

# 非酒精性脂肪性肝病的危险因素及其与血管病变的相关性

周卫东, 张 珍, 闫琳琳

(长沙市中医医院 长沙市第八医院内分泌代谢病科, 湖南省长沙市 410100)

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 颈动脉内膜中膜厚度; 内皮舒张功能

[摘要] **目的** 分析新诊断的轻、中度非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的危险因素, 探讨其与血管病变相关性。**方法** 选择体检发现的单纯轻、中度 NAFLD 患者 202 例为脂肪肝组, 同期健康体检者 91 例为对照组。采用彩色多普勒超声检查, 检测颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) 及内皮舒张功能 [包括内皮依赖性舒张功能 (FMD) 和内皮非依赖性舒张功能 (NMD)]。并分析两组临床生化指标。**结果** (1) 与对照组相比, 脂肪肝组体质指数、腰臀比、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿酸、高敏 C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数均增高, 高密度脂蛋白胆固醇降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。 (2) Logistic 回归分析发现, NAFLD 的独立危险因素有胰岛素抵抗指数、高敏 C 反应蛋白、谷丙转氨酶, OR 值分别为 2.725、1.623、1.054 ( $P < 0.05$ )。 (3) 完成彩超检查的脂肪肝组 45 例 (其中轻度 23 例, 中度 22 例), 对照组 40 例。与对照组比较, 脂肪肝组颈动脉 IMT 增高 [0.92 (0.80, 1.02) 比 0.87 (0.74, 0.99)], FMD、NMD 均降低 [4.7% (2.2%, 6.8%) 比 5.2% (2.4%, 7.7%); 18.5% (12.2%, 25.3%) 比 20.5% (12.2%, 28.7%)]。但两组差异无统计学意义。与对照组比较, 轻度脂肪肝组及中度脂肪肝组 IMT、FMD、NMD 差异亦无统计学意义。单因素相关分析表明 IMT、FMD、NMD 与是否 NAFLD 无显著相关性。**结论** 胰岛素抵抗指数、高敏 C 反应蛋白、谷丙转氨酶增高是 NAFLD 的独立危险因素。新诊断的轻、中度 NAFLD 患者血管病变与健康者无显著差异, NAFLD 与动脉硬化确切相关性有待进一步研究。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

## Risk Factors and Vascular Damage in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ZHOU Wei-Dong, ZHANG Zhen, and YAN Lin-Lin

(Department of Endocrinology and Metabolism, the Eighth Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410100, China)

[KEY WORDS] Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Intima-Media Thickness; Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the risk factors of new diagnosed mild or moderate nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and investigate the vascular damage and endothelial function in patients with NAFLD. **Methods** 202 new diagnosed patients with mild or moderate NAFLD and 91 healthy controls were selected in the Health Center of the Eighth Hospital of Changsha. Intima-media thickness (IMT) of carotid artery, flow-mediated dilation (FMD) and nitrate-mediated dilation (NMD) in brachial artery were measured by high-resolution ultrasound. The clinical and biochemical characteristics were analyzed between the two groups. **Results** (1) Compared with the controls, body mass index, waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting insulin, fasting plasma glucose, low density lipoprotein, total cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), uric acid, high sensitivity C-reactive protein, HOMA-insulin resistance index were higher, and high density lipoprotein was lower in NAFLD group ( $P < 0.01$ ). (2) Multi-factor logistic regression analysis demonstrated that NAFLD was independently correlated with HOMA-insulin resistance index, high sensitivity C-reactive protein, ALT (OR = 2.725, 1.623, 1.054,  $P < 0.05$ ). (3) Compared with the controls, NAFLD group had higher IMT (0.92 (0.80, 1.02) vs 0.87 (0.74, 0.99)), lower FMD (4.7% (2.2%, 6.8%) vs 5.2% (2.4%, 7.7%)) and NMD (18.5% (12.2%, 25.3%) vs 20.5% (12.2%, 28.7%)), but this differences had no statistical significance. The differences of IMT, FMD, NMD be-

[收稿日期] 2015-05-25

[修回日期] 2016-01-12

[基金项目] 湖南省科技厅科技计划项目 (2012SK3006)

[作者简介] 周卫东, 博士, 主任医师, 研究方向为糖尿病、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病等内分泌代谢病学科疾病, E-mail 为 2662681684@qq.com。张珍, 硕士, 医师, 研究方向为糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等, E-mail 为 415418011@qq.com。闫琳琳, 硕士, 医师, 研究方向为糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等, E-mail 为 840498349@qq.com。

tween the mild and moderate NAFLD groups had also no statistical significance. Bivariate correlation analysis between IMT, FND, NMD and NAFLD had no statistical significance. **Conclusion** HOMA-insulin resistance index, high sensitivity C-reactive protein, body mass index are independent risk factors for NAFLD. There was no significant differences in vascular damage between patients with mild or moderate NAFLD and healthers, the exact association between vascular damage and NAFLD need further research.

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种涉及多种器官及调控途径的多系统疾病<sup>[1]</sup>。NAFLD 全球患病率估计为 25.24% (22.10%~28.65%)<sup>[2]</sup>, 我国东北、香港地区患病率分别高达 15.5%、27.0%<sup>[3-4]</sup>。NAFLD 患者易发生动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>, 心脑血管疾病是引起 NAFLD 患者死亡的主要死因<sup>[6]</sup>。内皮功能失调发生在动脉粥样硬化早期<sup>[7]</sup>, 内皮舒张功能降低与心血管事件相关<sup>[8-9]</sup>。颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 是反映动脉粥样硬化程度的指标, 能预测心血管事件<sup>[10]</sup>。目前国内外关于 NAFLD 与 IMT 及内皮舒张功能关系的研究多为合并糖尿病、高血压、冠心病等疾病的患者, 针对单纯 NAFLD 的研究相对较少。本研究针对新诊断的单纯轻、中度 NAFLD 患者, 旨在分析其危险因素, 并探讨其与 IMT 及血管内皮舒张功能的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2013 年 5 月至 12 月于长沙市中医医院体检中心新诊断的轻度和中度 NAFLD 男性患者, 纳入本研究“脂肪肝组”(202 例)。同期选择年龄匹配的健康男性体检者作为“对照组”(91 例)。NAFLD 诊断标准参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版)》<sup>[11]</sup>。排除慢性病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝硬化等其他肝脏疾病, 排除合并糖尿病、甲状腺疾病等其他内分泌代谢疾病, 排除合并高血压病、冠心病等其他严重疾病及长期服用糖皮质激素、雌激素、他莫昔芬等药物的患者。

### 1.2 一般资料

采用自行设计的调查表, 调查包括一般情况、既往病史、家族史、烟酒嗜好及近半年来的服药情况等。对有饮酒习惯者, 详细登记其饮酒起止时间、饮酒次数和饮酒量等。专人测量人体学指标: 包括身高 (height, Ht)、体重 (weight, Wt)、腰围 (waist circumference, WC)、臀围 (hip circumference, HC)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 计算体质指数 (body

mass index, BMI) =  $Wt/Ht^2$  ( $kg/m^2$ )、腰臀比 (waist-hip ratio, WHR) =  $WC/HC$ 。

### 1.3 生化指标

所有患者清晨空腹 10~12 h 后采肘静脉血, 通过西门子 Advia 2400 全自动生化分析仪集中测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯 (tri glycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、尿酸 (uric acid, UA), 检测高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) (免疫比浊法)。通过西门子 ADVIA CentaurXP 生化分析仪, 采用化学发光法检测空腹胰岛素 (fasting insulin, FIN) (试剂盒由西门子医学诊断有限公司提供)。计算稳态模型 (HOMA model) 胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index),  $HOMA-IR = FIN (mU/L) \times FPG (mmol/L) / 22.5$ 。

### 1.4 超声检查

使用高分辨彩色超声仪 (PHILIPS HD11), 固定由 2 名主治医师职称影像学医师操作。脂肪肝超声诊断: 具备以下 2 项及以上者可诊断为脂肪肝: (1) 肝脏近场回声增强, 远场回声减弱; (2) 肝脏实质回声致密, 强于肾脏实质; (3) 肝内血管和胆管结构显示不清。根据脂肪肝综合积分简易分度法<sup>[12]</sup>对脂肪肝分度。

颈动脉 IMT、肱动脉内皮舒张功能 [包括内皮依赖性舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD) 和内皮非依赖性舒张功能 (nitrate-mediated dilation, NMD)] 参照黄颖等<sup>[13]</sup>方法。颈动脉 IMT: 仰卧测量双侧颈总动脉 IMT 管腔内膜交界面到内膜与外膜交界处之间的垂直距离, 位置为距颈动脉球部膨大起始处 10 mm 处, 此处及前后 10 mm 处, 测 3 次, 取两侧平均值高者。肱动脉 FMD 及 NMD: 每位受试者分别测量其休息时 ( $D_0$ )、反应性充血后 ( $D_1$ )、再休息及含服硝酸甘油后 ( $D_2$ ) 的肱动脉内径。测定  $D_0$ : 受试者检测前 12 h 禁食, 休息状态, 取仰卧位, 右上肢外展 15°, 超声探头置于肘上 2~3 cm 处作标

记,同步记录肢体导联心电图,测量时相为舒张期末,测定 3 个心动周期肱动脉标记处内径,均值作为  $D_0$ 。测定  $D_1$ :将血压计袖带置于肱动脉远端,充气加压至 300 mmHg,放气后 60~90 s 内测定 3 个心动周期肱动脉标记处内径,均值作为  $D_1$ 。测定  $D_2$ :休息 10 min,待肱动脉血流恢复静息状态后,舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,3~4 min 后,测定 3 个心动周期肱动脉标记处内径,均值作为  $D_2$ 。计算反应性充血介导的  $FMD = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$  及硝酸甘油介导的  $NMD = (D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

1.5 统计学处理方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,否则用中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)表示。计量资料两组比较,符合正态分布、方差齐性者,用  $t$  检验,否则用非参数检验;双变量相关分析,符合正态分布者用 Pearson 相关分析,否则用 Spearman 相关分析;多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生化结果

本研究脂肪肝组共 202 例,其中轻度 114 例,中度 88 例,平均年龄  $47.72 \pm 4.22$  岁,脂肪肝组、轻度

脂肪肝组及中度脂肪肝组 BMI、WC、HC、WHR、SBP、DBP、FIN、FPG、LDLC、TC、TG、ALT、AST、UA、hs-CRP、HOMA-IR 均高于对照组,HDLC 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );中度脂肪肝组 BMI、HC、SBP、DBP、FIN、LDLC、TC、ALT、AST、UA、hs-CRP、HOMA-IR 高于轻度脂肪肝组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。

2.2 NALFD 的危险因素分析

以是否发生 NALFD 作为应变变量(1 = 是,0 = 否),ALT、SBP、DBP、HDLC、LDLC、BMI、TC、TG、UA、hs-CRP、HOMA-IR 作为自变量进行二分类 Logistic 回归分析,结果表明,按回归系数大小进入方程的变量依次为 HOMA-IR、hs-CRP、ALT,OR 值分别为 2.725、1.623、1.054( $P < 0.05$ ;表 2)。

2.3 超声结果

完成彩超病例的一般资料及生化结果见表 3;完成 IMT、内皮舒张功能检查的病例共 85 例,其中脂肪肝组 45 例(轻度脂肪肝 23 例,中度脂肪肝 22 例),对照组 40 例。与对照组比较,脂肪肝组、轻度脂肪肝组、中度脂肪肝组 IMT 增高,FMD、NMD 均降低,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );轻、中度脂肪肝组间比较 IMT、FMD、NMD 差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 3)。以是否 NAFLD 与 IMT、FMD、NMD 进行单因素相关分析,结果未发现它们存在相关关系( $P > 0.05$ )。

表 1. 全部病例的一般资料

Table 1. Characteristics of cases included in the study

项 目	对照组 ( $n = 91$ )	脂肪肝组 ( $n = 202$ )	轻度脂肪肝组 ( $n = 114$ )	中度脂肪肝组 ( $n = 88$ )
年龄(岁)	48.73±4.73	47.72±4.22	47.79±5.50	47.72±4.86
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.50±2.74	26.70±2.58 <sup>a</sup>	25.81±2.29 <sup>a</sup>	27.88±2.46 <sup>ab</sup>
WC(cm)	79.91±7.78	92.99±6.31 <sup>a</sup>	98.18±4.57 <sup>a</sup>	92.53±5.11 <sup>a</sup>
HC(cm)	92.53±5.11	99.83±5.04 <sup>a</sup>	98.18±4.57 <sup>a</sup>	101.97±4.82 <sup>ab</sup>
WHR	0.24±0.06	0.93±0.04 <sup>a</sup>	0.93±0.04 <sup>a</sup>	0.94±0.04 <sup>a</sup>
SBP(mmHg)	114.05±5.65	124.30±6.25 <sup>a</sup>	122.81±5.12 <sup>a</sup>	128.94±6.31 <sup>ab</sup>
DBP(mmHg)	71.40±7.15	80.17±3.43 <sup>a</sup>	78.69±4.25 <sup>a</sup>	82.97±2.92 <sup>ab</sup>
FIN(mU/L)	4.63±0.36	12.32±0.85 <sup>a</sup>	10.69±1.20 <sup>a</sup>	14.97±0.60 <sup>ab</sup>
FPG(mmol/L)	4.79±0.48	5.08±0.78 <sup>a</sup>	5.08±0.87 <sup>a</sup>	5.08±0.66 <sup>a</sup>
HDLC(mmol/L)	1.82±0.36	1.43±0.30 <sup>a</sup>	1.45±0.32 <sup>a</sup>	1.41±0.28 <sup>a</sup>
LDLC(mmol/L)	2.47±0.48	2.98±0.66 <sup>a</sup>	2.84±0.67 <sup>a</sup>	3.17±0.59 <sup>ab</sup>
TC(mmol/L)	4.83±0.42	5.19±0.54 <sup>a</sup>	5.05±0.49	5.38±0.43 <sup>ab</sup>
TG(mmol/L)	1.20±0.36	2.68±0.82 <sup>a</sup>	2.52±0.58 <sup>a</sup>	2.89±0.17 <sup>a</sup>
ALT(U/L)	22.57±2.03	45.77±4.80 <sup>a</sup>	38.94±3.95 <sup>a</sup>	54.73±3.38 <sup>ab</sup>
AST(U/L)	22.22±2.86	28.51±2.93 <sup>a</sup>	26.72±1.68 <sup>a</sup>	30.93±1.19 <sup>ab</sup>
UA(μmol/L)	327.12±32.55	398.15±37.30 <sup>a</sup>	382.93±27.09 <sup>a</sup>	418.74±32.99 <sup>ab</sup>
hs-CRP(mg/L)	2.85±0.25	4.79±0.99 <sup>a</sup>	4.72±0.70 <sup>a</sup>	4.91±0.71 <sup>ab</sup>
HOMA-IR	1.00±0.25	2.84±0.48 <sup>a</sup>	2.42±0.23 <sup>a</sup>	3.39±0.60 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较;b 为  $P < 0.01$ ,与轻度脂肪肝组比较。

表 2. NALFD 危险因素 Logistic 回归分析

Table 2. Independent predictors of development of NALFD

自变量	回归系数	标准误	$\chi^2$ 值	<i>P</i>	OR	95%CI
HOMA-IR	1.002	0.385	6.779	0.009	2.725	1.281~5.794
hs-CRP	0.484	0.231	4.391	0.036	1.623	1.032~2.552
ALT	0.053	0.025	4.473	0.034	1.054	1.004~1.107

表 3. 完成彩超的病例一般资料及彩超结果

Table 3. Characteristics of cases finished with the ultrasound in the study

项 目	对照组 ( <i>n</i> = 40)	脂肪肝组 ( <i>n</i> = 45)	轻度脂肪肝组 ( <i>n</i> = 23)	中度脂肪肝组 ( <i>n</i> = 22)
年龄 (岁)	50.28±5.29	48.73±5.72	49.17±6.62	48.27±4.71
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.54±3.08	26.64±2.74 <sup>a</sup>	25.07±2.47 <sup>a</sup>	28.28±1.94 <sup>ab</sup>
WC (cm)	79.91±7.78	92.99±5.04 <sup>a</sup>	90.17±6.07 <sup>a</sup>	96.68±5.07 <sup>ab</sup>
HC (cm)	92.53±5.12	99.83±5.04 <sup>a</sup>	97.91±3.91 <sup>a</sup>	102.82±3.96 <sup>ab</sup>
WHR	0.24±0.05	0.93±0.04 <sup>a</sup>	0.92±0.05 <sup>a</sup>	0.94±0.04 <sup>a</sup>
SBP (mmHg)	110.70±5.32	126.56±4.42 <sup>a</sup>	124.13±4.81 <sup>a</sup>	129.09±4.82 <sup>a</sup>
DBP (mmHg)	72.75±4.29	80.64±4.41 <sup>a</sup>	78.65±4.22 <sup>a</sup>	82.73±3.04 <sup>a</sup>
FIN (mU/L)	4.63±2.56	12.57±6.40 <sup>a</sup>	9.86±1.52 <sup>a</sup>	14.85±2.28 <sup>ab</sup>
FPG (mmol/L)	4.79±0.48	5.08±0.78 <sup>a</sup>	5.08±0.40 <sup>a</sup>	5.05±0.51 <sup>a</sup>
HDLc (mmol/L)	1.83±0.36	1.39±0.25 <sup>a</sup>	1.43±0.21 <sup>a</sup>	1.34±0.28 <sup>a</sup>
LDLC (mmol/L)	2.48±0.42	2.94±0.70 <sup>a</sup>	2.77±0.68	3.13±0.69 <sup>a</sup>
TC (mmol/L)	4.83±0.60	5.15±0.83 <sup>a</sup>	5.04±0.77	5.28±0.89 <sup>a</sup>
TG (mmol/L)	1.23±0.28	2.85±0.27 <sup>a</sup>	2.46±0.76 <sup>a</sup>	3.25±0.46 <sup>a</sup>
ALT (U/L)	20.44±0.86	40.36±2.07 <sup>a</sup>	32.99±6.97 <sup>a</sup>	48.07±6.99 <sup>ab</sup>
AST (U/L)	21.16±0.51	26.09±0.88 <sup>a</sup>	23.41±6.57	28.89±5.12 <sup>ab</sup>
UA (μmol/L)	322.88±17.20	412.28±18.73 <sup>a</sup>	395.85±27.08 <sup>a</sup>	429.45±26.39 <sup>a</sup>
hs-CRP (mg/L)	3.03±0.41	5.64±0.54 <sup>a</sup>	5.77±1.36	5.51±1.19 <sup>a</sup>
HOMA-IR	0.99±0.59	2.79±0.42 <sup>a</sup>	2.34±1.10 <sup>a</sup>	3.38±1.05 <sup>ab</sup>
IMT (mm)	0.87 (0.74, 0.99)	0.92 (0.80, 1.02)	0.87 (0.83, 1.03)	0.93 (0.83, 1.03)
FMD (%)	5.2 (2.4, 7.7)	4.7 (2.2, 6.8)	4.7 (2.4, 7.1)	3.1 (1.5, 6.2)
NMD (%)	20.5 (12.2, 28.7)	18.5 (12.2, 25.3)	15.1 (11.4, 21.3)	13.5 (10.8, 20.5)

a 为 *P* < 0.01, 与对照组比较; b 为 *P* < 0.01, 与轻度脂肪肝组比较。

3 讨 论

NAFLD 与肥胖、脂代谢紊乱、2 型糖尿病等代谢综合征组分相关<sup>[14]</sup>, 被认为是代谢综合征在肝脏的表现<sup>[15]</sup>, 胰岛素抵抗被认为是代谢综合征与 NAFLD 重要的共同病理基础<sup>[16]</sup>。本研究脂肪肝组 BMI、WC、HC、WHR、SBP、DBP、FIN、FPG、LDLC、TC、TG、UA、HOMA-IR 均显著高于对照组, 与 Thaker<sup>[17]</sup>、张顺杰<sup>[18]</sup>等结果基本一致, 提示脂肪肝患者存在胰岛素抵抗及代谢紊乱。本研究多因素分析发现 HOMA-IR、hs-CRP、ALT 是 NAFLD 的独立危险因素。胰岛素抵抗存在时, 抗胰岛素功能的细胞因子增加 (肿瘤坏死因子 α、脂肪组织释放的脂肪因子等), 促胰岛素功能的细胞因子减少 (脂联素等), 游离脂肪酸氧化减少, 合成增加, 导致肝脏脂肪含量增加, 肝脂肪含量增加又可进一步加重胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。Sinn 等<sup>[20]</sup> 对非肥胖、非糖尿病中年亚洲人群研究显示 NAFLD 是胰岛素抵抗的独立预测因子,

本研究 HOMA-IR 是 NAFLD 的独立危险因素, 支持两者具有相关性。Hamirani 等<sup>[21]</sup> 对 4038 例多种族人群研究显示在校正众多传统指标后, 炎症标志物 CRP 最高四分位组 NAFLD 风险显著增高 [OR (95% CI): 2.85 (2.21, 3.69)], 考虑脂肪肝患者存在炎症状态并且释放促炎细胞因子可促进动脉硬化, 增加心脑血管疾病风险。本研究脂肪肝组 hs-CRP 显著高于对照组, 是 NAFLD 的独立危险因素, 与 Hamirani 等结论一致。本研究 ALT 也是 NAFLD 的独立危险因素, 类似结果的研究较少, 但一项日本的横断面研究报道在校正年龄、BMI、SBP、DBP、AST、TC、TG、HDL、LDL、UA、FPG、糖化血红蛋白 (HbA1c)、谷氨酰转肽酶及碱性磷酸酶后, ALT 及 BMI、TG、UA、HbA1c、HDL 是 NAFLD 的独立危险因素<sup>[22]</sup>。Kim 等<sup>[23]</sup> 报道正常范围 ALT 最高四分位组 NAFLD 患病率显著增高。因此 ALT 增高与 NAFLD 具有相关性。NAFLD 的危险因素还有年龄、男性、易感基因、糖尿病、超重或肥胖、中心性肥胖、代谢

综合征及某些内分泌系统疾病等<sup>[24]</sup>。了解 NAFLD 危险因素对预防其发病及进展有重要意义。

NAFLD 患者易发生动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>,心脑血管疾病是引起 NAFLD 患者死亡的主要死因<sup>[6]</sup>。但 NAFLD 与动脉硬化相关性研究的研究对象多包含糖尿病、高血压病等代谢综合征组分。本研究以新诊断单纯轻、中度 NAFLD 中年男性患者为研究对象(平均年龄  $47.72 \pm 4.22$ ),以颈动脉 IMT 及肱动脉 FMD、NMD 为动脉硬化的亚临床标志物,研究 NAFLD 与动脉硬化相关性。结果显示,新诊断单纯轻、中度脂肪肝患者 IMT 较对照组稍增厚,FMD、NMD 较对照组均降低,但差异均无统计学意义;轻、中度脂肪肝组分别与对照组比较,以及轻度与中度脂肪肝组比较,IMT、FMD、NMD 差异均无统计学意义;并且单因素相关分析显示 NAFLD 与 IMT、FMD、NMD 无显著相关性。类似的,Petit 等<sup>[25]</sup>检测 2 型糖尿病患者肝脂肪含量,合并 NAFLD 与未合并 NAFLD 者比较,IMT 差异无统计学意义,发现 IMT 与肝脂肪含量无关,仅与年龄显著相关;McKimmie 等<sup>[26]</sup>通过 CT 诊断 NAFLD 的研究,发现 NAFLD 组的 IMT 及冠状动脉、大动脉、颈动脉的钙沉积与非脂肪肝者相比均差异无显著性,认为 NAFLD 并不是直接导致心血管病变的因素;Manco 等<sup>[27]</sup>对儿童及青少年的研究结果显示,与非 NAFLD 者比较,NAFLD 组 IMT 无显著增厚,肝活检发现 IMT 与组织学病变严重程度无关;一项横断面研究显示,IMT 增高仅在合并代谢综合征患者中与 NAFLD 独立相关,而在非代谢综合征患者中两者并无相关性,认为 NAFLD 只是在多种代谢紊乱前提下导致血管病变的中介<sup>[28]</sup>。但更多的研究显示 IMT 或内皮舒张功能与 NAFLD 显著相关。Mishra 等<sup>[29]</sup>研究显示 NAFLD 患者 IMT 及颈动脉斑块发现率均高于非 NAFLD 者;Nahandi 等<sup>[30]</sup>研究在校正性别、吸烟、高血压病史、肥胖、血脂、日步行量、肝酶后,合并糖尿病组或不合并糖尿病组 NAFLD 患者 IMT 均显著高于正常对照组;“Framingham 心脏研究”关于 NAFLD 与血管功能相关性的横断面研究显示,NAFLD 组肝脂肪含量增加与 FMD 降低相关( $r = -0.05, P = 0.02$ )<sup>[31]</sup>;Ozturk 等<sup>[32]</sup>以青年男性 NAFLD 患者为对象,发现无论是否合并代谢综合征,NAFLD 组较对照组 IMT 显著增高、FMD 则显著降低。最新的一项 Meta 分析纳入 9 项研究,以研究 NAFLD 与颈动脉 IMT 的关系(NAFLD 组 925 例,对照组 1521 例),结果显示 NAFLD 组 IMT 均值较非

NAFLD 组高  $0.16 \text{ mm}$  (95%CI:  $0.11 \sim 0.21$ )<sup>[33]</sup>。

本研究群体相对单纯、混杂因素少,均为新诊断的轻、中度单纯 NAFLD 患者,排除了糖尿病、冠心病、高血压等疾病,研究结果显示 NAFLD 组血管病变与对照组无显著差异。但目前更多研究支持 NAFLD 与动脉硬化具有相关性。由于各研究的研究对象及研究方法有较大差异,包括不同年龄段、合并不同程度代谢综合征组分、分析的相关指标、统计方法等方面均有不同。NAFLD、糖尿病、肥胖、脂代谢紊乱、代谢综合征形成复杂的代谢内环境,多种参数相互影响,基因背景、生活方式等差异均可影响 NAFLD 心血管风险<sup>[34]</sup>。因此 NAFLD 与动脉硬化的确切关系还需进一步以单纯 NAFLD 人群为研究对象的多中心、大样本临床研究、长期随访及基础研究加以阐明。

#### [参考文献]

- [1] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(1S): S47-S64.
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes [J]. Hepatology, 2015, doi: 10.1002/hep.28431.
- [3] Shi XD, Wei Q, He SM, et al. Epidemiology and analysis on risk factors of non-infectious chronic diseases in adults in northeast China[J]. J Jilin Univ, 2011, 37(2): 379-384.
- [4] Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography[J]. Gut, 2012, 61(3): 409-415.
- [5] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care[J]. Atherosclerosis, 2013, 230(2): 258-267.
- [6] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity[J]. Ann Med, 2011, 43(8): 617-649.
- [7] Ruqqiero D, Paolillo S, Ratta GD, et al. Endothelial function as a marker of preclinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2013, 80(3): 106-110.
- [8] Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the Multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Circulation, 2009, 120(6): 502-509.

- [9] Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(6): 1-21.
- [10] Eikendal AL, Groenewegen KA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4): 707-713.
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18: 163-166.
- [12] 许惠敏, 曾庆玉, 陈麦林, 等. 均匀性脂肪肝简易分度法探讨[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2008, 5(2): 148-151.
- [13] 黄颖, 赵春丽, 韦永强. 非洛地平对2型糖尿病合并高血压患者血管内皮功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(14): 3883-885.
- [14] Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. 2010. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(5): 320-330.
- [15] Uchil D, Pipalia D, Chawla M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)-the hepatic component of metabolic syndrome[J]. *J Assoc Physicians India*, 2009, 57(3): 201-204.
- [16] Asrih M, Francois R, Jornayvaz. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link [J]. *Mol Cellular Endocrinol*, 2015, 418(1): 55-65.
- [17] Thakur ML, Sharma S, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 507-511.
- [18] 张顺杰, 苏敏, 蒙钊, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者炎症因子及内皮功能变化及意义[J]. *中华实用诊断与治疗*, 2015, 29(1): 70-72.
- [19] Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin[J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 46-54.
- [20] Sinn DH, Gwak GY, Park HN, et al. Ultrasonographically detected nonalcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(4): 561-567.
- [21] Hamirani YS, Katz R, Nasir R, et al. Association between inflammatory markers and liver fat: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *J Clin exp Cardiol*, 2014, 5.pii: 100344.
- [22] Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, et al. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(6): 696-703.
- [23] Kim KS, Oh HJ, Kim DJ, et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in subjects with within-reference range alanine aminotransferase levels[J]. *Endocr J*, 2013, 60(12): 1295-301.
- [24] Duseja A, Chalasani N. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(suppl 2): S755-S764.
- [25] Petit JM, Guiu B, Terriat B, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid Intima-Media thickness in type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 4103-106.
- [26] McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(12): 3029-035.
- [27] Manco M, Bedogni G, Monti L, et al. Intima-media thickness and liver histology in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2): 463-468.
- [28] Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 521-525.
- [29] Mishra S, Yadav D, Gupta M, et al. A Study of Carotid Atherosclerosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Ind J Clin Biochem*, 2013, 28(1): 79-83.
- [30] Nahandi MZ, Khoshbaten M, Ramazanzadeh E, et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on carotid artery intima-media thickness as a risk factor for atherosclerosis [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2014, 7(1): 55-62.
- [31] Michelle T, Long NW, Martin G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular function cross-sectional analysis in the Framingham heart study[J]. *Arteriosclerosis, Thromb, and Vascular Biology*, 2015, 35(5): 1284-291.
- [32] Ozturk K, Uygun A, Guler AK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(22): 380-386.
- [33] Cai J, Zhang S, Huang WX, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7673-678.
- [34] Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(10): 1555-560.
- (此文编辑 许雪梅)