

# 冠心病伴发非酒精性脂肪性肝病的危险因素分析

李庆祥<sup>1</sup>, 张莹<sup>2</sup>, 朱小玲<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院 35 病房 北京市心肺血管疾病研究所, 北京市 100029; 2. 北京市宣武中医医院心内科, 北京市 100056)

[关键词] 冠心病; 非酒精性脂肪性肝病; 危险因素

[摘要] **目的** 探讨冠心病伴发非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的患病率和危险因素。**方法** 1346 例经冠状动脉造影诊断为冠心病的患者入院期间进行空腹肝胆超声检查, 分为 NAFLD 组和非 NAFLD 组, 观察 NAFLD 的发生率、肝功能酶学异常比例及其与冠状动脉病变程度的关系。**结果** NAFLD 的发生率为 50.4% (678/1346)。NAFLD 组合并糖尿病、空腹血糖、血清总胆固醇、甘油三酯、谷丙转氨酶及谷草转氨酶水平高于无 NAFLD 组 ( $P < 0.01$ )。NAFLD 的发生率随着冠状动脉病变程度的加重而增加 ( $P < 0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 糖尿病和冠心病多支病变 (或左主干病变) 是 NAFLD 的独立危险因素。**结论** 冠心病患者 NAFLD 的发生率随着冠状动脉粥样硬化病变程度的加重而增加, 尤其是糖尿病患者。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Analysis of Risk Factors for Coronary Heart Disease Complicated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

LI Qing-Xiang<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>, and ZHU Xiao-Ling<sup>1</sup>

(1. The 35th Ward, Anzhen Hospital of Capital Medical University & Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China; 2. Beijing Xuanwu TCM Hospital, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Risk Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the incidence and risk factor of coronary heart disease complicated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients undergoing coronary angiogram. **Methods** 1346 patients with coronary heart disease who underwent coronary angiogram were enrolled into this study. All patients had ultrasound screening for fatty liver. **Results** Among 612 recruited patients, 678 (50.4%) had fatty liver by ultrasonography. Incidence of NAFLD in the patients in 3-vessel disease was higher than those of 1, 2-vessel disease ( $P < 0.01$ ). By multivariable Logistic regression analysis, diabetes mellitus, multi-vessel lesions or stenosis of left main stem were risk factors in NAFLD patients with coronary heart disease. **Conclusion** In coronary heart disease patients, increase in the incidence of NAFLD were related to coronary atherosclerosis severity aggravating, especially the patients with diabetes mellitus.

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 其病理学改变与酒精性肝病相似, 但患者无过量饮酒史, 疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌<sup>[1]</sup>。以往, 肝脏脂肪沉积常常被视为一种良性表现, 直至患者表现出代谢综合征的特点, 如糖尿病、高血压、高脂血症和心血管疾病。

迄今为止, 对冠心病和 NAFLD 关系的研究较少<sup>[2]</sup>。本研究旨在对中国人群冠心病伴发 NAFLD 的发生率及危险因素进行初步探讨和临床分析, 为临床防治提供科学的理论依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

对 2008 年 5 月至 2011 年 7 月期间在北京安贞

[收稿日期] 2012-11-11

[基金项目] 首都发展基金 (2006-1002)

[作者简介] 李庆祥, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病。通讯作者张莹, 博士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail 为 alelqx@126.com。朱小玲, 主任医师, 研究方向为心血管疾病。

医院心肺血管疾病抢救中心所属病房住院接受冠状动脉造影确诊为冠心病的患者,入院期间进行空腹肝胆超声检查。肝胆超声筛查为 NAFLD 的患者行腹部 CT 检查,划分 NAFLD 的严重程度。共入选 1346 例患者,年龄 19~86 岁,平均  $50.7 \pm 12.7$  岁,其中男性 1102 例,女性 244 例。排除酒精性肝病、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等疾病;排除药物(他莫昔芬、乙胺碘呋酮、丙戊酸钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素等)、全胃肠外营养、炎症性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 $\beta$  脂蛋白缺乏血症等可导致脂肪肝的情况;排除肝脏恶性肿瘤、感染和胆道疾病;排除过量酒精摄入者,是指饮酒折合乙醇量每周男性  $<140$  g,女性  $<70$  g。

## 1.2 病史采集

记录所有患者年龄、性别、血压,询问吸烟、饮酒史及高脂血症、糖尿病病史,测量测量身高体重,计算体质指数(body mass index, BMI);并进行常规血液生物化学指标检查,使用日立 7600 全自动生化分析仪测定:总胆固醇(total cholesterol, TC)采用胆固醇氧化酶法,甘油三酯(triglyceride, TG)采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)采用氧化酶法,血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)采用速率法,肌酐(creatinine, Cr)采用酶法,尿酸(uric acid, UA)采用脲酶比色法,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)采用己糖激酶法。

## 1.3 冠状动脉造影

所有患者造影前两天每天口服阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷(波立维或者泰嘉) 75 mg。以 Seldinger 法自股动脉内插入动脉鞘,并注入肝素 3000 u。以标准 Jukins 法行选择性左、右冠状动脉造影,确认冠状动脉病变。或者以 Seldinger 法穿刺右/左桡动脉,插入 6F 桡动脉鞘,5F 冠状动脉共用导管行左、右冠状动脉造影,确认冠状动脉病变。由两名经验丰富的放射科医师在不知道患者临床资料的情况下独立盲法阅片。目测并以计算机定量分析法测定冠状动脉病变程度。

## 1.4 诊断标准

冠心病:左前降支、左回旋支及右冠状动脉中任何一支内径减少  $\geq 50\%$ ,根据狭窄动脉累及分支分为单支、双支和三支病变,左冠状动脉主干狭窄  $\geq 50\%$  归为双支病变,大的分支血管对角支、钝缘支、右室支分别归类于相应主支中。高血压:以《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)为诊断标准,

即收缩压  $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$  mmHg 为高血压。排除由肾脏等其他基础疾病引起的继发性高血压。糖尿病:符合 2010 年中国 2 型糖尿病防治指南的诊断标准,糖尿病症状加任意时间血糖水平  $\geq 11.1$  mmol/L,或 FBG 水平  $\geq 7.0$  mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)餐后 2 h 血糖水平  $\geq 11.1$  mmol/L。

## 1.5 肝脏超声检查

具备以下腹部超声表现中的两项或者两项以上者为弥漫性脂肪肝:①肝脏近场回声弥漫性增强,回声强于肾脏;②肝内管道结构显示不清;③肝脏远场回声逐渐衰减。脂肪肝轻重程度根据腹部 CT 诊断:脂肪肝的依据为肝脏密度普遍降低,肝/脾 CT 值之比  $<1.0$ 。其中,肝/脾 CT 比值  $<1.0$  但  $>0.7$  者为轻度,  $\leq 0.7$  但  $>0.5$  者为中度,  $\leq 0.5$  者为重度脂肪肝<sup>[1]</sup>。

## 1.6 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。Logistic 多元回归法分析疾病的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 一般资料

共入选冠心病患者 1346 例,冠状动脉单支病变 595 例(44.2%),双支病变 404 例(30.0%),三支病变 347 例(25.8%),其中左主干病变 90 例(6.7%)。冠心病患者中,862 例行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗,218 例行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft surgery, CABG),266 例选择药物治疗(其中 152 例是病变  $<75\%$  但  $\geq 50\%$ ,114 例是由于血管病变严重或拒绝手术)。NAFLD 患者 678 例,发生率为 50.4%。其中,NAFLD 轻度 392 例,中度 199 例,重度 87 例。

## 2.2 NAFLD 组和无 NAFLD 组患者临床特点

NAFLD 组糖尿病、FBG、血清 TC、TG、ALT 及 AST 水平高于无 NAFLD 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。性别、年龄、高血压、心肌梗死发生率、吸烟比率、BMI 及血压水平与无 NAFLD 组比较差异无统计学意义(表 1)。

## 2.3 NAFLD 与冠状动脉病变程度的关系

NAFLD 的发生率随着冠状动脉病变程度加重而增加( $P < 0.01$ )。90 例左主干病变中,66 例(73.3%)检出 NAFLD,NAFLD 发生率明显高于其他病变( $P < 0.01$ )。NAFLD 组多支病变明显高于无 NAFLD 组( $P < 0.01$ ;表 2)。

表 1. NAFLD 组和无 NAFLD 组患者临床特点比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics between NAFLD group and non-NAFLD group

项目	NAFLD 组 (n = 678)	无 NAFLD 组 (n = 668)
年龄(岁)	50.36 ± 12.44	50.95 ± 12.93
男/女(例)	566/112	536/132
高血压(例)	360(53.1%)	345(51.6%)
糖尿病(例)	178(26.3%) <sup>b</sup>	102(15.3%)
吸烟(例)	313(54.0%)	395(53.1%)
心肌梗死(例)	331(48.8%)	303(45.4%)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.95 ± 3.66	25.61 ± 3.65
收缩压(mmHg)	127.32 ± 19.26	128.17 ± 18.53
舒张压(mmHg)	78.86 ± 12.01	78.60 ± 11.56
FBG(mmol/L)	5.92 ± 2.31 <sup>a</sup>	5.66 ± 2.26
TC(mmol/L)	4.53 ± 1.19 <sup>a</sup>	4.36 ± 1.30
TG(mmol/L)	2.34 ± 2.08 <sup>a</sup>	2.07 ± 1.78
LDLC(mmol/L)	3.05 ± 1.23	2.94 ± 1.33
HDLC(mmol/L)	0.92 ± 0.43	0.92 ± 0.55
ALT(U/L)	48.83 ± 40.13 <sup>b</sup>	31.31 ± 21.02
AST(U/L)	60.29 ± 90.27 <sup>b</sup>	39.70 ± 53.97
肌酐(μmol/L)	76.67 ± 23.06	75.75 ± 19.73

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与无 NAFLD 组比较。

#### 2.4 NAFLD 组和无 NAFLD 组患者手术方式

NAFLD 组患者有更趋向于选择 CABG 手术, 但差异无统计学意义( $P = 0.06$ ; 表 3)。

#### 2.5 伴发 NAFLD 的冠心病患者危险因素分析

多因素 Logistic 回归分析中, 由于 ALT 与 AST 增高与 NAFLD 相关, FBG 水平与糖尿病相关, 未将其代入分析模型; 左主干病变与冠状动脉病变支数有关,

表 4. 冠心病伴发 NAFLD 的危险因素分析

Table 4. Analysis of risk factors in coronary heart disease complicated with NAFLD

变量	偏回归系数	标准误	OR	95% CI	P
年龄	0.006	0.005	0.994	0.985 ~ 1.004	0.25
性别	0.269	0.166	0.764	0.552 ~ 1.058	0.11
高血压(0 为无, 1 为有)	0.104	0.117	0.985	0.785 ~ 1.239	0.91
心肌梗死(0 为无, 1 为有)	0.105	0.114	0.901	0.720 ~ 1.126	0.36
糖尿病(0 为无, 1 为有)	0.727	0.145	2.069	1.558 ~ 1.747	<0.01
吸烟(0 为无, 1 为有)	0.072	0.112	0.93	0.732 ~ 1.182	0.55
TC	0.081	0.047	1.084	0.988 ~ 1.190	0.09
TG	0.034	0.032	1.034	0.972 ~ 1.110	0.29
BMI	0.026	0.115	1.026	0.995 ~ 1.057	0.10
冠状动脉多支病变	0.283	0.117	1.327	1.054 ~ 1.669	0.02

### 3 讨论

随着我国人口老龄化和人民生活水平的逐步提高以及饮食习惯的改变, 动脉粥样硬化发病率呈快速上升趋势, 且中年、青年人群发病人数同样是逐年有所增加。近年来的研究发现, NAFLD 患者发生亚临床或临床型动脉粥样硬化的概率增高, 且可能独立于

只将冠状动脉病变支数代入模型。因此只将年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、血脂水平(TC 和 TG)、BMI 和冠状动脉多支病变等 10 个危险因素进入回归分析模型, 结果显示, 只有糖尿病和冠心病的多支病变是 NAFLD 的独立危险因素, 其中, 糖尿病合并冠心病时 NAFLD 的发病危险是冠心病不合并糖尿病的 2.069 倍( $P < 0.01$ ), 多支病变时发病危险是单支病变的 1.327 倍( $P = 0.02$ ; 表 4)。将左主干病变单独代入模型时, 在 10 个危险因素中, 只有糖尿病和冠心病多支病变是 NAFLD 的独立危险因素, 其中, 糖尿病合并冠心病时 NAFLD 的发病危险是单纯冠心病的 2.141 倍( $P < 0.01$ ), 左主干病变时发病危险是非左主干病变的 3.173 倍( $P < 0.01$ )。

表 2. NAFLD 与冠状动脉病变程度的关系(例)

Table 2. The relationship between NAFLD and the severity of coronary artery disease (Case)

病变程度	例数	NAFLD 组	非 NAFLD 组
单支病变	595	273(45.9%)	322(54.1%)
双支病变	404	206(51.0%)	198(49.0%)
三支病变	347	199(57.3%)	148(42.7%)

表 3. NAFLD 组和无 NAFLD 组患者手术方式(例)

Table 3. The choice of operation in NAFLD group and non-NAFLD group (Case)

手术方式	例数	NAFLD 组	无 NAFLD 组
PCI	862	427(49.5%)	435(50.5%)
CABG	218	124(56.9%)	94(43.1%)

肥胖和代谢综合征, 表明肝脏脂肪变性可能对动脉粥样硬化有直接促进作用<sup>[3]</sup>。目前, NAFLD 发病的年龄段也逐年降低, 从儿童到老年, 各年龄段都可发生, 男女无明显差别。随着超声、CT 和核磁共振成像等影像技术的广泛应用, NAFLD 发病率和检出率逐年增高。肝胆超声检查方便、价格便宜、重复性好、准确度也相对较高, 适合于 NAFLD 的筛查。近年的研

究显示,NAFLD与动脉粥样硬化密切相关,NAFLD促进动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[3]</sup>。动脉粥样硬化是一个累及全身血管的系统性疾病。国内钟静敏等<sup>[4]</sup>研究显示,NAFLD组臂踝脉搏波传导速度、外周动脉硬化检出率明高于无NAFLD组,NAFLD与外周动脉硬化之间有着密切的关系。

冠心病是作用于不同环节所致多病因的疾病。近来国内外学者发现NAFLD患者中合并冠心病的比例高于其他人群,并认为NAFLD是冠心病的独立危险因素之一,NAFLD患者冠心病的发病率和死亡率升高。因而NAFLD与冠心病间的关系受到广泛关注。Hamaguchi等<sup>[5]</sup>在1637名日本成人中进行了一项前瞻性调查,在1221份有效问卷中,231名NAFLD患者心血管疾病的发生率显著高于990名无NAFLD的对照人群。研究显示,NAFLD是心血管疾病的先兆。Sun等<sup>[2]</sup>对542例行冠状动脉造影的患者通过腹部CT检查筛查NAFLD的中国北方人群研究显示,328例冠心病患者中,58.1%的患者同时患有NAFLD,NAFLD与冠状动脉病变的严重程度相关。本研究的人群中NAFLD发生率为50.4%,其中以轻度NAFLD居多。Sun等的研究采用腹部CT作为筛查NAFLD手段,而本研究以腹部超声作为筛查手段,可能使NAFLD的筛查会有一定的漏诊率。

本研究中,NAFLD的发生率随着冠状动脉病变程度加重而增加。左主干病变、多支病变患者NAFLD发生率明显高于其它病变。多因素Logistic回归分析显示,糖尿病和冠心病的多支病变、左主干病变是NAFLD的独立危险因素。这与Sun等<sup>[2]</sup>的研究结果一致。在手术选择中,NAFLD组患者有更趋向于选择CABG手术。目前选择CABG的患者多是冠状动脉多支病变或者严重病变的患者,这也从另一方面反映了NAFLD患者冠状动脉粥样硬化的病变较重。

NAFLD的发生与糖尿病和胰岛素抵抗等因素密切相关。NAFLD是心血管事件的危险因素,且独立于BMI和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)<sup>[3]</sup>。对NAFLD个体研究表明:①其葡萄糖处理能力下降了45%~50%(全身IR的表现);②对内生葡萄糖产物生成的抑制能力下降(肝脏IR的表现);③抑制脂肪组织释放游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)的能力缺陷(脂肪组织IR的表现);④对脂肪酸氧化的抑制作用减弱(反映机体摄取葡萄糖并利用其作为能量减少)。这些现象都表明NAFLD患者存在IR的内在缺陷,而脂肪组织水平对胰岛素敏感性下降是造成过多FFA流入肝脏造成肝脏脂肪变的原因<sup>[6]</sup>。在本研究中,NAFLD组

糖尿病发生率、空腹血糖水平高于无NAFLD组,多因素Logistic回归分析显示糖尿病是NAFLD的独立危险因素。与Bansilal等<sup>[6]</sup>的研究结论一致。

NAFLD患者中合并血脂异常者占27%~92%。高脂血症亦为脂肪肝的重要危险因素,高脂血症患者20%~92%合并NAFLD。高TG血症和混合性高脂血症患者较单纯高TC血症患者更容易发生NAFLD,其在儿童时期开始即已存在<sup>[7]</sup>。临床上,高脂血症相关性脂肪肝常合并冠心病。证据表明,NAFLD通过异常脂蛋白代谢特别在餐后脂质异常而加重动脉粥样硬化,口服脂肪负荷试验发现NAFLD患者餐后血清TG和LDLC水平显著高于健康对照组,且与肝组织病理学程度密切相关<sup>[8,9]</sup>。在本研究中,NAFLD组血清TC、TG水平高于无NAFLD组。

本研究也存在一定的局限性。首先,本研究的研究数据来自于一家医院的心脏中心,可能会产生一定的研究偏差;另外,本研究样本量相对较小,研究结果可能还需要多中心的大规模临床研究来确证。

因此,我们的研究结果表明,冠心病患者NAFLD的发生率随着冠状动脉粥样硬化的病变程度加重而增加,糖尿病是其独立危险因素。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病的诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [2] Sun L, Lü SZ. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity[J]. Chin Med J, 2011, 124(6): 867-872.
- [3] 范建高, 蔡晓波. 非酒精性脂肪性肝病促进动脉粥样硬化的发生[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(1): 1-3.
- [4] 钟静敏, 黄智勇, 胡世红. 非酒精性脂肪肝与外周动脉硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(1): 66-68.
- [5] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(10): 1579-584.
- [6] Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis[J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 6B-14B.
- [7] 孙琼. 儿童体重增加与代谢紊乱和非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(10): 1512-516.
- [8] Mussol G, Gambinol R, Michielil FD, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 909-916.
- [9] 谭莺, 张佳妮, 王清勇, 等. 动态观察肝脏JNK信号通路在非酒精性脂肪肝病中的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(16): 19-24.

(此文编辑 文玉珊)