

肥胖儿童非酒精性脂肪肝病与心血管疾病的相关性

刘利蕊 傅君芬 梁黎 黄珂

(浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003)

[摘要] 目的 探讨肥胖儿童非酒精性脂肪肝病(NAFLD)与心血管疾病(CVD)的关系。方法 231例肥胖儿童以及24例非肥胖儿童(对照组)进行临床、生化指标及颈动脉内膜-中层厚度(IMT)各项检查,根据诊断标准将231例肥胖儿童分为肥胖无肝脏损伤组(OCWLD)75例和NAFLD组156例。比较各组儿童临床、生化各项指标及IMT。结果 NAFLD组患儿IMT为 $0.066 \pm 0.021$  cm,显著高于OCWLD组和对照组(分别为 $0.060 \pm 0.011$  cm, $0.037 \pm 0.007$  cm,均 $P < 0.05$ ),OCWLD组亦显著高于对照组, $P < 0.05$ 。NAFLD组患儿高血压、高脂血症患病率分别为39.7%和40.4%,明显高于OCWLD组(分别为22.7%,29.3%)和正常对照组(分别为4.2%,12.6%)( $P < 0.05$ )。经逐步线性回归分析显示IMT与BMI、NAFLD、ALT呈正相关(调整 $R^2 = 0.316$ , $P < 0.01$ )。结论 肥胖儿童NAFLD的出现不仅是CVD发生的早期标志,而且是CVD发生的早期状态。NAFLD的早期诊断和治疗是预防心血管疾病发生发展的关键。 [中国当代儿科杂志,2010,12(7):547-550]

[关键词] 肥胖;非酒精性脂肪肝病;心血管疾病;颈动脉内膜-中层厚度;儿童  
[中图分类号] R723.14 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)07-0547-04

Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in children with obesity

LIU Li-Rui, FU Jun-Fen, LIANG Li, HUANG Ke. Department of Endocrinology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Fu J-F, Email: fjjf68@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** To study the relationship between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the development of cardiovascular disease (CVD) in children with obesity. **Methods** Two hundred and thirty-one obese children and 24 non-obese children as control were enrolled. Body mass index (BMI), serum triglyceride, blood pressure, liver function, and carotid artery intima-media thickness (IMT) were examined. The obese children were classified into two subgroups according to the diagnosis criteria: group 1 without liver disorder (OCWLD group,  $n = 75$ ) and group 2 with NAFLD (NAFLD group,  $n = 156$ ). The incidences of hyperlipidemia and hypertension, carotid artery intima-media thickness (IMT) and biochemical indicators were compared in the three groups. **Results** The NAFLD group showed significantly greater carotid IMT ( $0.066 \pm 0.021$  cm) than the OCWLD ( $0.060 \pm 0.011$  cm) and control groups ( $0.037 \pm 0.007$  cm) ( $P < 0.05$ ). The OCWLD group had also thicker IMT than the control group ( $P < 0.05$ ). The incidences of hyperlipidemia and hypertension were 39.7% and 40.4%, respectively in the NAFLD group, which were significantly higher than those in the OCWLD (22.7% and 29.3% respectively) and control groups (4.2% and 12.6% respectively) ( $P < 0.05$ ). The liner stepwise regression analysis showed that the IMT was positively correlated with BMI, NAFLD and ALT (adjusted  $R^2 = 0.316$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusions** NAFLD may be not only an early marker but also an early state of CVD in obese children. Early diagnosis and treatment of NAFLD is crucial for the prevention of the occurrence and development of CVD. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (7):547-550]

**Key words:** Obesity; Nonalcoholic fatty liver disease; Cardiovascular disease; Carotid artery intima-media thickness; Child

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种临床病理综合症,它的范畴从单纯的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化和终末期肝病<sup>[1]</sup>,是导致儿童肝脏疾病的最主要病因,并与全球范围内的儿童肥胖发生率上升呈平行状态。最近众多临床研究<sup>[2-6]</sup>表明,NAFLD患

[收稿日期]2010-01-06;[修回日期]2010-02-04  
[基金项目]卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目[WKJ2008-2-026];115 国家科技支撑计划项目[2009BA280B01];浙江省自然科学基金[Y208047]。  
[作者简介]刘利蕊,女,硕士研究生。  
[通信作者]傅君芬,主任医师。

者心血管疾病的发病率增加。本研究对 156 例 NAFLD 患儿的心血管疾病的危险因素进行分析,探讨肥胖儿童 NAFLD 与心血管疾病之间的关系,为临床上肥胖儿童心血管疾病的预防和治疗提供理论依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

2008~2009 年住院治疗的 7~14 岁肥胖儿童 231 例。纳入标准:体重指数 (BMI) 在 2005 年全国学生体质与健康调研报告同年龄同性别第 95 百分位以上<sup>[7]</sup>,经各项检查排除了内分泌和遗传代谢疾病或药物引起的继发性肥胖患儿。根据肝脏有无病变分为 2 组:第 1 组为肥胖无肝脏异常,即 OCWLD 组,共 75 例,其中男 48 例,女 27 例,平均 BMI  $26.87 \pm 3.71 \text{ kg/m}^2$ ,平均年龄  $10.4 \pm 9.6$  岁。第 2 组为 NAFLD 组,共 156 例,其中男 117 例,女 39 例,平均 BMI  $28.10 \pm 3.61 \text{ kg/m}^2$ ,平均年龄  $10.7 \pm 2.0$  岁。参照 2006 年 2 月修订的 NAFLD 诊疗指南设定的诊断标准<sup>[8]</sup>,NAFLD 指肝脏 B 超表现符合弥漫性脂肪肝诊断标准,同时排除常见肝炎病毒感染、药物性肝病、全胃肠外营养和自身免疫性肝病及常见可能引起肝脂肪变性的代谢性疾病者,可伴有乏力、消化不良、肝区隐痛、肝脾肿大等症状和体征,伴或不伴有 GTP 水平升高。对照组为与肥胖组儿童年龄性别相匹配的体重正常儿童,BMI 在 2005 年全国学生体质与健康调研报告同年龄同性别第 85 百分位以下<sup>[8]</sup>,体重在 2005 年全国学生体质与健康调研报告同年龄同性别第 25~75 百分位之间<sup>[8]</sup>,共 24 例,其中男 14 例,女 10 例,平均 BMI  $17.23 \pm 2.53 \text{ kg/m}^2$ ,平均年龄  $10.9 \pm 2.0$  岁。所有研究对象都无饮酒史,肝炎病毒和 TORCH 检查结果均为阴性。3 组患儿的一般资料见表 1。本次研究得到了浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会的批准,并得到参加研究患儿和家长的知情同意。

### 1.2 方法

血清的采集和制备:取受检者早晨 8 点空腹静脉血约 3.5 mL,静置后离心制备血清。血清样本置  $-20^\circ\text{C}$  保存,以备血生化检查。

肝脏 B 超检查:患儿空腹 8~12 h 后进行检查,采用 GE 公司 LOGIC 500 型超声诊断仪,探头频率 3.5~5.0 MHz。脂肪肝 B 超表现:①肝区近场弥漫性点状高回声,回声强度高于脾脏和肾脏,少数表现为灶性高回声;②远处回声衰减,光点稀疏;③肝内

管道结构显示不清;④肝脏轻度或中度肿大,肝前缘变钝。具备第①项加其余任 1 项以上者可确诊为脂肪肝。

颈动脉内膜中层厚度 (carotid arterial intima-media thickness, IMT) 测定:用美国 VIVIDFIVE 型彩色多普勒超声仪,探头 10 MHz,采用二维 B 超显像。患儿平卧位,头部偏向非检查侧,颈后垫以偏高枕头,探查颈总动脉分叉处,测量左、右颈总、颈内动脉内膜中层厚度。固定由一名影像学医生完成肝脏和颈动脉超声检查。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件分析。实验数据计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间均数的比较采用单因素方差分析(两两比较采用 LSD 法或非配对的  $t$  检验);计数资料用率表示,计数资料间的比较用  $\chi^2$  检验;IMT 相关分析采用逐步线性回归。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组儿童各项指标比较

NAFLD 组 BMI、腰围 (WC)、臀围 (HC)、收缩压 (SP)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、甘油三酯 (TG) 均高于 OCWLD 组和对照组,高密度脂蛋白 (HDL) 较 OCWLD 组和正常组降低,差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。NAFLD 组舒张压 (DP)、低密度脂蛋白 (LDL) 较对照组升高 ( $P < 0.05$ ),但与 OCWLD 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。OCWLD 组与对照组进行比较,BMI、WC、HC、SP、ALT、HDL 及 IMT 明显增高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),DP、AST、TG 及 LDL-C 在两组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。年龄、胆固醇 (CHO)、载脂蛋白 B (ApoB) 3 项指标在 3 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 3 组儿童高血压及高脂血症患病率的比较

NAFLD 组患儿高血压及高脂血症患病率显著高于 OCWLD 组和对照组;OCWLD 组高血压高脂患病率明显高于对照组,差异具有统计学意义,见表 2。

### 2.3 3 组儿童颈动脉 IMT 比较

NAFLD 组患儿 IMT 为  $0.066 \pm 0.021 \text{ cm}$ ,显著高于 OCWLD 组和对照组 (分别为  $0.060 \pm 0.011 \text{ cm}$ ,  $0.037 \pm 0.007 \text{ cm}$ ,  $P < 0.05$ );且 OCWLD 组与对照组相比,  $P < 0.05$ 。以年龄、BMI、SP、DP、ALT、AST、ApoB、TG、CHO、LDL、HDL 和 NAFLD (对照组和 OCWLD 为 1, NAFLD 组为 2) 为因素进行多

元线性逐步回归分析,发现儿童 IMT 与 BMI、排除在方程式之外。NAFLD、ALT 呈明显正相关, $P<0.05$ ,其他因素被

表 1 3 组儿童各项指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别           | 例数(女/男)     | 年龄(岁)      | BMI(kg/m <sup>2</sup> )   | WC(cm)                 | HC(cm)                 | SP(mmHg)                | DP(mmHg)             |
|--------------|-------------|------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| 正常对照组        | 24(10/14)   | 10.92±2.02 | 17.23±2.53                | 58.75±6.60             | 76.1±9.5               | 103±6.3                 | 63±5.73              |
| OCWLD 组      | 75(27/48)   | 10.43±9.6  | 26.87±3.71 <sup>a</sup>   | 83.2±11.2 <sup>a</sup> | 88.0±11.2 <sup>a</sup> | 112±10.2 <sup>a</sup>   | 66±7.82              |
| NAFLD 组      | 156(39/117) | 10.66±2.04 | 28.10±3.61 <sup>a,b</sup> | 89.5±10 <sup>a,b</sup> | 93.1±9 <sup>a,b</sup>  | 118±13.5 <sup>a,b</sup> | 69±11 <sup>a,b</sup> |
| $\chi^2/t$ 值 | 4.71        | 0.077      | 99.4                      | 99.7                   | 29.2                   | 18.2                    | 5.1                  |
| $P$ 值        | 0.095       | 0.921      | <0.001                    | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                  | 0.007                |

续表 1

| 组别           | ALT<br>(U/L)             | AST<br>(U/L)             | TG<br>(mm/L)            | CHO<br>(mm/L) | HDL-C<br>(mm/L)        | LDL-C<br>(mm/L)        | ApoB<br>(mm/L) | IMT<br>(cm)                |
|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------------------|
| 正常对照组        | 14.7±5.20                | 24.0±4.5                 | 1.01±0.44               | 4.0±0.9       | 1.6±0.4                | 2.1±0.7                | 79.2±22.3      | 0.037±0.007                |
| OCWLD 组      | 35.2±26.1 <sup>a</sup>   | 32.9±17.1                | 1.26±0.6                | 4.46±1.2      | 1.3±0.5 <sup>a</sup>   | 2.4±0.7                | 73.0±26.3      | 0.060±0.011 <sup>a</sup>   |
| NAFLD 组      | 60.7±51.4 <sup>a,b</sup> | 44.0±24.9 <sup>a,b</sup> | 1.60±0.8 <sup>a,b</sup> | 4.47±0.8      | 1.2±0.2 <sup>a,b</sup> | 2.5±0.7 <sup>a,b</sup> | 75.7±25.1      | 0.066±0.021 <sup>a,b</sup> |
| $\chi^2/t$ 值 | 24.1                     | 12.7                     | 10.8                    | 2.6           | 15.9                   | 3.8                    | 0.6            | 60.98                      |
| $P$ 值        | <0.001                   | <0.001                   | <0.001                  | 0.078         | <0.001                 | 0.024                  | 0.546          | <0.001                     |

a:与正常对照组比较, $P<0.05$ ; b:与 OCWLD 组比较  $P<0.05$

表 2 3 组儿童高血压、高脂血症患病率比较 [例(%)]

| 组别         | 例数  | 高血压      | 高脂血症     |
|------------|-----|----------|----------|
| 正常对照组      | 24  | 1(4.2)   | 3(12.6)  |
| OCWLD 组    | 75  | 17(22.7) | 22(19.3) |
| NAFLD 组    | 156 | 62(39.7) | 63(40.4) |
| $\chi^2$ 值 |     | 15.97    | 8.41     |
| $P$ 值      |     | <0.001   | 0.015    |

3 讨论

NAFLD 是一类除外酒精和其他明确的肝损因素所致的、以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合症。它的范畴从单纯的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎、纤维化和终末期肝病,是仅次于病毒性肝炎的常见肝病。近 10 年来儿童肥胖发病率不断增加,随之而来的是脂肪肝发病年龄的年轻化。国外自 1997 年开始已陆续有肥胖儿童伴 NAFLD 的报道,日本的一项对 310 例肥胖儿童的脂肪肝研究表明,83%的儿童有肝脏 B 超影像学的改变,24%的儿童有血清 ALT 的升高,19%的肥胖儿童血清 ALT 正常,但 B 超已有脂肪肝表现<sup>[9]</sup>;国内傅君芬等<sup>[10]</sup>在对 123 例肥胖儿童的筛查中发现,B 超有肝脂肪病变的占 80.9%。可见,NAFLD 已成为严重威胁肥胖儿童身体健康的常见疾病。最近在成人的一些临床研究发现,NAFLD 患者心血管疾病发病率增加,Targher 等<sup>[2]</sup>报道 CVD 是引起 NAFLD 患者死亡居第二位的疾病,与肝源性疾病引起的死亡率相等,仅次于

癌症引起的死亡。另外,Schwimmer 等<sup>[3]</sup>对 817 例意外死亡的儿童进行尸检发现,脂肪肝的患病率为 15%,中度颈动脉粥样硬化和严重动脉硬化的病例分别为 21%和 2%,进一步的研究发现动脉粥样硬化在脂肪肝患儿中的发病率是非脂肪肝儿童中的 2 倍( $P<0.001$ )。

本研究结果显示,NAFLD 组患儿高血压、高脂血症患病率分别为 39.7%和 40.4%,明显高于肥胖无肝损伤组(分别为 22.7%,29.3%)和正常对照组(分别为 4.2%,12.6%,均  $P<0.05$ ),这一结果表明 NAFLD 患儿是高血压、高血脂的高危人群。成人高脂血症是动脉粥样硬化的危险因素早已被证实,儿童的脂质代谢异常也受到越来越多的关注,目前认为冠状动脉硬化是一种儿童期得病、成人期发病的疾病,动脉内膜沉积在儿童期即开始,至血流减少到一定程度才出现心肌缺血的症状<sup>[11]</sup>。因此,NAFLD 患儿高脂血症患病率的增高无疑为成年后动脉粥样硬化的发生增加了高危人群。高血压是目前最为常见的心血管疾病,儿童高血压和成年人一样也可以引起卒中、心力衰竭。本研究中 NAFLD 组患儿高血压的患病率显著高于单纯肥胖组和正常对照组,提示 NAFLD 患儿较正常儿童成年后患各种心血管疾病的可能性要显著增高。颈动脉 IMT 是衡量亚临床动脉粥样硬化的一项指标<sup>[12]</sup>,本研究发现肥胖患儿与对照组儿童比较颈动脉 IMT 明显增厚,且肥胖伴 NAFLD 患儿的颈动脉 IMT 明显高于肥胖无肝脏损伤患儿,与 Brea 等<sup>[13]</sup>报道的相一致。本

研究正常对照组 IMT 与 OCWLD 组比较,差异有统计学意义,表明肥胖本身也是颈动脉粥样硬化的一个危险因素,而 NAFLD 组和 OCWLD 组之间的差异又进一步表明 NAFLD 较 OCWLD 对于心血管疾病的发生意义更加重大。此外 Targher 等<sup>[14]</sup>的研究结果表明 NAFLD 的严重程度和 IMT 存在着显著的正相关性。本研究经逐步线性回归分析发现 IMT 与 BMI、NAFLD、ALT 呈显著正相关,提示肥胖、血清转氨酶升高、NAFLD 在 IMT 增厚的过程中起重要作用。Schindhelm 等<sup>[15]</sup>做的一项为期 10 年的前瞻性研究结果发现,血清 ALT 水平升高者调整其年龄和性别等危险因素后,死亡系数、心血管疾病事件和冠心病事件预测危险系数分别为 1.30、1.40、2.04;调整了代谢综合征和其他的经典的危险因素后,血清 ALT 水平升高者心血管事件和冠心病事件预测危险系数分别为 1.88 和 1.75,提示血清 ALT 水平是心血管事件发生的独立预测指标。

以上研究表明肥胖儿童 NAFLD 与心血管疾病的发生关系密切。但是具体的生物学机制还不是很明确,可能与肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、炎症等因素有关<sup>[16-21]</sup>。

综上所述,NAFLD 与心血管疾病之间有着密切的关系,肥胖儿童 NAFLD 的出现不仅仅是 CVD 发生的标志,甚至是 CVD 的早期预测指标。提示儿科医生在当前儿童肥胖发生率不断攀高的严峻形势下,当患儿被诊断为 NAFLD 时,不仅应对其肝脏进行积极的治疗,更应该全面的评估其发生 CVD 的危险性,以便更有效地预防患儿成年后 CVD 的发生。超声检查颈动脉 IMT 的变化相对简便、安全无创,可作为早期发现动脉粥样硬化的一个良好的预报因子。

## [参 考 文 献]

- [1] Grant LM, Lisker-Melman M. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2004, 3(3): 93-99.
- [2] Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(2): 235-240.
- [3] Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis [J]. *Hepatology*, 2005, 42: 610A.
- [4] 唐海滨, 胡艳文, 韦旻, 刘鲲. 老年人非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病的临床分析 [J]. *贵州医药*, 2006, 30(5): 419-420.
- [5] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(10): 1579-1584.
- [6] Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Circulation*, 2008, 118(3): 277-283.
- [7] 中国学生体质与健康研究组. 2005 年中国学生体质与健康调研报告 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2007: 178-183, 193-198, 220-222.
- [8] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学会. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南 [J]. *中华肝病杂志*, 2006, 14(3): 161-163.
- [9] Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children [J]. *Acta Paediatr*, 1997, 86(3): 238-241.
- [10] 傅君芬, 梁黎, 王春林, 洪芳, 董关萍, 李筠. 肥胖儿童非酒精性脂肪肝炎发病状况及机制探讨 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2006, 35(1): 64-68.
- [11] Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9291): 1400-1404.
- [12] Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O'Leary DH, Riley W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? [J]. *Europe Heart*, 2007, 28(4): 398-406.
- [13] Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb*, 2005, 25(5): 1045-1050.
- [14] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1325-1330.
- [15] Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(2): 391-396.
- [16] Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance [J]. *Curr Mol Med*, 2005, 5(3): 287-295.
- [17] Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(2): 235-240.
- [18] Patel S, Celermajer DS, Bao S. Atherosclerosis-underlying inflammatory mechanisms and clinical implications [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(4): 576-580.
- [19] Jiang LL, Li L, Hong XF, Li YM, Zhang BL. Patients with non-alcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels and decreased adiponectin levels [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(6): 662-666.
- [20] Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(1): 29-33.
- [21] Musso G, Gambino R, De Micheli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2003, 37(4): 909-916.

(本文编辑: 黄 榕)