

· 论著 ·

非酒精性脂肪性肝病患者动脉粥样硬化性心血管疾病的 影响因素研究

史会连¹, 田文君², 刘丽娜¹, 乔飞¹, 郭海燕¹

【摘要】 背景 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)易导致非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者预后不良、病死率升高,因此探讨NAFLD患者ASCVD的影响因素具有重要意义。目的 探讨NAFLD患者ASCVD的影响因素。方法 选取2016年1月—2017年1月在南京中医药大学附属医院门诊就诊或住院的NAFLD患者405例,其中未合并ASCVD者269例(对照组)、合并ASCVD者136例(观察组)。比较两组患者一般资料和实验室检查指标;NAFLD患者ASCVD的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。结果 (1)两组患者男性比例、年龄、体质指数(BMI)及血清碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、尿素氮、肌酐、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、铁蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者糖尿病发生率、高血压发生率、吸烟率及血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿酸、三酰甘油(TG)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平高于对照组($P<0.05$)。(2)多因素Logistic回归分析结果显示,糖尿病[OR=1.982, 95%CI(1.197, 3.281)]、高血压[OR=1.679, 95%CI(1.013, 2.783)]及血清ALT[OR=1.020, 95%CI(1.012, 1.028)]、尿酸[OR=1.002, 95%CI(1.000, 1.005)]、hs-CRP[OR=1.012, 95%CI(1.003, 1.022)]是NAFLD患者ASCVD的独立影响因素($P<0.05$)。结论 合并糖尿病、高血压及血清ALT、尿酸、hs-CRP水平升高的NAFLD患者易发生ASCVD,应引起临床重视。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病;动脉粥样硬化性心血管疾病;影响因素分析

【中图分类号】 R 575.5 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.005

史会连, 田文君, 刘丽娜, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 25-28. [www.syxnf.net]

SHI H L, TIAN W J, LIU L N, et al. Influencing factors of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(4): 25-28.

Influencing Factors of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease SHI Huilian¹, TIAN Wenjun², LIU Lina¹, QIAO Fei¹, GUO Haiyan¹

1. Department of Infectious Disease, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Nanjing 210029, China

2. Department of Infectious Diseases, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

Corresponding author: GUO Haiyan, E-mail: guohaiyan@163.com

【Abstract】 **Background** Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) may lead to poor prognosis and increased mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), therefore it is of important significance to investigate the influencing factors ASCVD in patients with NAFLD. **Objective** To investigate the influencing factors ASCVD in patients with NAFLD. **Methods** A total of 405 outpatients and inpatients with NAFLD were selected in the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from January 2016 to January 2017, thereinto 269 cases did not merged with ASCVD were served as control group, the other 136 cases merged with ASCVD were served as observation group. General information and laboratory examination results were compared between the two groups, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of ASCVD in patients with NAFLD. **Results** (1) There was no statistically significant difference in male ratio, age, BMI, serum levels of ALP, GGT, BUN, Cr, TC, LDL or ferritin between the two groups ($P>0.05$), while incidence of diabetes mellitus, hypertension, smoking rate, serum levels of ALT, AST, UA, TG and hs-CRP in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). (2) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, diabetes mellitus [OR=1.982, 95%CI(1.197, 3.281)], hypertension [OR=1.679, 95%CI(1.013,

1.210029 江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)感染科 2.210000 江苏省南京市, 南京市中医院感染科
通信作者: 郭海燕, E-mail: guohaiyan@163.com

2.783)], serum levels of ALT [$OR=1.020$, 95% CI (1.012, 1.028)], UA [$OR=1.002$, 95% CI (1.000, 1.005)] and hs-CRP [$OR=1.012$, 95% CI (1.003, 1.022)] were independent influencing factors of ASCVD in patients NAFLD ($P<0.05$).

Conclusion Risk of ASCVD is relatively high in NAFLD patients merged with diabetes mellitus and hypertension, with elevated serum levels of ALT, UA and hs-CRP, which should be pay more clinical attentions to.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Atherosclerotic cardiovascular disease; Root cause analysis

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤, 已成为目前全球最常见的代谢性疾病之一。最新流行病学调查显示, 亚洲及西方国家 NAFLD 发病率为 25%~45%^[1]。近年随着我国居民生活水平提高, NAFLD 发病率呈逐年升高趋势, 已引起临床关注。动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 主要包括冠心病、脑卒中、短暂性脑缺血发作及外周动脉硬化性疾病等^[2]。近期研究指出, NAFLD 是动脉粥样硬化的潜在危险因素, 可能与动脉粥样硬化发病有关^[3]。ASSY 等^[4]研究表明, ASCVD 是进展型 NAFLD 的主要死亡原因之一, 而 NAFLD 可增加 ASCVD 患病风险。但目前关于 NAFLD 患者 ASCVD 影响因素的研究报道较少, 本研究旨在探讨 NAFLD 患者 ASCVD 的影响因素, 为有效防治 NAFLD 患者 ASCVD 提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月在南京中医药大学附属医院门诊就诊或住院的 NAFLD 患者 405 例, 均符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 年更新版)》^[5] 中 NAFLD 的诊断标准。所有患者中未合并 ASCVD 者 269 例 (对照组)、合并 ASCVD 者 136 例 (观察组)。ASCVD 包括急性冠脉综合征、心肌梗死病史、心绞痛、卒中、短暂性脑缺血发作及外周动脉硬化性疾病等^[6]。本研究经南京中医药大学附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准 (1) 既往发生急性心脑血管事件者; (2) 伴有精神障碍或不配合本研究者; (3) 近期服用影响血脂代谢的药物如抗精神病药物、皮质类固醇及免疫抑制剂者; (4) 有家族性高胆固醇血症或其他类型遗传代谢性疾病者。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集两组患者一般资料, 包括性别、年龄、体质指数 (BMI)、合并症 (包括糖尿病、高血压) 及吸烟情况。

1.3.2 实验室检查指标 两组患者均于空腹 8 h 后抽取肘静脉血 3 ml, 不抗凝, 4 000 r/min 离心 10 min (离心半径 4.5 cm), 分离上清, 采用全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司生产, 型号: CX5PRO)

及其配套试剂检测血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyl transferase, GGT)、尿素氮、肌酐、尿酸、总胆固醇 (total cholestero, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平; 采用化学发光法检测血清铁蛋白水平, 所用仪器为德国西门子全自动化学发光分析仪; 采用胶体金法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 所用仪器为 FIA8000 型免疫定量分析仪 (南京普朗医用设备有限公司生产), 试剂盒购自北京贝尔生物工程股份有限公司, 均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; NAFLD 患者 ASCVD 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析, 自变量选取采用向前法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及实验室检查指标 两组患者男性比例、年龄、BMI 及血清 ALP、GGT、尿素氮、肌酐、TC、LDL、铁蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组患者糖尿病发生率、高血压发生率、吸烟率及血清 ALT、AST、尿酸、TG、hs-CRP 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 将 ASCVD 作为因变量, 将表 1 中有统计学差异的指标作为自变量 (变量赋值见表 2) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 糖尿病、高血压及血清 ALT、尿酸、hs-CRP 水平是 NAFLD 患者 ASCVD 的独立影响因素 ($P<0.05$, 见表 3)。

3 讨论

NAFLD 是肝功能异常的最常见原因之一。肥胖是 NAFLD 发病的主要原因之一, 近年来随着肥胖人口数量增多, 全球范围内 NAFLD 发病率约为 25%, 已成为最常见的肝脏疾病之一^[1]。既往研究表明, NAFLD 和 ASCVD 发病密切相关^[7-8], 但具体机制尚未完全清楚。目前研究认为, NAFLD 促进 ASCVD 发生的机制可能包括以下 3 方面: (1) 高血糖和高胰岛素血症为原发性 NAFLD 的始动因素, 其可使机体处于一种亚临床应激

表 1 两组患者一般资料及实验室检查指标比较
Table 1 Comparison of general information and laboratory examination results between the two groups

组别	例数	男性 [n(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI [$M(QR)$, kg/m ²]	糖尿病 [n(%)]	高血压 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	ALT [$M(QR)$, U/L]	AST [$M(QR)$, U/L]	ALP [$M(QR)$, U/L]
对照组	269	157 (58.4)	52.5 ± 15.8	26.0 (3.2)	125 (46.5)	128 (47.6)	40 (14.9)	29 (19)	24 (20)	103 (32)
观察组	136	80 (58.8)	53.3 ± 16.3	25.8 (3.0)	79 (58.1)	81 (59.6)	34 (25.0)	30 (40)	25 (104)	100 (31)
检验统计量值		0.01 ^a	-0.45 ^b	-1.13	4.88 ^a	5.19 ^a	6.21 ^a	-3.46	-2.17	-0.98
P 值		0.93	0.65	0.26	0.03	0.02	0.01	<0.01	0.03	0.33

组别	GGT [$M(QR)$, U/L]	尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	肌酐 [$M(QR)$, μmol/L]	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG [$M(QR)$, mmol/L]	LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	铁蛋白 [$M(QR)$, μg/L]	hs-CRP [$M(QR)$, mg/L]
对照组	32 (49)	314 ± 102	5.08 ± 1.65	69 (21)	4.65 ± 1.11	1.75 (1.05)	2.68 ± 0.72	199.80 (176.30)	4.13 (6.86)
观察组	34 (42)	366 ± 125	5.30 ± 1.39	66 (27)	4.62 ± 0.98	1.94 (1.89)	2.70 ± 0.73	202.60 (181.35)	6.01 (9.67)
检验统计量值	-2.93	-4.45 ^b	-1.32 ^b	-0.14	0.27 ^b	-2.17	-0.26 ^b	-0.43	-2.09
P 值	0.77	<0.01	0.19	0.89	0.79	0.03	0.79	0.67	0.04

注: BMI= 体质指数, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶, ALP= 碱性磷酸酶, GGT= 谷氨酰转肽酶, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL= 低密度脂蛋白, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白; ^a 为 χ^2 值, ^b 为 t 值, 余检验统计量值为 u 值

表 2 变量赋值
Table 2 Variable assignment

变量	赋值
糖尿病	无 =0, 有 =1
高血压	无 =0, 有 =1
吸烟	否 =0, 是 =1
ALT	实测值
AST	实测值
尿酸	实测值
TG	实测值
hs-CRP	实测值
ASCVD	未合并 =0, 合并 =1

注: ASCVD= 动脉粥样硬化性心血管疾病

表 3 NAFLD 患者 ASCVD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of ASCVD in patients with NAFLD

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
糖尿病	0.684	0.257	7.067	0.008	1.982 (1.197, 3.281)
高血压	0.518	0.258	4.036	0.045	1.679 (1.013, 2783)
ALT	0.020	0.004	22.757	<0.01	1.020 (1.012, 1.028)
尿酸	0.002	0.001	5.134	0.023	1.002 (1.000, 1.005)
hs-CRP	0.012	0.005	6.233	0.013	1.012 (1.003, 1.022)

状态, 诱发机体产生持续轻微的慢性炎症反应, 进而引起 ASCVD^[9-10]; (2) NAFLD 患者脂代谢紊乱以 TG、LDL 升高和高密度脂蛋白 (HDL) 降低为主, 并伴随氧

化型低密度脂蛋白 (OX-LDL) 水平升高, 脂代谢异常可促进 ASCVD 发生^[11]; (3) 肥胖、高脂血症和 2 型糖尿病等因素相互影响、相互促进, 且其伴随的胰岛素抵抗可引起肝细胞内脂质过量沉积, 进而促进 ASCVD 发生、发展。

YOUNOSSI 等^[1] 研究表明, NAFLD 患者易同时合并其他代谢性疾病, 如糖尿病、血脂异常、高血压、高尿酸血症等。本研究结果显示, 糖尿病、高血压是 NAFLD 患者 ASCVD 的独立影响因素, 但其具体作用机制尚不清楚。ALT 为肝功能的临床标志物, 当肝脏发生炎症反应时, ALT 等转氨酶水平升高。杨威等^[12] 研究表明, 血清 ALT 水平升高会增加心血管事件 (如心绞痛、心肌梗死) 的发生风险。李庆祥等^[13] 研究表明, ALT 是预测冠心病发生的危险因素。林嘉隆等^[14] 通过对 600 例 NAFLD 患者随访 2 年发现, 心脏事件发生率随 ALT 水平升高而增加, ALT 水平与不稳定型心绞痛和急性心肌梗死有关。本研究结果显示, 血清 ALT 是 NAFLD 患者 ASCVD 的独立影响因素。尿酸作为嘌呤代谢的最终产物, 与 ASCVD 发生密切相关。目前研究证实, 高尿酸血症不仅是高血压的独立危险因素, 还可增加心血管疾病发病率及病死率^[15-16]。本研究结果显示, 尿酸是 NAFLD 患者 ASCVD 的独立影响因素, 分析尿酸与 NAFLD 患者发生 ASCVD 相关的机制可能如下: 黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 表达于内皮细胞, 其在催化次黄嘌呤转化成黄嘌呤及尿酸的过程中产生活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS), 而 ROS 可使一氧化氮 (NO) 失活并导致血管内皮功能障碍, 进而增加心血管疾病发生风险^[17]。因此, 临床医生应注意监测并控制 NAFLD 患者血清尿酸水平, 以降

低 ASCVD 发生风险。众所周知，炎性通路参与 ASCVD 的发生发展过程，而 hs-CRP 是临床常用的炎性标志物。VANJIAPPAN 等^[18]研究表明，hs-CRP 和丙二醛（MDA）水平与 NAFLD 患者肝脏炎症反应严重程度密切相关。本研究结果显示，血清 hs-CRP 水平是 NAFLD 患者 ASCVD 的独立影响因素，与 AJMAL 等^[10]研究结果相一致。

综上所述，合并糖尿病、高血压及血清 ALT、尿酸、hs-CRP 水平升高的 NAFLD 患者易发生 ASCVD，应引起临床重视。但本研究为单中心研究，且病例来源于住院部或门诊，代表性不足，研究结果结论仍需扩大样本量、联合多中心进一步证实。

作者贡献：史会连、郭海燕进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析；田文君、乔飞进行数据收集、整理、分析；史会连进行结果分析与解释，负责撰写论文；刘丽娜负责文章的质量控制及审校；郭海燕对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.

[2] 吕辉洋, 刘璐, 刘青, 等. 颈动脉粥样硬化在动脉粥样硬化性心血管疾病的研究新进展 [J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2015, 5 (2): 136–139.

[3] SOOKOIAN S, PIROLA C J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review [J]. *J Hepatol*, 2008, 49 (4): 600–607. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.012.

[4] ASSY N, DJIBRE A, FARAH R, et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Radiology*, 2010, 254 (2): 393–400. DOI: 10.1148/radiol.09090769.

[5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21 (2): 177–186. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.007.

[6] 于雪. 2016 欧洲心血管疾病预防临床实践指南要点解读 [J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21 (5): 345–349. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2016.05.002.

[7] CHOI D H, LEE S J, KANG C D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans [J].

World J Gastroenterol, 2013, 19 (38): 6453–6457. DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6453.

[8] LIU H. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease [J]. *WJG*, 2014, 20 (26): 8407–8415. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8407.

[9] 宋桂芝. 非酒精性脂肪肝患者的心血管病危险因素分析 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2015, 32 (3): 267–268. DOI: 10.13586/j.cnki.yjyx1984.2015.03.014.

[10] AJMAL M R, YACCHA M, MALIK M A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- α [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66 (6): 574–579. DOI: 10.1016/j.ihj.2014.08.006.

[11] LEACH N V, DRONCA E, VESA S C, et al. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25 (8): 762–767. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.09.007.

[12] 杨威, 王霞. 血清丙氨酸转氨酶水平与冠心病患者冠状动脉病变程度及预后的相关性 [J]. *临床荟萃*, 2014, 29 (10): 1178–1179. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2014.10.024.

[13] 李庆祥, 张莹, 袁慧. 老年原发性高血压合并非乙醇性脂肪肝的患病情况及危险因素分析 [J]. *中国临床保健杂志*, 2013, 16 (1): 4–6. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2013.01.002.

[14] 林嘉隆, 谭祥地, 倪晓俊. 非酒精性脂肪肝与心血管疾病及其预后的相关性研究 [J]. *中国校医*, 2017, 31 (8): 620–621.

[15] FORMAN J P, CHOI H, CURHAN G C. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169 (2): 155–162. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.521.

[16] STACK A G, HANLEY A, CASSERLY L F, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality [J]. *QJM*, 2013, 106 (7): 647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.

[17] CAI H, HARRISON D G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [J]. *Circ Res*, 2000, 87 (10): 840–844.

[18] VANJIAPPAN S, HAMIDE A, ANANTHAKRISHNAN R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with cardiovascular disease [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12 (4): 479–482. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.01.001.

(收稿日期: 2018-11-03; 修回日期: 2019-04-12)

(本文编辑: 谢武英)