

心力衰竭与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究进展

谢忻宜¹, 黄佳滨¹, 齐韬²

1.佳木斯大学附属第一医院老年病科, 黑龙江佳木斯 154000; 2.佳木斯大学附属第一医院输血科, 黑龙江佳木斯 154000

[摘要] 心力衰竭是一种心血管疾病, 而非酒精性脂肪性肝病则是一种代谢性疾病。二者看似无相关性, 但近期研究证实二者关系密切, 非酒精性脂肪性肝病是心力衰竭的非传统危险因素之一。本文综述心力衰竭与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究进展, 阐述非酒精性脂肪性肝病作为心力衰竭危险因素的共同病理生理机制, 探讨二者的预防和治疗措施, 并指出未来研究的方向和重点, 以期为临床实践提供依据。

[关键词] 心力衰竭; 非酒精性脂肪性肝病; 炎症反应; 胰岛素抵抗; 代谢综合征; 氧化应激

[中图分类号] R541 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2024.19.029

心力衰竭 (heart failure, HF) 和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是两种常见的慢性疾病, 分别涉及心血管系统和代谢系统。HF 指心脏无法以足够的效率泵血满足机体的需求, 是一种常见的心血管疾病, 全球范围内每年有数百万人被诊断为 HF, 发病率随着人口老龄化进程的加剧呈上升趋势^[1]。HF 病死率高, 预后不良, 给患者、家庭和社会带来沉重负担。NAFLD 指肝脏中出现脂肪的异常积聚, 是与饮酒相关因素无关的一种代谢性疾病^[2]。尽管两种疾病的发病机制和病理生理过程不同, 但越来越多的研究证实二者之间存在密切联系。研究表明 NAFLD 是 HF 的新兴危险因素^[3]。本文综述 HF 与 NAFLD 的相关性研究进展, 旨在为今后的基础研究和临床实践提供依据。

1 HF 与 NAFLD 的关系

研究表明 HF 和 NAFLD 之间存在密切联系。Li 等^[4]研究发现 HF 患者中 NAFLD 患病率高达 40% 以上, NAFLD 患者中 HF 的患病率也比正常人群高出数倍, 表明 HF 和 NAFLD 是相互促进的关系。即使在没有其他传统心血管危险因素的情况下, NAFLD 也可导致 HF 发展^[1]。这提示 NAFLD 可能是 HF 发生的独立危险因素之一。Wei 等^[5]进一步证实代谢相关性脂肪性肝病受试者患 HF 的风险显著增加, 表明不仅是 NAFLD, 与肝脏脂肪积累相关的其他代谢性肝病也可增加 HF 的发生风险。Cao 等^[6]研究显示 NAFLD 患者的心血管事件风险比正常人群高 2 倍以上, 且 NAFLD 是预测 HF 的独立危险因素之一。Park 等^[7]研究韩国国民健康保险厅的数据库资料发现, 患有 NAFLD 的患者可增加 HF 的住院和死亡风险, 影响 HF 患者预后。HF 和 NAFLD 的相关性不仅见于

老年群体, 也发生在儿童和青少年中。Simon 等^[8]研究表明青年和儿童 NAFLD 患者发生充血性 HF 的概率显著高于对照者。Pemmasani 等^[9]研究证实 NAFLD 是重要的 HF 危险因素, 且男性 NAFLD 患者患 HF 的概率高于女性; 提示 HF 和 NAFLD 之间的联系可能在男性群体中更明显。

2 HF 和 NAFLD 共同的病理生理机制

HF 与 NAFLD 之间的关联复杂且尚未完全明确。目前认为, 炎症反应、胰岛素抵抗和氧化应激是 HF 和 NAFLD 之间共同的病理生理机制。

2.1 炎症反应

炎症反应可能是导致 NAFLD 和 HF 之间存在关联的重要机制之一。当脂肪在肝脏中堆积时, 引起炎症反应, 释放一系列炎症因子。这些炎症因子可通过心肌细胞凋亡、心肌纤维化等多种途径导致心肌结构和功能发生改变, 进而导致 HF 的发展^[10]。

2.2 胰岛素抵抗和代谢综合征

胰岛素抵抗和代谢综合征也是 HF 和 NAFLD 之间共同的病理生理机制。Targher 等^[11]研究指出 NAFLD 患者通常伴有胰岛素抵抗和代谢综合征, 二者均是 HF 的危险因素, 其可通过心肌缺血等多种途径影响心血管系统, 最终导致 HF 发展。

2.3 氧化应激

氧化应激被证实是 HF 和 NAFLD 之间共同的病理生理机制之一。氧化应激是指细胞内外环境发生改变时, 细胞内自由基、氧化物和抗氧化物之间失衡导致细胞内氧化物含量过高的状态^[12]。HF 和 NAFLD 都与慢性低炎症状态相关, 而氧化应激是炎症反应的重要机制之一。Li 等^[13]研究指出 HF 和 NAFLD 可导致脂质过氧化和 DNA 氧化等过程, 进

通信作者: 黄佳滨, 电子信箱: hjbhjb00008@163.com

而影响线粒体功能和线粒体质量控制的平衡,影响细胞的正常功能,进而加速疾病进展。

3 NAFLD 和 HF 的防治

NAFLD 和 HF 的预防和治疗措施主要包括改变生活方式和药物治疗。生活方式改变包括减轻体质量、控制饮食和增加体育锻炼等。肥胖是 NAFLD 和 HF 的主要危险因素之一,减轻体质量是预防和治理 NAFLD 和 HF 的重要手段。Wong 等^[14]开展的前瞻性研究发现,肥胖患者减轻体质量可改善 NAFLD 和 HF 患者的预后,减轻体质量可改善 NAFLD 患者的肝功能和代谢状况,减轻肝脏炎症,进而降低心血管疾病的发生风险,改善患者预后。同时,适量有氧运动可提高心肺功能和代谢水平,预防和治理 NAFLD 和 HF。Liu 等^[15]研究表明适量的有氧运动可显著改善 NAFLD 患者的肝功能、血脂代谢、血糖代谢和炎症水平,预防和治理 NAFLD 和 HF;该研究还发现,运动的持续时间和强度、运动方式、运动频率等因素对 NAFLD 的影响有显著差异。但需要注意的是,该研究的样本量较小,研究结果可能受到限制。因此需进一步研究证实上述发现,并确定最佳的运动方案预防和治理 NAFLD 和 HF。

药物治疗也是预防和治理 NAFLD 和 HF 的重要手段之一。目前,一些新型药物已被证实对改善 NAFLD 和 HF 患者预后具有一定的功效,如胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和钠-葡萄糖耦联转运体 2 受体拮抗剂可改善 NAFLD 和 HF 患者的预后^[16-17]。这些药物可改善患者的肝功能和代谢状况、减少脂肪肝变性、降低心血管疾病死亡风险、心血管事件和住院率,且对患者的心功能、血压、血糖和肾功能等指标也有积极作用,但这些药物也存在一定的局限性,可引发不良反应,因此使用时应根据患者的具体情况而定。

4 不足与展望

综上所述, HF 和 NAFLD 之间存在密切关联。NAFLD 是 HF 的非传统危险因素,这种关联是多种因素共同作用的结果,但具体的病理生理机制尚未完全明确。在治疗和预防方面,应综合考虑不同的因素和方法,采取个性化的治疗方案,以提高治疗效果和预防效果。应进一步探索生活方式改变和药物治疗的最佳实践,包括运动的强度、方式、频率和持续时间等因素及药物的最佳使用方式和安全性等。应深入探究上述措施的作用机制,开展大规模的流行病学研究,提高诊断和治疗手段的准确性和有效性。加强疾病的宣传和教育,提高公众预防

NAFLD 和 HF 的意识。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 4-131.
- [2] YE Q, ZOU B, YEO Y H, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(8): 739-752.
- [3] INCIARDI R M, MANTOVANI A, TARGHER G. Non-alcoholic fatty liver disease as an emerging risk factor for heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2023, 20(4): 308-319.
- [4] LI W, WEN W, XIE D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident heart failure: A Meta-analysis of observational studies[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13: 20406223221119626.
- [5] WEI Z, HUANG Z, SONG Z, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident heart failure risk: The Kailuan cohort study[J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1): 137.
- [6] CAO Y, GUO S, DONG Y, et al. Comparison of liver fibrosis scores for predicting mortality and morbidity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. ESC Heart Failure, 2023, 10(3): 1771-1780.
- [7] PARK J, KIM G, KIM H, et al. The associations between changes in hepatic steatosis and heart failure and mortality: A nationwide cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 287.
- [8] SIMON T G, ROELSTRAETE B, ALKHOURI N, et al. Cardiovascular disease risk in paediatric and young adult non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2023, 72(3): 573-580.
- [9] PEMMASANI G, YANDRAPALLI S, ARONOW W. Sex differences in cardiovascular diseases and associated risk factors in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Am J Cardiovasc

- Dis, 2020, 10(4): 362–366.
- [10] ZHOU J, BAI L, ZHANG X J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiac remodeling risk: Pathophysiological mechanisms and clinical implications[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2839–2847.
- [11] TARGHER G, BYRNE C D. Non-alcoholic fatty liver disease: An emerging driving force in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(5): 297–310.
- [12] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363–383.
- [13] LI R, TOAN S, ZHOU H. Role of mitochondrial quality control in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6467–6485.
- [14] WONG V W, WONG G L, CHAN R S, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1349–1356.
- [15] LIU Y, XIE W, LI J, et al. Effects of aerobic exercise on metabolic indicators and physical performance in adult NAFLD patients: A systematic review and network Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(14): e33147.
- [16] RANJBAR G, MIKHAILIDIS D P, SAHEBKAR A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box![J]. *Metabolism*, 2019, 101: 154001.
- [17] KANIE T, MIZUNO A, TAKAOKA Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: A network Meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10): CD013650.
- (收稿日期: 2023–08–21)
(修回日期: 2024–06–11)

(上接第 128 页)

- [29] ZEYBEK B, COSTANTINE M, KILIC G S, et al. Therapeutic roles of statins in gynecology and obstetrics: The current evidence[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(6): 802–817.
- [30] DILLON G A, STANHEWICZ A E, SERVIENTE C, et al. Seven days of statin treatment improves nitric-oxide mediated endothelial-dependent cutaneous microvascular function in women with endometriosis[J]. *Microvasc Res*, 2022, 144: 104421.
- [31] PRASAD S, TIWARI M, PANDEY A N, et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 36.
- [32] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [33] XIA L, SHEN Y, LIU S, et al. Iron overload triggering ECM-mediated Hippo/YAP pathway in follicle development: A hypothetical model endowed with therapeutic implications[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1174817.
- [34] ANASTASI E, SCARAMUZZINO S, VISCARDI M F, et al. Efficacy of N-acetylcysteine on endometriosis-related pain, size reduction of ovarian endometriomas, and fertility outcomes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(6): 4686.
- [35] LV X, HE C, HUANG C, et al. Timely expression and activation of YAP1 in granulosa cells is essential for ovarian follicle development[J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 10049–10064.
- [36] DING J, ZHAO Q, ZHOU Z, et al. Huayu Jiedu fang protects ovarian function in mouse with endometriosis iron overload by inhibiting ferroptosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022: 1406820.
- [37] MOGGIO A, PITTATORE G, CASSONI P, et al. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98: 1521–1530.
- [38] STRUG M, AGHAJANOVA L. Making more womb: Clinical perspectives supporting the development and utilization of mesenchymal stem cell therapy for endometrial regeneration and infertility[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(12): 1364.
- (收稿日期: 2023–11–19)
(修回日期: 2024–06–13)