

# 非酒精性脂肪性肝病与脉搏波传导速度的临床分析

莫双阳<sup>1</sup>, 修剑锋<sup>2</sup>, 韩娇妮<sup>2</sup> (1. 柳州市人民医院, 广西柳州 545006; 2. 同济大学医学院, 上海 200049)

**摘要:** 目的 探讨非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 与脉搏波传导速度 (PWV) 的关系。方法 对纳入研究的208例体检者相关临床指标进行回顾性分析。结果 NAFLD的总患病率为16.8% (35/208), 男女之间NAFLD患病率无明显统计学差异; NAFLD组的年龄、体重、腰围、BMI、收缩压、血糖、甘油三酯、LDL、ALT、GGT、平均BaPWV均高于非NAFLD组; 男性和女性NAFLD组平均BaPWV均高于各自的非NAFLD组; 多元逐步回归分析显示, 以平均BaPWV为因变量, 变量年龄、BMI、收缩压、血糖、LDL、GGT及NAFLD进入回归方程; 而在NAFLD组内, 变量BMI、收缩压、血糖、LDL、GGT进入回归方程; NAFLD组内变量BMI、收缩压、血糖、LDL均与平均BaPWV呈现明显的正相关性。结论 NAFLD患者的动脉硬化程度高于对照组, 将PWV作为评估NAFLD患者动脉硬化程度的指标具有一定的实用价值。

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 代谢综合征; 动脉粥样硬化; 脉搏波传导速度; 心血管疾病

## The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulse wave velocity

MO Shuang-yang<sup>1</sup>, XIU Jian-feng<sup>2</sup>, HAN Jiao-ni<sup>2</sup> (1. Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Province, China; 2. College of Medicine, Tongji University, Shanghai 200049, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and pulse wave velocity. **Methods** The clinical data of 208 subjects enrolled were analyzed retrospectively. **Results** The prevalence of NAFLD was 16.8% (35/208), and there was no significant difference in the prevalence of NAFLD between male and female. Compared with normal group, NAFLD subjects were older and had significant higher body weight, waist circumference, BMI, systolic blood pressure, blood glucose, triglycerides, LDL, ALT and GGT. Compared to controls, the average BaPWV of NAFLD subjects both male and female were significant higher. In multiple regression analysis, age, BMI, systolic blood pressure, blood glucose, LDL, GGT and NAFLD contributed to average BaPWV. Furthermore, in the NAFLD subjects, BMI, systolic blood pressure, blood glucose and LDL contributed to average BaPWV. There was positive correlation between BMI, systolic blood pressure, blood glucose, LDL and average BaPWV in NAFLD group. **Conclusions** Compared to controls, NAFLD subjects had more severe atherosclerosis, and PWV was a valuable indicator to assess the extent of atherosclerosis in NAFLD subjects.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease; Metabolic syndrome; Atherosclerosis; Pulse wave velocity; Cardiovascular diseases

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种常见慢性肝病, 目前NAFLD在西方发达国家中已逐步成为发病率最高的慢性肝脏疾病<sup>[1]</sup>。近年来, 随着我国经济水平的提高和物质生活的丰富, NAFLD的发病率亦

呈现出持续上升态势<sup>[2]</sup>。NAFLD常合并有代谢综合征 (Metabolic syndrome, MS) 的相关症状, 同时NAFLD亦被认为是MS的一个组分, 是肝脏胰岛素抵抗的结果<sup>[3]</sup>。研究发现, 心血管事件 (cardiovascular disease, CVD) 是NAFLD患者最常见的死亡原因<sup>[4,5]</sup>。NAFLD与动脉粥样硬化的发生发展密切相关, 是导致心血管疾病和事件的独立

危险因素<sup>[6]</sup>。因此,对NAFLD患者进行CVD风险评估具有较高的社会卫生学意义。脉搏波传导速度(Pulse wave velocity, PWV)已被广泛运用于动脉粥样硬化的筛查,其可较好地反映中央弹性动脉弹性,是心脑血管事件的独立预测因子<sup>[7,8]</sup>。本文将对NAFLD患者的PWV进行研究,选择2012年7月上海市第十人民医院、上海市同济医院(同济大学附属同济医院)两所三级甲等医院体检中心常规体检人群为研究对象,以了解NAFLD对PWV的影响,明确PWV在NAFLD患者病情评估中的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2012年7月在上述2所医院体检中心完成常规体检(体检项目包含身高、体重、腰围、肝肾功能、血症、血糖、乙型肝炎病毒标志物、心电图、腹部B超、血压等指标)及测定PWV的成人作为研究对象,共纳入208例,其中男性112例,女性96例,年龄28~71岁,平均年龄( $45.2 \pm 13.8$ )岁,其中男女间平均年龄无统计学差异( $48.3 \pm 16.1$  vs.  $46.5 \pm 14.5$ ,  $P > 0.05$ )。体检日上午对所有研究对象完成基本病史采集,空腹状态下(空腹8~10小时)测定身高、体重并计算BMI,计算公式为 $BMI(kg/m^2) = \text{体重}(kg) / \text{身高}^2(m^2)$ ,抽取空腹静脉血行肝肾功能、血症、血糖、乙型肝炎病毒标志物测定,行心电图、腹部B超检查,并在安静状态下(静坐15 min以上,心率 $< 100$ 次/分)测定血压及左右肱动脉-踝动脉脉搏波传导速度(Brachial-ankle artery PWV, BaPWV),计算平均BaPWV。

**1.2 入组标准** ①既往无冠心病、血栓性疾病、血液系统疾病、病毒性肝炎及自身免疫性疾病史,乙型

肝炎病毒标志物阴性;②近期无肝损药物、降糖药物、降脂药物、降压药物服用史,无酗酒史;③女性对象需在非行经期;④年龄 $> 18$ 周岁。

**1.3 腹部B超的主要诊断标准** 参考中华医学会2010年制定的非酒精性脂肪性肝病诊疗指南,具备以下3项腹部超声表现中的两项者考虑为弥漫性脂肪肝:肝脏近场回声弥漫性增强(“明亮肝”),回声强于肾脏;肝内管道结构显示不清;肝脏远场回声逐渐衰减<sup>[9]</sup>。

**1.4 统计学处理** 使用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,其中计量资料使用 $t$ 检验,计数资料使用 $\chi^2$ 检验,运用相关分析及多元逐步回归分析探讨不同变量间联系,定义 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 男女NAFLD患病率差异分析** 入组的研究对象共计有35例经过上述检查诊断为NAFLD,总患病率为16.8%(35/208),其中男性患病率为18.7%(21/112),女性患病率为14.5%(14/96),男女之间NAFLD患病率无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。

**2.2 研究对象的基线资料特征** 将所有入组的研究对象,按腹部B超结果分为非NAFLD组和NAFLD组,并对两组的基线资料进行对比。研究发现,NAFLD组的年龄、体重、腰围、BMI、收缩压、血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰胺转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、平均BaPWV均高于非NAFLD组(表1)。与此同时,男女NAFLD组平均BaPWV均高于各自的非NAFLD组

表1 非NAFLD组与NAFLD组基线资料对比( $\bar{x} \pm s$ )

	非NAFLD组(173例)	NAFLD组(35例)	$t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	$42.3 \pm 9.2$	$49.3 \pm 12.3$	2.429	0.026
体重(kg)	$55.8 \pm 6.3$	$67.2 \pm 9.1$	2.598	0.012
BMI( $kg/m^2$ )	$23.8 \pm 3.1$	$27.5 \pm 2.9$	1.998	0.043
腰围(cm)	$80.2 \pm 6.1$	$91.8 \pm 9.0$	2.589	0.015
收缩压(mmHg)	$115.2 \pm 10.8$	$135.2 \pm 15.8$	1.968	0.048
舒张压(mmHg)	$72.2 \pm 7.9$	$78.2 \pm 6.3$	1.954	0.056
血糖(mmol/L)	$4.3 \pm 1.2$	$6.5 \pm 2.1$	1.978	0.048
甘油三酯(mg/dl)	$76.2 \pm 35.6$	$122.0 \pm 19.2$	4.340	0.000
总胆固醇(mg/dl)	$202.5 \pm 23.6$	$212.7 \pm 31.6$	1.782	0.076
HDL(mg/dl)	$47.1 \pm 9.1$	$41.1 \pm 7.6$	1.650	0.102
LDL(mg/dl)	$124.0 \pm 13.1$	$147.2 \pm 24.0$	2.175	0.037
尿酸(mg/dl)	$5.6 \pm 1.6$	$6.2 \pm 2.4$	1.706	0.084
ALT(U/L)	$20.8 \pm 7.2$	$36.1 \pm 13.1$	1.970	0.049
AST(U/L)	$17.7 \pm 9.2$	$21.8 \pm 8.4$	1.208	0.274
GGT(U/L)	$19.6 \pm 8.2$	$38.7 \pm 16.4$	2.582	0.018
右侧BaPWV(cm/s)	$1339.6 \pm 248.9$	$1518.6 \pm 284.2$	1.990	0.045
左侧BaPWV(cm/s)	$1327.9 \pm 262.5$	$1509.9 \pm 275.0$	2.016	0.042
平均BaPWV(cm/s)	$1334.3 \pm 257.1$	$1513.4 \pm 197.5$	2.084	0.040

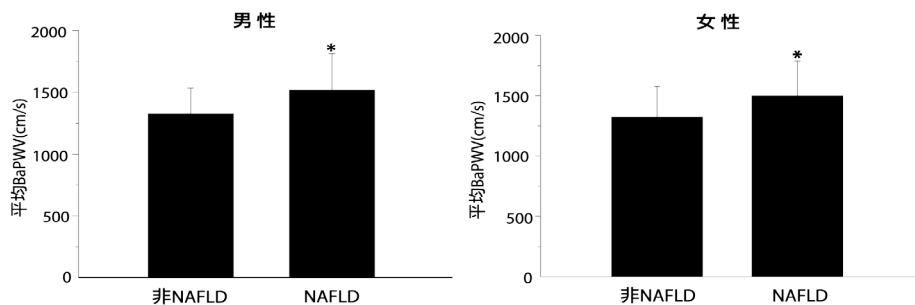


图1 NAFLD对平均BaPWV的影响无明显性别差异 (\* $P < 0.05$ )

(图1)。

2.3 多因素对平均BaPWV影响的多元回归分析 采用多元逐步回归分析的方法研究基线资料各变量水平对平均BaPWV的影响。首先对研究对象是否患有NAFLD进行评分，其中非NAFLD评为0分，NAFLD评为1分，然后以平均BaPWV为因变量，以年龄、体重、BMI、腰围、收缩压、舒张压、血糖、甘油三酯、总胆固醇、HDL、LDL、尿酸、ALT、AST、GGT及NAFLD为自变量进行多元逐步回归分析，以 $\alpha = 0.05$ 水平纳入，最后结果显示变量年龄、BMI、收缩压、血糖、LDL、GGT及NAFLD进入回归方程（表2）。进一步对NAFLD组进行分析研究，其中以平均BaPWV为因变量，以上述各变量为自变量再次进行多元逐步回归分析，以 $\alpha = 0.05$ 水平纳入，结果显示变量BMI、收缩压、血糖、LDL、GGT进入回归方程（表3）。

2.4 NAFLD组内各变量与平均BaPWV的相关分析 进一步对NAFLD组进入多元回归方程的变量BMI、收缩压、血糖、LDL、GGT与平均BaPWV的相关性进行分析，结果提示BMI ( $R^2 = 0.400$ )、收缩

压 ( $R^2 = 0.294$ )、血糖 ( $R^2 = 0.481$ )、LDL ( $R^2 = 0.292$ ) 均与平均BaPWV呈现明显的正相关性 ( $P$ 均 $< 0.05$ )，在矫正了年龄、腰围、舒张压、甘油三酯、HDL、ALT等因素后，BMI ( $R^2 = 0.276$ )、血糖 ( $R^2 = 0.322$ )、LDL ( $R^2 = 0.216$ ) 仍与平均BaPWV呈现明显的正相关性 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。

3 讨论

目前NAFLD的发病率呈现快速上升趋势，其被认为是动脉粥样硬化的独立危险因素，此外CVD在NAFLD患者的全因死亡事件中居于首位。我们的研究发现，NAFLD的患病率为16.8%，与既往文献报道相一致。NAFLD患者组的体重、腰围、BMI、收缩压、血糖、甘油三酯、LDL、ALT、GGT及平均BaPWV均高于非NAFLD组，这表明NAFLD患者更易合并有代谢综合征的表现，而代谢综合征作为动脉粥样硬化的高危因素已得到大量研究的证实<sup>[10]</sup>，但本研究诊断NAFLD主要依靠腹部B超检查，而病理检查被认为是诊断弥漫肝细胞脂肪变的“金标准”<sup>[11]</sup>，因此有必要在肝穿刺活检确诊的NAFLD患者中进行相关研究，以进一步证实上述

表2 多因素对平均 BaPWV 影响的多元回归分析

	回归系数	标准化回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	10.098	12.287	5.109	0.018
腰围 (cm)	8.125	10.342	4.253	0.032
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.204	20.267	3.167	0.048
血糖 (mmol/L)	30.302	39.398	6.452	0.002
收缩压 (mmHg)	6.659	5.379	4.906	0.024
LDL (mg/dl)	7.130	10.208	4.109	0.038
GGT (U/L)	8.036	12.272	3.798	0.042
NAFLD (是或否)	198.517	240.643	5.498	0.010

注： $R^2 = 0.582$

表3 NAFLD 组内多因素对平均 BaPWV 影响的多元回归分析

	回归系数	标准化回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.286	25.675	4.662	0.027
收缩压 (mmHg)	4.387	3.964	5.012	0.022
血糖 (mmol/L)	28.452	34.906	7.098	0.000
LDL (mg/dl)	8.130	10.208	4.189	0.034
GGT (U/L)	5.076	8.259	6.790	0.000

注： $R^2 = 0.706$

研究结果。

NAFLD被认为是代谢综合征在肝脏的一种表现形式, 本文通过回归分析与相关分析研究同样发现, NAFLD患者的BMI、收缩压、血糖、LDL等代谢综合征组分与PWV有密切关联。笔者通过研究发现NAFLD与PWV密切相关, NAFLD组平均BaPWV明显高于非NAFLD组, 提示NAFLD组动脉硬化程度明显高于非NAFLD组, 而胰岛素抵抗及高血糖状态、高血压、脂质代谢紊乱、肥胖、肝细胞损害及氧化应激状态均促成了NAFLD所致的动脉粥样硬化高风险。这与文献报道, NAFLD可能通过胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、腹型肥胖及氧化应激状态, 促进动脉粥样硬化的发生发展相一致<sup>[12-16]</sup>, 同时越来越多的研究亦证实NAFLD可独立增加患者CVD的发病率及病死率, 其是动脉粥样硬化的独立危险因素<sup>[5,6]</sup>。

PWV作为一种无创性评估外周动脉粥样硬化程度的检查方式, 与动脉粥样硬化严重程度有着较高的吻合性。心脑血管事件为NAFLD患者最为常见的死亡原因, 将PWV作为筛查NAFLD患者CVD风险的手段, 对NAFLD患者动脉硬化程度进行无创性的量化评估, 具有较高的临床实用价值及社会卫生学意义。

#### 参考文献

- [1] Fleischman MW, Budoff M, Zeb I, et al. NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 4987-4993.
- [2] 范建高. 中国非酒精性脂肪性肝病的流行病学[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33: 4-6.
- [3] Kargiotis K, Katsiki N, Athyros VG, et al. Effect of rosuvastatin on non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolaemia: a preliminary report[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12: 505-511.
- [4] Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 234-238.
- [5] Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease - the heart of the matter[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1369-1376.
- [6] Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191: 235-240.
- [7] Kwon JE, Mintz GS, Kim SW, et al. Relationship between coronary artery plaque composition by virtual histology intravascular ultrasound analysis and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22: 565-569.
- [8] Hansen TW, Li Y, Staessen JA, et al. Independent prognostic value of the ambulatory arterial stiffness index and aortic pulse wave velocity in a general population[J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22: 214-216.
- [9] 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: 483-487.
- [10] Tsai CH, Li TC, Lin CC. Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *South Med J*, 2008, 110: 900-905.
- [11] Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 195-203.
- [12] Ozturk K, Uygun A, Guler AK. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240: 380-386.
- [13] Stewart MS, Heerwagen MJ, Friedman JE. Developmental programming of pediatric nonalcoholic fatty liver disease: redefining the "first hit"[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2013, 56: 577-590.
- [14] Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon?[J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 1947-1953.
- [15] Salgado AL, Carvalho Ld, Oliveira AC, et al. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals[J]. *Arq Gastroenterol*, 2010, 47: 165-169.
- [16] Du F, Virtue A, Wang H, et al. Metabolomic analyses for atherosclerosis, diabetes, and obesity[J]. *Biomark Res*, 2013, 17: 563-569.

收稿日期: 2015-01-21