【临床研究】 ·综 述·

非酒精性脂肪肝与其他肝外器官疾病相关性研究

徐钰雯，翁亚丽*
（南京医科大学第一附属医院感染科，南京 210029）

摘要：非酒精性脂肪肝（NAFLD）是目前全球慢性肝脏疾病最常见的原因。NAFLD 除可增加与肝脏疾病相关的发病率和死亡率，还与其他肝外器官疾病有关联，对人体健康的影响已超出肝脏相关疾病，其中心血管疾病（CVD）、2 型糖尿病（T2DM）和慢性肾脏疾病（CKD）引人关注。本文简要概述 NAFLD 及其与 T2DM、CVD 和 CKD 等肝外器官疾病的相关研究。

关键词：非酒精性脂肪肝（NAFLD）；心血管疾病（CVD）；2 型糖尿病（T2DM）；慢性肾脏病（CKD）
中图分类号：R575 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）06-0422-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.06.014

Research of nonalcoholic fatty liver disease and its related extra-hepatic organ diseases

XU Yu-wen, WENG Ya-li*
(*Department of Infection, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）is the most common cause of chronic liver disease. The recent research states that the clinical burden of NAFLD is not only increasing the morbidity and mortality associated with liver disease, but also affecting extra-hepatic organs, such as cardiovascular disease（CVD）, type 2 diabetes mellitus（T2DM）and chronic kidney disease（CKD）. This review describes NAFLD and its associated extra-hepatic organ diseases such as T2DM, CVD, and CKD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease（NAFLD）; cardiovascular disease（CVD）; type 2 diabetes mellitus（T2DM）; chronic kidney disease（CKD）

非酒精性脂肪肝（NAFLD）是导致慢性肝病最常见的原因，普通人群 NAFLD 的发生率为 20% ～ 40%[1]。研究发现，NAFLD 患者中 30% ～ 40% 发展为非酒精性脂肪性肝炎（NASH），NASH 者肝脏疾病相关死亡风险较高[2]。NAFLD 包括一系列组织病理学改变，从简单脂肪变性可能发展为 NASH、肝硬化，甚至发展为肝细胞癌（HCC）。研究表明，NAFLD 增加与肝脏疾病相关的发病率和死亡率的发生风险，此外，还与其他肝外器官疾病有关联，最明显的是心血管疾病（CVD）、2 型糖尿病（T2DM）和慢性肾脏疾病（CKD）[3]。其中导致 NAFLD 患者死亡的主要原因是 CVD。本文简要概述 NAFLD 及其与 T2DM、CVD 和 CKD 等肝外慢性疾病的相关研究。

1 非酒精性脂肪肝概述

NAFLD 始于肝脏脂质的积聚，肝脏细胞内脂肪大量堆积是导致疾病进展的危险因素。NAFLD 可能是多种疾病的共同表现，脂肪组织功能障碍和对炎症通路的影响至关重要，肠道菌群的失调也可影响肝内代谢和炎症通路的异常，并与多种细菌产物如短链脂肪酸（例如丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐）以及脂多糖和内毒素的吸收增加有关[4-6]。脂肪代谢障碍

收稿日期：2017-12-28；**修回日期：**2018-01-09
作者简介：徐钰雯，硕士研究生，主要从事肝病治疗及细菌感染治疗方面的研究。
通信作者：翁亚丽，主任医师，硕士研究生导师，主要从事肝病治疗及细菌感染方面的研究。

的患者如存在胰岛素抵抗，易发展为肝脏脂肪变性和 T2DM，脂肪组织功能障碍是导致 NAFLD 的关键因素 [7]。此外，NAFLD 会影响多个肝外器官和调节通路，可能是导致其他器官衰竭甚至死亡的重要潜在因素。近期研究发现，NAFLD 是导致肝外器官疾病如 CVD、CKD、结直肠癌和 T2DM 的危险因素 [8]。

有关 NAFLD 的遗传因素相关研究引起关注。研究证实，年龄＞ 50 岁、肥胖、胰岛素抵抗、T2DM、血清铁蛋白水平升高和含 Patatin 样磷脂酶域蛋白 3（*PNPLA3*）基因表达等均为导致患者发生肝脏脂肪变性和肝纤维化的主要危险因素 [9-10]。*PNPLA3* 大部分位于肝细胞膜上并参与脂质代谢，研究表明，PNPLA3 溶血磷脂酸酰基转移酶活性可能改变血浆三酰甘油的组成和浓度 [11]。全基因组分析显示，*PNPLA3* 和跨膜蛋白 6 超家族成员 2（*TM6SF2*）的基因多态性均与肝脏脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化及其所致 HCC 的临床转归及预后，慢性丙型肝炎的临床转归显著相关。*PNPLA3 I148M* 基因表达在肝脏疾病进展中的作用非常重要，可作为 HCC 的一个独立危险因素。*TM6SF2* 主要表达于小肠和肝脏，并参与脂质调控，*TM6SF2* rs58542926 E167K 单核苷酸多态性与肝脏脂肪含量、血清转氨酶含量及肝脏纤维化具有相关性，*TM6SF2* rs58542926 E167K 单核苷酸多态性也可促进肝硬化及 HCC 的发生。不同种族人群中，*PNPLA3* 多态性导致的 NAFLD 患病率不同，多态性和疾病的相关性在亚洲和美国本土人群中的体现最为突出，在北欧血统的白族人群中较少体现，在黑人中最不常见 [12-15]。

2　非酒精性脂肪肝与肝外器官疾病相关性研究

2.1　非酒精性脂肪肝与心血管疾病相关性研究

2011 年发表的一项 Meta 分析显示，NAFLD 患者发生 CVD 的风险明显增加，但是 NAFLD 组织学病变严重程度与 CVD 死亡率增加并无显著关联 [16]。2013 年发表的另一项 Meta 分析提出，NAFLD 显著影响动脉粥样硬化相关的部分指标，NAFLD 患者中，CVD 独立危险因素如冠状动脉钙化、颈动脉内膜中层厚度增加、血流介导的血管舒张功能受损和动脉硬化的发生风险均增加 [17]。同时，Stepanova 等 [18] 的队列研究发现，NAFLD 虽然与多种 CVD 危险因素无关，但与 CVD 发病率增加有关。同样，针对 T2DM 患者的一项大型门诊病例队列研究显示，NAFLD 的患者冠状动脉、脑血管和外周血管疾病的发病率高于非 NAFLD 患者 [19]。而 Wong 等 [20] 研究提出，根据冠状动脉造影结果，NAFLD 与冠状动脉疾病加重独立相关。同时，一些长期随访的回顾性研究也发现，经活检诊断明确的 NAFLD 患者，CVD 和肝脏相关的死亡率明显高于未合并 NAFLD 的患者 [1, 21]。弗雷明汉心脏研究队列显示，轻度升高的肝脏转氨酶与心房颤动（Af）发生率增加独立相关 [22]。Alonso 等 [23] 报道的一项大规模前瞻性社区研究中，共纳入 9 333 例受试者，平均随访时间达 12 年，结果显示，血清转氨酶升高（主要是血清 γ-谷氨酰转移酶水平）和 Af 发生风险存在一定联系。提示，NAFLD 可能是动脉粥样硬化和其他结构或功能性心脏病变发生的独立因素，进而导致临床 CVD 并可能增加充血性心力衰竭（HF）的发生风险。此外，两项大型临床队列研究（超过 7 000 例受试者）也获得类似结果，其中经血清转氨酶诊断的 NAFLD 与 HF 发生率增加独立相关 [24-26]。总体来说，各项研究数据的可靠性尚待进一步的认证，现有大多数研究也尚缺乏 NAFLD 的组织学诊断，但是 NAFLD 作为动脉粥样硬化和其他心脏结构或功能性病变的独立危险因素已得到充分证实。

2.2　非酒精性脂肪肝与 2 型糖尿病相关性研究

NAFLD 的疾病进展与胰岛素介导的肝脏葡萄糖和脂质生成相关。健康人群体内分泌的胰岛素在促进脂肪生成的同时可发挥抑制糖异生作用，而对于 NAFLD 患者，特别是合并 T2DM 基础疾病的患者，存在胰岛素抵抗可降低糖异生的抑制作用，而胰岛素刺激脂肪生成作用仍然存在甚至增强。研究认为，胰岛素抵抗部分限制了 Akt 信号转导，但同时仍可激活肝脏 *SREBP1c* [26]。动物试验也表明，肝脏胰岛

素受体特异性敲除不会导致肝脏或循环中三酰甘油水平的升高[27]。Akt 信号转导缺陷可增加糖异生作用，而 PKC λ / ζ 激活受损与低脂血症和 *SREBP1c* 表达降低有关[28]。最近一项涉及 22 个国家超过 850 万例的研究分析显示，NAFLD 患者中超重或肥胖的比例超过 80%，血脂异常者占 72%，其中 44％的患者可确诊 T2DM[29]。研究认为，丙氨酸氨基转移酶和 γ- 谷氨酰转移酶或 NAFLD 脂肪肝评分已被用作 NAFLD 的标志物[30]。一项评估 NAFLD 患者发生 T2DM 的风险相关研究结果显示，NAFLD 可显著增加 T2DM 的发生风险[31-33]。Park 等[32] 研究显示，超声检测提示 NAFLD 加重的患者，T2DM 发生率有增加趋势，且随严重程度增加而逐渐增加（正常：7.0%，轻度：9.8%，中至重度：17.8%，$P < 0.001$）；校正多项因素后，轻度 NAFLD 组的 T2DM 发生风险比（HR）也明显增加，中度和重度 NAFLD 组均分别高于正常组。由于对潜在混杂因素的调整不完全，因此尚需进一步进行前瞻性研究以确定糖尿病风险因素的大小，以确定 NAFLD 对 T2DM 发生的预测价值。

2.3 非酒精性脂肪肝与慢性肾脏疾病相关性研究

一般人群 CKD 的发病率约为 4.3% ～ 13%[34]。由于 CKD 患者的高死亡率与不良心血管事件有关，不超过 50% 的 CKD 患者可能出现终末期肾病（ESRD）。几项基于医院大规模的横断面研究显示，NAFLD 患者人群中 CKD 患病率大约为 20% ～ 55%，而非 NAFLD 患者的患病率为 5% ～ 35%[35-37]。以上研究中，NAFLD 患者的诊断均采用超声或活检，并排除了 ESRD、肝硬化和其他慢性肝病患者等。同时这些研究提示，NAFLD 的存在和严重程度与 CKD 发展有关，且独立于已建立的心脏 - 肾脏危险因素，如肥胖、动脉高血压和 T2DM 等 CKD 出现疾病进展的相关因素。CKD 和 NAFLD 有几种常见的相同的传统和非传统的心血管代谢危险因素，包括较强的止血功能和血浆因子、低循环胰岛素样生长因子 -1 水平、高尿酸血症、氧化应激生物标志物和内皮功能障碍。NASH 合并 NAFLD 患者中 CKD 的患病率明显高于未合并 NAFLD 的 NASH 患者，提示 CKD 和 NAFLD 之间有相关性[38-44]。因此，NAFLD、胰岛素抵抗和代谢综合征之间存在相关性，提示 NAFLD 的发生可用于预测 CKD 的发生，目前尚不清楚 NAFLD 是否仅仅是 CKD 风险增加的指标，还是积极参与 CKD 的发病机制。目前大多数文献都认为 NAFLD 是 CKD 发生和发展的病理生理机制之一[37, 43]。因此，尚需要进一步前瞻性研究，以明确 NAFLD 是否仅仅是 CKD 的一个指征，或积极参与 CKD 的发病机制。

3 结语

NAFLD 不仅仅是一种“肝病”，与其他肝外器官疾病也具有相关性，这是一种多系统疾病。NAFLD 和 CKD、CVD 和 T2DM 之间存在相关性。NAFLD 是 T2DM 的一个重要危险因素，NAFLD 不仅有助于 CVD 的发生和发展，还有助于心脏疾病（如心室功能障碍和肥厚，Af 和心脏瓣膜钙化）和 CKD 的发生发展。关于 NAFLD、CVD、CKD 和 T2DM 之间最大的问题是，NAFLD 是否仅是这些疾病的危险因素，NAFLD 也可能是 CVD、CKD 和 T2DM 发生发展的病理生理机制之一，因此进一步的前瞻性研究是必要的。由于 NAFLD 潜在的肝外表现多种多样，可能通过治疗肝病来预防 CKD、CVD 和 T2DM 的出现或进展，NAFLD 患者的未来治疗应考虑到与多种重要疾病有关的合并症的益处和风险。

参考文献：

[1] Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, *et al*. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up[J]. Hepatology, 2015, 61(5): 1547-1554.

[2] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, *et al*. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 865-873.

[3] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(8): 883-889.

[4] Yamaguchi K, Yang L, McCall S, *et al*. Diacylglycerol

acyltranferase 1 anti-sense oligonucleotides reduce hepatic fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2008, 47(2): 625-635.

[5] Byrne CD. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Proc Nutr Soc, 2013, 72(4): 412-419.

[6] Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11): 637-644.

[7] Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase Cε and hepatic insulin resistance[J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 574-584.

[8] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease[J]. J Hepatol, 2015, 62(1): S47-S64.

[9] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, *et al*. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1461-1465.

[10] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(6): 330-344.

[11] Hyysalo J, Mannisto VT, Zhou Y, *et al*. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology[J]. J Hepatol, 2013, 60(4): 839-846.

[12] Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: a systematic clinical review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(29): 6742-6756.

[13] Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2016, 150(8): 1728-1744.

[14] Dongiovanni P, Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1026-1037.

[15] Kahali B, Halligan B, Speliotes EK. Insights from genome-wide association analyses of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(4): 375-391.

[16] Musso G, Gambino R, Cassader M, *et al*. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity[J]. Ann Med, 2011, 43(8): 617-649.

[17] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, *et al*. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care?[J]. Atherosclerosis, 2013, 230(2): 258-267.

[18] Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(6): 646-650.

[19] Targher G, Bertolini L, Padovani R, *et al*. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2007, 30(5): 1212-1218.

[20] Wong VW, Wong GL, Yip GW, *et al*. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2011, 60(12): 1721-1727.

[21] 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(2): 595-602.

[22] Sinner MF, Wang N, Fox CS, *et al*. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of newonset atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(2): 219-224.

[23] Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, *et al*. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities cohort[J]. Heart, 2014, 100(19): 1151-1156.

[24] Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, *et al*. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(7): 1724-1745.

[25] Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, *et al*. Gamma-glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 830-835.

[26] Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox[J]. Cell Metab, 2008, 7(2): 95-96.

[27] Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, *et al*. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2008, 7(2): 125-134.

[28] Taniguchi CM, Kondo T, Sajan M, *et al*. Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC[J]. Cell Metab, 2006, 3(5): 343-353.

[29] Younossi ZM, Koenig AB, 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.

[30] Maximos M, Bril F, Portillo SP, *et al*. The role of liver fat and

insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 153-160.

[31] Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, *et al*. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 727-729.

[32] Park SK, Seo MH, Shin HC, *et al*. Clinical availability of non-alcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-years' prospective cohort study[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1378-1383.

[33] Kasturiratne A, Weerasinghe S, Dassanayake AS, *et al*. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 142-147.

[34] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, *et al*. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1174-1197.

[35] Targher G, Pichiri I, Zoppini G, *et al*. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and nonalcoholic fatty liver[J]. Diabet Med, 2012, 29(2): 220-226.

[36] Li G, Shi W, Hug H, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease associated with impairment of kidney function in nondiabetes population[J]. Biochem Med (Zagreb), 2012, 22(1): 92-99.

[37] Ahn AL, Choi JK, Kim MN, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in Koreans aged 50 years or older[J]. Korean J Fam Med, 2013, 34(3): 199-205.

[38] Bang KB, Cho YK. Comorbidities and metabolic derangement of NAFLD[J]. J Lifestyle Med, 2015, 5(1): 7-13.

[39] Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(4): 638-652.

[40] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, *et al*. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1174-1197.

[41] Almeda-Valdes P, Aguilar-Olivos N, Uribe M, *et al*. Common features of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Rev Recent Clin Trials, 2014, 9(3): 148-158.

[42] Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4): 562-562.

[43] Musso G, Tabibian JH, Charlton M. Chronic kidney disease (CKD) and NAFLD: time for awareness and screening[J]. J Hepatol, 2015, 62(4): 983-984.

[44] Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(4): 196-205.

（责任编辑：雷　玲）

