1320-03

Intervention mechanisms of renin inhibitors for nonalcoholic fatty liver^{*}

Fan Mingjuan, Huang Yu

(Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

Abstract:Objective To investigate the relationship between renin and non-alcoholic fatty liver, and observe effect of intervention mechanisms for non-alcoholic fatty liver by renin inhibitors. **Methods** Totally 67 non-alcoholic fatty liver patients diagnosed in the hospital from May 2011 to May 2013 were selected and arranged as the observation group, 65 healthy people were selected as control group from Center of Health Examination at the same time. The difference in the related biochemical indexes between the two groups were compared. **Results** There were significant differences in PRA, ANGⅡ, ANGⅠ, ALT, GGT, TG, TC, HDL-C, LDL-C, ApoB, FBG and positive rate of MS between the two groups before intervention ($P<0.05$), and PRA and history of MS were independent risk factors of non-alcoholic fatty liver ($P<0.05$). After using the renin inhibitors, the differences of ALT, AST, TG, TC, HDL-C, LDL-C, FBG were statistically significant when compared with before ($P<0.05$). **Conclusion** Renin can reduce non-alcoholic fatty liver patients' biochemical indexes, and play an important role in treatment of such diseases.

Key words: renin; non-alcoholic fatty liver; renin inhibitors

非酒精性脂肪肝是指除酒精、病毒和细菌等肝损伤因素外,以弥散性肝细胞大泡性脂肪变性和脂肪贮藏为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎(NASH)和肝硬化。虽然在病理机制上目前不明确,但考虑与胰岛素抵抗(IR)、氧化应激、脂质代谢紊乱和相关细胞因子等均有密切关系。近些年研究发现,肾素-血管紧张素(RAS)参与了血液循环,且和组织细胞炎症和纤维化有关,而肾素作为 RAS 唯一限速酶,对肝组织的氧化应激、炎症、增生等发挥重要作用^[1-2]。本研究通过观察肾素和肾素抑制剂对非酒精性脂肪肝的影响,以期为该疾病的后期治疗及研究提供科学的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 非酒精性脂肪肝诊断标准按中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组的非酒精性脂肪肝诊疗指南(2010 年修订版)进行^[3],即无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性小于 140 g/周,女性小于 70 g/周,排除病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病等;有代谢综合征(MS)而出现不明原因丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高在 6 个月以上,肝脏影像学符合弥散性脂肪变。按上述标准选取 2011 年 5 月到 2013 年 5 月本院确诊的 67 例非酒精性脂肪

肝患者为观察组,选取同时期来本院体检中心体检的健康体检者 65 例为对照组。其中观察组男 42 例,女 35 例,年龄最小 30 岁,最大 67 岁,平均(43.9±3.3)岁;对照组男 41 例,女 34 例;年龄最小 31 岁,最大 65 岁,平均(43.8±3.1)岁。经统计分析,两组在年龄和性别上比较差异均无统计学差异性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象均空腹 8 h 后抽取静脉血 6 mL,其中 3 mL 置于真空管(山东奥塞特医疗器械有限公司生产)中分离血清,进行生化指标检测,另外 3 mL 置于含肝素钠采血试管中,分离血浆。采取增强化学发光法测定血浆肾素活性(PRA)、醛固酮(ALD)、血管紧张素Ⅱ(ANGⅡ)、血管紧张素Ⅰ(ANGⅠ)、血管紧张素转换酶(ACE)等,均按照试剂盒严格执行,另外采用速率酶法测定 ALT、AST 和谷氨酰基转移酶(GGT),采用胆固醇氧化法测定总胆固醇(TC),采用磷酸甘油氧化酶法测定三酰甘油(TG),采用靛酚氧化酶法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血清载脂蛋白 B(ApoB),糖代谢指标包括空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等。以上检测方法均严格按照试剂盒方法进行。观察组采用肾素抑制剂阿利吉

^{*} 基金项目:广州市科技和信息化局科普专项项目(2014KP000086)。 作者简介:范明娟,女,主治医师,主要从事消化内科方向的研究。

仑片(山东华信制药有限公司),国药准字 H20055928,生产批号 20130412)治疗,剂量为 3 粒/次,每日 2 次,连续 2 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程后,观察治疗前后上述检测指标变化情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,对相关检测指标进行赋值,并采用非条件 Logistic 回归法进行多因素分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 干预前两组相关指标比较 对两组干预前相关指标进行比较,两组在 PRA、ANG II、ANG I、ALT、GGT、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ApoB、FBG 上比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而在 ALD、ACE、AST、2 h PBG、HbA1c 上比较差异无统计学意义($P>0.05$);另观察组 MS 检出率(29/67,43.28%)高于对照组(14/65,21.54%),且差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 干预前两组相关指标比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	对照组(<i>n</i> =65)	观察组(<i>n</i> =67)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
PRA(pg/mL)	27.45±17.45	38.95±20.13	9.362	0.012
ANGII(pg/mL)	76.15±23.13	105.34±25.63	10.468	0.023
ANGI(ng/mL)	2.07±1.13	3.56±1.56	8.986	0.016
ALD(mmol/L)	216.75±105.35	221.56±107.34	1.245	0.467
ACE(mmol/L)	43.97±18.94	44.12±19.02	1.567	0.582
ALT(U/L)	13.56±4.56	20.15±5.13	7.896	0.025
AST(U/L)	19.68±5.34	20.11±5.36	2.111	0.466
GGT(U/L)	28.32±15.23	36.13±16.13	11.347	0.026
TG(mmol/L)	1.16±0.89	1.64±0.92	10.957	0.031
TC(mmol/L)	4.41±0.86	4.75±0.91	9.897	0.027
ApoB(g/L)	0.84±0.23	1.18±0.34	9.992	0.034
HDL-C(mmol/L)	1.25±0.43	0.89±0.31	11.467	0.026
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.72	2.87±0.78	11.688	0.013
FBG(mmol/L)	5.62±0.62	6.46±0.61	11.344	0.022
2 h PBG(mmol/L)	9.67±1.04	9.78±1.08	1.466	0.683
HbA1c(%)	6.06±0.56	6.09±0.53	0.945	0.611
MS 检出率(%)	21.54	43.28	10.577	0.024

2.2 非酒精性脂肪肝多因素分析 对表 1 两组患者比较差异有统计学意义的指标及是否有 MS 病史进行非条件 Logistic 回归分析,结果显示 PRA、MS 病史是非酒精性脂肪肝的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 非酒精性脂肪肝非条件多因素 Logistic 回归分析				
危险因素	<i>B</i>	χ^2	<i>P</i>	95%CI
PRA	1.589	14.778	0.001	2.566~15.243
ANG II	0.784	0.548	0.684	1.113~4.574
ANG I	0.484	0.573	0.793	1.256~5.724
HDL-C	0.895	0.466	0.568	1.274~5.144
ALT	0.889	0.682	0.362	1.356~7.364
LDL-C	0.414	0.576	0.368	2.175~6.825

续表 2 非酒精性脂肪肝非条件多因素 Logistic 回归分析				
危险因素	<i>B</i>	χ^2	<i>P</i>	95%CI
GGT	0.563	0.783	0.573	1.246~3.677
TG	0.467	0.673	0.562	1.854~4.145
TC	0.783	0.826	0.356	1.355~3.136
FBG	0.678	0.683	0.682	1.366~4.685
MS 病史	1.613	14.513	0.006	2.451~14.578

2.3 观察组干预前后相关生化指标比较 观察组干预前后在 ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG、PRA、ANG II、ANG I 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 观察组干预前后相关指标比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	干预前(<i>n</i> =67)	干预后(<i>n</i> =67)	<i>t</i>	<i>P</i>
ALT(U/L)	20.15±5.13	12.13±3.12	8.987	0.023
AST(U/L)	20.11±5.36	10.67±3.13	9.234	0.015
TG(mmol/L)	1.64±0.92	0.82±0.45	8.995	0.031
TC(mmol/L)	4.75±0.91	2.13±0.45	10.456	0.025
HDL-C(mmol/L)	0.89±0.31	1.16±0.26	10.678	0.015
LDL-C(mmol/L)	2.87±0.78	1.42±0.64	11.234	0.024
FBG(mmol/L)	6.46±0.61	4.21±0.35	12.566	0.034
PRA(pg/mL)	38.95±20.13	29.32±3.67	12.368	0.013
ANG II (pg/mL)	105.34±25.63	89.13±11.17	13.466	0.017
ANG I (ng/mL)	3.56±1.56	2.22±1.01	13.566	0.027

3 讨 论

非酒精性脂肪肝受多种因素影响,如遗传因素、生活方式、社会环境、心理情绪等,这些因素均会造成肝脏脂质代谢紊乱,最终导致肝细胞发生脂肪性病变。目前研究证实 RAS 能增加交感神经系统活性,促进细胞氧化应激、炎症反应,同时会引起 IR 和肝脏细胞脂质过氧化,从而促使肝细胞脂肪变性、炎症和纤维化[4]。RAS 系统是由肾素、血管紧张素原和血管紧张素组成,在循环中生成 ANG I,在 ACE 作用下形成 ANG II,而 ANG II 有广泛的生物学活性,可作用于全身多个组织和器官。RAS 贯穿非酒精性脂肪肝发生发展的全过程,且 RAS 激活可能是通过上调 ATR1 而影响肝脏脂肪酸代谢,这说明 PRA 升高激活了 RAS,故 PRA 是非酒精性脂肪肝发病和进展关键因素之一[5-6]。本研究结果显示,观察组与对照组在 ANG I、ANG II、ALT、GGT、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG 上比较差异具有统计学意义($P<0.05$);非条件 Logistic 回归显示 PRA 和 MS 病史为非酒精性脂肪肝的独立危险因素($P<0.05$)。

肾素抑制剂对非酒精性脂肪肝有明显改善作用,其作用机制主要是改善 IR、降血脂和护肝作用,如二甲双胍、他汀类等药物治疗效果均不佳,随着类似研究的不断进展,肾素抑制剂在非酒精性脂肪肝中越来越受到重视。有研究结果证实,RAS 能通过阻断血压、防治糖代谢紊乱和动脉硬化,来改善 IR 和纠正脂质代谢紊乱,从而达到预防并控制非酒精性脂肪肝的目的[7]。阿利吉仑片是一种直接肾素抑制剂,能从源头上阻断肾素紧张素活性,进一步降低 ANG II 和抑制 RAS 活性[8]。ANG II 能通过影响胰岛素信号通路,促进炎症反应、组织血流和交感神经系统活性引起 IR,阻断 ANG II(下转第 1324 页)

关研究证实,在大鼠局灶性脑缺血 3~6 h 后,TNF- α 释放增加,在缺血再灌注早期,TNF- α 水平迅速升高,静脉注射抗 TNF- α 的抗体可保护脑组织细胞再灌注损伤,表明 TNF- α 确实在脑缺血缺氧中有着重要作用^[9]。

IL-6 是一种具有广泛免疫调节作用的多细胞源性的细胞因子,脑组织中神经元、胶质细胞与血管内皮细胞等均可合成分泌,但表达量低。正常机体血液中含有一定水平的 IL-6,可促进神经营养因子的生成,降低兴奋性神经介质与海马区神经元的毒性,在中枢神经系统中主要起到抗损伤与防御作用,是调控神经系统分化与生长的重要因子^[10]。当脑组织受到缺血、缺氧刺激时,颅内 IL-6 将大量增加,释放入脑脊液或血液中,导致脑细胞水肿或坏死。动物试验表明,缺氧缺血性脑损伤时,急剧增加的 IL-6 可刺激炎性细胞大量聚集,协同发挥细胞毒性作用,加重脑损伤^[11]。

本研究结果显示,HIE 患者血清中 TNF- α 与 IL-6 的水平明显高于对照组,且随着病情程度的加重,TNF- α 与 IL-6 的水平显著增加。同时研究还表明,随着病情的好转,TNF- α 与 IL-6 的水平逐渐下降并趋近正常水平,推测可能在恢复期,脑组织炎性反应已有所改善,脑损伤得到修复。在 HIE 患者中,脑血流动力学的改变是引发脑损伤的重要致病因素,在缺氧条件下,MCA 血流变化最为灵敏,故可作为监测的主要血管。研究显示,HIE 患者 Vs、Vd 明显低于健康新生儿,且中、重度组较轻度组相比,脑血流速度明显减慢,差异具有统计学意义($P<0.05$)。同时重度 HIE 患儿中脑血管阻力指数较中、轻度患儿相比有明显上升($P<0.05$),其原因可能是机体在缺氧后,脑血流调节功能被破坏,脑组织处于低灌注状态,脑血流量减少,诱导白细胞聚集于损伤区,使之部分或完全堵塞,同时加速促凝血因子的生成,导致血管内血栓的形成。因此,TNF- α 与 IL-6 的异常变化可导致脑血流动力学紊乱,血流阻力增加,脑血流量降低。综上所述,TNF- α 与 IL-6 参与了新生儿 HIE 的病理生理过程,其水平与 HIE 严重程度呈正相关,动态监测其水平变化对早期诊断 HIE、评价病情严重程度、判断预后具

有重要指导意义。

参考文献

[1] Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(9): 1121-1130.

[2] 胡继川,柯贤军. 脑梗死患者脑脊液中 TNF- α 与 IL-6 的检测意义[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(3): 69-71.

[3] 姜佰玲. 脑脊液 TNF- α 和 IL-6 检测对新生儿缺血缺氧性脑病的临床价值[J]. 中国民康医学, 2015, 27(8): 46-48.

[4] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 97-98.

[5] 刘旭. 脑梗死患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平变化的临床意义分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(2): 41-43.

[6] 鲁锐,杨平. 参麦注射液对急性缺血性脑卒中患者血清 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1399-1400.

[7] Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3514-3520.

[8] 毕欣伟,陈立云. 缺血性卒中急性期他汀类药物治疗对血清超敏 C-反应蛋白影响及预后评价[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(8): 717-721.

[9] 徐艳红,许嗣漪,杨玉梅,等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死 TOAST 分型和 OCSP 分型的关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(10): 910-912.

[10] 薄宇清,刘霞. 急性缺血性脑卒中患者血清炎性细胞因子动态变化研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(15): 3988-3989.

[11] 刘芹. 依达拉奉联合辛伐他汀对高血压性脑梗死患者血清 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(18): 95-96.

(收稿日期:2015-11-19)

(上接第 1321 页)

生成和作用的同时能不同程度的减轻 IR,从而降低脂肪肝的发病和进展风险^[9]。另外,肾素抑制剂能改善脂质紊乱,结果显示,干预后 TG、LDL-C 等明显下降,可能是该药物能抑制 RAS 活性并下调 ANG I,从而改善肝脏脂质代谢紊乱;另外其能改善氧化应激,能反映体内脂质过氧化程度,反映损伤程度,其高低则能反映细胞受自由基损伤的严重程度^[10]。总之,肾素抑制剂能通过抑制 RAS 活性,减少 ANG II 水平从而改善 IR 和氧化应激,抑制肝细胞中脂质代谢紊乱,减轻非酒精性脂肪肝形成和发展。

参考文献

[1] 汪亮. 肾素-血管紧张素系统在非酒精性脂肪肝发病中的作用[J]. 重庆医学, 2010, 39(22): 3139-3141.

[2] 罗晓英,曾峥. 血浆肾素活性对非酒精性脂肪肝进展的诊断价值[J]. 广东医学, 2014, 6(10): 1498-1501.

[3] 曹莉. 宫内缺氧对子代脂肪肝易感性的影响及其胰岛素信号通路

和 RAS 机制研究[D]. 苏州:苏州大学, 2012.

[4] 张方怡, Yoseph G, 黄文秀, 等. 肾素抑制剂阿利吉仑对低钙饲料小鼠松质骨的作用[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(10): 1477-1478.

[5] 高燕红,蔡珂丹,罗群. 肾素释放机制及肾素抑制剂的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(1): 183-187.

[6] 韩蕊. 直接肾素抑制剂(DRI)阿利吉仑在慢性肾脏疾病(CKD)中的应用进展[J]. 复旦学报:医学版, 2012, 39(4): 422-427.

[7] 陈豪,陈明. 肾素抑制剂和受体阻滞剂的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(3): 427-430.

[8] 朱鼎良. 直接肾素抑制剂与血浆肾素活性和血浆肾素浓度[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(6): 531-532.

[9] 林善钺. 肾素、前肾素及其受体以及直接肾素抑制剂[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 446-447.

[10] 董一飞. 肾素抑制剂阿利吉仑对靶器官的保护作用研究进展[J]. 江西医药, 2012, 47(5): 425-427.

(收稿日期:2015-11-11)