论著

文章编号:1000-5404(2008)15-1478-03

阿托伐他汀对代谢综合征腹内脂肪及其肾损害的影响

徐兴森,闫振成,刘浩宇,钟 健,邹 密,倪银星,陈 静,祝之明 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所,重庆 400042)

摘 要:目的 观察阿托伐他汀对代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的腹内脂肪的影响及其与肾损害的关系。方法 2004-2006年曾在我科住院并诊断为MS的患者44例,按随机数字表法分成2组,在严格控制血压血糖的基础上,治疗组加用阿托伐他汀10 mg,1次/d;对照组不予任何调脂药,观察两组血压、血糖、体质量、腹壁、腹内脂肪厚度及尿微量白蛋白(MAU)在12周治疗前后的变化。结果 治疗组12周后患者的腹内脂肪厚度显著减少[非ACEI/ARB治疗:(41.76±3.61)mm *vs*(33.23±2.47)mm;ACEI/ARB治疗:(42.86±3.49)mm *vs* (30.49±2.87)mm, $P<0.01$],尿微量白蛋白明显下降[非ACEI/ARB治疗:(77.59±20.90)mg/24 h *vs* (35.20±14.45)mg/24 h;ACEI/ARB治疗:(78.39±19.78)mg/24 h *vs* (32.91±13.87) mg/24 h, $P<0.05$]。多因素分析显示对MAU增多有影响的危险因素依次为空腹血糖、甘油三酯、收缩压、年龄、腹内脂肪。结论 阿托伐他汀可减少MS的腹内脂肪厚度,并对肾损害有保护作用,可能与减少内脏脂肪有关。

关键词:代谢综合征;阿托伐他汀;腹部脂肪;微量白蛋白
中图法分类号:R589.05;R692;R972.6 文献标识码:A

Effect of atorvastatin on intraabdominal fat and microalbuminuria in patients with metabolic syndrome

XU Xing-sen, YAN Zhen-cheng, LIU Hao-yu, ZHONG Jian, ZOU Mi, NI Yin-xing, CHEN Jing, ZHU Zhi-ming (Center of Hypertension and Metabolic Disease, Department of Hypertension and Endocrinology, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the effect of atorvastatin on intraabdominal fat and microalbuminuria (MAU) in patients with metabolic syndrome (MS). Methods Forty-four MS patients were divided into the atorvastatin group and the control group. Blood pressure and blood glucose were controlled in both groups, in addition, atorvastatin was administered to the patients in the atorvastatin group. Blood pressure, blood glucose, body weight, abdominal wall fat, intraabdominal fat and MAU were compared before and after 12 weeks' treatment. Results Obvious decrease of the intraabdominal fat and MAU was found in the atorvastatin group compared with those before the treatment [Intraabdominal fat: non-ACE1/ARB (41.76±3.61) mm *vs* (33.23±2.47) mm, $P<0.01$; ACEI/ARB: (42.86±3.49) mm *vs* (30.49±2.87) mm, $P<0.01$; MAU: (77.59±20.90) mg/24 h *vs* (35.20±14.45) mg/24 h; ACEI/ARB: (78.39±19.78) mg/24 h *vs* (32.91±13.87) mg/24 h, $P<0.05$]. Binary logistic regression analysis showed fasting glucose, TG, SBP, age and intraabdominal fat were independent risk factors of MAU. Conclusion Atorvastatin could decrease the intraabdominal fat and protect against renal lesion.

Key words: metabolic syndrome; atorvastatin; intraabdominal fat; microalbuminuria

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)常伴有腹内脂肪的堆积,同时常常伴有肾损害,而微量白蛋白尿(microalbuminuria,MAU)往往被用来判断早期脏器损害,它不仅反映肾脏早期受损的情况,而且也提示存在微血管病变,是普通人群特别是中老年人发生心血管事件的独立性危险因素[1-4]。阿托伐他汀为他汀类药物,除有降血脂的作用外,还有改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化、改善微循环等作用[5],但其对MS腹内脂肪及微量白蛋白尿的影响国内外研究较少。为此,本研究观察了阿托伐他汀对MS患者腹内脂肪厚度、微量白蛋白尿、体质量及腹壁肥胖的影响,探讨他汀类调脂药对MS的治疗作用。

基金项目:重庆自然科学基金(2007BB5085)
Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (2007BB5085)
作者简介:徐兴森,男,山东省青岛市人,硕士,主治医师,主要从事代谢相关性疾病方面的研究,现在新疆维吾尔自治区库尔勒273医院内三科。电话:(0996)2332816
通信作者:祝之明,E-mail:zhuzm@yahoo.com
收稿日期:2007-06-04;修回日期:2008-03-20

1　资料与方法

1.1　研究对象及方法

将 2002－2006 年曾在我科住院检查，诊断为 MS，并且尿微量白蛋白（MAU）阳性（MAU 阳性为患者 MAU 含量≥30 mg/24 h，且＜300 mg/24 h）的患者（44 例）按随机数字表法分成 2 组，每组 22 例。一组为治疗组［在控制血压血糖的基础上加用阿托伐他汀（商品名阿乐，红惠制药厂生产）10 mg 口服，1 次/d］，另一组为对照组（只控制血压血糖，不加任何调脂药）。治疗组有 2 例患者使用培哚普利（商品名雅施达，属血管紧张素转换酶抑制剂），4 例使用氯沙坦钾（商品名科素亚，属血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂）；对照组有 3 例患者使用培哚普利，4 例使用氯沙坦钾。两组均每 4 周复查血压、血糖（空腹指血）情况，并根据检查结果调整药物以严格控制血压血糖（血压＜140/90 mmHg，空腹血糖＜6.1 mmol/L，HBA1c＜6.5%）。12 周内治疗组有 1 例患者退出，对照组无患者退出，整个过程所有患者未出现严重的药物不良反应。两组在年龄、性别上差异无统计学意义（$P>0.05$）。

排除标准：1 型糖尿病、继发性糖尿病和使用胰岛素控制血糖患者、继发性高血压、血脂紊乱、尿蛋白排泄≥300 mg/24 h、严重肝肾功能损害及心功能Ⅲ级以上的患者不纳入本次研究。

1.2　观察指标

1.2.1　一般情况　　所有患者均在入组后检测收缩压（SBP）、舒张压（DBP），测量身高、体质量、腰围（WC）、臀围；在空腹状态（至少 8 h 无热量摄入）抽血检测空腹血糖（FBG）。

1.2.2　腹部脂肪的超声测量[6]　　仪器：HY260L B 型超声诊断仪，3.5 MHz 探头测量腹内脂肪，7.4 MHz 探头测量腹壁脂肪。测量范围，脐周 1 cm。腹壁脂肪厚度：剑突与脐连线中点横切，皮肤与皮下脂肪分界面至腹白线距离；腹内脂肪厚度：腹膜线正中至腹主动脉后壁距离。所有超声测量由同一人员完成。每次均连续测 3 次取平均值。

1.2.3　尿微量白蛋白　　患者完整留取 24 h 尿液标本送检，检测 MAU。

12 周后所有患者对以上项目再次进行复查。

1.3　统计学分析

数据表示为 $\bar{x}\pm s$，采用 SPSS 10.0 统计软件，行配对样本 t 检验，多因素间比较采用 Binary Logistic 回归分析。

2　结果

2.1　基本情况

两组治疗后血压、血糖均较治疗前明显下降（$P<0.05$，$P<0.01$，表 1、2）。考虑到血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）对蛋白尿的影响，我们将两组的用药情况进行分析，显示治疗组使用 ACEI/ARB 类药物比例为 28.6%，对照组使用 ACEI/ARB 类药物比例为 31.8%。两组间治疗前的一般情况无显著性差异（$P>0.05$），治疗后血压无差异，两组中使用 ACEI/ARB 类药物患者在治疗后 MAU 均显著下降（$P<0.01$）。治疗组中使用 ACEI/ARB 类药物患者的血压、血糖、腹内脂肪厚度均较治疗前明显下降（$P<0.05$）；对照组中使用 ACEI/ARB 类药物患者的血压、血糖较治疗前显著下降（$P<0.05$），而腹内脂肪厚度差异无统计学意义（$P>0.05$）。

治疗组的腹内脂肪厚度较治疗前下降（$P<0.01$），MAU 治疗后下降（$P<0.05$），体质量无明显变化（$P>0.05$）；对照组体质量治疗后较治疗前升高（$P<0.05$），MAU 及腹内脂肪厚度无显著性差异（$P>0.05$）。

2.2　两组血脂治疗前后比较情况

治疗组的 TC 由治疗前的（6.56±0.87）mmol/L 下降到治疗后的（5.34±0.94）mmol/L（$P<0.05$），HDL-c 由治疗前的（1.05±0.15）mmol/L 升高至（1.65±0.28）mmol/L（$P<0.05$）；而对照组的 TC、TG、HDL-c、LDL-c 治疗前后均无显著性差异（$P>0.05$，表 3）。

2.3　MAU 的危险因素分析

所有患者均进行 24 h 尿 MAU 测定，通过计算分析发现对 MAU 增多有影响的危险因素依次为：FBG、TG、SBP、年龄、腹内脂肪（$P<0.05$，$P<0.01$，表 3）。

表 1　治疗组前后比较

组别	例数	SBP（mmol/L）	DBP（mmHg）	血糖（mmol/L）	体质量（kg）	腹内脂肪厚度（mm）	MAU（mg/24 h）
非 ACEI/ARB 治疗组							
治疗前	15	163±15	97±7	7.99±0.57	62.43±1.55	41.76±3.61	77.59±20.90
治疗后	15	140±16[b]	85±9[b]	6.00±0.87[a]	62.99±1.68	33.23±2.47[a]	35.20±14.45[b]
ACEI/ARB 治疗组							
治疗前	6	167±20	96±11	8.24±1.39	63.48±1.95	42.86±3.49	78.39±19.78
治疗后	6	138±25[a]	85±9[a]	5.87±0.97[a]	63.89±2.10	30.49±2.87[a]	32.91±13.87[a]

12 周内治疗组有 1 例患者退出；a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与治疗前比较

表 2　对照组前后比较

组别	例数	SBP（mmol/L）	DBP（mmHg）	血糖（mmol/L）	体质量（kg）	腹内脂肪厚度（mm）	MAU（mg/24 h）
未使用 ACEI/ARB 对照组							
治疗前	15	162±21	94±9	7.55±0.92	61.56±2.77	39.02±3.20	128.86±28.85
治疗后	15	138±19[b]	84±11[b]	6.09±0.56[a]	64.91±3.14[b]	39.14±3.19	128.01±35.74
使用 ACEI/ARB 对照组							
治疗前	7	168±20	99±10	7.75±0.48	62.23±4.39	42.06±5.60	137.75±43.38
治疗后	7	141±17[a]	81±11[a]	6.00±0.45[a]	62.11±3.98	43.95±6.34	108.95±41.91[a]

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与治疗前比较

表3 尿微量白蛋白影响因素分析

因素	B	SE	Wald	*P*	*OR*	95% *CI*
年龄	0.010	0.004	5.700	0.017	1.010	1.002～1.019
SBP	0.012	0.003	20.120	0.000	1.012	1.007～1.018
DBP	−0.001	0.004	0.026	0.872	0.999	0.991～1.008
FBG	0.109	0.053	4.181	0.041	0.897	0.808～0.996
TC	0.206	0.156	1.755	0.185	1.229	0.906～1.668
TG	0.051	0.068	5.288	0.021	1.169	1.023～1.335
腹内脂肪	0.004	0.002	4.253	0.039	1.004	1.000～1.008

B为回归系数的最大似然估计值，SE为估计值的标准误，Wald为Waldχ^2检验的统计量值

3 讨论

代谢综合征是多种危险因素的聚集，其中是以腹型肥胖为中心，同时伴有糖尿病或糖调节异常、高血压、高脂血症，主要后果为心血管损害。由MS导致的冠心病、脑卒中、肾功能不全和外周血管动脉粥样硬化等危险性明显大于单纯高血压和糖脂代谢异常。目前代谢综合征用药干预研究较少，特别是代谢综合征肾损害的相关研究尚少。代谢综合征是一种低度炎症反应状态，参与心血管、肾脏的损害，阿托伐他汀除了调脂还具有抗炎症反应，可能具有改善代谢综合征的肾损害作用。

本研究显示MS患者使用阿托伐他汀12周后，腹内脂肪有一定程度的减少，而腹壁脂肪改变不明显。我们既往研究发现随着腹内脂肪的堆积，心肾血管疾病的危险性明显增加；发现腹内脂肪与动脉粥样硬化的脂质紊乱关系密切[7]。本研究表明，对MAU阳性的MS患者，在严格控制血压、血糖的基础上，阿托伐他汀治疗组尿微量白蛋白明显减少，进一步分析显示腹内脂肪含量是尿微量白蛋白的独立危险因素。为了排除ACEI和ARB降压药物对尿蛋白的影响，我们进行亚组分析，显示ACEI和ARB治疗前后两组的一般情况无明显差异，提示治疗组与对照组间的差异主要与他汀类药物的作用有关，可能具有除调脂作用外，还对肾脏有保护作用。

内脏脂肪可分泌血管紧张素Ⅱ、纤溶酶原活化因子抑制因子-1（PAI-1）、TNF-α、抵抗素等，而保护性的脂肪因子则更少，脂肪分泌的致病因子可通过自分泌或旁分泌作用损害血管结构和功能。故我们可以认为阿托伐他汀可能通过非调脂作用，即减少腹内脂肪来减少MS患者的心血管、肾损害。另有国内外很多研究显示：阿托伐他汀能明显抑制系膜细胞分泌AngⅡ和TGF-β_1的表达，影响系膜细胞EMC的合成和降解过程[8,9]，可能机制如下：①其可抑制AngⅡ通过介导T型Ca^{2+}离子通道过度表达造成的血管损伤[10]。②其通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶来降低血管内皮细胞受损后释放的几种炎性物质的浓度[11]，从而减轻局部肾组织的炎性反应。③他汀类调脂药通过S-亚硝基化和活化硫氧还蛋白的作用来减轻氧自由基对内皮细胞的损伤[12]。④阿托伐他汀诱导血管壁基底膜内皮细胞内的组成成份——转谷氨酰胺酶[13]。阿托伐他汀可能通过以上机制减少尿微量白蛋白，从而起到保护肾脏的作用。

令人困惑的是，对照组的体质量在治疗后轻度升高，而治疗组无此情况，说明使用口服降糖药可通过刺激胰岛素分泌，血糖得到有效控制而使体质量增加，但在加用阿托伐他汀后此作用不明显，提示其对体质量可能有一定的影响，值得我们进一步研究。

参考文献：

[1] Hillege H L, Janssen W M, Bak A A, *et al*. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity[J]. J Intern Med, 2001, 249(6): 519－526.

[2] Lekatsas I, Kranidis A, Ioannidis G, *et al*. Comparison of the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction with and without microalbuminuria [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(3): 334－337.

[3] Short R A, Johnson R J, Tuttle K R. Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients[J]. Am J Nephrol, 2005, 25(1): 36－44.

[4] Furtner M, Kiechl S, Mair A, *et al*. Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population[J]. Eur Heart J, 2005, 26(3): 279－287.

[5] Bonetti P O, Lerman L O, Napoli C, *et al*. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant?[J]. Eur Heart J, 2003, 24(3): 225－248.

[6] Merino-Ibarra E, Artieda M, Cenarro A, *et al*. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome[J]. Metabolism, 2005, 54(9): 1230－1235.

[7] 陈 静，田志强，张伟国，等. 腹内脂肪面积切点与代谢综合征临床检出率的关系[J]. 中华医学杂志，2006，86(30)：2110－2113.

[8] 董一飞，程晓曙，杨人强，等. 高压诱导大鼠系膜细胞细胞外基质积聚机制及阿托伐他汀的干预作用[J]. 中华肾脏病杂志，2005，21(5)：274－277.

[9] 陈竹君，周颖玲. 阿托伐他汀对高血压肾病患者肾功能的影响[J]. 实用医学杂志，2006，22(17)：2038－2039.

[10] Wang D, Hirase T, Inoue T, *et al*. Atorvastatin inhibits angiotensin Ⅱ-induced T-type Ca^{2+} channel expression in endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(2): 394－400.

[11] Zineh I, Luo X, Welder G J, *et al*. Modulatory effects of atorvastatin on endothelial cell-derived chemokines, cytokines, and angiogenic factors[J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(3): 333－340.

[12] Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher A M, *et al*. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins[J]. Circulation, 2004, 110(7): 856－861.

[13] Soehnlein O, Eskafi S, Schmeisser A, *et al*. Atorvastatin induces tissue transglutaminase in human endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(1): 105－109.

（编辑 王 红）