

心理压力与代谢相关脂肪性肝病的相关性研究

贾 晨 巩 艳 韩懿晶 姜佳楠 刘唯正 张大旭 吕文平

摘 要 **目的** 探究心理压力与代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)的相关性,为 MAFLD 的治疗需结合心理干预的新理念提供依据。**方法** 分析 2017 年 1 月~2020 年 12 月于中国人民解放军总医院行体格检查者的病史和体检资料,利用 PSS-14 压力感知量表评估参与者过往 1 个月内的心理压力水平,利用 χ^2 检验和单因素分析筛选 MAFLD 患病相关变量,经调整混杂因素后,将差异有统计学意义的变量纳入 Logistic 多因素回归分析。**结果** 纳入参与者 19999 例,其中 MAFLD 患病率 46.4% (9281/19999),高水平心理压力的人群占比 34.5% (6908/19999),平均年龄 46.3 岁,其中男性占 78.2% (5407/6908),女性占 21.8% (1501/6908)。多因素 Logistic 回归分析显示,心理压力是 MAFLD 患病的危险因素(OR = 1.173, 95% CI: 1.093 ~ 1.259)。**结论** 心理压力是 MAFLD 的危险因素,对于 MAFLD 高风险人群临床上有必要积极评估心理精神健康状态,做到早期预防和干预。

关键词 代谢相关脂肪性肝病 心理压力 危险因素

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.035

Correlation between Psychological Stress and Metabolic-associated Fatty Liver Disease. JIA Chen, GONG Yan, HAN Yijing, et al. Faculty of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between psychological stress and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), and to provide a basis for the new concept of psychological intervention in the treatment of MAFLD. **Methods** The medical history and physical examination data of people who underwent physical health examinations in the Department of Health Management Institute, PLA General Hospital from January 2017 to December 2020, were analyzed, and the PSS-14 Stress Perception Scale was used to assess psychological stress level of the participants in the past 1 month. The variables related to the prevalence of MAFLD were screened by χ^2 test and univariate analysis. After adjusting for confounding factors, the variables with statistical significance in univariate analysis were included in Logistic multivariate regression analysis. **Results** A total of 19999 participants were included, of which the prevalence of MAFLD was 46.4% (9281/19999), the population with high-level psychological stress accounted for 34.5% (6908/19999), with an average age of 46.3, males among them accounted for 78.2% (5407/6908) and 21.8% (1501/6908) of females. Multivariate Logistic regression analysis showed that psychological stress is a risk factor for MAFLD (OR = 1.173, 95% CI: 1.093 - 1.259). **Conclusion** Psychological stress is a risk factor for MAFLD, and it is necessary to actively evaluate the psychological and mental health status of people with high hazards of MAFLD in clinical practice, to achieve early prevention and intervention.

Key words Metabolic-associated fatty liver disease; Psychological stress; Risk factors

代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)影响着全球 25% 的人口^[1]。据报道,未来 MAFLD 将成为全球肝硬化和肝细胞癌的主要原因,这将给整个社会带来沉重的负担^[2]。已知 MAFLD 的发病涉及包括遗传因素、机体代谢紊乱和生活方式在内多种因素的复合作用,而对于包括心理压力在内的心理精神因素在 MAFLD 疾病发展中

的作用以及 MAFLD 的心理干预方面研究较少^[3]。本研究通过回顾性分析中国人群的大样本量临床资料,旨在分析心理压力与 MAFLD 的相关性,为 MAFLD 的心理干预提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:分析 2017 年 1 月~2020 年 12 月于中国人民解放军总医院行身体健康检查的 54349 例参与者资料,在排除了因拒绝参与研究、问卷填写不充分或丢失、脂肪肝诊断不清、有吸毒史者后共纳入了 19999 例参与者。本研究已获得中国人民解放军总医院医学伦理学委员会的批准(伦理审批号:S2016-098-02),所有研究对象均签署知情

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科医学部(贾晨、姜佳楠、刘唯正、张大旭、吕文平);100853 北京,中国人民解放军总医院第二医学中心健康医学科(巩艳);510632 广州,暨南大学管理学院心理系(韩懿晶)

通信作者:吕文平,电子邮箱:lvwenping301@126.com

同意书。

2. MAFLD 诊断标准:MAFLD 的诊断基于国际专家共识提出的亚洲人群诊断标准,即经超声诊断为脂肪肝(轻度、中度和重度),并且包括超重或肥胖(由 BMI 值判定)、2 型糖尿病或代谢功能障碍(包括腰围增加、血压异常升高、甘油三酯异常升高、高密度脂蛋白胆固醇异常升高、糖尿病前期、HOMA-IR 异常升高在内的至少 2 项代谢异常风险因素)在内的 3 个标准中至少 1 个的存在^[4]。

3. 一般资料收集:统计人口学特征(性别、年龄、学历)、体格检查数据(身高、体重、BMI、腰围和血压)、相关生化指标(甘油三酯、空腹血糖、空腹胰岛素和高密度脂蛋白胆固醇等)。其中,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 及自诉有服用降压药物史被定义为高血压,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 被定义为糖尿病。

4. 心理测量:由经受过专业培训的人员在体检当日向受试者发放 PSS-14 压力感知量表(perceived stress scale, PSS),并对量表用途和内容进行相关解释说明,由受试者本人根据量表问题结合自身情况填写,填写完毕后由专业培训人员当场收回,并评估受试者自填写量表之日起过往 1 个月内心理压力水平。本量表已经被证实信度和效度良好,其 α 系数为 0.78,量表的总分与各个项目之间的相关系数为 0.37~0.53,表面的同质性与内部一致性比较高^[5]。量表共包括 14 项,分为 6 个正向题目和 8 个反向题目,其中 4、5、6、7、9、10、12、13 题为反向题目。量表包括紧张感和失控感两个维度,每项 1~5 分进行评分,相加得出总分,计算分值的方法为“从不”记 1 分、“偶尔”记 2 分、“有时”记 3 分、“时常”记 4 分、“总是”记 5 分,最终范围 14~70 分,得分越高说明受试者心理压力越明显,最终 PSS 评分 ≥ 43 被定义为高水平心理压力。

5. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例数(百分数) $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,对差异有统计学意义的指标进行 Logistic 多因素回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 整体受试人群的特征:男性 13295 例,女性 6704 例,平均年龄为 48.68 ± 8.49 岁。

2. 高水平心理压力人群的特征:如表 1 所示,高水平心理压力人群在整体人群中占比为 34.5%

(6908/19999),平均年龄为 46.3 岁,男性占比为 78.2%,女性占比为 21.8%。

表 1 9281 例 MAFLD 人群一般临床资料 $[n(\%)]$

项目	非 MAFLD 人群 (<i>n</i> = 10718)	MAFLD 人群 (<i>n</i> = 9281)	<i>P</i>
心理压力			<0.001
正常水平	7215(67.3)	5876(63.3)	
高水平	3503(32.7)	3405(36.7)	
性别			<0.001
男性	5750(53.6)	7545(81.3)	
女性	4968(46.4)	1736(18.7)	
年龄(岁)			<0.001
40~49	5916(29.6)	4322(21.6)	
50~59	3891(19.5)	4024(20.1)	
60~69	910(4.6)	935(4.7)	
BMI(kg/m ²)			<0.001
≤ 18.5	334(3.1)	26(0.3)	
18.6~23.9	5207(48.6)	1762(19.0)	
24.0~27.9	3818(35.6)	4882(52.6)	
≥ 28.0	1359(12.7)	2611(28.1)	
吸烟史			<0.001
无	7662(71.5)	5316(57.3)	
有	3056(28.5)	3965(42.7)	
饮酒史			<0.001
无	5295(49.4)	2821(30.4)	
有	5423(50.6)	6460(69.6)	
高血压			<0.001
无	8922(83.2)	7147(77.0)	
有	1796(16.8)	2134(23.0)	
糖尿病			<0.001
无	7877(49.4)	6523(40.9)	
有	548(3.4)	1009(6.3)	

3. MAFLD 伴有高水平心理压力人群的特征:在 MAFLD 人群中,高水平心理压力人群占比为 36.7%,平均年龄为 47.3 岁,男性占比为 89.8%,女性为 10.1%。

4. 非 MAFLD 伴有高水平心理压力人群的特征:在非 MAFLD 人群中,高水平心理压力人群占比为 32.7%,平均年龄为 45.3 岁,男性占比为 67.0%,女性为 32.9%。

5. 心理压力是 MAFLD 的危险因素:表 2 显示了包含心理压力在内的所有变量的单因素分析结果。经过变量调整后的 Logistic 多因素回归分析显示,除男性、年龄 ≥ 60 岁、BMI 增高、糖尿病、吸烟史和饮酒史是 MAFLD 的危险因素外,心理压力也是 MAFLD 的危险因素之一($OR = 1.173, 95\% \text{ CI}: 1.093 \sim 1.259$)。

表 2 MAFLD 风险因素的单因素回归分析

项目	β	标准差	<i>P</i>	OR	95% CI
心理压力	1.323	0.033	<0.001	1.194	1.126 ~ 1.265
性别	0.239	0.022	<0.001	3.755	3.520 ~ 4.005
年龄	0.943	0.021	<0.001	1.270	1.217 ~ 1.325
BMI	0.799	0.056	<0.001	2.567	2.463 ~ 2.675
糖尿病	0.422	0.038	<0.001	2.223	1.994 ~ 2.480
高血压	0.626	0.030	<0.001	1.525	1.416 ~ 1.643
吸烟史	0.805	0.030	<0.001	1.870	1.763 ~ 1.983
饮酒史	0.177	0.030	<0.001	2.236	2.109 ~ 2.370

表 3 MAFLD 的 Logistic 多因素回归分析

项目	β	标准差	<i>P</i>	OR	95% CI
心理压力(正常水平 vs 高水平)	0.160	0.036	<0.001	1.173	1.093 ~ 1.259
性别(女性 vs 男性)	1.329	0.033	<0.001	3.777	3.540 ~ 4.029
年龄(<60 岁 vs ≥60 岁)	0.261	0.051	<0.001	1.298	1.173 ~ 1.435
BMI(≤18.5kg/m ² vs >18.5 且 <24.0kg/m ² vs ≥24.0 且 <28.0kg/m ² vs ≥28.0kg/m ²)	0.926	0.024	<0.001	2.524	2.407 ~ 2.648
糖尿病(无 vs 有)	0.487	0.060	<0.001	1.627	1.447 ~ 1.828
高血压(无 vs 有)	-0.051	0.048	0.284	0.950	0.865 ~ 1.043
吸烟史(无 vs 有)	0.403	0.032	<0.001	1.497	1.406 ~ 1.593
饮酒史(无 vs 有)	0.677	0.031	<0.001	1.969	1.851 ~ 2.093

2. 心理压力是 MAFLD 的危险因素:研究指出,全球 14% 疾病的发生可归因于精神疾病的存在^[7]。既往研究也表明,包括抑郁、认知压力在内的心理精神因素与单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)间存在关联,但尚无足够证据表明以上心理精神因素与 MAFLD 间存在明显关联^[8,9]。一项针对美国中老年人群的研究显示,合并抑郁情绪的人群患 MAFLD 的风险更高^[10]。这提示心理精神因素可能与 MAFLD 的发生存在某种关联。

因此本研究基于中国大样本量体检人群数据,通过 PSS-14 压力感知量表评估受试者的心理压力水平(最终 PSS 评分 ≥43 分被定义为高水平心理压力),以探究心理压力与 MAFLD 间的相关性。

本研究结果显示,高水平心理压力人群在整个样本人群中占比高达 34.5%。多因素回归分析结果显示,高水平心理压力人群患上 MAFLD 的风险是无明显心理压力受试者的 1.173 倍。

3. 心理压力与 MAFLD 间的相互作用机制:关于心理压力和 MAFLD 间的关联机制,目前暂无相关报道。既往研究荟萃分析了心理压力等精神心理因素与脂肪肝相关疾病间的生物学联系,这可能有助于研究心理压力和 MAFLD 间的关联机制。下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴是由下丘脑、垂体和肾上腺组成的神经内分泌轴,其在调

讨 论

1. MAFLD 是复合因素介导的疾病:根据亚太肝病研究协会 2020 年临床实践指南数据显示,MAFLD 的发展主要与非健康饮食(富含饱和脂肪和胆固醇的高热量饮食、富含果糖的软饮料、高度加工食品)、超重/肥胖(亚太地区以中央型肥胖为主)、代谢综合征、胰岛素抵抗、肠道菌群失调和表观遗传因素有关^[6]。这与本研究发现的 BMI 增高与合并糖尿病人群患 MAFLD 的风险较高一致。

节生物体的环境应变方面发挥着关键作用,而糖皮质激素(glucocorticoid,GC)在其中起重要作用^[11,12]。

压力会增加 GC 的循环水平,陡增的 GC 一方面可引起游离脂肪酸、细胞色素 P450 2E1(cytochrome P450 family 2subfamily E member 1,CYP2E1)含量的上升,造成活性氧(reactive oxygen species,ROS)蓄积和线粒体氧化损伤,导致肝内脂肪变性、炎症和坏死^[13-16]。另一方面,GC 的增加可促进外周血细胞向肝组织迁移,提升诸如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)和 C-X-C 基序趋化因子(C-X-C motif chemokine 10,CXCL10)等促炎性细胞因子水平^[17]。这些炎性细胞因子可通过过度激活 HTA 轴反过来促进 GC 释放增加,最终造成肠道通透性的增加,随之而来的肠道细菌过度生长和易位则会导致脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)水平的升高,继而作用于 LPS 的模式识别受体——Toll 样受体,介导炎性细胞因子的激活,如此反复造成恶性循环^[17-20]。

相关研究显示,可以通过将压力分为压力源、身体对压力源的反应,以及这些反应的情绪影响 3 个部分来理解。一旦外界压力源的总和超过了个体的阈值,压力反应就会通过 HPA 轴和交感神经系统激活,而这种压力反应的持续和延长会导致 HPA 失调,这可能导致了相关疾病的发生、发展^[21]。在一项通过

足部电击建立小鼠慢性应激模型的研究中,研究者发现慢性压力可导致小鼠体内甘油三酯和总胆固醇水平的升高,并伴有微泡型脂肪变性、小叶炎症和气球样变性^[22]。一项 567 例经活检证实为 NAFLD 的临床研究表明,抑郁情绪的严重程度与肝细胞肿胀程度间存在剂量依赖关系^[23]。

4. MAFLD 高风险人群心理压力的评估和早期干预应得到重视:目前暂无 MAFLD 的有效治疗药物,而且既往 Meta 分析和本研究结果均表明心理精神因素在脂肪肝相关疾病的发展过程中起着重要作用,这提示治疗 MAFLD 疾病本身的同时需要重视患者的心理精神健康。及时筛查出包括心理压力在内的心理精神障碍人群并进行早期心理干预,可能有利于 MAFLD 的早期预防,而对于已确诊为 MAFLD 的患者,在治疗疾病本身的同时给予合适的心理干预可能有助于提升 MAFLD 的治疗效果。而 MAFLD 诊疗指南中未见相关报道,这就导致医生在临床工作中容易忽视心理精神因素在 MAFLD 中的重要作用,不利于 MAFLD 的早期预防和临床治疗。因此,研究认为对于 MAFLD 高风险人群临床上有必要积极评估心理精神健康状态,做到早期预防和干预。

综上所述,本研究基于中国体检人群大样本临床资料,首次发现心理压力是 MAFLD 的危险因素,结合既往 Meta 分析结论和 MAFLD 暂无有效治疗药物的现状,提示在治疗 MAFLD 疾病本身的同时需要结合心理治疗,对于 MAFLD 高风险人群临床上有必要积极评估心理精神健康状态,做到早期预防和干预。但本研究尚未能明确心理压力与 MAFLD 间是否存在因果关系,以及二者间相互作用的生物学机制;同时,本研究仍不可避免地受到回顾性研究本身难以阐明具体机制、问卷调查方式本身易受到回忆偏倚的限制,这在今后的研究中值得进一步拓展和细化。

参考文献

- Wong MCS, Huang JLW, George J, *et al.* The changing epidemiology of liver diseases in the Asia - Pacific region[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(1): 57 - 73
- Huang DQ, El - Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD - related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 18(4): 223 - 238
- Msk A, Nsc B, Skm A. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020, 14(6): 1875 - 1887
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus - driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999 - 2014
- Liu Z, Liu R, Zhang Y, *et al.* Association between perceived stress and depression among medical students during the outbreak of COVID - 19: the mediating role of insomnia[J]. *J Affect Disord*, 2021, 292: 89 - 94
- 施漪雯, 肖倩倩, 范建高. 亚太肝脏研究协会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南简介[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(11): 3
- Prince M, Patel V, Saxena S, *et al.* No health without mental health[J]. *The Lancet*, 2007, 370(9590): 859 - 877
- Kyrou I. Non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(11): 1697
- Gu Y, Zhang W, Hu Y, *et al.* Association between non - alcoholic fatty liver disease and depression: a systematic review and Meta - analysis of observational studies[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 301: 8 - 13
- Yang S, Cheng J, Zhang R, *et al.* Metabolic dysfunction - associated fatty liver disease and liver fibrosis: prevalence and associated factors in the middle - aged and older US population[J]. *Hepatology*, 2022, 52(2): 176 - 186
- Lin Y, Zhang Z, Wang S, *et al.* Hypothalamus - pituitary - adrenal Axis in Glucolipid metabolic disorders[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(4): 421 - 429
- 刘萍, 农晰婷, 刘晓霞, 等. Vaspin 通过胰岛素信号通路改善地塞米松诱导的 3T3 - L1 脂肪细胞的胰岛素抵抗[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39(3): 5
- Chen LJ, Lin XX, Guo J, *et al.* Lrp6 genotype affects individual susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease and silibinin therapeutic response via wnt/ β - catenin - cyp2e1 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3936 - 3953
- Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of non - alcoholic fatty liver disease development and progression[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2018, 76(1): 99 - 128
- Joung JY, Cho JH, Kim YH, *et al.* A literature review for the mechanisms of stress - induced liver injury[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(3): e01235
- 余辉, 陈小琳, 王佐兵, 等. 二甲双胍对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞 CYP2E1 表达的影响[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(10): 92 - 96
- Foster JA, Baker GB, Dursun SM. The relationship between the gut microbiome - immune system - brain axis and major depressive disorder[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 721126
- Benomar Y, Taouis M. Molecular mechanisms underlying obesity - induced hypothalamic inflammation and insulin resistance: pivotal role of resistin/TLR4 pathways[J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2019, 10: 140
- Li B, Leung JCK, Chan LYY, *et al.* A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll - like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance[J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 77: 101020
- 魏晓艺, 车念聪, 张哲滔, 等. 糖脂代谢紊乱大鼠模型肠道菌群结构变化[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(6): 33 - 39
- Cuevas AG, Chen R, Thurber KA, *et al.* Psychosocial stress and overweight and obesity: findings from the Chicago community adult health study[J]. *Ann Behav Med*, 2019, 53(11): 964 - 974
- Liu YZ, Chen JK, Zhang Y, *et al.* Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 106
- Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, *et al.* Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver International*, 2013, 33(7): 1062 - 1070

(收稿日期: 2022 - 04 - 03)

(修回日期: 2022 - 04 - 05)