

中年人群非酒精性脂肪肝与高血压关系的研究

束 龙 章小艳 童晓清 斯彩娟 余小龙 王卫光 郑培奋

摘要 目的 探讨杭州地区中年人群非酒精性脂肪肝(NAFLD)与高血压之间的关系。**方法** 随机选取杭州市某三甲医院体检中心体检的45~59岁人群为研究对象,进行问卷调查、体格及生化检查。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验;多因素Logistic回归模型分析NAFLD与高血压之间的关系。**结果** 本研究共纳入1006例,NAFLD的发生率为34.6%;调整年龄、体力活动及教育水平等混杂因素后,多因素Logistic回归分析结果显示,NAFLD可以增加高血压的患病风险(男性:OR=2.133,95%CI:1.409~3.229;女性:OR=2.152,95%CI:1.324~3.498,P均<0.05)。**结论** NAFLD可以增加高血压的患病风险,为减少高血压的患病风险,中年人群应该重视NAFLD的预防。

关键词 非酒精性脂肪肝 高血压 中年人群

中图分类号 R1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.026

Study on the Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension among a Middle - aged Population. Shu Long, Zhang Xiaoyan, Tong Xiaoqing, et al. Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract Objective To explore the association between nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) and hypertension among a middle - aged population in Hangzhou area, Zhejiang Province. **Methods** The participants aged 45 ~ 59 years were selected to carry out questionnaire survey, physical and biochemical examination at the Medical Center for Physical Examination, a top three hospital of Hangzhou, using a random sampling method. Multivariate logistic regression model was used to analyze the association between NAFLD and hypertension. **Results** A total of 1006 participants were included in this study. After adjusting the confounding factors such as age, physical activity and educational level, multiple logistic regression analysis indicated that NAFLD might increase the risk of hypertension(male: OR = 2.133, 95% CI:1.409 ~ 3.229; female: OR = 2.152, 95% CI: 1.324 ~ 3.498; P < 0.05). **Conclusion** NAFLD may increase the risk of hypertension. In order to decrease the risk of hypertension, the prevention of NAFLD will be helpful among a middle - aged population.

Key words Nonalcoholic fatty liver disease; Hypertension; Middle - aged population

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一种没有过量的饮酒史而以肝实质细胞的脂肪变性和脂肪沉积为特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪性肝纤维化以及脂肪性肝硬化等4个病理阶段。近年来,中国NAFLD患病率呈现逐年递增的趋势,总的患病率约为20%(15%~39%),占脂肪肝发生率的70%,已经成为仅次于病毒性肝炎的最常见慢性肝病之一^[1]。Ryoo等^[2]在一项针对韩国人群的研究发现,NAFLD可以增加高血压的患病风险。然而,很少有研究报道中国人群NAFLD与高血压之间的关系。为此,本研究选取杭州市某三甲医院进行健康体

检的1006例体检人群进行问卷调查、体格检查和实验室检测,旨在探讨本地区中年人群NAFLD与高血压发生率之间的关系。

对象与方法

1. 研究对象:采用单纯随机抽样的方法,于2014年7月~2015年10月期间,随机选取杭州市某三甲医院体检中心进行健康体检的45~59岁体检者为目标人群,本研究共调查了1376例体检者,370例被剔除(340例饮酒的量折合酒精含量男性>20g/d,女性>10g/d,20例存在脂肪肝家族史,10例确诊为乙肝患者)。最终,1006例研究对象纳入本项研究。有效问卷率为73.1%。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审查同意并获得调查对象的知情同意。

2. 一般情况:基本情况:姓名、性别、联系方式、民族、出生日期、教育程度、婚姻状况、职业、家庭收入等;健康相关行为:体力活动、吸烟状况(是/否,吸烟的量)、饮酒状况(是/否,饮酒的种类、频率及平均

基金项目:浙江省卫生厅培育项目(2014PYA002)

作者单位:310013 杭州,浙江医院营养临床科(束龙、章小艳、童晓清、斯彩娟、余小龙、王卫光),消化科(郑培奋)

通讯作者:郑培奋,主任医师,硕士生导师,电子信箱:kuaidou09@

163.com

量);疾病史:是否有脂肪肝、高血压等疾病家族史。

3. 体格测量:(1)身高和体重:采用标准的身高体重计进行测量,测量前进行调零和校准,测量时调查对象脱去外套和鞋子,测量结果分别精确到0.1cm和0.1kg。(2)体重指数(BMI):利用身高和体重数据进行BMI的计算,BMI=体重(kg)/身高(m)²。(3)血压:测量血压前休息5~10min,采用汞柱式标准袖带血压计,取坐位以右上臂Korotkoff的第I音和第V音为收缩压(SBP)和舒张压(DBP),对被调查者的血压进行连续3次的测量,取平均值,精确到1mmHg(1mmHg=0.133kPa)^[3]。

4. 生化指标的测量:全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿酸(SUA)等生化指标。

5. 诊断标准:根据中华医学会肝脏病分会脂肪肝和酒精性脂肪性肝病学组于2010年修订的诊断标准^[4],明确表示NAFLD的诊断必须符合以下①~④,和⑤~⑥中任意一项条件:①无饮酒史或者饮酒的量折合酒精含量为男性<20g/d,女性<10g/d;②排除病毒性肝炎、全胃肠外营养、药物性肝病和自身免疫性肝病等可以形成脂肪肝的特定疾病;③除了原发病的相关临床表现外,可能会出现乏力、腹胀、肝区隐痛等症状,并伴有肝、脾大;④血清中转氨酶水平的升高,且以丙氨酸氨基转移酶的升高为主,常伴有甘油三酯等水平的增高;⑤肝脏影像学表现符合弥漫性

脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释;⑥肝脏组织学的改变符合脂肪肝病的病理学的诊断标准,即可明确为NAFLD的诊断。

6. 质量控制:对所有参与调查人员进行统一培训。为确保调查表的完整性,由专人对当日的调查表进行核查。采用EpiData 3.2软件进行双人双录入,减少误差。

7. 统计学方法:Epidata3.1软件建立数据库,利用SPSS 21.0统计学软件对数据进行统计分析。数值变量资料首先进行正态性检验,符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,否则采用非参数的秩和检验;分类变量资料的组间比较用 χ^2 检验。调整年龄、体力活动、经济收入等混杂因素后,Logistic回归模型分析NAFLD与高血压之间的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:本次研究共调查1006例,46.6%的调查对象为男性。人群总的NAFLD患病率为34.6%,其中男性24.55%,女性10.04%。在男性中,NAFLD组人群在体重、BMI、腰围(WC)、腰臀比(WHR)、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、SUA和ALT水平均高于非NAFLD组,在HDL-C方面要低于NAFLD组,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);而在女性中,NAFLD组人群在年龄、体重、BMI、WC、WHR、SBP、DBP、FPG、TG、TC、LDL-C、SUA和ALT水平均高于非NAFLD组,而在HDL-C方面要低于NAFLD组,且组间比较差异有统计学意义($P = 0.000$),详见表1。

表1 两组人群一般指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	男性(n=469)		女性(n=537)	
	NAFLD组	非NAFLD组	NAFLD组	非NAFLD组
n	247	222	101	436
年龄(岁)	50.58 ± 4.23	51.39 ± 4.81	52.24 ± 4.77 **	50.69 ± 4.72
身高(cm)	169.49 ± 5.60	168.66 ± 6.61	157.84 ± 5.30	158.00 ± 5.29
体重(kg)	74.88 ± 8.59 **	66.14 ± 8.69	64.71 ± 7.67 **	58.49 ± 7.66
BMI(kg/m ²)	26.05 ± 2.61 **	23.22 ± 2.56	25.96 ± 2.72 **	23.41 ± 2.70
WC(cm)	90.96 ± 7.44 **	82.98 ± 7.46	87.12 ± 6.43 **	79.15 ± 7.65
WHR	0.91 ± 0.05 **	0.87 ± 0.05	0.88 ± 0.05 **	0.83 ± 0.07
SBP(mmHg)	134.44 ± 17.16 **	126.53 ± 14.91	133.89 ± 15.93 **	127.08 ± 17.50
DBP(mmHg)	84.58 ± 13.59 **	78.82 ± 12.03	82.89 ± 10.95 **	76.90 ± 12.24
FPG(mmol/L)	6.27 ± 1.74	5.97 ± 1.76	6.37 ± 1.53 **	5.69 ± 0.81
TG(mmol/L)	2.19 ± 2.61 **	1.35 ± 0.82	1.84 ± 1.50 **	1.25 ± 0.85
TC(mmol/L)	5.16 ± 1.29 *	4.93 ± 0.84	5.59 ± 0.90 **	5.15 ± 0.86
HDL-C(mmol/L)	1.14 ± 0.24 **	1.31 ± 0.30	1.34 ± 0.28 **	1.55 ± 0.37
LDL-C(mmol/L)	3.42 ± 0.87 **	3.14 ± 0.83	3.64 ± 0.81 **	3.12 ± 0.83
SUA(μmol/L)	370.46 ± 80.99 **	338.21 ± 69.34	295.46 ± 63.82 **	267.11 ± 56.47
ALT(U/L)	34.07 ± 18.54 **	26.06 ± 15.50	26.83 ± 14.73 **	20.81 ± 12.87
AST(U/L)	26.01 ± 8.65	24.98 ± 8.84	23.34 ± 7.09	23.01 ± 7.41

与非NAFLD组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2. 血压水平与各指标的 Pearson 相关分析: Pearson 相关分析表明, 年龄、体重、BMI、WC、FPG、ALT 在男性、女性人群中与血压均呈正相关($P < 0.05$), 而 HDL-C 在男性、女性人群中与血压均呈负相关($P < 0.05$); 此外, WHR 与 TG 仅在男性人群中与血压呈正相关($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 血压与各指标之间的 Pearson 相关分析

变量	男性(n=469)		女性(n=537)	
	r	P	r	P
年龄(岁)	0.142	0.002	0.246	0.000
身高(cm)	-0.037	0.429	-0.047	0.281
体重(kg)	0.313	0.000	0.263	0.000
BMI(kg/m ²)	0.389	0.000	0.321	0.000
WC(cm)	0.349	0.000	0.264	0.000
WHR	0.251	0.000	0.074	0.088
SBP(mmHg)	0.112	0.016	0.187	0.000
DBP(mmHg)	0.149	0.001	0.077	0.077
FPG(mmol/L)	0.091	0.050	0.086	0.048
TG(mmol/L)	-0.138	0.016	-0.113	0.038
TC(mmol/L)	0.000	0.994	0.102	0.060
HDL-C(mmol/L)	0.056	0.256	0.067	0.136
LDL-C(mmol/L)	0.093	0.046	0.086	0.048
SUA(μmol/L)	0.043	0.349	0.041	0.348

3. NAFLD 与高血压的多因素 Logistic 回归分析: 调整混杂因素前, 男性患高血压的风险要高于女性(OR: 2.153 vs 1.977, P 均 < 0.01); 调整年龄、体力活动、经济收入、教育程度及吸烟状况等因素后, 男性患高血压的风险仍要高于女性(OR: 2.152 vs 2.133, P 均 < 0.05); 进一步调整体重指数后, 两者均未发现增加高血压的风险($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 NAFLD 与高血压的多因素 Logistic 回归分析

变量	男性			女性		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
模型 1	2.153	1.351 ~ 3.433	0.001	1.977	1.320 ~ 2.961	0.001
模型 2	2.152	1.324 ~ 3.498	0.002	2.133	1.409 ~ 3.229	0.020
模型 3	1.379	0.809 ~ 2.352	0.238	1.238	0.770 ~ 1.989	0.378

模型 1: 未调整; 模型 2: 调整年龄、体力活动、经济收入等; 模型 3: 进一步调整教育程度、吸烟和体重指数

讨 论

本研究结果发现, NAFLD 与高血压之间的关系密切。路然等^[5]研究表明, 调整肥胖等混杂因素后, NAFLD 可以促进高血压、高脂血症、空腹血糖受损及多元代谢紊乱的发生。近年来, 国外的研究也发现, NAFLD 与高血压之间存在密切的关联, 可以增加高

血压的风险^[2,6]。这与本研究结果一致。此外, 大量的研究也已经证实, NAFLD 是心血管疾病的一个重要危险因素, 与心血管疾病密切相关^[7,8]。

本研究结果发现 NAFLD 与高血压之间关系密切, 其潜在的机制可能是:(1)胰岛素抵抗是 NAFLD 发生的已知危险因素, 而胰岛素抵抗也是心血管疾病的重要危险因素, 能引起促炎细胞因子如肿瘤坏死因子α 和白细胞介素-6 分泌增加^[9]。这些变化可能会降低血管弹性和血管壁厚度, 进而增加血压的水平。此外, 胰岛素抵抗可以刺激交感神经系统兴奋。Bhagat 等^[10]研究表明, 胰岛素抵抗引起交感中枢神经系统过度活跃和去甲肾上腺素在动脉壁的增强吸收, 增加血管交感紧张。(2)NAFLD 与氧化应激及有害细胞因子的风险增加有关, 与脂联素的降低相关^[11,12]。正如以上提到, 这些变化可以引起动脉中的炎性反应, 加速动脉硬化的形成。(3)NAFLD 中肾素-血管紧张素系统失调会导致高血压^[13]。动物模型发现, 肾素-血管紧张素系统失调能抑制促炎及促纤维化因子, 减少肝星状细胞的活化, 减弱氧化应激, 抑制肝脏炎症和纤维化^[14]。

综上所述, 杭州地区中年人群 NAFLD 与高血压之间关系密切, 两者共同的发病机制是胰岛素抵抗。NAFLD 是高血压的一个重要的危险因素。因此, 早期 B 超检查对 NAFLD 的发现、干预和治疗有着重要的意义, 有助于降低中年人群高血压的风险。

参考文献

- Li XD, Qiu BH, Su FC, et al. Gender impacts on the correlations between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension in a Chinese population aged 45 ~ 60 y [J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(7): 639 ~ 643.
- Ryoo JH, Ham WT, Choi JM, et al. Clinical significance of non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for prehypertension [J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(7): 973 ~ 979.
- Zhang J, Zhang K, Shi H, et al. A cross-sectional study to evaluate the associations between hypertension and osteoporosis in Chinese postmenopausal women [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21194 ~ 21200.
- 中华医学会肝病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 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(5): 641 ~ 643.
- 路然, 洪天配. 脂质代谢紊乱导致非酒精性脂肪性肝病的发病机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 7(31): 1050 ~ 1054.
- Aneni EC, Oni ET, Martin SS, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk [J]. J Hypertension, 2015, 33(6): 1207 ~ 1214.

(下转第 116 页)

织起免疫反应从而导致血管内皮细胞及内壁损伤、血流缓慢及高凝状态等共同作用出现血栓形成。感染后机体高凝状态引起血管炎或血栓形成导致血管闭塞性损伤。高凝状态又称血栓前状态,是指多因素引起的止血、凝血、抗凝和纤溶功能失调的一种病理过程。儿童重症肺炎时血管内皮损伤及内皮下的胶原暴露,从而激活血小板及凝血酶导致高凝状态,已有研究进行了证实,并指出具备以下4项指标中的3项即可考虑高凝状态:①DD升高;②TT、APTT缩短;③PT缩短;④ATⅢ活性≤70%^[13]。

DD是交联型纤维蛋白经纤溶酶作用后的终末产物,为纤维蛋白降解产物中的最小片段,是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。在感染性疾病中,其水平与机体炎性反应密切相关,可作为感染对人体凝血系统影响的一个重要指标,对血栓形成疾病具有早期快速诊断价值,是直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标,比Fib、PLT、PT等更具有诊断价值,可为肺炎支原体肺炎血栓形成的独立危险因素^[14,15]。2012年,笔者医院报道了1例肺炎支原体肺炎合并肺动脉栓塞,DD明显升高,Fib增高,PT、APTT亦延长,这与前述研究的PT、APTT缩短有差别^[11,13]。本研究中,MPP组除了DD明显高于非MPP组($P < 0.05$),APTT、PT、Fib均明显高于非MPP组($P < 0.05$),说明MPP患儿存在高凝状态,但该组病例中未发现血管栓塞病例,可能与病例数偏少有关,有待下一步继续临床研究。对于临床发热时间长、炎性指标高,合并2个以上肺外并发症的重症或难治性MPP,应充分认识到发生栓塞的潜在风险,D-二聚体升高可作为血栓形成的独立危险因素,有研究建议早期给予抗凝治疗,减少血栓发生率。

综上所述,MPP主要发生于学龄前及学龄期儿

(上接第113页)

- 7 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
- 8 Feitosa MF, Reiner AP, Wojczynski MK, et al. Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(2):420-424
- 9 Lee SB, Park GM, Lee JY, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):1018-1024
- 10 Bhagat B, Burke WJ, Dhalla NS. Insulin-induced enhancement of uptake of noradrenaline in atrial strips [J]. *Br J Pharmacol*, 1981, 74(2):325-332
- 11 Rojas E, Rodriguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(8):463
- 12 Ambroziak M, Kolanowska M, Bartoszewicz Z, et al. Adiponectin gene variants and decreased adiponectin plasma levels are associated with the risk of myocardial infarction in young age [J]. *Gene*, 2018, 642:498-504
- 13 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2015, 35(3):979-985
- 14 Kato J, Koda M, Kishina M, et al. Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on non-alcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1):107-113

童,以发热、咳嗽为主要特征,血液存在高凝状态,对于是否引起血栓性疾病,是否需积极的进行抗凝治疗,仍需开展深入研究。

参考文献

- 1 Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9):835-845
- 2 Zhuo Z, Li F, Chen X, et al. Mycoplasma pneumonia combined with pulmonary infarction in a child [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1):1482-1486
- 3 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华实用儿科临床杂志编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17):1304-1308
- 4 朱妍艳,项蔷薇,罗运春. 儿童支原体肺炎241例临床特点和诊治分析 [J]. 中国临床医生, 2011, 1:45-47
- 5 Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, et al. Mycoplasma pneumoniae as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis [J]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40:104
- 6 拜世英,马艳红. 儿童肺炎支原体肺炎并发血栓形成的早期识别和诊治 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 10:792-795
- 7 Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17(4):697-728
- 8 王全,蒋健飞,赵德育. 肺炎支原体肺炎发生肺外并发症的危险因素 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(10):749-751
- 9 王蓉梅,武继宏. 儿童肺炎支原体肺炎心肌损害的临床分析 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(10):102-103
- 10 辛毅,于丽娟,高兴娟,等. 儿童肺炎支原体感染合并肺动脉血栓形成一例并文献复习 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 8:1364-1367
- 11 苏海燕,金尾静,张海邻,等. 支原体肺炎合并肺栓塞一例临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2):151-154
- 12 金尾静,张维溪,张海邻,等. 支原体肺炎合并栓塞23例诊治分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(6):615-619
- 13 林春旺,廖传胜,陈自棉,等. 婴幼儿重症肺炎合并高凝状态52例及肝素抗凝治疗研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 4:236-238
- 14 Halaby R, Popma CJ, Cohen A, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1):55-59
- 15 顾海燕,赵德育,王全. 肺炎支原体肺炎并栓塞6例 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 4:288-291

(收稿日期:2018-04-09)

(修回日期:2018-05-31)

- tin in endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(8):463
- 12 Ambroziak M, Kolanowska M, Bartoszewicz Z, et al. Adiponectin gene variants and decreased adiponectin plasma levels are associated with the risk of myocardial infarction in young age [J]. *Gene*, 2018, 642:498-504
- 13 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2015, 35(3):979-985
- 14 Kato J, Koda M, Kishina M, et al. Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on non-alcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1):107-113

(收稿日期:2018-05-25)

(修回日期:2018-05-30)