

非酒精性脂肪性肝病合并代谢综合征与颈动脉粥样硬化的关系

郭方方, 汪菲, 戴建业, 王家宏 (解放军总医院 国际部三科, 北京 100853)

摘要: 目的 探讨非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 合并代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 对颈动脉粥样硬化的影响。方法 选取解放军总医院401例体检者为研究对象, 根据NAFLD和MS的患病情况将研究对象分为4组: NAFLD合并MS组 (A组), 仅患NAFLD无MS组 (B组), 仅MS无NAFLD组 (C组), 无NAFLD及MS组 (D组), 对4组间颈动脉粥样硬化发病率进行比较分析。采用Logistic回归分析各因素对颈动脉粥样硬化的影响。结果 A~D组患者颈动脉粥样硬化的发病率分别为58.65%、21.92%、36.84%和1.87%, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2=73.5$, $P < 0.001$), 经修正后以 $\alpha = 0.007$ 为标准, A组与C组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 10.31$, $P = 0.02$), 其余各组间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。C组发病率高于B组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.47$, $P = 0.023$)。BMI、臀围比、血脂水平、空腹血糖以及是否患有NAFLD、MS均对颈动脉粥样硬化的发生有显著影响。结论 MS及NAFLD均可增加颈动脉粥样硬化发病的风险。MS对动脉粥样硬化发生的影响高于NAFLD。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 代谢综合征; 动脉粥样硬化

Relationship between non-alcoholic fatty liver disease combined with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis

GUO Fang-fang, WANG Fei, DAI Jian-ye, WANG Jia-hong (Department of International Inpatient III, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with metabolic syndrome (MS) on carotid atherosclerosis. **Methods** Total of 401 cases who got physical examination in Chinese PLA General Hospital were selected and divided into 4 groups (group A~D): people in group A were with NAFLD and MS, people in group B were with NAFLD and without MS, people in group C were with MS and without NAFLD, people in group D were without NAFLD or MS. The incidence rate of carotid atherosclerosis were analyzed among the groups. Logistic regression analysis was used to analyze the effects of each factor on carotid atherosclerosis. **Results** The incidence rate of carotid atherosclerosis in group A~D were 58.65%, 21.92%, 36.84% and 1.87%, respectively, the differences were statistically significant ($\chi^2 = 73.5$, $P < 0.001$). After modification, $\alpha = 0.007$ was taken as the statistical standard. The difference of carotid atherosclerosis incidence rate between group A and group C had no statistical significance ($\chi^2 = 10.31$, $P = 0.02$), while the differences between the other groups were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence rate of carotid atherosclerosis in group C was higher than that in group B ($\chi^2 = 12.47$, $P = 0.023$). The occurrence of carotid artery atherosclerosis was significantly influenced by BMI, hip circumference ratio, blood lipid levels, fasting glucose, NAFLD and MS. **Conclusions** Both MS and NAFLD can increase the risk of carotid atherosclerosis. The effect of MS on atherosclerosis is higher than that of NAFLD.

Key words: Fatty liver disease, nonalcoholic; Metabolic syndrome; Atherosclerosis

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种发生于无过量饮酒人群

中的慢性肝脏疾病, 该病与胰岛素抵抗及氧化应激有关, 其病理特征为肝实质细胞脂肪变性以及脂肪性肝炎^[1]。随着静态生活方式的不断增长, NAFLD已成为最常见的慢性肝病之一, 在我国的发病率约为15%^[2]。NAFLD与代谢综合征 (metabolic

syndrome, MS)的关系密切,约33%的NAFLD患者合并MS,有研究认为NAFLD是MS的肝脏表现或前驱症状^[3]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是由于血管内病态斑块形成并导致血管内膜硬化,引起管腔狭窄,最终导致心脑血管疾病。研究指出NAFLD与MS均与AS的形成密切相关,但NAFLD合并MS是否可增加AS发生的风险目前尚无相关文献报道。本研究将对NAFLD合并MS对颈动脉粥样硬化的影响进行探讨。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取于2016年3月至2016年5月在解放军总医院体检中心进行体检者为研究对象,对所有研究对象均详细询问病史,排除长期大量饮酒者。

1.2 观测指标 测量入组者身高、体重并计算体重指数($BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$)。测量腰围、臀围及腰臀围比例(腰围/臀围)。坐位测量静息状态右上臂肱动脉血压。研究对象禁食8小时以上,采集空腹静脉血。使用罗氏Cobas6000自动生化分析仪检测生物化学指标,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及空腹血糖。入组者进食2小时后再次采集静脉血,检测血糖含量。

1.3 NAFLD的超声诊断 由专业超声医师使用PHILIPS彩色多普勒超声仪进行检测,NAFLD的诊断标准如下^[4]:①肝区近场回声弥漫性增强,强于肾脏;②肝内管道结构显示不清;③肝脏远场回声逐渐衰竭。

1.4 MS的诊断标准 MS的诊断标准参考以下标准^[5]:

①腹型肥胖:腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm;②高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L或糖负荷后2小时血糖 ≥ 7.8 mmol/L及已确诊为糖尿病并治疗者;③高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg(1 mmHg = 133.32 Pa)和(或)已确认为高血压治疗者;④空腹甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L;⑤空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L。符合上述标准3项或以上者即可诊断为MS。

1.5 颈动脉粥样硬化的超声诊断 采用PHILIPS彩色多普勒超声仪,715 MHz线阵式探头。受检查者取卧位,头略向后仰,充分暴露颈动脉。检测部位:颈总动脉分叉处1 cm及2 cm处、分叉部、颈外动脉分叉处1 cm或更远、颈内动脉离分叉处1 cm或更远。斑块形成的判定标准:内中膜厚度 > 1.5 mm为粥样硬化斑块形成。

1.6 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示。计量资料组间比较采用 t 检验或方差分析,计数资料各组间的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。体格检查参数、血糖、血脂、NAFLD及MS对颈动脉粥样硬化的影响采用Logistic回归分析。使 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,进行多次组间比较时,为降低第一类错误的概率,对 α 值进行校正,经计算 $\alpha = 0.007$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 入组研究对象共401例,其中男性281例(70.1%),女性120例(29.9%),年龄32~86岁,平均(39.8 ± 10.3)岁。按年龄对入组患者进行划分,青年(18~44岁)187例,中年(45~59岁)175例,老年(≥ 60 岁)39例。

2.2 MS、NAFLD及颈动脉粥样硬化的发病率 401例入组者中,327例(81.5%)诊断为MS,74例(18.5%)正常。经腹部超声检查284例(70.8%)诊断为NAFLD;其余117例未发现脂肪肝表现。经颈动脉超声检查,170例(43.1%)发现颈动脉粥样硬化改变,其余231例未见异常改变。

2.3 MS、NAFLD对颈动脉粥样硬化的影响 根据NAFLD和MS的患病情况将研究对象分为4组:NAFLD合并MS组(A组)237例,仅NAFLD无MS组(B组)73例,仅MS无NAFLD组(C组)38例,无NAFLD及MS组(D组)53例。4组患者年龄和性别的差异无统计学意义($F = 2.76$, $P = 0.09$; $\chi^2 = 5.35$, $P = 0.06$)。以上4组患者颈动脉粥样硬化的发病率分别为58.65%(139/237)、21.92%(16/73)、36.84%(14/38)和1.87%(1/53)。D组颈动脉粥样硬化的患病人数及发病率显著低于其他3组,提示NAFLD及MS均可能是颈动脉粥样硬化发病的危险因素。进行多次组间比较时,为降低第一类错误的概率,对 α 值进行校正后(取 $\alpha = 0.007$)发现A组发病率显著高于B组和D组(χ^2 值分别为30.12、55.89, $P < 0.001$),与C组间的差异无统计学意义($\chi^2 = 10.31$, $P = 0.02$),B组与C组发病率的差异无统计学意义($\chi^2 = 12.47$, $P = 0.023$)。以上数据提示与NAFLD相比,MS患者发生颈动脉粥样硬化的风险更高,见表1。

2.4 各影响因素与颈动脉粥样硬化发病关系的分析 以是否检出颈动脉粥样硬化作为因变量,使用Logistic回归分析各因素对颈动脉粥样硬化发病的影响。经统计分析发现本组患者身高、性别、体重、年龄与颈动脉粥样硬化的发生无关($P > 0.05$),

BMI、臀围比、血脂水平、空腹血糖以及是否患有NAFLD、MS均对颈动脉粥样硬化的发生有显著影响 ($P < 0.01$)，见表2。就单一疾病而言，MS对颈动脉粥样硬化的影响高于NAFLD。NAFLD合并MS对颈动脉粥样硬化的发生远大于单一疾病的影响。

3 讨论

近年来，随着饮食习惯和生活方式的改变，NAFLD的发病率显著升高，已成为全球性公共卫生事件。尽管其发病机制尚未明确，目前研究已证实NAFLD作为一个独立的危险因素参与了动脉粥样硬化的发病过程^[6]。现推测多种病理机制可能导致NAFLD患者易发生动脉粥样硬化。可能的机制包

括：①肝脏内脂肪变性导致脂肪酸氧化而造成体内环境的高氧化应激状态；②促动脉粥样硬化物质的释放，如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6等；③低密度脂蛋白胆固醇的氧化；④胰岛素抵抗的增强；⑤巨噬细胞活化；⑥PTX3水平降低等^[7,8]。NAFLD可使颈动脉内膜厚度显著增加，加速粥样斑块形成的过程，最终导致动脉狭窄或闭塞。

研究提示NAFLD是导致动脉硬化发生的独立危险因素^[9]。NAFLD可导致并加速动脉硬化的发生发展，但其具体机制仍未完全明确。胰岛素抵抗是目前认为导致动脉硬化最重要的机制。胰岛素水平升高可破坏动脉内膜，促进炎症反应的进行，从而导致脂质沉积于动脉内膜下，进而导致动脉硬化的发

表 1 4 组患者的一般情况及颈动脉粥样硬化的发病率

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (%)	颈动脉硬化[例 (%)]	
				有	无
NAFLD合并MS组 (A组)	237	41.36 \pm 8.32	62.31	139 (58.65)	98 (41.35)
仅NAFLD无MS组 (B组)	73	37.33 \pm 10.42	75.24	16 (21.92)	57 (78.08)
仅MS无NAFLD组 (C组)	38	44.91 \pm 9.11	69.43	14 (36.84)	24 (63.16)
无NAFLD及MS组 (D组)	53	36.76 \pm 3.52	72.53	1 (1.87)	52 (98.13)
统计量值	-	$F = 2.76$	$\chi^2 = 5.35$	$\chi^2 = 73.5$	
P值	-	0.09	0.06	< 0.001	

注：进行多次组间比较时，为降低第一类错误的概率，对 α 值进行校正后取 $\alpha = 0.007$ 。A组与B组相比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 30.12$, $P < 0.001$)；A组与C组相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 10.31$, $P = 0.02$)；A组与D组相比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 55.89$, $P < 0.001$)。B组与C组相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 12.47$, $P = 0.023$)；B组与D组相比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.55$, $P = 0.001$)。C组与D组相比差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.64$, $P < 0.001$)。“-”为差异无统计学意义

表 2 颈动脉粥样硬化发病率影响因素的 Logistic 回归分析

项目	回归系数 (B)	标准误 (SE)	χ^2 值	P值	OR值
身高	2.13	2.43	4.41	3.27	0.51
体重	9.48	14.21	12.31	0.07	2.43
性别	7.21	4.52	2.79	1.36	1.31
年龄	4.62	5.87	4.52	3.42	2.48
BMI	7.32	9.83	19.57	< 0.001	5.97
臀围比例	3.52	0.79	11.31	0.03	1.13
TG	5.76	3.87	8.25	0.004	4.57
TC	12.77	4.25	10.32	0.002	9.32
LDL-C	15.69	7.32	17.22	< 0.001	10.24
HDL-C	-8.31	1.72	18.33	< 0.001	4.91
空腹血糖	4.26	5.79	10.53	0.002	5.51
NAFLD	15.16	7.35	21.35	< 0.001	8.62
MS	19.21	3.40	26.32	< 0.001	12.57
NAFLD合并MS	25.31	4.69	29.75	< 0.001	22.15
仅NAFLD无MS	17.32	10.35	16.53	< 0.001	9.35
仅MS无NAFLD	12.56	9.67	24.33	< 0.001	17.46
无NAFLD及MS	3.57	8.45	1.52	2.31	2.81

生^[10]。NAFLD患者发生动脉粥样硬化的风险高,可显著增加心血管疾病的发病率,相比于正常人群,NAFLD患者发生心血管疾病相关死亡事件的风险显著增加^[11]。本研究亦发现合并NAFLD者发生颈动脉粥样硬化的风险显著升高($P < 0.01$, $OR = 8.62$)。

MS是由胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症进而导致的一组可致动脉粥样硬化的代谢性疾病的总称,包括肥胖、高血压、糖代谢异常、血脂紊乱、高胰岛素血症、高尿酸血症、血液高凝状态和微量白蛋白尿等^[12]。MS所包含异常部分如高血压、肥胖、高血脂及糖代谢异常等均可引起内皮破坏,进而导致动脉粥样硬化的发生。动脉粥样硬化主要的危险因素包括高血脂、高血压、肥胖、糖尿病、吸烟及年龄等,MS为多种代谢异常所致综合征,患者可合并多种代谢异常疾病,因此MS可能有多种机制共同参与了动脉粥样硬化的发病过程,其中胰岛素抵抗被认为是最可能的机制。MS患者外周胰岛素水平显著升高,而外周胰岛素可促进动脉管壁胶原的合成以及血管平滑肌细胞的增生过程。研究已证实MS患者动脉粥样硬化的发生率高于单纯高血压或糖尿病患者,且病变程度也更为严重^[13]。

动脉硬化的是多种危险因素综合作用的结果,独立的危险因素具有叠加作用,即随着危险因素的增加,动脉硬化的发生率亦显著增加^[14]。MS所包含的诊断条件均为导致动脉硬化发生的危险因素,从理论上讲,在多种危险因素的累积作用下,MS患者发生动脉硬化的概率应高于单纯NAFLD患者。本研究中单纯合并MS组患动脉粥样硬化比例高于单纯合并NAFLD组,这提示MS对颈动脉粥样硬化发生的影响高于NAFLD。本组数据提示MS可显著增加颈动脉粥样硬化发生的风险($P < 0.01$),与NAFLD相比,MS对动脉硬化发生的影响程度更为显著($OR = 8.62$)。经统计A、C两组间颈动脉粥样硬化发病率的差异无统计学意义,这提示对于MS患者而言是否合并NAFLD对于颈动脉粥样硬化的发生可能并无明确影响。这提示就单一疾病而言,MS者患动脉粥样硬化的风险高于NAFLD者。与NAFLD相比MS与颈动脉粥样硬化发病间的联系更为密切,MS可能是导致颈动脉粥样硬化发生的主要原因。与NAFLD相比MS为一组代谢异常症候群,发病机制复杂,多种因素参与了动脉粥样硬化的发病,这可能导致MS对颈动脉粥样硬化发生的影响高于NAFLD,具体机制仍有待进一步研究证实。

NAFLD与MS关系密切,超过90%的NAFLD患

者合并肥胖、2型糖尿病、高血压和血脂异常^[15]。目前研究认为胰岛素抵抗和 γ -谷氨酰转肽酶水平升高共同参与了二者的发病过程^[16]。胰岛素抵抗作为MS的发病基础,在NAFLD的发病过程中发挥关键作用,研究证实NAFLD患者血液胰岛素及血糖水平显著升高,而胰岛素敏感指数显著降低,对于肥胖患者而言,胰岛素抵抗甚至是NAFLD的独立预测因素^[17]。部分研究认为NAFLD是MS的肝脏表现或MS早期的表现形式,NAFLD可预测MS的发生。胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的发生关系密切,且参与NAFLD与MS的发病过程^[17]。因此我们推测NAFLD与MS导致动脉粥样硬化可能与胰岛素抵抗密切相关,但具体机制仍有待基础实验数据支持。

NAFLD与MS的病理改变虽各不相同但又密切联系。二者参与动脉粥样硬化发病过程有相同机制,同时又存在不同之处。因此我们推测在多种机制的共同作用下,NAFLD合并MS者患动脉粥样硬化风险高于合并单一疾病者。而在本研究中我们发现A组患颈动脉粥样硬化比例显著高于B、C组;Logistic分析发现A组患动脉粥样硬化风险显著高于B、C组。本研究结果与理论推测一致。以往研究指出年龄与颈动脉粥样硬化的发生密切相关,尤其对于50岁以上人群,随着年龄的增长颈动脉粥样硬化发病率显著升高^[18,19]。而本研究中颈动脉粥样硬化的发病与年龄并无明确相关性,这可能与本研究入组对象的选择有关。本研究以我院体检者为研究对象,入组者以中青年为主,老年患者所占比例较少,这可能在一定程度上产生选择偏倚;对于青中年患者颈动脉粥样硬化的发生是否与年龄有关目前尚未见相关报道。本研究未发现颈动脉粥样硬化发病与年龄间的相关性,这可能与入组患者年龄构成有关。此外,本研究样本量较少也可能增加统计误差的概率。本研究观测指标较为单一,且未进行随访观察也是不足之处,仍需多中心、大样本的实验数据支持。

NAFLD及MS可增加动脉硬化的风险,进而导致心血管事件发生风险升高,严重威胁人们的身心健康。因此对于NAFLD及MS应做到早诊断、早治疗,积极预防不良事件的发生。通过改变生活方式,运动治疗,饮食控制,以及使用胰岛素增敏剂、微生物制剂和保肝药及抗氧化剂等药物可有效治疗上述疾病^[20],具体治疗方案应针对患者的不同情况制定个体化方案。与NAFLD相比,MS导致颈动脉粥样硬化发病的风险更高,因此对于MS患者更应警惕颈动脉粥样硬化的发生。

本研究再次证实NAFLD与MS均可增加动脉粥样硬化发病的风险。MS对动脉粥样硬化发生的影响高于NAFLD。对于患NAFLD合并MS者应高度警惕发生动脉粥样硬化的可能,应及早治疗代谢异常疾病,减少动脉粥样硬化的发生,进而降低心脑血管疾病等不良事件发生的风险。

参考文献

- [1] Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(37):13306-13324.
- [2] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*, 2009,50(1):204-201.
- [3] Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome[J]. *Dig Liver Dis*, 2015,47(3):181-190.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010,18(3):163-166.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014,30(8):26-89.
- [6] Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes[J]. *Bmj Open*, 2014,4(12):e005325.
- [7] Xu X. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis[J]. *Lipids in Health Dis*, 2015,14(1):158.
- [8] 邓银芝, 黄铁军, 张明哲, 等. 非酒精性脂肪肝病患者血清PTX3水平与胰岛素抵抗以及氧化应激相关分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015,7(2):101-105.
- [9] Ozturk K, Uygur A, Guler AK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men[J]. *Atherosclerosis*, 2015,240(2):380-386.
- [10] 伊合拉斯·赛衣达合买, 范晓棠, 闫亚宁, 等. 非酒精性脂肪性肝病合并代谢综合征患者血管内皮功能及其影响因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016,19(4):451-454.
- [11] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2014,59(3):1174-1197.
- [12] 康海静, 王化良. 代谢综合征的研究进展[J]. *医学综述*, 2007,13(1):68-70.
- [13] 赵志钢, 祝之明, 李彦社. 代谢综合征的颈动脉粥样硬化特征[J]. *中华内科杂志*, 2003,42(9):625-627.
- [14] Kuper H, Nicholson A, Kivimäki M, et al. Evaluating the causal relevance of diverse risk markers: horizontal systematic review[J]. *BMJ*, 2009,339(7732):1240-1241.
- [15] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012,107(6):811-826.
- [16] Toplak H, Stauber R, Sourij H. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects[J]. *Diabetologia*, 2016,59(6):1148-1149.
- [17] 范建高. 代谢综合征与脂肪肝[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016,22(3):273-275.
- [18] 徐盼盼, 岳亚杰, 庞丹丹, 等. 老年脑梗死患者颈动脉硬化与危险因素的相关性[J]. *中国老年学*, 2017,37(3):621-622.
- [19] 赵伟, 樊春秋. 社区50岁以上人群颈动脉硬化危险因素调查分析[J]. *中国医药导刊*, 2016,18(3):259-260.
- [20] 江依勇, 刘丽. 非酒精性脂肪肝治疗进展研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015(1):127-128.

收稿日期: 2017-05-05

郭方方, 汪菲, 戴建业, 等. 非酒精性脂肪性肝病合并代谢综合征与颈动脉粥样硬化的关系[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017,9(3):65-69.