

非酒精性脂肪性肝病与动脉粥样硬化关联性的研究进展

许新^{1,2}, 辛永宁^{2,3}, 宣世英^{2,3} (1. 大连医科大学, 大连 116044; 2. 青岛市市立医院 消化内二科, 青岛 266021; 3. 青岛市消化疾病重点实验室, 青岛 266021)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是与遗传易感性和胰岛素抵抗 (IR) 密切相关的代谢应激性肝病, 目前亦认为是代谢综合征 (MS) 的肝脏表现, 常常与肥胖、2 型糖尿病、高血压病、高脂血症以及 MS 等合并存在。近年来, NAFLD 的患病率逐年增高, 并且在 2 型糖尿病、肥胖患者中其患病率更高。动脉粥样硬化 (AS) 是心血管疾病 (CVD) 的基础, 而目前研究发现 NAFLD 与 CVD 关系密切, NAFLD 患者主要死亡原因是 CVD 和恶性肿瘤, NAFLD 与 AS 关系亦密切, 其机制目前仍不明确, 可能涉及到胰岛素抵抗、血脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、脂肪激素水平变化和肝功能等方面。本文就 NAFLD 和 AS 间的相关性及可能机制进行综述。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; 胰岛素抵抗; 代谢综合征; 心血管疾病

Research on advances of the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis

XU Xin^{1,2}, XIN Yong-ning^{2,3}, XUAN Shi-ying^{2,3} (1. Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2. Department of Gastroenterology- II, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266021, China; 3. Department of Central Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266021, China)

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), a metabolic stress-induced liver disease, is closely related to genetic susceptibility and insulin resistance (IR). It represents hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS), and is associated with obesity, type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome. The prevalence of NAFLD increased year by year, and it is higher in the patients with type 2 diabetes and obesity. Atherosclerosis (AS) is the basic of cardiovascular disease (CVD), it is found that NAFLD was closely associated with CVD, and NAFLD was the cause of death in patients with CVD and malignant tumor. Also, there is a closely relationship between NAFLD and AS. The mechanism is not clear, and it may be related to insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, oxidative stress, inflammation, the changes of fat hormone level and function in liver cell, etc. In this article, the relationship and possible mechanism between NAFLD and AS were reviewed.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease; Atherosclerosis; Insulin resistance; Metabolic syndrome; Cardiovascular disease

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种常见的、以肝细胞实质大泡性脂肪变为主要特征的慢性肝病, 当肝组织的脂肪含量超过肝比重的 5%, 或组织学上有 1/3 的肝细胞发生脂肪变时, 即可诊断为 NAFLD^[1]。NAFLD 在临床表现上可以是非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL), 亦可是在其基础上进展的脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化和肝硬化, 甚至肝细胞癌 (HCC) 等^[2]。近年来, 随着人们生活水平的提高、饮食

结构、生活习惯 (如长期不运动) 等因素的改变, NAFLD 患病率与日俱增, 并成为我国重要的公共健康问题。据报道, NAFLD 已经成为欧美发达国家引起肝功能酶学异常和慢性肝病最常见的原因, 并仅次于慢性病毒性肝炎及酒精性肝病的重要肝硬化前期病变^[3]。肥胖、血脂紊乱、2 型糖尿病、MS 等为 NAFLD 的危险因素^[4], 并且目前认为 NAFLD 是 MS 的肝脏表现^[5]。NAFLD 发生机制迄今为止尚不十分清楚, 目前已广泛被接受的是“二次打击”或“多重打击”学说。病因与 IR、遗传易感性和肥胖等密切相关。

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种累及全

身动脉的病理状态,其特点是动脉管壁增厚变硬、失去弹性和官腔缩小等。AS作为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的危险因素,大多数CVD在首次出现临床表现时就可有明显的AS发生。有研究证据表明,NAFLD与AS的关系十分密切,如NAFLD患者发生AS的风险显著高于对照组,并且患者AS和CVD的病死率显著增加^[6]。虽然如此,但NAFLD与AS之间关联性及机制并不完全清楚,本文就此问题进行综述。

1 NAFLD和AS的关联性

尽管目前NAFLD和AS的确切病因都尚未明确,但近年来越来越多的研究表明两者间存在某些联系。

Soderberg等^[7]发现,NAFLD患者(尤其是NASH)最重要的死因是CVD,而AS又是CVD的发病基础,这就可以猜想其结果可能与NAFLD能促进早期AS的风险有关。此外亦有RISC研究发现NAFLD受试者更倾向于发生早期颈动脉粥样硬化。从而彰显出NAFLD可能不仅仅是AS的标志,它还更可能是AS早期的危险因素。Villanova等^[8]对一项关于血流介导的肱动脉扩张功能评估研究发现,在NAFLD患者中,密切相关于早期AS的血管内皮细胞功能显著低于对照组。颈动脉内膜中层厚度(IMT)是另一个与早期AS密切相关的指标,是CVD发生的重要预测因子^[9],也与NAFLD有关。多项研究发现:①NAFLD患者的IMT显著增加,且其厚度程度与NAFLD组织病理学的严重程度呈正相关,颈动脉斑块形成多于对照组,而且独立于MS各组分^[10];②曹一显等^[11]研究发现,NASH组的IMT显著高于NAFL组,且NASH组的血清动脉内皮功能标志物如超敏C-反应蛋白(hs-CRP)等高于NAFL组。近日,Mikolasevicl等^[12]发现NAFLD是年老的血液透析患者中一个能在炎症、营养不良、AS之间相互作用的新的危险因素。以上研究表明,NAFLD患者发生亚临床AS的风险增加,从而彰显了研究NAFLD与AS相关性机制的重要性,也许有助于我们寻找AS的新机制及治疗新靶点,也有利于在NAFLD中早期防治CVD。

2 NAFLD与AS相关性的可能机制

目前,NAFLD与AS的发生机制并不十分明确,但存在大量NAFLD促进AS的研究结果,其机制也是目前研究热点。NAFLD与AS有许多共同的致病因素,如IR、高脂血症、氧化应激、慢性炎症等,其可能机制具体阐述如下。

2.1 胰岛素抵抗(IR) NAFLD的病因中IR可能是NAFLD促进AS的一个连接枢纽。IR可增强外周组织的分解作用和肝脏脂肪酸的摄入与合成,引起良性的肝细胞内脂质沉积,从而导致肝细胞更易“受伤”,进而参与NAFLD的发生发展,这也就是NAFLD的第一次打击。同样,由于NAFLD中的IR,患者出现高血糖、高血脂,促进血管内皮细胞(VEC)结构和功能受损,减弱NO对其保护作用,导致内皮功能障碍,且在高胰岛素血症时还可以加重,而MAKP途径未受影响,进而增加了内皮细胞的黏附能力,促进血管平滑肌细胞的增殖,增加胶原、生长因子及炎症因子的合

成和释放等,这就促进了AS的发生发展。这也可以认为是AS的“第一次打击”。

2.2 脂代谢紊乱 由于NAFLD患者的肝脏对脂类的摄取、合成和清除处于失衡状态,所以在NAFLD患者中常常有脂质代谢紊乱。如各种脂肪合成酶的表达增加,导致脂肪酸、甘油三酯(TG)、胆固醇合成增加。再者NAFLD患者的肝细胞低密度脂蛋白受体及胆固醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)表达下降,抑制了肝细胞对胆固醇的摄取,可使极低密度脂蛋白(VLDL)生成减少,从而间接增加了TG在肝细胞内蓄积。这些结果都是导致AS的直接原因。此外,血浆中TG增高可间接导致其他脂蛋白代谢反应。如高密度脂蛋白(HDL)的水平下降,富含TG的VLDL在肝脂肪酶的作用下发生水解,产生大量易被氧化成ox-LDL的小而致密的低密度脂蛋白(LDL)。LDL和ox-LDL是形成AS的基础,而低水平的HDL则减弱了抗AS作用。此外,NAFLD患者的摄入能量增加及 β 氧化减少,使血浆中游离脂肪酸(FFA)增多。这一结果可导致内皮细胞(ECs)形态学变化,使脂蛋白残粒易于渗透到内膜下及炎症细胞的黏附聚集,促进AS的发生发展。FFA还能影响胰岛素信号通路,可通过JNK通路抑制葡萄糖和胰岛素诱导的胰岛素基因转录^[13],进而促进IR导致AS。

2.3 氧化应激和脂质过氧化反应 氧化应激和脂质过氧化作为导致NAFLD发生的“第二次打击”,同样,它也是AS发生过程中重要的可能机制之一。氧化应激系产生活性氧(ROS)的能力大于机体的降解,这不仅使组织受损^[14],还导致脂质过氧化反应。NAFLD所致的高FFA血症可通过激活磷酸激酶C(PKC)增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶活性而使活性氧簇(ROS)的产生增加,还可以通过过氧化物酶体 β 氧化和微粒体 ω 氧化产生ROS。而ROS可诱导多种炎症因子产生,使得NO被消耗,降低了血管内皮依赖性舒张功能,引起了血管弹性降低,促进内皮细胞凋亡,导致血管平滑肌增生。此外,ROS还可以引起内质网应激,导致高脂血症^[15],促进AS斑块内巨噬细胞凋亡,进而导致脂质过氧化形成ox-LDL沉积于血管局部,促进AS的形成。

2.4 炎症反应 炎症可导致IR,研究发现控制炎症可阻止IR的发生^[16],表明这也可能是促进AS的发展原因。NAFLD患者常常伴有脂肪组织及肝脏的轻度炎症。有研究结果显示NAFLD患者外周血的炎症因子,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)等较对照组显著增加,这就促进了炎症反应和IR而导致AS的发生。这和肝细胞IL-6表达及血浆IL-6水平增加可以导致肝脏局部损伤和参与AS的发病^[17]相吻合。IL-6升高参与AS的发生发展的机制可能与下列途径有关:①刺激单核细胞转化为巨噬细胞,在清道夫受体介导下形成泡沫细胞;②刺激巨噬细胞分泌PDGF,诱导其受体表达,促进血管平滑肌细胞(VSMC)增殖;③激活MMPs的合成,降解基底膜和细胞外基质,导致AS斑块脆弱并破裂^[18]。

2.5 基质金属蛋白(MMP) MMP是降解细胞外基质的主要酶家族,经炎症细胞因子(如TNF- α)刺激单核细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞等分泌。其参与NAFLD的肝纤维化过程和AS斑块的形成及破裂等多种病理过程。研究发现,NAFLD患者中MMP水平表达增高,而MMP(主要是MMP-9)可降解细胞外基质,易于血管平滑肌细胞移行至内膜进行增殖,进一步导致AS,降解斑块纤维帽,诱导斑块破裂,继发血栓的形成。

2.6 脂肪细胞因子 研究发现,NAFLD患者中脂肪细胞因子参与了AS的发生发展,具体机制如下。

2.6.1 脂联素 脂联素是一种由脂肪细胞分泌的脂肪因子,具有改善IR的作用。研究发现,NAFLD患者中脂联素水平较健康人群低^[19]。随着脂联素的增加,主动脉NOS的mRNA表达明显增加,且随着脂联素剂量增加,AS的损伤逐渐缓解。脂联素可以通过减少氧化应激来保护主动脉AS的损伤,其分子机制可能涉及保护SOD,降低血清MDA和增加主动脉eNOS及脂联素mRNA表达^[20]。脂联素尚可通过抑制泡沫细胞生成,平滑肌细胞的增殖、迁移,以及影响NF- κ B信号通路来抑制AS的发生。

2.6.2 瘦素 瘦素主要系由脂肪组织产生,具有调节食物摄入量的作用。研究表明在NAFLD患者血清中其水平高于对照组^[21],在NASH病程中起关键作用,可促进NASH的发展^[22]。上述结果主要是与内源性瘦素抵抗有关,当瘦素抵抗时可与IR相互作用,进一步导致IR,引起脂肪在肝细胞内积累。而瘦素可降低载脂蛋白M(一种动脉保护因子)和脂联素水平,通过激活PI3-Akt-eNOS途径降低NO的合成,还可以诱导AS因子的表达,在AS的发生发展中发挥重要的作用。

2.6.3 内脂素(visfatin) 内脂素是近年来发现的主要由内脏脂肪组织表达的一种新型脂肪细胞因子,具有烟酰胺核糖转移酶(nampt)活性,与炎症、内皮功能障碍、血管内皮增生、易损斑块等相关。研究发现visfatin在NAFLD大鼠的肝脏组织中表达水平随着肝脏脂肪变的程度增强而增高,可作为诊治NAFLD并且观察其严重程度的新指标。高水平的visfatin不仅正向于VEC受损程度,还促进了巨噬细胞分泌MMP的能力。由此可见visfatin可能是AS的独立危险因素并促进其发生发展。

2.6.4 趋化素(chemerin) 趋化素是一种表达于白色脂肪组织和肝脏,具有促进细胞(如巨噬细胞)聚集作用的趋化蛋白。研究表明NAFLD患者血清趋化素水平显著升高。而高水平的趋化素与AS密切相关,可促进AS的发生并可以作为AS的新的预测指标,其作用机制目前尚不明确,可能与其作用相关,而且和冠心病的危险因素(如高血脂、空腹胰岛素水平)息息相关^[23],但需要进一步去探索。

2.6.5 NAFLD的发病机制 NAFLD的发病机制与抵抗素密切相关,已有大量研究证明NAFLD血清中的抵抗素显著增高,并且其结果促进了AS的发生发展。机制可能涉及:①抵抗素可以引起血管内皮功能紊乱^[24]。②影响抵抗素分泌的

NF- κ B信号途径促进AS的过程。③激活相应的信号转导通路,促进平滑肌细胞的增殖、迁移,引起血糖,血脂代谢失调,加剧氧化应激及炎症反应,这些结果都促进了AS的发生,并且抵抗素还是一个AS严重程度指标^[25]。

2.6.6 视黄醇结合蛋白4(RBP4) RBP4主要是由肝细胞合成和分泌的一种特异转运视黄醇蛋白。血清RBP4水平密切相关于肝损程度,在NASH患者为甚。同时研究发现冠心病(CHD)患者的血浆RBP4水平显著高于对照组^[26]。RBP4是独立于已知的CHD危险因素的又一个新的危险因素,可促进AS的发生发展。其机制可能是涉及内皮细胞的IR,一氧化氮(NO)水平减弱和血管内皮功能紊乱。RBP4的基因表达是炎症反应的标志^[27],可能通过IR进而促进炎症反应,进一步促进AS的发生,但其在人体内确切的病理生理功能尚未完全阐明。

2.6.7 网膜素 网膜素是表达于网膜脂肪组织的细胞因子,它可增加胰岛素的敏感性,并具有抗炎的作用。此外,网膜素具有舒张效应,可调节细胞内的NOS表达,研究发现运用NO合成酶抑制剂后可以抑制内网膜的血管舒张作用^[28]。这就可以看出网膜素在AS中发挥保护作用。但在NAFLD患者血清中网膜素的水平降低,这可提示NAFLD患者为什么发生AS高的另一个机制。

3.7 有研究报道,NAFLD患者由于肝酶(ALT)水平升高促进了颈动脉粥样硬化的发生^[29],而且其可以预测未来十年中冠心病事件发生的概率。此外,血清GGT升高与CVD病死率增加独立相关^[30]。可见NAFLD患者中的肝酶升高与AS及CVD密切相关,机制可能涉及IR,但具体机制目前并不明确。

3 结论

综上所述,NAFLD和AS的关系密切,NAFLD患者为AS的高危人群。在NAFLD患者中,AS的风险显著增高,可作为AS的一个新的危险因素。虽然目前有大量学者研究了NAFLD和AS的关系,但两者之间关系的确切机制目前尚未明确,可能涉及到胰岛素抵抗、炎症、氧化应激、血脂紊乱、基质金属蛋白酶、脂肪细胞因子的改变等机制。此外,这些机制可能不是单一,而是相互作用,相互影响,这些都有助于临床医生去正确认识NAFLD和AS的关系,指导如何预防和治疗。如近年来,脂肪激素的变化成为研究热点,虽然目前其机制尚不清楚,但也可以为治疗NAFLD和AS提供新的方向,而且通过改善NAFLD和AS的危险因素,CVD的发生概率也随之降低,但是这些尚需不断探索。

参考文献

- [1] Angulo P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nutr Rev,2007,65:S57-S63.
- [2] Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. QJM,2010,103:71-83.
- [3] Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, et al. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease[J]. Arq Gastroenterol,2012,49:89-96.

- [4] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1592-1609.
- [5] Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 27-38.
- [6] Kim D, Kim WR, Kim HJ, et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States[J]. *Hepatology*, 2013, 57: 1357-1365.
- [7] Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up[J]. *Hepatology*, 2010, 51: 595-602.
- [8] Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42: 473-480.
- [9] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 115: 459-467.
- [10] Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Med*, 2008, 121: 72-78.
- [11] 曹一显, 李良平. 非酒精性脂肪性肝炎与内皮功能异常和动脉粥样硬化的关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22: 205-208.
- [12] Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1295-1303.
- [13] Solinas G, Nauqler W, Galimi F, et al. Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 16454-16459.
- [14] Delbosc S, Paizanis E, Maqous R, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179: 43-49.
- [15] Basseri S, Austin RC. Endoplasmic reticulum stress and lipid metabolism: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Biochem Res Int*, 2012, 2012: 841362.
- [16] Tang T, Zhang J, Yin J, et al. Uncoupling of inflammation and insulin resistance by NF-kappaB in transgenic mice through elevated energy expenditure[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 4637-4644.
- [17] Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 453892.
- [18] Legein B, Temmerman L, Biessen EA, et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 3847-3869.
- [19] Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2[J]. *J Hepatol*, 2006, 44: 1167-1174.
- [20] Wang X, Pu H, Ma C, et al. Adiponectin abates atherosclerosis by reducing oxidative stress[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1792-1800.
- [21] Fitzpatrick E, Mitry RR, Quaqlia A, et al. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51: 500-506.
- [22] Kwon DH, Kang W, Nam YS, et al. Dietary protein restriction induces steatohepatitis and alters leptin/signal transducers and activators of transcription 3 signaling in lactating rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23: 791-799.
- [23] Yan Q, Zhang Y, Hong J, et al. The association of serum chemerin level with risk of coronary artery disease in Chinese adults[J]. *Endocrine*, 2012, 41: 281-288.
- [24] Manduteanu I, Pirvulescu M, Gan AM, et al. Similar effects of resistin and high glucose on P-selectin and fractalkine expression and monocyte adhesion in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391: 1443-1448.
- [25] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. *Circulation*, 2005, 111: 932-939.
- [26] Alkharfy KM, Al-Daqhir NM, Vanhoutte PM, et al. Serum retinol-binding protein 4 as a marker for cardiovascular disease in women[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e48612.
- [27] Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez M, Rubio J, et al. Coronary artery disease is associated with higher epicardial retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76: 51-58.
- [28] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393: 668-672.
- [29] Wang CC, Lin SK, Tseng YF, et al. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 1411-1416.
- [30] Ruttman E, Brant LJ, Concini H, et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults[J]. *Circulation*, 2005, 112: 2130-2137.

收稿日期: 2015-01-23