

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

陈宁, 杨明, 黄锦平

■背景资料

随着人民生活水平的提高, 饮食结构的变化, 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发病率日渐升高, NAFLD对于肝脏本身的危害性已经得到认同, 许多消化科医师以及心血管医师日益重视NAFLD与心血管疾病之间的相关性. NAFLD患者容易发生动脉粥样硬化已经有报道, 而与那些因素相关尚无结论.

陈宁, 江苏淮安市第三人民医院老年内科 江苏省淮安市 223001

杨明, 海军总医院检验科 北京市 100037

黄锦平, 江苏省淮安市第三人民医院功能科 江苏省淮安市 223001

通讯作者: 陈宁, 223001, 江苏省淮安市淮海西路272号, 淮安市第三人民医院老年内科. chenning6163@yahoo.com.cn
电话: 0517-83297995

收稿日期: 2008-10-06 修回日期: 2008-11-06

接受日期: 2008-11-17 在线出版日期: 2008-12-08

Correlation analysis of ghrelin level and carotid atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease

Ning Chen, Ming Yang, Jin-Ping Huang

Ning Chen, Department of Geriatric Internal Medicine, the Third People's Hospital of Jiangsu, Huai'an 223001, Jiangsu Province, China

Ming Yang, Clinical laboratory, Navy General Hospital, Beijing 100037, China

Jin Ping Huang, Department of Function, the Third People's Hospital of Jiangsu, Huai'an 223001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ning Chen, Department of Geriatric Internal Medicine, the Third People's Hospital of Jiangsu, Huai'an 223001, Jiangsu Province, China. chenning6163@yahoo.com.cn

Received: 2008-10-06 Revised: 2008-11-06

Accepted: 2008-11-17 Published online: 2008-12-08

Abstract

AIM: To determine whether serum ghrelin level is an independent factor associated with carotid atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease.

METHODS: One hundred and one patients with non-alcoholic fatty liver disease were divided into 2 groups based on presence of carotid atherosclerosis. Ghrelin level and other non-alcoholic fatty liver disease risk factors including age, course of disease, percentage of fat (Fat%), body-mass index (BMI), free blood glucose (FBG), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), serum cholesterol (TC), triglyceride (TG), and liver function, high density

lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), leptin and ghrelin level after multivariate analysis.

RESULTS: Significant differences in age (60.1 ± 10.7 vs 41.9 ± 11.6 , $t = 8.13$, $P < 0.01$), DBP (11.5 ± 2.4 vs 10.1 ± 3.5 , $t = 2.39$, $P < 0.05$), percentage of fat (30.8 ± 8.4 vs 26.7 ± 7.1 , $t = 2.58$, $P < 0.05$) and course of disease (96.2 ± 61.3 vs 69.4 ± 58.9 , $t = 2.20$, $P < 0.05$) were observed between the two groups. Remarkable differences between two groups were also observed in TC (7.4 ± 0.8 vs 5.1 ± 0.7 , $t = 2.61$, $P < 0.05$), LDL-C (3.3 ± 0.6 vs 2.8 ± 0.5 , $t = 4.41$, $P < 0.001$), LEP (7.1 ± 2.2 vs 5.8 ± 2.5 , $t = 2.76$, $P < 0.01$) and ghrelin level (5.97 ± 1.26 vs 6.59 ± 1.16 , $t = 2.54$, $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that carotid atherosclerosis was associated with decreased ghrelin level ($r = -0.565$; $P < 0.05$), DBP ($r = -0.615$; $P < 0.01$) and LDL-C ($r = -0.571$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Decreased ghrelin level may be an important risk factor in pathogenesis of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Key Words: Ghrelin type; Non-alcoholic fatty liver disease; Carotid; Atherosclerosis

Chen N, Yang M, Huang JP. Correlation analysis of ghrelin level and carotid atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3890-3893

摘要

目的: 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者血浆Ghrelin水平与颈动脉粥样硬化是否有关.

方法: NAFLD患者(101例), 按是否有颈动脉粥样硬化分为2组, 对患者年龄、病程、体质量指数(BMI)、体脂肪含量(Fat%)、血压(SBP、DBP)、空腹血糖(FBG)、血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、瘦素(LEP)、Ghrelin水平等

■同行评议者

范建高, 教授, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科/脂肪肝诊治中心; 吴君, 主任医师, 贵阳医学院附属医院医院感染科

动脉粥样硬化危险因素进行多变量分析。

结果: 两组在年龄(60.1 ± 10.7 vs 41.9 ± 11.6 , $t = 8.13$, $P < 0.01$)、DBP(11.5 ± 2.4 vs 10.1 ± 3.5 , $t = 2.39$, $P < 0.05$)、Fat%(30.8 ± 8.4 vs 26.7 ± 7.1 , $t = 2.58$, $P < 0.05$)、病程(96.2 ± 61.3 vs 69.4 ± 58.9 , $t = 2.20$, $P < 0.05$)方面经统计学处理有显著性差异。血清生化指标两组在TC(7.4 ± 0.8 vs 5.1 ± 0.7 , $t = 2.61$, $P < 0.05$)、LDL-C(3.3 ± 0.6 vs 2.8 ± 0.5 , $t = 4.41$, $P < 0.001$)、LEP(7.1 ± 2.2 vs 5.8 ± 2.5 , $t = 2.76$, $P < 0.01$)、Ghrelin水平(5.97 ± 1.26 vs 6.59 ± 1.16 , $t = 2.54$, $P < 0.05$)方面比较有显著性差异。NAFLD患者发生颈动脉粥样硬化危险因素多变量分析: 与Ghrelin水平下降($r = -0.565$, $P < 0.05$)、舒张压($r = -0.615$, $P < 0.01$)和LDL-C($r = -0.571$, $P < 0.05$)独立相关。

结论: 血浆Ghrelin水平下降可能是NAFLD患者颈动脉粥样硬化发生的重要因素。

关键词: Ghrelin; 非酒精性脂肪性肝病; 颈动脉; 粥样硬化

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(34): 3890-3893
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3890.asp>

0 引言

随着人民生活水平的提高, 饮食结构的变化, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率日渐升高, 成人平均为10%-20%, 近年有报道达到32%^[1]。NAFLD对于肝脏本身的危害性已经得到认同, 而与心血管疾病之间的相关性正日益被重视。如何预防以及阻止NAFLD患者发生动脉硬化, 是提高患者生存质量的关键。而动脉粥样硬化的发生与那些因素相关尚无结论。我们对NAFLD患者血浆Ghrelin水平、血清瘦素、血压、血脂、体质指数(BMI)等多因素进行分析, 以期了解那些变化与NAFLD患者动脉粥样硬化相关。

1 材料和方法

1.1 材料 淮安市第三人民医院2007-01/12门诊体检以及老年内科住院NAFLD患者101例, 年龄37-69(平均 53.9 ± 11.4)岁。根据彩色多普勒超声对颈动脉以及肝脏检查结果, 101例NAFLD患者分为两组: 颈动脉粥样硬化组(A组, 59例, 男41例, 女18例)、无颈动脉粥样硬化组(B组, 42例,

男26例, 女16例)。NAFLD的诊断参照中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组2002年修订的酒精性肝病和NAFLD诊断标准^[2]。NAFLD排除标准: (1)排除过量饮酒, 男性每日饮用乙醇 <20 g(<140 g/wk); (2)除外存在可导致脂肪肝的全身性疾病以及正在服用或近期内曾经服用可致谷丙转氨酶(ALT)和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高的药物(包括中药)的患者; (3)排除所有常见的(乙型肝炎、丙型肝炎)和少见的(自身免疫性肝病、Wilson病、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症)肝病, 以及肝脏恶性肿瘤、感染和胆道疾病; 除外肢端肥大症、骨质疏松、侏儒症、糖尿病以及合并严重感染等影响激素代谢的疾病。记录所有患者的一般情况(性别、年龄、身高、体质量、病程), 收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP), 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、ALT、谷草转氨酶(AST)、瘦素(LEP), Ghrelin。并计算体质指数BMI = 体质量(kg)/身高(m²)。体脂肪含量: 男性体脂肪含量(Fat%) = $1.2 \times \text{BMI} + 0.23 \times \text{年龄} - 16.2$, 女性(Fat%) = $1.2 \times \text{BMI} + 0.23 \times \text{年龄} - 5.4$ ^[3]。
1.2 方法 患者检查前一晚19:30起禁食。次日晨6:30-7:30测量血压后, 空腹抽取肘静脉血。14℃离心, 离心半径15 cm, 3000 r/min分离得到血清, -70℃保存待测; 8:00-9:30采用日本东芝SSA-660A/Sario彩色多普勒超声空腹检查肝脏。具备以下3项腹部超声异常发现中的两项以上者可诊断为脂肪肝: (1)肝脏近场回声弥漫性增强(明亮肝), 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。用奥林巴斯800全自动生化分析仪测定ALT、AST、TC、TG、HDL、LDL、FBG。采用时间分辨免疫荧光法测定LEP。采用酶标免疫分析法测定Ghrelin, 试剂由美国ADL公司提供。

颈动脉彩色多普勒超声检查: 所有三组成员停药有可能引起血管扩张的药物3 d, 在安静状态下进行检查: 使用5-10 MHz探头检查颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)、椎动脉(VA), 重复频率调至2500 Hz, 彩色血流显示速度调至20-40 cm/s, 彩色多普勒超声诊断仪自动测算出在稳定血流状态及频谱形态下数据: 收缩期峰值流速(Vs)、舒张期峰值流速(Vd)及平均峰值流速(Vm)。根据阻力指数公式 $RI = (Vs - Vd) / Vs$, 计算RI值, $RI \geq 0.75$ 为动脉硬化^[4-5]。

统计学处理 计量资料结果均以mean \pm SD

■ 相关报道

有报道认为NAFLD患者容易发生颈动脉粥样硬化, 但NAFLD的动脉硬化与哪些因素密切相关无明确定论。

■创新盘点

本课题研究发现两组在年龄、DBP、Fat%、病程、TC、LDL-C、LEP、Ghrelin水平比较有显著性差异;NAFLD患者颈动脉粥样硬化发生与Ghrelin水平下降、舒张压和LDL-C相关。

表 1 两组患者一般特征比较 (mean ± SD)

分组	n	年龄(岁)	病程(mo)	SBP(kPa)	DBP(kPa)	Fat%	BMI(kg/m ²)
A组	59	60.1 ± 10.7	96.2 ± 61.3	17.9 ± 3.6	11.5 ± 2.4	30.8 ± 8.4	28.6 ± 3.1
B组	42	41.9 ± 11.6	69.4 ± 58.9	18.2 ± 4.1	10.1 ± 3.5	26.7 ± 7.1	27.9 ± 2.0
t值		8.13	2.20	0.39	2.39	2.58	1.28
P		<0.01	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

表 2 NAFLD患者血液生化指标 (mean ± SD)

分组	ALT (μ/L)	AST (μ/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)	LEP (μg/L)	Ghrelin (μg/L)
A组	41.2 ± 29.3	43.9 ± 34.6	7.4 ± 0.8	5.1 ± 0.9	1.8 ± 0.5	3.3 ± 0.6	4.9 ± 2.1	7.1 ± 2.2	5.97 ± 1.26
B组	40.9 ± 26.4	39.8 ± 29.7	5.1 ± 0.7	4.9 ± 0.6	1.7 ± 0.7	2.8 ± 0.5	4.3 ± 1.9	5.8 ± 2.5	6.59 ± 1.16
t值	0.05	0.62	2.61	1.25	1.84	4.41	1.47	2.76	2.54
P	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	<0.01	<0.05

表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数和率(n ,%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,两因素相关用相关分析.均以 $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 一般特征比较 男性A组41例, B组26例, $\chi^2 = 0.63$, $P>0.05$. 年龄、DBP、Fat%、病程经统计学处理有显著性差异(表1)。

2.2 血清生化指标 A组TC、LDL-C、LEP、Ghrelin水平与B组比较有显著性差异(表2)。

2.3 颈动脉粥样硬化危险因素相关性分析 NAFLD患者颈动脉粥样硬化发生与Ghrelin水平下降($r = -0.565$, $P<0.05$)、舒张压($r = -0.615$, $P<0.01$)和LDL-C($r = -0.571$, $P<0.05$)相关,其他指标无相关性。

3 讨论

有报道认为NAFLD患者容易发生颈动脉粥样硬化,但NAFLD的动脉硬化与哪些因素密切相关无明确定论.本组研究发现老年NAFLD患者更容易发生颈动脉粥样硬化. DBP、Fat%、病程经统计学处理有显著性差异. 体脂肪含量Fat%是指聚积在人体内的脂肪. 除皮下脂肪和内脏脂肪以外,还包括血液中含有的脂肪和构成细胞膜的脂肪物质. A、B二组Fat%比较有显著性差异 $P<0.05$,但BMI比较无显著性差异 $P>0.05$,说明对于已经发生动脉硬化的NAFLD患者而言,血脂以及构成细胞膜的脂肪物质比皮下、内脏脂肪更重要. 二组TC、LEP、血浆Ghrelin水平比较均存在显著性差异: A组LEP高于B组,而

Ghrelin水平低于B组。

众所周知,较高水平的DBP、LDL-C是发生动脉硬化的重要因素,对于NAFLD患者也是同样. 本研究结果显示: NAFLD患者的血浆Ghrelin水平、DBP、LDL-C与颈动脉粥样硬化发生呈独立相关,提醒NAFLD患者应该高度关注相关指标. Ghrelin是一个胃肠道分泌的小分子脑肠肽,影响生长激素的分泌和参与调节能量代谢. 是迄今发现的体内唯一的生长激素促成分泌受体的内源性配体,由28个氨基酸组成,他在体内通过中枢食欲调节网络,尤其是神经肽Y,促进摄食,并与瘦素、胰岛素等相互作用,在血脂代谢的病理过程中发挥重要作用^[6]. Ghrelin对心血管系统发挥多种生理功能,包括对心力衰竭的保护. 给健康人静脉注射Ghrelin,显著降低平均动脉血压,增加心输出量,并不影响心率,且对患慢性心衰患者也有同样的生理效应. Ghrelin对心血管系统的调节作用与他促生长激素分泌作用无关. Ghrelin可影响血液动力学指标,给人静脉内注射Ghrelin,血清生长激素浓度明显增加,平均动脉压明显下降,心脏指数增加16%,每搏输出量增加22%^[7]. 因此,当NAFLD患者血浆Ghrelin水平降低时,可通过以下3个方面影响动脉硬化的发生: (1)抑制交感神经活性的能力受到限制,血压升高,心率增快; (2)通过直接对血管壁张力以及血液动力学指标影响; (3)通过与脂联素、LEP、胰岛素等相互影响,使血脂代谢紊乱等途径,最终促进NAFLD患者发生动脉硬化。

老年NAFLD患者应积极改良生活习惯, 如调整膳食结构、保持均衡营养、防止热量过剩、纠正不良的饮食习惯及戒酒、保持适量的体育锻炼, 同时严格控制血压、以及LDL-C水平等措施, 有效预防发生动脉硬化。也可通过早期血浆Ghrelin、LEP水平测定, 筛选高危人群, 做到有的放矢。

4 参考文献

- 1 谢霞, 梁圣彬, 李世存, 邱力军. 脂肪肝超声诊断与血脂、血糖和肥胖的相关性分析. 第四军医大学学报

- 2007; 28: 331-332
- 2 中华医学会肝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断标准. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 71
- 3 徐青. 非酒精性脂肪肝患者脂肪因子与Ghrelin血清学检测及临床意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 582-584
- 4 周永昌, 郭万学. 超声医学. 第3版. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 721
- 5 张青萍. 超声诊断临床指南. 第1版. 北京: 科学出版社, 1999: 449
- 6 戈敏鹃, 马向华, 陈家伟. Ghrelin与肥胖的研究进展. 国外医学·内科学分册 2005; 32: 83-86
- 7 唐胜球, 江青艳, 张永亮, 朱晓彤, 束刚, 高萍. 脑肠肽Obestalin与Ghrelin的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3324-3332

■同行评价

该文通过病例对照研究探讨NAFLD患者血浆Ghrelin水平与颈动脉粥样硬化的关系, 研究结果对指导临床诊疗有一定的帮助。

编辑 史景红 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。(常务副总编辑: 张海宁 2008-12-08)