



『血管醫學臨床與研究』焦點新聞

- 本期電子報起，血管醫學防治中心與血管暨基因體研究中心共同發行電子報，並且更名為『血管醫學臨床與研究』，歡迎各位同工點閱觀看。
- 血管醫學防治中心網站已掛載於彰基首頁-醫療中心選項中，歡迎各位同工點閱觀看。

血管健康專欄

脂肪肝與動脈硬化

◎文 施凱倫/彰化基督教醫院主治醫師

目前我們所謂的「脂肪肝」，通常意指肝內脂肪（三酸甘油酯）的含量超過全肝重量的 5%，而臨床上若沒有喝酒的病史，又稱為「非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）」。目前多數西方學者認同男性每日飲用 20-40 克以下的酒精，女性每日飲用 20 克以下的酒精，可稱為「非酒精性」。而非酒精性脂肪肝病，臨床上則廣義的涵蓋了單純的肝細胞脂肪變性（steatosis），非酒精性脂性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）、甚至纖維化（fibrosis）等不同嚴重程度的肝傷害。其中較嚴重的非酒精性脂性肝炎，則是由美國 Ludwig 等人於 1980 年首先提出，主要是在一群肥胖，糖尿病女性病患中，發現其肝臟有肝細胞內大泡型脂肪（macrovesicular fat）、局部肝細胞壞死（necrosis）、竇旁纖維化（perisinusoidal fibrosis）、肝小葉內混合性發炎細胞浸潤、肝細胞膨脹（ballooning）與 Mallory hyaline 等變化。這種病理上的變化類似酒精性肝炎，但是患者本身卻沒有酗酒的病史。

非酒精性脂肪肝病的病理機轉相當複雜，與不正常的脂肪代謝，活性氧（reactive oxygen species）的產生，肝細胞脂質過氧化（lipid peroxidation）的增加，星狀細胞（stellate cell）的活化，細胞激素（cytokine）的異常產生都有關。英國 Day 提出了「二次衝擊理論（two-hit theory）」，來解釋肝細胞脂肪變性和發炎的過程。第一個衝擊 - 大泡型脂肪變性，主要起因於肝

臟對脂肪酸的過度吸收和製造。這種單純的脂肪變性對大多數人並不會造成肝傷害，但是若合併胰島素增多、脂肪酸調控不良等，卻可能使肝臟容易產生第二的衝擊 - 氧化壓力（oxidative stress）的產生。氧化壓力會造成肝細胞膜上的脂質過氧化，並藉由釋放細胞激素和活化星狀細胞，造成細胞發炎甚至纖維化等更進一步的傷害。

根據統計，在台灣一般社區成人之中，脂肪肝的盛行率約在 12~37%之間。大多數病人無自覺症狀，常常是在健康檢查中被發現肝功能異常。但是這些病人，臨床上常常伴隨肥胖、糖尿病、高血壓、高血脂症和高尿酸症等疾病。目前相當多研究顯示，脂肪肝和包含上述疾病的代謝症候群（metabolic syndrome）有密切的相關。主要是這些疾病都是高胰島素抗性的相關表現，而胰島素抗性又是造成脂肪肝的必要因素，故其關係相當緊密，脂肪肝甚至被認為是代謝症候群在肝臟的表現。代謝症候群的病人，本身產生心血管病變如心肌梗塞或中風的機會要比平常人要來得高。一些研究也顯示，脂肪肝本身也是產生心血管病變的危險因子，甚至有假說認為，脂肪肝不僅是產生心血管病變的指標，也跟血管產生病變的病理機轉有關。

動脈硬化（atherosclerosis）是產生心血管病變的最大成因，臨床上我們可以使用高解析度的超音波，測量頸動脈內膜中層的厚度（carotid intima-media thickness, IMT），來評估頸動脈硬化的程度。2008 年刊登在「肝臟學雜誌（Journal of Hepatology）」的一篇大型回歸分析文章顯示，統計 7 個研究計畫共 3497 個病人的結果，有脂肪肝的病人，明顯比沒有脂肪肝的病人，有頸動脈內膜中層增厚或是有脂肪斑塊（plaques）形成的現象。這樣的結果顯示，脂肪肝的有無，和動脈硬化的產生有密切的關係，也進一步表示脂肪肝和心血管疾病的相關性。在此研究中也指出，血液中的丙胺酸轉胺酶（Alanine aminotransferase, ALT 又稱 GPT）和 丙 麩 氨 轉 太 酶（ γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT）的濃度高低，也和頸動脈內膜中層增厚有關，顯示若病人的脂肪肝程度越嚴重或肝臟發炎越厲害，則血管硬化的程度也越嚴重。這篇研究最後則建議



一般患有脂肪肝的病人，也要特別注意血管硬化的問題，因為兩者有相當明顯的關係。

脂肪肝的治療目標首要在於消除致病原因與停止疾病的進展。所以治療策略首重於控制伴隨的疾病如高血壓，糖尿病，高血脂症等。在非藥物治療中，減重是治療的首要目標，肥胖患者經體重減輕>10%後，肝功能可望持續改善。減重的速度宜採漸進原則，目前建議體重減輕應維持在六個月內減輕原體重的 10%。在藥物治療中，雖有人使用胰島素促敏劑 (insulin sensitizer)、抗氧化劑 (anti-oxidant)、降血脂劑等等來治療，但是治療效果多半不明確，仍須進一步的研究。



(本電子報內所有血管健康專欄皆摘自本中心血管醫學防治季刊。)

研究室介紹

基因藥理研究室

◎文 黃慶三/研究員

去毒之三階段，分別為氧化、接合和運送。去毒蛋白對於內源和外源有毒物質，例如代謝產物、藥物和致癌物之排除，扮演關鍵性角色。基因之變異可能導致去毒蛋白活性之改變，因而影響藥物的代謝情形。

國外研究結果顯示，去毒蛋白基因之變異情形確實和許多藥物之療效和副作用有密切關係。例如，接受 irinotecan 治療之大腸直腸癌患者，若其去毒蛋白第二階段(接合作用)主要蛋白之一的尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT1A1) 基因驅動區有同合子變異[A(TA)6TAA→A(TA)7TAA]，是發生白血球

減少症及出血性下痢等副作用的高危險群；又如，接受藥物治療的癲癇患者若其去毒蛋白第三階段(運送作用)主要蛋白之一的抗多藥物(MDR1)基因在 3435 核苷酸為野生型者，是產生抗藥性的高危險群，治療之癒後較差。

本團隊近年的研究發現，台灣人 UGT1A1 基因在驅動區 A(TA)7TAA 的變異低於白人 (20% 比 45%)，但在密碼區的變異遠高於白人(29.3% 比 0.1%)；台灣人 MDR1 基因核苷酸 3435 同合子變異頻率為 15%，居於白人(25%)和黑人(5%)之間。可見不同人種各種去毒蛋白基因的變異情形可能會有差別，值得各人種分別加以研究。

本團隊將以去毒蛋白第一階段(氧化作用)主要蛋白之一的細胞色素 450(CYP)，第二階段的 UGT1A1 和第三階段的 MDR1 為基礎，探討這些蛋白基因變異和藥物治療成效及藥物副作用的關係，再擴展到其他和藥物代謝相關的酵素。

吾等的長期目標，是期望建立實用之藥物基因篩檢法，在治療前就可預測療效不良和可能發生藥害的危險患者，以做為調整劑量或避免使用該藥的重要參考。吾等的努力，將讓藥物基因體學和新陳代謝體學，亦即個人化醫學的希望，落實於台灣人身上。

本研究團隊包含黃慶三教授、心臟內科夏建勳醫師、藥劑部簡素玉主任、藥劑部黃淑萍藥師、陳依君研究助理。目前研究方向及範圍為：一、基因多型性對海洛因戒毒矯治療效和藥物副作用之影響：瞭解基因多型性對於美沙冬和丁基原啡因替代療法療效及其副作用之影響，為欲接受這類療法之戒毒患者提供有用之基因檢測指引。二、去毒蛋白基因之變異和臟得樂 (amiodarone) 藥物代謝的關係：檢測去毒蛋白基因組合型對於臟得樂藥物動力學的影響。

已發表論文：The relationship between variant genes and hepatic enzymes in patients treated with atorvastatin—a single medical center experience in Taiwan. Clin Mol Med 2009; 1: 14-18.