

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.003

高尿酸血症对非酒精性脂肪性肝病患者动脉粥样硬化及血管内皮功能的影响*

巩伟伟¹, 周 蓓¹, 李 晗¹, 徐 蕾¹, 雷 涛^{2△}
1. 上海市第一康复医院代谢与肾病康复科, 上海 200090;
2. 上海中医药大学附属普陀医院内分泌科, 上海 200062

摘要:目的 探讨高尿酸血症(HUA)对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者动脉粥样硬化(AS)及血管内皮功能的影响。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 6 月该院收治的 82 例 NAFLD 患者的临床资料, 按照血尿酸(UA)水平分为 HUA 组($n=48$)和非 HUA 组($n=34$), 比较两组临床基本指标、AS 及血管内皮功能指标。随访 1 年, 记录两组心脑血管事件的发生率。结果 与非 HUA 组比较, HUA 组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)明显升高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显降低($P<0.05$)。与非 HUA 组比较, HUA 组患者内皮素-1(ET-1)、颈动脉斑块检出率明显升高, 一氧化氮(NO)明显降低, 而颈动脉内-中膜厚度(IMT)明显增厚($P<0.05$)。NAFLD 患者血清 UA 与 ET-1、IMT 呈正相关, 与 NO 呈负相关($P<0.05$)。HUA 组患者 1 年内心脑血管事件的总发生率为 22.91%, 显著高于非 HUA 组的 5.88%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 NAFLD 患者存在明显脂质代谢紊乱, HUA 可能参与并加重 NAFLD 患者 AS 和血管内皮功能损伤。

关键词:高尿酸血症; 非酒精性脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; 血管内皮功能
中图分类号:R575.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)02-0152-04

Influences of hyperuricemia on arteriosclerosis and vascular endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease*

GONG Weiwei¹, ZHOU Qian¹, LI Han¹, XU Lei¹, LEI Tao^{2△}

1. Department of Metabolic and Nephrology, Shanghai First Rehabilitation Hospital, Shanghai 200090, China; 2. Department of Endocrinology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Abstract: Objective To explore the effects of hyperuricemia (HUA) on arteriosclerosis (AS) and vascular endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 82 NAFLD patients admitted to our hospital from January 2018 to June 2019, who were divided into HUA group ($n=48$) and non-HUA group ($n=34$) according to the level of serum uric acid (UA), the basic clinical indicators, atherosclerosis (AS) and vascular endothelial function indicators were compared. Follow-up was conducted for one year, the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events were recorded in the two groups. **Results** Compared with non-HUA group, the levels of total cholesterol (TC) and triacylglycerol (TG) in HUA group were significantly increased and HDL-C was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the non-HUA group, the level of endothelin-1 (ET-1) and detection rate of carotid plaque in the HUA group were significantly increased, NO was significantly decreased, and carotid arterial intima-media thickness (IMT) was significantly thickened ($P<0.05$). Serum UA in NAFLD patients was positively correlated with ET-1 and IMT, and negatively correlated with NO ($P<0.05$). The total incidence of 1-year cardiovascular and cerebrovascular events in HUA group was 22.91%, which was significantly higher than 5.88% of non-HUA group ($P<0.05$). **Conclusion** NAFLD patients have obvious lipid metabolism disorders, HUA maybe involved in aggravating AS and vascular endothelial function damage in NAFLD patients.

Key words: hyperuricemia; nonalcoholic fatty liver disease; atherosclerosis; vascular endothelial function

* 基金项目:上海市医学重点专科建设计划项目(ZK2019B16)。
作者简介:巩伟伟,女,主治医师,主要从事脂肪肝方面的研究。△ 通信作者, E-mail:leitao5899@126.com。
本文引用格式:巩伟伟,周蓓,李晗,等.高尿酸血症对非酒精性脂肪性肝病患者动脉粥样硬化及血管内皮功能的影响[J].检验医学与临床,2021,18(2):152-155.

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是临床常见的慢性肝病,我国成人患病率高达 15%,其病理机制为以胰岛素抵抗 (IR)、脂质过氧化为核心的“二次打击”^[1]。研究表明,血尿酸 (UA) 升高与 NAFLD 发生密切相关,60%~70% 的 NAFLD 患者可合并高尿酸血症 (HUA),HUA 是导致 NAFLD 发生、发展的独立危险因素,可加重肝细胞脂肪变性^[2]。NAFLD 患者普遍存在脂质代谢紊乱,易导致动脉粥样硬化 (AS) 和内皮功能损伤的发生,但 HUA 与 NAFLD 患者 AS 及血管内皮功能的相关性研究仍鲜有报道^[3]。本研究通过检测 NAFLD 患者的 UA 水平,探讨 HUA 对患者 AS 及血管内皮功能的影响,从而为 NAFLD 的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 6 月本院收治的 NAFLD 患者 82 例为研究对象。纳入标准:(1)均符合 2018 年美国肝病研究学会发布的《非酒精性脂肪性肝病的诊断和管理》相关诊断标准^[4],并经影像学检查确诊;(2)年龄≥18 岁,近期末服用影响 UA 或保肝药物。排除标准:酒精性肝病、肝豆状核变性、慢性病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病等其他导致肝功能异常的肝病。82 例患者中男 50 例,女 32 例;年龄 31~70 岁,平均(48.2±6.4)岁;病程 1~18 年,平均(12.4±4.4)年。根据是否合并 HUA,将患者分为 HUA 组 (n=48) 和非 HUA 组 (n=34)。HUA 的诊断标准:男性或绝经后女性 UA>420 μmol/L,绝经前女性 UA>350 μmol/L。

1.2 仪器与试剂 日立 7600 型全自动生化分析仪及其配套试剂盒,GE Vivid E9 型彩色多普勒超声检测仪;日立 HITACHI 型高速离心机。

1.3 方法

1.3.1 NAFLD 的筛查及评估 (1)测量身高、体质量、腰围、臀围和收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP),计算体质量指数 (BMI) 和腰臀比。(2)详细询问患者的病史,包括体质量改变、吸烟、饮酒及病毒性肝炎、痛风、高脂血症、高血压等疾病及其家族史;(3)了解患者的饮食和运动习惯;(4)当疑似有过量饮酒或酒精滥用时,使用酒瘾问题自填式筛查问卷 (CAGE),计算日均

饮酒量 [乙醇 (g) = 饮酒的毫升数 × 酒精的度数 (%) × 0.8] 和饮酒持续时间,并记录 12 周内有无过量饮酒。

1.3.2 生化指标检测 所有患者均于入院次日清晨采集空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 高速离心,留取上清液备检。采用全自动生化分析仪检测血清 UA、空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C);采用酶联免疫吸附法检测内皮素-1 (ET-1),硝酸还原酶法检测一氧化氮 (NO),尿素酶法检测 UA。

1.3.3 颈动脉超声检查 入院时采用彩色多普勒超声检测仪检测颈总动脉、双侧颈内动脉、颈动脉分叉处,记录斑块形成情况,并测定颈动脉内-中膜厚度 (IMT),取 3 次测量的平均值。

1.3.4 治疗与随访 入院后,根据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2018 更新版)》^[5] 进行生活方式干预,包括控制膳食热量摄入,每日减少 2 092~4 184 kJ 热量;调整膳食结构,适量脂肪和碳水化合物的平衡膳食,限制含糖食品,增加全谷类食物摄入;每天坚持中等量有氧运动 30 min,每周 5 次。对于 3 个月生活方式干预后无明显效果的患者,适当给予治疗代谢综合征的药物。跟踪随访 1 年,由专人每个月定期对患者进行饮食、运动、服药、作息等方面健康教育,记录两组患者心脑血管事件的发生情况,包括临床确诊的心绞痛、心肌梗死、脑出血或脑梗死。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;血清 UA 与内皮功能及 AS 的相关性采用 Pearson 相关分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HUA 组与非 HUA 组患者临床指标比较 与非 HUA 组比较,HUA 组 TC、TG 明显升高,HDL-C 明显降低,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。两组患者年龄、性别构成、BMI、FBG、SBP、DBP 及 LDL-C 比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 HUA 组与非 HUA 组患者临床指标的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	SBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
非 HUA 组	34	47.60 ± 6.14	22/12	26.54 ± 2.55	130.64 ± 12.65	88.43 ± 8.94
HUA 组	48	48.54 ± 6.85	28/20	27.03 ± 2.41	134.49 ± 11.48	90.61 ± 10.02
<i>t</i> / χ^2		0.64	0.34	0.89	1.43	1.01
<i>P</i>		0.525	0.560	0.376	0.155	0.314

续表 1 HUA 组与非 HUA 组患者临床指标的比较

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非 HUA 组	34	2.72±0.84	5.23±1.45	2.62±0.56	1.36±0.26	5.61±0.85
UA 组	48	3.32±0.62	5.85±1.18	2.85±0.61	1.05±0.33	5.83±0.77
<i>t</i> / χ^2		3.72	2.13	1.74	4.56	1.22
<i>P</i>		<0.001	0.036	0.086	<0.001	0.226

2.2 非 HUA 组和 HUA 组 AS 和血管内皮功能比较 与非 HUA 组比较, HUA 组患者 ET-1、颈动脉斑块检出率明显升高, NO 明显降低, 而 IMT 明显增厚, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 UA 与 NO、ET-1、IMT 的相关性分析 Pearson 相关分析表明, NAFLD 患者血清 UA 与 ET-1、IMT 呈正相关, 与 NO 呈负相关($r=0.458、0.401、-0.527, P<0.05$)。

表 2 非 HUA 组和 HUA 组 AS 和血管内皮功能比较

组别	<i>n</i>	NO(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	ET-1(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	IMT(mm, $\bar{x} \pm s$)	颈动脉斑块[<i>n</i> (%)]
非 HUA 组	34	46.78±9.48	43.44±11.21	0.83±0.33	4(11.76)
HUA 组	48	38.10±8.37	68.20±16.15	0.94±0.36	15(31.25)
<i>t</i> / χ^2		4.38	7.71	2.71	4.24
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.008	0.039

2.4 非 HUA 组和 HUA 组心脑血管事件比较 HUA 组心脑血管事件的总发生率为 22.91%(11/48), 显著高于非 HUA 组的 5.88%(2/34), 差异有统计学意义($\chi^2=4.24, P<0.05$)。见表 3。

表 3 非 HUA 组和 HUA 组心脑血管事件比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	心绞痛	心肌梗死	脑出血/脑梗死
非 HUA 组	34	1(2.94)	0(0.00)	1(2.94)
HUA 组	48	7(14.58)	1(2.08)	3(6.25)

3 讨 论

NAFLD 的发病机制仍未完全阐明, 其中“二次打击”学说已得到广泛认同。“第一次打击”表现为能量摄取与消耗平衡的紊乱, 同时 IR 加剧脂质代谢紊乱, 诱发 TG 在肝脏沉积。氧自由基、炎症因子所致氧化应激反应促使单纯性脂肪性肝病向脂肪性肝炎进展, 造成“第二次打击”。研究证实, HUA 与脂代谢紊乱、IR、氧化应激及炎症反应密切相关, 参与了 NAFLD 发生过程, 导致两种疾病相互促进、相互发展^[6]。LIU 等^[7]通过 Meta 分析研究发现, 血清 UA 水平与 NAFLD 的发病具有线性的量效关系, 血清 UA 每增高 1 mg/dL, NAFLD 的发病风险可上升 20%。本研究所有患者经筛查及系统评估均不存在过量饮酒或酒精滥用, HUA 组 TC、TG 较非 HUA 组明显升高, HDL-C 明显降低($P<0.05$), 表明 UA 水平升高加重了 NAFLD 患者的脂质代谢紊乱。

近年来研究表明, NAFLD 的临床负担并不局限于对肝脏及相关疾病的影响, 心血管疾病也是患者死

亡的主要原因, 而心血管疾病的发病基础则是 AS^[8]。PETTA 等^[9]对 NAFLD 患者的长期随访后发现, NAFLD 可能参与了 AS 的早期发生和发展。在众多危险因子的作用下, 动脉壁单核-巨噬细胞、平滑肌细胞大量聚集, 细胞外基质合成、分泌以及脂质的内膜沉积, 导致 AS 的形成, 其中内皮细胞功能紊乱与血管内皮损伤作为 AS 形成前的早期病理改变, 在 NAFLD 患者并发 AS 过程中的作用受到越来越多的重视^[10]。本研究表明, 与非 HUA 组比较, HUA 组患者颈动脉斑块检出率明显升高, IMT 明显增厚, 其机制主要通过加重 NAFLD 代谢紊乱导致 AS 的发生。YANG 等^[11]研究认为, HUA 可加重 NAFLD 患者脂质代谢异常, 且对 AS 存在明显影响。

有研究还发现, NAFLD 患者并发 HUA 除加重代谢紊乱外, HUA 还可刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移, 诱导局部血栓素及 ET-1 的生成, 抑制内皮细胞释放 NO^[12], 与本研究结论一致, 且血清 UA 水平与 ET-1 呈正相关, 与 NO 呈负相关($P<0.05$), 从而造成血管内皮损伤、功能障碍, 加重 AS 病情。随访 1 年发现, HUA 组患者心脑血管事件的总发生率为 22.91%, 显著高于非 HUA 组的 5.88%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 可见 UA 水平与心脑血管事件的发生密切相关。曾海城等^[13]研究指出, HUA 加剧了老年高血压患者血管内皮舒张功能的损伤程度, 可能是心脑血管事件潜在的独立危险因素。动物实验表明, HUA 对血管内皮细胞功能的损伤呈时间依赖性, 通过介导内皮细胞活化、血小板活化及黏附等诱发 AS, 进而导致心脑血管事件的发生^[14]。因此, 临床上

正确评估 NAFLD 患者伴发 HUA 的病情,对心脑血管事件的防治具有重要意义。

综上所述,NAFLD 患者存在明显脂质代谢紊乱,而 HUA 可能参与并加重 AS 和血管内皮功能损伤,临床上加强 UA 水平的监测,积极调节脂质代谢紊乱可能有助于改善 NAFLD 病情及减少心脑血管事件的发生。鉴于本研究为回顾性研究,未对生化指标进行动态的监测分析,且未能排除随访期间饮食、运动等干扰因素的影响,故所得结论需要前瞻性的研究进一步论证。

参考文献

- [1] FRANCQUE S M, VAN DER GRAAFF D, KWANTEN W J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk; pathophysiological mechanisms and implications[J]. J Hepatol, 2016, 65(2): 425-443.
- [2] NEJATINAMINI S, ATAIE-JAFARI A, QORBANI M, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components[J]. J Diabetes Metab Disord, 2015, 14(3): 70-78.
- [3] 祝小燕, 许修健, 于明. 不同剂量阿托伐他汀对颈动脉粥样硬化合并脂肪肝患者血管内皮功能和炎症因子的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(23): 6-8.
- [4] NAGA C, ZOBAIR Y, JOEL E L, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328-357.
- [5] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
- [6] MALIK Z. Special Needs Dental Management of the Class 3

Obese Patient[J]. Case Rep Dent, 2019, 2019: 7976531.

- [7] LIU Z, QUE S, ZHOU L, et al. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies[J]. Sci Rep, 2015, 5(3): 14325-14330.
- [8] TARGHER G, LONARDO A, BYRNE C D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 99-114.
- [9] PETTA S, CAMMÀ C, CABIBI D, et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(7): 757-766.
- [10] XU C, WAN X, XU L, et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: one stone hits two birds[J]. J Hepatol, 2015, 62(6): 1412-1419.
- [11] YANG C, YANG S, XU W, et al. Association between the hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease risk in a Chinese population: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177249.
- [12] PASARÍN M, ABRALDES J G, LIGUORI E, et al. Intra-hepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(37): 6777-6787.
- [13] 曾海城, 李斌, 肖旋, 等. 老年高血压患者高尿酸血症对内皮功能损伤及心脑血管事件发生的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(35): 4977-4979.
- [14] ZHENG H, LI N, DING Y, et al. Losartan alleviates hyperuricemia-induced atherosclerosis in a rabbit model[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 10428-10435.

(收稿日期: 2020-05-10 修回日期: 2020-09-02)

(上接第 151 页)

- [11] BRANDT J T, CLOSE S L, ITURRIA S J, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(12): 2429-2436.
- [12] 林牧, 马庆庆, 唐一锋, 等. 遵义地区缺血性脑卒中患者 CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷疗效之间的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 27(1): 24-27.
- [13] CHEUNG E, LAU L D, HERTOGE H D, et al. γ' /total fibrinogen ratio is associated with short-term outcome in ischaemic stroke[J]. Thromb Haemost, 2011, 105(3): 430-434.
- [14] AHMADI A R, LUBEN R N, WAREHAM N J, et al. Seventeen year risk of all-cause and cause specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women; the EPIC-Norfolk study[J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28(7): 541-550.
- [15] MATSUMOTO M, SAKAGUCHI M, OKAZAKI S, et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cer-

ebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(1): 64-72.

- [16] WEITZ J I, FREDENBURGH J C, EIKELBOOM J W. A test in context: D-Dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411-2420.
- [17] 安铁峰, 王文科, 赵宁. 血钙、D-二聚体、血糖对高甘油三酯血症急性胰腺炎预后的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(3): 213-215.
- [18] 黄书明. 血清 C 反应蛋白及 D-二聚体水平与社区获得性肺炎的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(4): 316-317.
- [19] 周健, 吕虹, 康熙雄. 中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化酶 CYP2C19 基因多态性的检测[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 208-213.
- [20] 殷勤, 黄庆, 罗中兰, 等. 重庆地区心脑血管疾病氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性等影响因素研究[J]. 中国药业, 2019, 28(21): 25-28.

(收稿日期: 2020-02-10 修回日期: 2020-05-02)