

本文引用: 陈梦绮, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病相关心血管疾病的发病机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 461-465. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.06.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-06-0461-05

· 专家论坛 ·

非酒精性脂肪性肝病相关心血管疾病的发病机制

陈梦绮, 范建高

(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科, 上海市 200092)

[专家简介] 范建高, 主任医师, 二级教授, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科主任。兼任中国医药生物技术协会慢病管理分会主任委员, 中国医师协会脂肪性肝病专业委员会主任委员和脂肪肝学院院长, 《实用肝脏病杂志》总编辑, *Hepatology* 等重要期刊编委、常委、副主编, 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组名誉组长, 海峡两岸医药卫生交流协会常务理事, 中国肝炎防治基金会理事。长期致力于脂肪肝的基础和临床研究, 主编专著和科普读物 20 本, 发表论文 800 余篇, 其中 240 余篇被 *SCI* 收录, 总被引 3 万余次, *H* 指数 83, 2020 年—2022 年爱思维尔中国高被引学者, 获国家和省部级科技奖二等奖 10 余项。主持制定我国酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病防治指南, 并参与十多部国际脂肪肝相关诊疗指南或专家共识的制定。



[摘要] 非酒精性脂肪性肝病也称为代谢相关脂肪性肝病, 是全球最为常见的慢性肝病。研究发现非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病的风险增加有关, 并且非酒精性脂肪性肝病本身是心血管疾病的独立危险因素。鉴于非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病的密切关联, 文章综述了连接非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病的病理生理机制, 为临床非酒精性脂肪性肝病患者心血管疾病的诊治提供了思路。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 心血管疾病; 病理生理机制

[中图分类号] R57

[文献标识码] A

Pathogenesis of cardiovascular disease associated with nonalcoholic fatty liver disease

CHEN Mengqi, FAN Jianguo

(Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

[ABSTRACT] Nonalcoholic fatty liver disease, also known as metabolic associated fatty liver disease, is the most common chronic liver disease in the world. Studies have found that nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of cardiovascular disease, and nonalcoholic fatty liver disease itself may be an independent risk factor for cardiovascular disease. In view of the close association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease, this article reviews the pathophysiological mechanisms linking nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease, and provides ideas for the diagnosis and treatment of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

[KEY WORDS] nonalcoholic fatty liver disease; cardiovascular disease; pathophysiological mechanisms

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 也称为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 是一种常见的慢性肝病。全球成人 NAFLD 患病率估计为 25%^[1]。NAFLD 是目前全球肝脏相关并发症和死

亡率增长最快的原因, 造成了巨大的健康问题和经济负担^[2]。NAFLD 是一种慢性进行性疾病, 包括单纯性脂肪肝 (simplistic fatty liver, SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 及其相关肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌 (hepatocellular

[收稿日期] 2022-08-16

[修回日期] 2023-04-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81873565 和 82170593); 上海市领军人才优秀跟踪培养计划 (2017019)

[作者简介] 陈梦绮, 硕士研究生, 研究方向为脂肪性肝病, E-mail: dreamife@163.com。通信作者范建高, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为代谢综合征与慢性肝病, E-mail: fanjianguo@xinhumed.com.cn。

carcinoma, HCC)。越来越多的研究表明, NAFLD 与主要心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 事件 (如冠状动脉粥样硬化、心肌病、心脏瓣膜病和心律失常等) 的风险增加有关, 并且 NAFLD 本身也是 CVD 的独立危险因素^[3]。冠心病是 NAFLD 患者死亡的主要原因^[4], 肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高血压、血脂异常进一步增加 NAFLD 患者 CVD 风险^[3]。此外, NAFLD 还导致动脉粥样硬化性脑血管疾病尤其是缺血性脑卒中的患病率及严重程度增加^[5]。因此探究 NAFLD 与 CVD 的内在联系及发病机制尤为必要, 本文主要阐述了连接 NAFLD 与 CVD 的潜在病理生理机制, 旨在为 NAFLD 和 CVD 的临床诊疗提供指导。

1 NAFLD 参与动脉粥样硬化过程的相关机制

1.1 遗传易感基因和表观遗传改变

NAFLD 和 CVD 的遗传研究尚未阐明, 目前已知 NAFLD 的易感基因包括含 patatin 样磷脂酶域蛋白 3 (patatin-like phospholipase domain containing protein 3, PNPLA3)、跨膜 6 超家族成员 2 (transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)、跨膜 O-酰基转移酶结构域 7 (membrane-bound O-acyl-transferase domain-containing protein 7, MBOAT7) 和 17 β -羟基类固醇脱氢酶 13 (17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13, HSD17B13) 等。这些易感基因通过影响肝脏脂质代谢, 有助于 NAFLD 的发生和发展。然而, 这些易感基因的多态性改变对 CVD 的影响比较复杂并且至今仍有争论^[6-7]。

PNPLA3 基因多态性被认为是 NAFLD 最相关的遗传危险因素, 特别是 rs738409 突变^[8-9]。野生型 PNPLA3 对甘油三酯 (triglyceride, TG) 具有水解作用, 可加速肝细胞脂解, 在脂肪细胞和肝细胞中高表达。该基因变异显著促进肝脏 TG 等脂质沉积, 并与 NASH 和肝纤维化的易感密切相关^[10-11]。然而, 几项大规模队列研究和荟萃分析表明, PNPLA3 基因突变对冠心病具有保护作用, 因可降低循环脂质水平^[6]。TM6SF2 是另一种具有遗传变异的蛋白, 其突变型减少了极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 分泌, 增加了肝细胞脂滴累积, 从而增大 NAFLD 的患病风险, 但可能会因为降低血清 TG、VLDL 和胆固醇水平而对心脏起一定程度的保护作用^[10, 12]。不过有趣的是, Zhang 等^[7]的研究表明 PNPLA3、TM6SF2 的基因突变对超重/肥胖成

人的肝脏和心血管相关死亡率产生了相反的影响, 中心性肥胖的瘦型 NAFLD 患者比肥胖型患者具有更高的颈动脉斑块风险, 可能使瘦型 NAFLD 患者的 CVD 相关死亡率更高。HSD17B13^[13] 和载脂蛋白 E 的 $\epsilon 4$ 等位基因^[14] 突变可能使肝脏分泌 VLDL 增加而改善 NAFLD, 却导致高 TG 血症, 反而增加了 CVD 的风险。因此, 与 NAFLD 相关的遗传易感基因并不能完全解释 CVD 的发病风险。然而, 现有证据主要集中在调节肝脏脂质代谢和脂蛋白分泌的基因, NAFLD 的其他遗传易感基因对 CVD 的影响尚未被充分研究。

表观遗传是通过改变 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等不干扰基因组序列来影响基因表达的一种遗传方式。表观遗传因素 DNA 甲基转移酶 1/3A 和异常 DNA 甲基化、组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶、微小 RNA (microRNA, miRNA) 可影响 NAFLD 患者的脂质代谢, 从而促进动脉粥样硬化的发病^[6]。

1.2 肠道微生态改变

近年来, 越来越多的证据显示肠道微生物群参与肥胖、2 型糖尿病、NAFLD 等多种代谢性疾病和 CVD 的发生和发展。多项研究表明, 与正常个体相比, NAFLD 患者肠道部分微生物种群发生显著改变 (如拟杆菌属、瘤胃球菌属、变形杆菌属等)^[15-16]。肠道微生态失调会增加肠道对细菌产物的通透性, 并增加肝脏与有害物质 (内毒素、乙醇、三甲胺等) 的接触, 从而导致肝脏炎症和纤维化^[17]。肠道生态失调相关性炎症可能与动脉粥样硬化等 CVD 有关。此外, 微生物的衍生物短链脂肪酸、次级胆汁酸和三甲胺 N-氧化物等通过相应的信号通路对 CVD 的发展也具有重大影响^[18-20]。

1.3 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗在 NAFLD 和 CVD 发病中都发挥重要的作用。NAFLD 时肝脏异常蓄积的甘油二酯可以激活蛋白激酶 C 和抑制胰岛素受体激酶, 从而抑制胰岛素信号传导和诱发胰岛素抵抗^[21]。胰岛素抵抗及其伴随的高胰岛素血症, 通过激活碳水化合物应答元件结合蛋白 (carbohydrate responsive element-binding protein, ChREBP) 或固醇反应元件结合蛋白 1c (sterol response element-binding protein-1c, SREBP-1c) 等转录因子, 促进各种脂肪生成酶的表达, 从而加速游离脂肪酸的合成和储存, 进而导致血脂异常。胰岛素抵抗可诱发葡萄糖代谢失衡和慢性高血糖, 进而引发氧化应激和系统性炎症反应, 导致细胞损伤。胰岛素抵抗通过减少内皮细胞

合成一氧化氮(nitric oxide, NO),并增加促血小板聚集的促凝血因子的释放,导致内皮细胞功能障碍^[22]。此外,胰岛素抵抗还与肾素-血管紧张素-醛固酮系统失调、心脏收缩和舒张功能障碍以及心律失常等的发生有关^[18,23]。

1.4 肝脏脂质沉积和脂毒性

肝细胞内 TG 的动态平衡取决于四种代谢途径: TG 的从头合成(de novo lipogenesis, DNL)、从血液循环中摄取游离脂肪酸、脂肪酸的氧化、以及 TG 的合成与 VLDL 的分泌,任意途径的异常都将引起肝细胞脂质沉积,从而诱发脂肪肝和血脂异常^[24]。膳食能量过多和胰岛素抵抗导致血液游离脂肪酸增加^[6],当超过脂肪组织的储存能力时就会引起异位脂肪沉积,其中包括肝脏、胰腺、骨骼肌,且常伴心外膜脂肪组织和血管周围脂肪组织增加^[25]。此外,脂肪组织和脂肪变性的肝脏及其诱发的脂毒性通过释放炎症因子和 C 反应蛋白,进一步加重胰岛素抵抗并诱发系统性低度炎症反应^[10],进而引起血管特别是冠状动脉内皮细胞功能障碍,加速冠状动脉粥样硬化的进程^[26]。NAFLD 患者的特征性血脂异常表现为高 TG 血症、小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein, sdLDL)增加以及高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平降低^[27]。血液 HDL 水平降低通过影响胆固醇从外周向肝脏的逆向转运及其在肝脏的代谢过程,导致血液总胆固醇和 LDL 胆固醇水平升高,从而诱发或加剧动脉粥样硬化和 CVD^[28]。

1.5 肝因子失调

肝因子是肝脏大量合成和分泌的一种蛋白,可调节机体的代谢功能。肝细胞脂肪变性引起肝因子分泌的变化参与 CVD 的发病^[6]。例如,NAFLD 患者血液胎球蛋白 A(fetuin-A)水平增高,可通过抑制肝脏和骨骼肌的胰岛素受体酪氨酸激酶,导致胰岛素抵抗,还可以通过影响糖代谢、脂代谢以及促进炎症过程从而介导动脉粥样硬化^[19,29]。NAFLD 患者血管生成素样蛋白(angiopoietin-like protein, ANGPTL)增多,并在胰岛素抵抗、葡萄糖代谢和激素调节中起重要作用^[30]。一项研究显示了血液高水平的 ANGPTL 与动脉粥样硬化的发病显著相关^[31]。相反,某些肝因子在 NAFLD 时上调,可能对心血管系统有保护作用^[32]。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 21, FGF21)通过抑制脂肪组织水解和肝脏 DNL 以及抑制 SREBP-2 相关胆固醇的合成,从而起到抗动脉粥样硬化的作用^[33]。尽管有越来越多的证据表明单个肝因子与 CVD 之间存

在联系,但肝因子之间的相互作用对动脉粥样硬化和 CVD 的影响仍需探索。

1.6 炎症反应、氧化应激和内皮细胞功能障碍

全身性炎症的循环标志物如白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、高敏 C 反应蛋白、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、趋化因子(C-C motif)配体 3、细胞间黏附分子 1(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、M1/M2 型巨噬细胞等,在 NAFLD 患者中往往增加^[21]。全身性炎症通过引起内皮功能障碍,改变血管张力,并促进动脉血管斑块的形成,从而增加 CVD 风险^[19]。内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化发生的早期步骤之一,是 CVD 发展的危险因素^[21]。不对称二甲基精氨酸是 NO 合酶内源性拮抗剂,可导致 NO 减少,有研究发现 NAFLD 患者血液不对称二甲基精氨酸水平升高,并与 CVD 呈正相关^[19]。NAFLD 患者内皮功能障碍的其他标志物如内皮细胞特异性分子 1(endothelial cell specific molecule-1, Endocan)的血清水平也升高^[34]。NAFLD 患者血液同型半胱氨酸水平升高^[21],并与 NASH 和显著肝纤维化呈负相关^[35]。而高同型半胱氨酸血症会通过减少谷胱甘肽储存引起氧化应激,这与 NO 的生成受损、血管阻力增加和血小板活化增强有关^[19,21]。Karger 等^[36]的研究显示同型半胱氨酸升高与冠状动脉和冠状动脉外血管钙化的发生和进展存在关联,但 Cochrane 分析^[37]显示通过补充维生素 B6、B9、B12 降低血液同型半胱氨酸水平并不能有效降低 CVD 风险,提示同型半胱氨酸在 NAFLD 发展中的作用及其与 CVD 的联系仍需进一步研究。此外,有研究显示血液晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)含量与 NAFLD 患者肝脂肪变性程度呈正相关。AGE 是还原糖与蛋白质、脂类和核酸中的氨基发生非酶促反应的产物。NAFLD 可通过 AGE 激活 AGE 受体引起胰岛素抵抗、肝脏损伤和纤维化,并引发全身炎症反应和氧化应激,加速 CVD 进程^[38]。

1.7 凝血机制失衡和血管内皮生长因子的参与

NAFLD 患者也可能通过凝血机制失衡参与动脉粥样硬化和 CVD 的发病机制。凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ和Ⅻ的血清水平升高,以及纤溶酶原激活物抑制剂 1 的释放增加,与肝脏脂肪含量呈正相关^[18-19]。Tripodi 等^[39]证明 NAFLD 可能通过使凝血因子Ⅷ升高和蛋白 C 减少导致凝血失衡,且这一过程与 NAFLD 的疾病严重程度相关。此外,NAFLD 患者血液血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)水平升高,可能影响动脉粥样硬化发生和斑块不稳定性,VEGF 循环水平与 CVD 事件发生风险之间存在复杂的非线性(倒 U 形)关系^[40]。

2 其他潜在机制

NAFLD 除了通过促进动脉粥样硬化造成 CVD 风险增加外,还可影响心脏重构和舒张功能。NAFLD 患者肝内血管功能受损和肝纤维化进展,通过门静脉高压可增加左心室充盈压、心输出量和容量过载^[21]。Lee 等^[41]研究证明肝脏脂肪变性和纤维化与心脏舒张功能障碍显著相关。此外,脂质代谢紊乱时产生的过量脂肪酸导致脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT, 又称 CD36)对脂肪酸的摄取增加和 β 氧化增强,而胰岛素抵抗时心肌细胞原有使用葡萄糖代替脂肪酸作为能量底物的灵活性受损。这种转变导致心脏中脂质的摄取和积累增加,产生脂质毒性,加速心肌细胞凋亡和心脏纤维化,最终导致心力衰竭^[6,22]。与此同时,胰岛素抵抗引起心脏纤维化、钙稳态失调、氧化应激,从而导致心脏重构和心房颤动易感性增加^[23]。

3 结 语

大量临床流行病学证据表明 NAFLD 是动脉粥样硬化和临床、亚临床 CVD 的独立危险因素,并且 NAFLD 与传统的代谢心血管危险因素互为因果,共同促进肝硬化和动脉粥样硬化的发生发展。通过研究 NAFLD 的发病机制,探究 NAFLD 如何加重动脉粥样硬化和 CVD 发展的危险因素有助于更全面地了解 NAFLD 患者 CVD 风险。尽管在 CVD 患者中筛查监测 NAFLD 和肝纤维化仍未被各大指南推荐,但 NAFLD 特别是合并代谢功能障碍的 MAFLD 患者必须常规评估 CVD 风险并积极防治 CVD^[1,3,42]。改变生活方式既可有效改善 NAFLD,也是 CVD 患者的一级预防措施。他汀类药物可以安全用于 NAFLD 甚至肝硬化患者,其降血脂、抗炎、抗氧化、稳定斑块、以及抗肝纤维化和降低门静脉压力的作用,不但大幅降低 CVD 发病率和死亡率而且可以阻止肝病进展和减少肝病相关并发症^[42]。有减重和心血管获益的一些降血糖药物同样有助于 NAFLD 的治疗,研究 NAFLD 与 CVD 之间的联系有望进一步探索兼顾防治 NAFLD 和 CVD 的有效方法,从而改善 NAFLD 患者的预后。

[参考文献]

- [1] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*, 2020, 73 (1): 202-209.
- [2] ANGULO P A, LINDOR K D. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17: S186-S190.
- [3] DUELL P B, WELTY F K, MILLER M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(6): e168-e185.
- [4] 马吉, 郑 扬, 陈旭峰, 等. 老年非酒精性脂肪性肝病合并冠心病患者临床特点及危险因素分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(5): 705-708.
MA S J, ZHENG Y, CHEN X F, et al. Clinical feature and risk factors of elderly patients with nonalcoholic fatty liver diseases and concomitant coronary heart disease [J]. *J Prac Hepatol*, 2021, 24 (5): 705-708.
- [5] JARVIS H, O'KEEFE H, CRAIG D, et al. Does moderate alcohol consumption accelerate the progression of liver disease in NAFLD? A systematic review and narrative synthesis [J]. *BMJ Open*, 2022, 12 (1): e049767.
- [6] CAI J, ZHANG X J, JI Y X, et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases [J]. *Circ Res*, 2020, 126(5): 679-704.
- [7] ZHANG R N, FAN J G. Editorial: opposite effects of genetic polymorphisms known to induce NAFLD on hepatic and cardiovascular outcomes in Chinese population [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(7): 876-877.
- [8] ANSTEE Q M, DARLAY R, COCKELL S, et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort [J]. *J Hepatol*, 2020, 73 (3): 505-515.
- [9] 李伟, 黄宇, 钟璟, 等. 外周血 PNPLA3 rs738409 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病遗传易感性研究 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2): 227-230.
LI W, HUANG Y, ZHONG J, et al. Correlation of PNPLA3 rs738409 gene polymorphism to genetic susceptibility of patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Prac Hepatol*, 2022, 25(2): 227-230.
- [10] TANA C, BALLESTRI S, RICCI F, et al. Cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(17): 3104.
- [11] GOVAERE O, COCKELL S, TINIAKOS D, et al. Transcriptomic profiling across the nonalcoholic fatty liver disease spectrum reveals gene signatures for steatohepatitis and fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(572): eaba4448.
- [12] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [13] ISMAIEL A, DUMITRASCU D L. Genetic predisposition in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular outcomes: systematic review [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50

- (10): e13331.
- [14] FAIRFIELD C J, DRAKE T M, PIUS R, et al. Genome-wide association study of NAFLD using electronic health records[J]. *Hepatology Commun*, 2022, 6(2): 297-308.
- [15] LOOMBA R, SEGURITAN V, LI W Z, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1054-1062. e5.
- [16] OH T G, KIM S M, CAUSSY C, et al. A universal gut-microbiome-derived signature predicts cirrhosis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(5): 901.
- [17] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS J B, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(7): 412-425.
- [18] KASPER P, MARTIN A, LANG S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(7): 921-937.
- [19] FRANCQUE S M, VAN DER GRAAFF D, KWANTEN W J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(2): 425-443.
- [20] 赵鹏, 刘新新, 田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(12): 1094-1098.
- ZHAO P, LIU X X, TIAN J W. Research progress in the relationship between intestinal flora metabolites and cardio-vascular disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(12): 1094-1098.
- [21] STAHL E P, DHINDSA D S, LEE S K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 948-963.
- [22] ORMAZABAL V, NAIR S, ELFEKY O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 1-14.
- [23] CHAN Y H, CHANG G J, LAI Y J, et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 125.
- [24] IPSEN D H, LYKKESFELDT J, TVEDEN-NYBORG P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3313-3327.
- [25] 蔡冬梅, 吴文娟, 姜亦伦, 等. CT 检测非酒精性脂肪性肝病合并高危冠状动脉斑块患者冠状动脉指标临床意义探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(3): 383-386.
- CAI D M, WU W J, JIANG Y L, et al. Implication of hepatic fat fraction by CT angiography in patients with nonalcoholic fatty liver diseases and high-risk coronary plaque[J]. *J Prac Hepatol*, 2022, 25(3): 383-386.
- [26] 石晓东, 阮承超. 脂肪功能紊乱参与心血管稳态失衡调控的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 21-26.
- SHI X D, RUAN C C. Research progress of adipose dysfunction involved in the regulation of cardiovascular homeostasis imbalance[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1): 21-26.
- [27] DEPRINCE A, HAAS J T, STAELS B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease[J]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101092.
- [28] OUMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [29] DOGRU T, KIRIK A, GUREL H, et al. The evolving role of fetuin-A in nonalcoholic fatty liver disease: an overview from liver to the heart[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6627.
- [30] KE Y N, LIU S, ZHANG Z Y, et al. Circulating angiotensin-like proteins in metabolic-associated fatty liver disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 55.
- [31] CHEN M C, HSU B G, LEE C J, et al. High-serum angiotensin-like protein 3 levels associated with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease[J]. *Int J Hypertens*, 2020, 2020: 2980954.
- [32] TUCKER B, MCCLELLAND R L, ALLISON M A, et al. Relationship of fibroblast growth factor 21 levels with inflammation, lipoproteins and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 299: 38-44.
- [33] HARRISON S A, RUANE P J, FREILICH B L, et al. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(7): 1262-1271.
- [34] DALLIO M, MASARONE M, CAPRIO G G, et al. Endocannabinoid serum levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without type 2 diabetes mellitus: a pilot study[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26(3): 261-268.
- [35] XU Y L, GUAN Y Q, YANG X Y, et al. Association of serum homocysteine levels with histological severity of NAFLD[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2020, 29(1): 51-58.
- [36] KARGER A B, STEFFEN B T, NOMURA S O, et al. Association between homocysteine and vascular calcification incidence, prevalence, and progression in the Mesa cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3): e013934.
- [37] MARTÍ-CARVAJAL A J, SOLÀ I, LATHYRIS D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD006612.
- [38] PEREIRA E N G D S, PAULA D P, DE ARAUJO B P, et al. Advanced glycation end product: a potential biomarker for risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease in ELSA-Brasil study[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(29): 4913-4928.
- [39] TRIPODI A, FRACANZANI A L, PRIMIGNANI M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 148-154.
- [40] KAESB B M, PREIS S R, BEISER A, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and the risk of cardiovascular events[J]. *Heart*, 2016, 102(23): 1898-1901.
- [41] LEE Y H, KIM K J, YOO M E, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 764-772.
- [42] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1797-1835.