临床经验 CLINICAL PRACTICE



非酒精性脂肪肝患者心脏舒张功能与肝功能的相关性

黄健,黄群,陈小珠,周锋,何剑琴,王晓玲

■背景资料

近年非酒精性脂 肪肝病的发病率 逐年增加, 胰岛素 抵抗和遗传易感 性参与其发病.心 血管疾病中冠心 病是引起心力衰 竭常见的病因. 冠 心病的患者中舒 张功能不全是心 功能不全最早期 的表现. 最近临床 研究表明非酒精 性脂肪肝与冠心 病关系密切, 本文 旨在研究NAFLD 患者中心脏舒张 功能变化及与肝 功能参数的相关 性, 以探讨舒张功 能变化在NAFLD 中的临床意义.

黄健, 黄群, 周锋, 何剑琴, 王晓玲, 广东医学院附属福田医院消化内科 广东省深圳市 518033

陈小珠, 广东医学院附属福田医院超声科 广东省深圳市518033

作者**贡献分布**: 黄健、黄群及陈小珠对此文所作贡献均等; 此课题由黄群设计; 研究过程由陈小珠与黄群操作完成; 研究所用材料由陈小珠、周锋、何剑琴及王晓玲提供; 数据分析由黄健完成; 本论文写作由黄健与黄群完成.

通讯作者: 黄健, 主治医师, 518033, 广东省深圳市深南中路3025号, 广东医学院附属福田医院消化内科.

wangkin89@hotmail.com

电话: 0755-83982222-6323

收稿日期: 2009-05-27 **修回日期: 2009-07-12** 接受日期: 2009-07-13 **在线出版日期: 2009-07-28**

A study of the relationship between cardiac diastolic function and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Jian Huang, Qun Huang, Xiao-Zhu Chen, Feng Zhou, Jian-Qin He, Xiao-Ling Wang

Jian Huang, Qun Huang, Feng Zhou, Jian-Qin He, Xiao-Ling Wang, Department of Gastroenterology, Shenzhen Futian People's Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China

Xiao-Zhu Chen, Department of Ultrasound, Shenzhen Futian People's Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China

Correspondence to: Dr. Jian Huang, Department of Gastroenterology, Shenzhen Futian People's Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China. wangkin89@hotmail.com

Received: 2009-05-27 Revised: 2009-07-12 Accepted: 2009-07-13 Published online: 2009-07-28

Abstract

AIM: To explore changes in cardiac diastolic function in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) by color Doppler Echocardiography and analyze the relationship between liver function and cardiac diastolic function in these patients.

METHODS: One hundred and twenty NAFLD patients treated at our hospital from July 2005 to June 2008 and equal number of matched healthy controls were included in this study. All participants were subjected to routine liver function tests. Meanwhile, B-mode ultrasound diagnosis

of fatty liver and color Doppler echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function were carried out. Diastolic cardiac dysfunction (DCD) was defined when the patient had an E/ A ratio less than 1.

RESULTS: The incidence of diastolic cardiac dysfunction in patients with NAFLD was significantly higher than that in normal controls $(26.7\% \ vs\ 5.0\%,\ P < 0.01)$. As the fatty liver disease progressed, the E/A ratio decreased gradually (P < 0.01). In NAFLD patients with DCD, the levels of ALT, AST and GGT and patient age were significantly higher than those in patients without DCD (P < 0.01). Significant differences were noted in TBIL and DBIL levels between normal controls and patients with moderate or severe NAFLD (both P < 0.01). A significant difference was also noted in IBIL level between normal controls and NAFLD patients (P < 0.01). Logistic analysis showed that serum GGT level was an independent risk factor for the E/A ratio in NAFLD patients (OR = 1.050, P < 0.01).

CONCLUSION: DCD is commonly seen in patients with NAFLD. The levels of ALT, AST and GGT significantly increase in NAFLD patients with DCD. Elevated GGT may be a novel risk factor for DCD or coronary artery disease.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Cardiac diastolic dysfunction; Color doppler echocardiography; Live function

Huang J, Huang Q, Chen XZ, Zhou F, He JQ, Wang XL. A study of the relationship between cardiac diastolic function and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(21): 2198-2202

摘要

目的:采用彩色多普勒超声心动图方法了解 NAFLD患者心脏舒张功能.分析肝功能与心脏舒张功能不全的相关性.

方法: 收集2005-07/2008-06我院非酒精性脂 肠肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

■同行译 议者 王承党,副教授, 福建医科大学附 属第一医院消化 内科 患者120例和健康对照者120例. 检测肝功能ALT、AST、GGT、TBIL、IBIL、DBIL水平. 采用B超对患者进行脂肪肝诊断,应用彩色多普勒超声心动图技术评价心脏的舒张功能, E/A比值小于1被定义为心脏舒张功能不全(diastolic cardiac dysfunction, DCD).

结果: NAFLD患者DCD的发生率为26.7%, 显著高于正常对照组的5.0%(P<0.01). 随着脂肪肝的发展, 患者的E/A的比值逐步降低(P<0.01). NAFLD患者中, 合并DCD的患者ALT、AST、GGT及年龄明显高于舒张功能正常组(P<0.01). TBIL与DBIL在正常对照组与NAFLD重度及中度比较差异有统计学意义(均P<0.01); IBIL在正常对照组与各级NAFLD组两两比较,差异有统计学意义(P<0.01); Logistic回归分析显示, 血清GGT水平是E/A比值的独立危险因素(OR = 1.050, P<0.01).

结论: NAFLD患者常伴有DCD, NAFLD并DCD患者中, ALT、AST、GGT显著升高. 升高的血清GGT水平可能是DCD或冠心病新的危险因素.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 心脏舒张功能不全; 彩色多普勒超声心动图; 肝功能

黄健, 黄群, 陈小珠, 周锋, 何剑琴, 王晓玲. 非酒精性脂肪肝患者心脏舒张功能与肝功能的相关性. 世界华人消化杂志 2009; 17(21): 2198-2202

http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2198.asp

0 引言

目前,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年上升,已成为最常见的非感染性肝脏疾病.研究表明,NAFLD是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)在肝脏中的表现,MS是导致动脉粥样硬化和临床心脑血管事件发生的重要原因.NAFLD的出现可能不仅仅是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生的标志,甚至是CVD的早期中间状态.因此,本研究应用彩色多普勒超声心动图技术,无创性评价NAFLD患者的心脏舒张功能,同时探讨心脏舒张功能的改变与肝功能参数之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 2005-07/2008-06在广东医学院附属 福田医院参加体检或门诊检查的NAFLD患 者共120例, 其中男85例, 女35例, 平均年龄 41.9(24-65)岁. 所有患者的诊断均符合2006年 我国非酒精性脂肪性肝诊疗指南中的诊断标 准[1], 其临床诊断标准包括: (1)无饮酒史或饮 酒折合乙醇量男性每周小于140 g, 女性每周 小于70 g; (2)除外病毒性肝炎、药物性肝炎、 全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪 肝的特定疾病; (3)除原发疾病临床表现外, 可 有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等 非特异性症状及体征; (4)可有体质量超重和 (或)内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂紊乱、 高血压等代谢综合征相关组分; (5)血清转氨 酶和γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)水平可有轻至中度增高(小于5倍正常 值上限), 通常以丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)增高为主; (6)肝脏影像 学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准; (7)肝活检组织检查组织学改变符合脂肪性肝 病的病理学诊断标准. 凡具备上述第1-5项和第 6或第7项中任何一项者即可诊断为NAFLD.正 常对照组: 为体检正常的人员120例, 性别、年 龄与NAFLD组患者相匹配, 体质量指数(body mass index, BMI)相近. 排除标准: 排除风湿性 心脏病及其瓣膜病、心肌病、肺心病、及有明 显心脏功能不全症状及体征的患者.

1.2 方法

1.2.1 彩色多普勒超声检查: 按照美国超声心 动图学会推荐的方法,常规行M型、二维超声 及彩色多普勒超声心动图检查. 采用ACUSON Sequoia C256型彩色多普勒超声心动图诊断 仪, 探头频率2.0-3.5 MHz. 患者采取左侧卧位, 同步体表心电图监测. 二维超声指导下的M型 超声心动图按标准测量室间隔厚度, 左室后壁 厚度, 左室舒张末径、左室收缩末径和左室缩 短分数. 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的测量于标准心尖四腔观用双 平面Simpson's法获得. 利用Doppler技术获得二 尖瓣口血流频谱, 并测量出E峰与A峰速度, 计算 其比值(E/A比值), 测量值均为连续3个心动周期 测值取平均获得. 以LVEF来评价心脏的收缩功 能. 以二尖瓣口血流频谱中的E/A比值表示心脏 的舒张功能, 当E/A比值小于1, 即认为患者的舒 张功能下降,为舒张功能不全(diastolic cardiac dysfunction, DCD).

1.2.2 肝脏影像学检查: 所有患者和正常对照者空腹, 采用PHILIPS5500彩色多普勒超声仪行腹部肝胆脾B超检查. 16例患者还进行了肝脏CT扫

■研发前沿

■相关报道

前瞻性的研究发 现非酒精性脂肪 肝患者的冠心病 发生率明显增加, 非酒精性脂肪肝 是心血管疾病的 独立危险因素,并 独立与冠心病及 其严重程度密切 相关, 在有代谢综 合征存在的心血 管事件中起关键 作用, 此外肝功能 参数中丙氨酸氨 基转移酶、天门 冬氨酸氨基转移 酶、γ-谷氨酰转 肽酶除了与肝脏 疾病相关外,与糖 尿病、冠心病、 肿瘤均密切相关.

■创新盘点

表 1 正常对照组与NAFLD组肝功能参数及E/A比值比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT (U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)	E/A
正常对照组	120	27.23 ± 5.71	22.45 ± 4.94	29.75 ± 9.70	19.62 ± 2.41	3.22 ± 1.06	17.95 ± 7.37	1.32 ± 0.20
NAFLD组								
轻度	69	33.29 ± 8.76°	27.26 ± 7.98^{b}	36.41 ± 16.80^{a}	20.35 ± 3.06	3.04 ± 1.03	17.30 ± 2.59^{b}	1.30 ± 0.25
中度	33	57.70 ± 19.26^{bd}	44.42 ± 11.27^{bd}	74.42 ± 20.90^{bd}	22.22 ± 2.37^{bc}	3.51 ± 1.20^{b}	18.71 ± 2.19^{b}	1.07 ± 0.33^{bd}
重度	18	87.00 ± 25.76^{adf}	$71.20 \pm 16.08^{\text{bdf}}$	120.61 ± 30.12^{bdf}	$25.47 \pm 3.60^{\text{bdf}}$	4.83 ± 1.88^{bdf}	20.61 ± 2.69^{bf}	0.91 ± 0.31^{bd}
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

*P<0.05, *P<0.01 vs 正常对照组; *P<0.05, *P<0.01 vs NAFLD组(轻度); *P<0.05, *P<0.01 vs NAFLD组(中度).

表 2 NAFLD组中根据E/A值分组的肝功能参数比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT (U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)	年龄
DCD组	32	64.47 ± 29.33	50.31 ± 21.44	88.28 ± 39.30	22.77 ± 3.16	4.01 ± 1.67	18.75 ± 2.38	48.78 ± 8.86
舒张功能正常组	88	42.09 ± 20.16	34.31 ± 15.78	49.02 ± 29.54	21.22 ± 3.49	3.24 ± 1.20	17.92 ± 2.86	39.40 ± 9.14
t值		6.240	3.947	5.528	0.652	2.408	2.430	0.119
P值		0.000	0.000	0.000	0.029	0.006	0.176	0.000

描以进一步明确诊断,脂肪肝的诊断亦符合上述诊疗指南中的影像学诊断标准^[2],并根据影像学的诊断标准将脂肪肝分为轻度、中度、重度. 1.2.3 肝功能检测:进行心脏彩超检查的当天上午所有患者和正常对照者空腹抽外周静脉血4 mL,进行肝功能ALT、AST、GGT、TBIL、IBIL、DBIL等检测.检测仪器为BeckmanCoulter SYNCHRON LX20全自动生化分析仪.主要检测指标及其正常参考值分别为ALT(0-40 U/L),AST(8-40U/L),GGT(11-50 U/L),TBIL(5.1-25.0 µmol/L),DBIL(0.5-6.8 µmol/L),IBIL(1.7-20.0 µmol/L),若肝功能参数出现异常,4 wk后复查.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件包, 所有符合正态分布的连续变量以mean±SD表示. 两样本均数的比较应用t检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 多个样本资料均数比较采用方差分析, P<0.05为差异有统计学意义. E/A值与其他因素的分析用二项分类Logistic回归分析, 进入方程的水准 α = 0.05, 剔出方程的水准 α = 0.10.

■应用要点

2 结果

2.1 DCD发生率 NAFLD患者中, 有DCD发生32 例, 发生率为26.7%, 明显高于正常对照组的6例 (5.0%)(P=0.001).

2.2 正常对照组及各级NAFLD组肝功能参数的比较 ALT、AST、GGT、TBIL、DBIL、IBIL、

E/A, 组间均数差异有统计学意义(表1). 经均数 两两比较显示, ALT、AST、GGT在正常对照组 和各级NAFLD组中, 差异有统计学意义(P<0.05 或0.01). TBIL在正常对照组与NAFLD重度及 中度比较差异有统计学意义(P<0.01). NAFLD 轻度与NAFLD中度及重度比较差异有统计学 意义(P<0.05或0.01), NAFLD中度与重度比较差 异有统计学意义(P<0.01). DBIL在正常对照组 与NAFLD中度及重度比较差异有统计学意义 (P<0.01), NAFLD轻度与NAFLD重度比较差异 有统计学意义(P<0.01), NAFLD中度与重度比较 差异有统计学意义(P<0.01). IBIL在正常对照组 与各级NAFLD组两两比较, 差异有统计学意义 (P<0.01), NAFLD中度与重度比较, 差异有统计 学意义(P<0.01). E/A值正常对照组与NAFLD中 度及重度两两比较, 差异有统计学意义(P<0.01), NAFLD轻度与NAFLD中度及重度两两比较, 差 异有统计学意义(P<0.01, 表2).

- 2.3 NAFLD组中DCD与舒张功能正常组肝功能 参数的比较 NAFLD组中, DCD组与舒张功能正 常组比较, ALT、AST、GGT、年龄之间差异具 有统计学意义(*P*<0.01).
- 2.4 NAFLD组中DCD危险因素Logistic回归分析 NAFLD组中,以E/A是否小于1为应变量,ALT、AST、GGT、TBIL、DBIL、IBIL为协变量,行 二项分类Logistic回归,结果显示GGT是DCD的 独立危险因素(表3).

表 3 被入选方程的因素									
分组	В	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95%CI			
GGT	0.049	0.013	14.285	0.000	1.050	1.024, 1.077			
常数	-2.720	0.597	20.788	0.000	0.66				

3 讨论

近年国外许多前瞻性的流行病学研究发现发现NAFLD与CVD关系密切. CVD主要的病理基础是动脉粥样硬化,分子生物学的研究提示NAFLD可能通过氧化应激、炎症、内分泌激素、糖脂代谢异常等多种途径损伤动脉内膜,进而形成动脉粥样硬化^[2-3]. Hamaguchi *et al*^[4]通过对NAFLD患者的前瞻性研究发现,NAFLD患者CVD的发生率明显增加,NAFLD是CVD的独立危险因素,并且在有MS存在的心血管事件中起关键作用. Arslan *et al*^[5]的研究提示NAFLD独立与冠心病及其严重程度密切相关.

在充血性心力衰竭的患者中, 有30%-50%是 单纯性DCD所导致的, DCD可以是收缩功能异 常的早期表现;或伴随收缩功能异常同时存在; 也可以收缩功能正常, DCD单独存在. 因此早期 发现心脏DCD有十分重要的临床意义. 能引起 DCD的疾病有高血压、糖尿病、冠心病、肥厚 性心肌病和心肌淀粉样变性的. 在排除肥厚性心 肌病和心肌淀粉样变性等几种特殊心脏病后, 高 血压、糖尿病和冠心病等MS组分成为最常见的 病因. 因此通过了解NAFLD患者的舒张功能, 或 许能预测未来CVD的发生率. 本文在排除了年 龄, 性别和BMI的影响后发现, NAFLD患者心脏 舒张功能不全的发生率为26.7%, 明显高于正常 对照的5.0%(P<0.001), 与Fallo et al^[6]的研究一致. Fallo et al^[4]在原发性高血压合并NAFLD的患者 中发现, DCD的发生率明显高于没有NAFLD的 高血压患者(62.5 vs 21.1%, P<0.001).

在评价CDC功能的影像学参数上,本文采用具有无创性,可重复性的彩色多普勒超声技术测量二尖瓣口血流频谱中的E/A比值来评价心脏舒张功能.此方法可受检测者的体温,心率,呼吸而出现心脏舒张功能下降的假阳性结果.此外,随着年龄的增长,特别是40岁以上的人群,部分人群因心室肌退化,导致心室顺应性下降,心脏舒张功能受影响而出现舒张功能不全.本文结果显示随着NAFLD的不断加重,轻度、中度与重度NAFLD患者E/A比值逐渐下降,两两比较,组间差异具有统计学意义.但轻度脂

肪性肝病与正常对照组相比, 两者之间差异无 统计学意义, 是否NAFLD进展到一定程度后, 才 出现有临床意义的DCD, 有待进一步的研究. 另 外我们发现, 有DCD的NAFLD患者的年龄明显 高于无DCD的NAFLD患者, 提示年龄是NAFLD 容易合并DCD的一个危险因素, 对于何种年龄 的NAFLD患者可行心脏彩超检查及早发现CVD 疾病有待进一步研究. 在肝功能参数的研究中, 近年发现ALT、AST、GGT等指标除了与肝脏 疾病相关外,与糖尿病、CVD、肿瘤均密切相 关. Schindhelm et al^[7]对年龄50岁-75岁的白种 人进行了为期10年的前瞻性研究, 发现轻至中 度升高的ALT独立于其他CVD的经典危险因素 和MS, 可作为CVD发生的预测指标. Goessling et al^[8]对一大样本白人20年随访的队列研究显 示, 升高的基础ALT水平与随后发生的糖尿病, MS明显相关, 但与心血管疾病和死亡率不相 关. Ruhl et al^[9]通过对美国人群肝功能参数的研 究发现, ALT的异常只与肝脏疾病的发生相关, GGT不但与肝脏疾病相关, 还与肿瘤, 糖尿病等 代谢异常疾病关系密切. 本研究中, 随着NAFLD 的进展, ALT、AST、GGT是逐步升高, NAFLD 轻、中、重度3者中,两两比较,差异有统计学 意义. 在心脏舒张功能的改变与肝功能参数之 间关系的研究中发现, NAFLD患者中与心舒张 功能正常组相比, DCD组中ALT、AST、GGT、 TBIL、DBIL、IBIL是明显增高的, 两组比较差 异有统计学意义, 提示肝功能参数与心脏舒张 功能的改变有关系. 为了进一步分析肝功能与 DCD的关系, 在病例组中我们进行了Logistic回 归分析, 发现只有GGT能入选最后方程, 是E/A 值预测危险系数为1.050(1.024-1.077), 是E/A 比值的独立危险因素,提示GGT的异常与DCD 密切相关, GGT可作为CVD的一个预测指标. 在肝功能指标的研究中, 本文结果提示ALT、 AST与肝脏疾病关系密切, 而GGT除了与肝脏 疾病相关外,与心脏系统疾病也有密切关系,与 Goessling et al^[8]的研究一致.

NAFLD及肝脏功能参数中ALT、AST与 DCD及CVD的关系仍未明确, 有待更多的大样

■名祠解释

E/A比值:超声 心动图评价左室 舒张功能常用的 方法之一.利用 Doppler技术获得 二尖瓣口血流频 谱, 正常二尖血流 频谱由舒张早期 快速充盈波(E波), 和左心房主动收 缩所致充盈波(A 波)组成.正常值 为E>A, 1.0<E/ A<2.0. 当E/A比 值小于1, 即认为 患者的舒张功能 下降.

■同行辞价 本文选题比较 新,有一定的的 新性,对临床有 指导作用. 本及前瞻性研究进一步证明.通过本文的研究提示,对于肝功能异常的NAFLD患者,特别是GGT升高者,应定期行心脏彩超检查,了解心脏的舒张功能,及早对CVD的发生进行一级预防,提高NAFLD患者的生存质量.

4 参考文献

- 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诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006;
 14: 161-163
- 2 钱林,胡小宣. 非酒精性脂肪肝分子发病机制的研究 进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2848-2852
- 3 陈宁,杨明,黄锦平. 非酒精性脂肪性肝病患者的血浆 Ghrelin水平与颈动脉粥样硬化的相关性. 世界华人消 化杂志 2008; 16: 3890-3893
- 4 Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol 2007; 13: 1579-1584
- 5 Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Tavil Y, Karakan

- T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 433-436
- 6 Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, Ermani M, Catena C, Soardo G, Di Piazza L, Bernardi S, Bertolotto M, Pinamonti B, Fabris B, Sechi LA. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009 Mar 17. [Epub ahead of print]
- Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. Atherosclerosis 2007; 191: 391-396
- 8 Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1935-1944, 1944.e1
- 9 Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology* 2009; 136: 477-485.e11

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

消息。

《世界华人消化杂志》外文字符标准