

# 非酒精性脂肪性肝病促进动脉粥样硬化的发生

范建高, 蔡晓波

(上海交通大学附属第一人民医院脂肪肝诊治中心, 上海市 200080)

[作者简介] 范建高, 博士、主任医师、教授、博士研究生导师, 主要从事脂肪肝与代谢综合征及动脉粥样硬化的研究。兼任国际动脉粥样硬化学会中国分会理事、亚太地区非酒精性脂肪性肝病专家组成员、中华肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组组长、上海市肝病学会副主任委员, 中华脂肪肝网 [www.zhdfg.com](http://www.zhdfg.com) 主编;《中华肝脏病杂志》、《中国动脉硬化杂志》、《肝脏》、《药品评价》等杂志编委、副主编。主编《脂肪性肝病》、《肝病基础理论与实践》等专著和科普读物 10 本, 发表论文和综述 200 余篇, 其中 SCI 收录 9 篇, MEDLINE 收录 40 余篇, 获省部级科技进步二等或三等奖 6 项。

[基金项目] 教育部新世纪优秀人才支持计划(2005)

[关键词] 内科学; 脂肪肝; 代谢综合征; 动脉粥样硬化/发病机制

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病系与遗传易感和胰岛素抵抗密切相关的代谢应激性肝病。脂肪肝本身就是一种胰岛素抵抗状态, 非酒精性脂肪性肝病患者发生危险因素聚集、动脉粥样硬化和糖尿病的概率显著高于对照人群, 非酒精性脂肪性肝病患者的主要死因是心脑血管事件而非肝硬化。非酒精性脂肪性肝病可促进代谢紊乱和动脉粥样硬化发病率增加, 其机制涉及肝脏胰岛素抵抗、脂肪激素、系统性低度炎症反应以及内皮功能障碍和肝细胞功能改变等方面。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



随着人们生活水平的提高和生活方式的改变, 与肥胖和糖脂代谢紊乱相关的非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患病率不断上升。尽管有 3%~4% 的 NAFLD 患者随访中有可能进展为肝硬化, 然而大多数 NAFLD 患者在肝硬化发生之前可能已有动脉粥样硬化(atherosclerosis, As), As 相关的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 发生率显著高于肝病残疾和死亡<sup>[1]</sup>。最近研究发现 NAFLD 患者发生亚临床或临床型 As 概率增高, 且可能独立于肥胖和代谢综合征(metabolic syndrome, MS), 表明肝脏脂肪变性可能对 As 有直接促进作用。

## 1 心血管疾病是影响非酒精性脂肪性肝病预后的重要因素

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 患者与普通人群相比死亡率增加。对 420 例 NAFLD 患者的社区调查发现在随访的 7.6 年中死亡 53 例(12.6%), 总死亡率比普通人群显著增加。恶性肿瘤和 CVD 为两大死因, 分别为 15 例(28%) 和 13 例(25%), 而肝病只占第三位, 为 7 例(13%)。如将入选时已有肝硬化患者剔除, 则只有 2 例死于肝病。此外, 在对 NAFLD 患者 5 年的随访中, 91 例(22%) 发生糖尿病, 96 例(23%) 发生血脂紊乱(TG 增高或 HDL-C 下降), 94 例(22%) 发生高血压病, 这些代谢紊乱无疑进一步促进 NAFLD 患者 CVD 的发生<sup>[2]</sup>。Matteoni 等<sup>[3]</sup> 对 132 例 NAFLD 患者随访 8

年, 结果发现死亡原因中 CVD 占第二位, 与肝病相关的死亡率相等, 仅次于肿瘤。Ekstedt 等<sup>[4]</sup> 对 129 例肝活检证实为 NAFLD 的患者随访 13.7 年。随访期间有 26 例死亡, 其中 19 例在基线时即有非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 包括 1 例肝硬化; 7 例单纯性脂肪肝。随访结束时, NAFLD 患者生存率显著低于对照人群(78% 对 84%)。亚组分析发现 NASH 患者的生存显著低于相应的对照人群(70% 对 80%)。然而单纯性脂肪肝患者与对照人群的生存率无明显差异。NASH 患者中 11 例(15.5%) 死于心血管疾病; 2 例(2.8%) 死于肝病; 非 NASH 患者中 5 例(8.6%) 死于心血管疾病, 而无死于肝病。非 NASH 患者的死因与参考人群相比无明显差异。71 例基线时的 NASH 患者随访结束时, 10% 发生终末期肝病, 而发生 CVD 的比例高达 29%。

以上研究发现 CVD 是 NAFLD(特别是 NASH) 最重要的转归。而 NAFLD 患者多伴有肥胖和糖脂代谢紊乱等心血管高危因素。因此, NAFLD 患者发生 CVD 概率升高可能与这些因素有关, 然而目前的多个研究发现 NAFLD 对 CVD 的促进作用独立于这些危险因素。

## 2 非酒精性脂肪性肝病促进动脉粥样硬化的发生

Ioannou 等<sup>[5]</sup> 对 7 526 名调查对象的研究发现, 不明原因的 ALT 升高(主要由 NAFLD 引起) 者发生 CVD 的概率增加。Villanova 等<sup>[6]</sup> 通过 Framingham 积分、PROCAM 积分、ATP 积分等研究发现, NAFLD(特别是 NASH) 患者 10 年内发生 CVD 可能性较对照组显著升高。

## 2.1 非酒精性脂肪性肝病引起血管结构和功能的改变

多个横断面研究发现 NAFLD 患者颈动脉内膜—中膜厚度(intimal medial thickness, IMT) 显著增加伴颈动脉斑块形成增多。Targher 等<sup>[7]</sup>通过大规模观察研究发现肝活检证实的 NAFLD 患者颈动脉 IMT 与年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI) 配对的健康对照相比显著增加, 且 NASH 患者 IMT 明显高于单纯性脂肪肝患者。NAFLD 的组织学严重程度能预测颈动脉 IMT 且独立于经典的 CVD 危险因素(如 HOMA 估测的胰岛素抵抗和 MS 的组分)。O' Leary 等<sup>[8]</sup>报道 IMT 值  $\leq 0.86$  mm 发生 CVD 的危险性低, 而 IMT  $\geq 1.10$  mm 则发生 CVD 的危险较高。研究发现健康对照和 NAFLD 患者的 IMT 均值分别为 0.82 mm 和 1.14 mm。也有证据表明 NAFLD 与循环内皮功能障碍相关。NAFLD 患者肱动脉内皮血流介导性血管扩张与对照组相比显著降低<sup>[6]</sup>, 并且, NASH 患者较单纯性脂肪肝患者进一步降低。同样, 在另一项血糖、血脂控制较好的 2 型糖尿病研究中, 轻度升高的肝酶(考虑由 NAFLD 引起) 独立相关于降低的肱动脉内皮血流介导性血管扩张和全身胰岛素敏感性<sup>[9]</sup>。这些表明 NAFLD 可能对早期 As 的形成就有影响。

## 2.2 非酒精性脂肪性肝病是动脉粥样硬化发生的危险因素

Schwimmer 等<sup>[10]</sup>认为脂肪肝可能不只是 As 的标志, 而且是其早期危险因素。As 通常在儿童时期开始出现, 成年后逐渐形成有症状的 CVD。他们分析了 817 例死于其他原因儿童(2~19 岁)的尸检。结果发现脂肪肝(定义为肝细胞脂肪变  $\geq 5\%$ ) 的发生率为 15%, 冠状动脉轻度粥样硬化的发生率为 21%, 严重 As 发生率为 2%。脂肪肝儿童发生 As 比无脂肪肝者高 2 倍(OR 值为 1.8,  $P < 0.001$ )。

Targher<sup>[11]</sup>等报道合并 2 型糖尿病的 NAFLD 患者发生冠状动脉、脑血管以及外周血管疾病的比例高于不伴 NAFLD 的糖尿病患者。NAFLD 和 CVD 的相关性在调整经典的危险因素如糖尿病病程和血糖控制情况后影响不大, 但调整 MS 后这种相关则削弱。同样, 一个以中年男性工人为调查对象的研究发现 NAFLD 患者更容易发生 CVD, 而且 NAFLD 的出现与 CVD 正相关且独立于肥胖和其他经典危险因素。Targher 等<sup>[12]</sup>对 2 013 例基线无 CVD 和病毒性肝炎的 2 型糖尿病患者的队列研究发现, 5 年随访中 248 例(病例组)发生非致命性冠心病(心肌梗死和冠状动脉重建术)或缺血性中风或冠心病死亡。通过风险设置抽样, 在 496 例随访未发生 CVD 的 NAFLD 患者(按性别年龄 2:1 配对的对照人群)中研究结果发现, NAFLD 与 CVD 发生增加相关, 即使调整了经典的危险因素(血糖控制情况、MS 组分)后也相关。Kessler 等<sup>[13]</sup>研究发现急性心肌梗死患者中 NAFLD 的发生率显著高于(男女分别为 66% 和 50%) 对照人群, 而且 NAFLD 与冠心病的严重程度相关且独立于年龄、性别和 BMI。

## 3 非酒精性脂肪性肝病促进动脉粥样硬化的可能机制

### 3.1 非酒精性脂肪性肝病患者代谢紊乱危险性增加

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)与 MS 组分关系密切, 而

MS 各组分是 CVD 的高危因素。研究发现肝脏脂肪变本身通过影响胰岛素信号通路而促进肝脏胰岛素抵抗, 且肝脂肪含量和肝脏胰岛素敏感性呈线性相关<sup>[14]</sup>。这说明肝脏脂肪变可能促进 MS 的发生。有证据表明, NAFLD 通过异常脂蛋白代谢特别在餐后脂质异常而加重 As。口服脂肪负荷试验发现 NAFLD 患者餐后血清 TG 和 LDL-C 水平显著高于健康对照组, 且与肝组织病理学程度密切相关<sup>[15]</sup>。范建高等<sup>[16]</sup>通过随机多级分层整群抽样调查 3175 名上海市成人, 结果发现代谢综合征和脂肪肝检出率分别为 22.87% 和 20.82%; 无论是男性还是女性, 与肥胖、内脏性肥胖相比, 脂肪肝判定危险因素的聚集率、特异度、阳性预测值以及归因度百分比最高。即使是体重正常的脂肪肝患者, 其代谢紊乱 1 项及以上指标和 5 项指标检出率分别高达 83.3% 和 2.8%, 提示脂肪肝能较好预测代谢紊乱危险因素聚集, 且脂肪肝与代谢紊乱的关系不完全依赖于 BMI。

### 3.2 非酒精性脂肪性肝病促进全身炎症反应和氧化应激

在单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎的进展过程中, 氧化打击和亚临床炎症起到了重要的作用, 而这可能是 NAFLD 和 As 之间联系的另一个可能机制。肝脂肪变相关的活性氧刺激脂肪酸氧化, 伴随着肝细胞损伤和炎症细胞因子释放, 促进前炎症反应, 这除可导致肝脏局部损伤外, 还可能参与 As 的发病。Haukeland 等<sup>[17]</sup>研究发现, NAFLD 患者外周血白细胞介素 6(IL-6)、单核细胞趋化因子 1 和趋化因子 19 水平较对照组显著增加, 在校正性别、年龄、BMI 后仍增加。NASH 患者血清 TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化因子 1 水平在校正性别、BMI 和 MS 后显著高于单纯性脂肪变患者。范建高等<sup>[18]</sup>通过基因芯片和 RT-PCR、免疫组织化学等方法证实随着高脂饮食时间延长, 造模大鼠肝脏表达核因子  $\kappa$ B 和 TNF $\alpha$  增多、一氧化氮合酶减少而内皮素增多、t-PA 减少而 PAI-1 增多, 血液 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$  减少而 TXB $_2$  增加, 血液和肝脏超氧化物歧化酶减少而丙二醛增加。NAFLD 时肝脏局部的炎症、内皮功能障碍、高凝血低纤溶状态以及氧化应激/脂质过氧化等改变, 与肝脏局部损伤关系密切; 此外可能还会通过影响全身血液循环、加剧胰岛素抵抗, 促进 As 和冠心病的发生。

### 3.3 脂肪激素的作用

肝细胞脂肪变后具有了部分脂肪细胞的功能, 范建高等<sup>[18]</sup>研究证实高脂饮食大鼠肝脏成脂相关基因表达增强。瘦素、脂联素、抵抗素是最主要的三种由脂肪细胞分泌的激素。研究发现其与动脉粥样硬化的形成密切相关, 而肝脏脂肪变导致脂肪激素分泌增多, 这些增多的激素可能将脂肪肝与 As 相联系起来。

瘦素受体也在内皮细胞表达。外源性瘦素呈剂量依赖性促进大鼠动脉血压升高。同时, 长期高瘦素血症能导致明显的内皮功能紊乱。前瞻性研究通过观察发生冠状动脉事件患者血清瘦素水平发现调整年龄、收缩压、BMI 和 C 反应蛋白后, 瘦素仍然是 As 的独立预测因子。一些临床研究支持瘦素与心肌梗死、冠状动脉钙化、脑梗死密切相关<sup>[17]</sup>。而 NAFLD 患者外周血液瘦素水平升高<sup>[19]</sup>。脂联素具有抗 As 的作用。NAFLD 患者血浆脂联素浓度显著降低且与 NAFLD

组织学严重程度相关并独立于腹型肥胖和其他 MS 组分<sup>[20]</sup>。降低的脂联素水平可能将 NAFLD 和 As 联系了起来。脂联素缺乏小鼠血管内膜对损伤的增殖反应增强。脂联素能逆转载脂蛋白 E 缺乏小鼠的 As, 能减轻人平滑肌细胞对刺激因子的生长和增殖反应<sup>[21]</sup>。大规模的前瞻性研究也发现低脂联素血症能独立预测 CVD 和 MS。多个证据表明抵抗素与胰岛素抵抗有关。通过抗体中和抵抗素能够改善饮食诱导的肥胖小鼠血糖水平和胰岛素抵抗。抵抗素通过活化血管内皮细胞促进 As 的发生及持续。Vema 等研究发现抵抗素能够通过促进内皮素 1 释放来促进内皮细胞活化。此外, 抵抗素能够上调血管细胞黏附因子 1 和单核细胞趋化蛋白 1。临床研究发现抵抗素水平与冠状动脉钙化相关<sup>[22]</sup>, 而 NAFLD 患者存在外周血抵抗素水平的降低<sup>[22]</sup>。

### 3.4 肝细胞功能减退的作用

Singer 等通过对 228 例糖尿病进行肝脏和皮下脂肪活检发现, 脂肪变的肝脏其脂肪酸代谢模式发生改变, 而皮下脂肪代谢未见变化; 脂肪肝大鼠肝脏抗 As 因子 (eicosapentaenoic acid 和载脂蛋白 A) 含量较正常组显著降低。Tsukamoto 等给载脂蛋白 E 缺乏小鼠肝脏内转基因治疗, 结果原先的 As 病变迅速消退。纤维连接蛋白为纤维化时肝脏内首先增多的一种细胞外基质, 脂肪性肝纤维化时亦不例外。文献 [23] 报道, 纤维连接蛋白可影响体外培养的肝细胞合成及分泌载脂蛋白 A, 而后者与 As 和冠心病呈负相关。

## 4 结束语

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 与 MS 关系密切, 胰岛素抵抗为其共同的发病机制。NAFLD 与 CVD 究竟是 MS 的两个结果, 还是 NAFLD 本身即是 CVD 的独立危险因素目前尚有争议。尽管根据以上所述, NAFLD 是 CVD 事件的危险因素, 且独立于 BMI 和胰岛素抵抗。事实上, 大多数研究并没有通过葡萄糖钳直接检测胰岛素抵抗以及通过 CT 或 MRI 检测腹部内脏脂肪含量。正因为如此, 不能完全排除胰岛素抵抗和内脏脂肪组织的作用。另一方面, 肝脏脂肪含量能预测糖脂代谢紊乱 (特别是大 VLDL 颗粒的过度产生), 这部分独立于 CT 或 MRI 测得的内脏脂肪作用。可以明确的是 NAFLD 与 CVD 事件关系密切, CVD 事件很可能是 NAFLD 最重要的转归; 并且大部分 NAFLD 患者为伴糖脂代谢紊乱的单纯性脂肪肝变患者, 其发生心血管转归的可能性远较其肝病转归高。NAFLD 动物模型发现在无高胆固醇饮食和高胆固醇血症时, 很少能进展为显著 As。这说明尽管 NAFLD 本身可能是 CVD 的一个危险因素, 但其对 CVD 的贡献可能不及肥胖、糖脂代谢紊乱重要。NAFLD 被认为是 MS 在肝脏的表现, NAFLD 的出现反映了机体正常糖脂代谢功能一定程度受损。因此, 即使对于不伴糖脂代谢紊乱 NAFLD 患者, 应注意监测血糖、血脂, 并控制饮食、加强运动以改善胰岛素抵抗, 预防糖尿病与脂质紊乱的发生。需要进一步研究来评价 NAFLD 本身对 CVD 发病的作用, 以指导临床、改善预后。

### [参考文献]

- [1] 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 306-321.
- [2] Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2005, **129**: 113-121.
- [3] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity [J]. *Gastroenterology*, 1999, **116**: 1413-1419.
- [4] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes [J]. *Hepatology*, 2006, **44**: 865-873.
- [5] Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States [J]. *Hepatology*, 2006, **43**: 1145-1151.
- [6] Villanova N, Moscatello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, **42**: 473-478.
- [7] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diab Care*, 2006, **29**: 1325-1330.
- [8] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study [J]. *Stroke*, 1992, **23**: 1752-1760.
- [9] Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ, et al. Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, **35**: 369-374.
- [10] Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, et al. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis [J]. *Hepatology*, 2005, **42**: 610A.
- [11] Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diab Med*, 2006, **23**: 403-409.
- [12] Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2005, **54**: 541-546.
- [13] Kessler A, Levy Y, Roth A, et al. Increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI [J]. *Hepatology*, 2005, **42**: 623A.
- [14] Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance [J]. *Curr Mol Med*, 2005, **5**: 287-295.
- [15] Musso G, Gambino R, Micheli FD, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2003, **37**: 909-916.
- [16] 范建高, 李新建, 朱军, 等. 上海市成人代谢综合征与脂肪肝关系的横断面研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, **21** (4): 306-310.
- [17] Haugklandt JW, Dama JK, Konopski Z. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2 [J]. *J Hepatol*, 2006, **44**: 1167-1174.
- [18] 范建高, 方继伟, 陆元善, 等. U230A 芯片动态观察非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏基因表达 [J]. *中华肝病杂志*, 2005, **13**: 574-577.
- [19] Angulo P, Alba LM, Petrovic LM. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2004, **41**: 943-949.
- [20] Musso, R, Gambino, Durazzo M, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, **42**: 1175-1183.
- [21] Guzik TJ, Mangat D, Korb R. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function [J]? *J Physiol Anthropol*, 2006, **57**: 505-528.
- [22] Pagano C, Soardo G, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**: 1081-1086.
- [23] 范建高, 徐铭益. 脂肪肝与动脉粥样硬化和冠心病的关系 [J]. *中华肝病杂志*, 2002, **10**: 176-178.

(此文编辑 胡必利)