

• 肝纤维化及肝硬化 •

非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展与 内皮素-1/一氧化氮的关系

李品桦¹, 刘旭东², 黄露¹, 朱沪敏¹, 吴铁雄¹, 庞华珍¹

1 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530001; 2 广西中医药大学附属瑞康医院 肝病科, 南宁 530011

摘要:目的 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)肝纤维化进展是否会对内皮功能产生影响,以早期发现纤维化进展对内皮功能障碍所致心血管疾病的预警。方法 选取2019年4月—2020年10月就诊于广西中医药大学附属瑞康医院肝病科门诊/住院,经超声诊断为脂肪肝且符合NAFLD诊断标准的患者280例,收集并记录患者的一般资料及各血清学指标。对超声诊断的NAFLD患者进行FibroTouch技术检测,分别记录其脂肪衰减度(FAP)及肝硬度值(LSM)。根据LSM将研究对象分为非进展期纤维化组(LSM < 11 kPa, n = 239)和进展期纤维化组(LSM ≥ 11 kPa, n = 41)比较分析NAFLD肝纤维化进展与内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)的关系。计量资料两组间比较采用t检验或Mann-Whitney U检验,相关性分析用Spearman分析方法。结果 非进展期纤维化组和进展期纤维化组中ET-1(Z = -0.190, P = 0.849)、NO(Z = -1.509, P = 0.131)的表达水平比较差异无统计学意义。BMI、ALT、AST、GGT、TG、HDL-C在两组间比较差异均有统计学意义(Z值分别为-3.977、-4.162、-3.471、-3.201、-3.202、-3.311, P值均 < 0.05)。Spearman分析示,LSM与ET-1、NO、NO/ET-1无相关性(r_s值分别为-0.046、0.086和0.104, P值均 > 0.05)。进一步分析了ET-1、NO与血脂、肝功能等指标的相关性,结果显示ET-1与年龄、NO、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FAP、BMI均不相关(P值均 > 0.05),NO与年龄、ET-1、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FAP、BMI各指标间也并无相关性(P值均 > 0.05)。结论 在本研究中,NAFLD肝纤维化进展对ET-1、NO无影响,提示纤维化进展可能对内皮功能无影响。

关键词: 肝硬化; 非酒精性脂肪性肝病; 内皮缩血管肽1; 一氧化氮

基金项目: 广西科学基金项目(桂科AB18221009); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(2021007); 2019年广西一流学科建设课题(2019XK139); 2019年中医药传承与创新人才培养平台建设项目(国中医药人教函(2019)41号); 国家自然科学基金(81473532)

中图分类号: R575.2; R575.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-5256(2021)11-2558-05

Association between liver fibrosis progression and endothelin-1/nitric oxide in patients with nonalcoholic fatty liver disease

LI Pinhua¹, LIU Xudong², HUANG Lu¹, ZHU Humin¹, WU Tiexiong¹, PANG Huazhen¹. (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

Abstract: Objective To investigate whether the progression of liver fibrosis affects endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to early identify the warning of cardiovascular diseases caused by endothelial dysfunction by liver fibrosis progression. **Methods** A total of 280 patients who attended the outpatient service or were hospitalized in Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, from April 2019 to October 2020 were enrolled, and they were diagnosed with fatty liver disease by ultrasound and met the diagnostic criteria for NAFLD. General information and related serological markers were collected and recorded. FibroTouch technique was performed for the NAFLD patients diagnosed by ultrasound to record their fat attenuation parameter (FAP) and liver stiffness measurement (LSM), and according to LSM, the patients were divided into non-progressive fibrosis group (239 patients with LSM < 11 kPa) and progressive fibrosis group (41 patients with LSM ≥ 11 kPa) to analyze the association between liver fibrosis progression and endothelin-1 (ET-1)/nitric oxide (NO) in NAFLD. The t-test or the Mann-Whitney U test was used for comparison of continuous data between two groups, and the Spearman method was used for correlation analysis. **Results** There were no significant differences between the non-progressive fibrosis group and the progressive fibrosis group in the expression levels of ET-1 (Z = -0.190, P = 0.849) and NO (Z = -1.509, P = 0.131), and there were significant differences between the two groups in body mass index (BMI), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), triglyceride (TG), and

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.015

收稿日期: 2021-03-13; 修回日期: 2021-04-25

通信作者: 刘旭东, lxdhx@163.com

high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($Z = -3.977, -4.162, -3.471, -3.201, -3.202, \text{ and } -3.311, \text{ all } P < 0.05$). The Spearman analysis showed that LSM was not correlated with ET-1, NO, and NO/ET-1 ($r_s = -0.046, 0.086, \text{ and } 0.104, \text{ all } P > 0.05$). Further analysis of the correlation of ET-1 and NO with each index showed that ET-1 was not correlated with age, NO, ALT, AST, GGT, total cholesterol, TG, HDL-C, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), FAP, and BMI ($r_s = -0.017, 0.054, -0.067, -0.016, -0.031, 0.004, 0.051, -0.084, -0.030, 0.080, \text{ and } 0.044, \text{ all } P > 0.05$), and NO was not correlated with age, ET-1, ALT, AST, GGT, total cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C, FAP, and BMI ($r_s = 0.004, 0.054, 0.011, 0.052, 0.004, -0.051, -0.052, -0.012, -0.076, -0.013, \text{ and } -0.021, \text{ all } P > 0.05$). **Conclusion** This study shows that liver fibrosis progression in NAFLD has no impact on ET-1 and NO, suggesting that fibrosis progression may have no influence on endothelial function.

Key words: Liver Cirrhosis; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Endothelin-1; Nitric Oxide

Research funding: Guangxi Science Foundation Project (AB18221009); High-Level Talent Team Cultivation Project of the Qihuang Project of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (2021007); Guangxi First-Class Discipline Construction Project in 2019 (2019XK139); Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talents Training Platform Construction Project in 2019 (National Traditional Chinese Medicine Education Letter No.41, 2019); National Natural Science Foundation of China (81473532)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 指在没有滥用酒精的情况下肝细胞中的脂质浸润,而明显的肝脏脂肪蓄积是疾病进展的危险因素。NAFLD 的病理变化通常始于肝脏脂质的蓄积,随着疾病的进展,NAFLD 的原发性肝脏病理改变影响肝脏的结构和功能,从而引发纤维化和肝硬化,某些情况下还会导致肝细胞癌。因此,肝纤维化的发生被认为是 NAFLD 疾病进展的重要病理改变。有研究^[1]报道肝纤维化的严重程度不仅是 NAFLD 患者肝脏相关疾病的重要预测指标,还是肝外疾病,包括心血管疾病 (CVD) 和肝外恶性肿瘤的强预测指标。现有证据^[2]也表明,NAFLD 是 CVD 的独立危险因素,并且与内皮功能受损有关。其中,内皮素-1 (ET-1) 主要由血管内皮产生,具有强烈的缩血管作用,是反映血管内皮功能损伤程度的敏感指标之一,ET-1 水平的升高,提示血管内皮功能受损^[3]。而一氧化氮 (NO) 主要在肝实质细胞和 Kupffer 细胞中产生,具有扩张血管平滑肌、舒张血管等作用。ET-1 和 NO 的失衡可导致内皮功能障碍的发生^[4]。据此,本研究对 NAFLD 肝纤维化进展与 ET-1 和 NO 之间的关系进行探讨,以明确 NAFLD 肝纤维化进展是否对内皮功能产生影响,以早期发现纤维化进展对内皮功能障碍所致 CVD 的预警。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 4 月—2020 年 10 月就诊于广西中医药大学附属瑞康医院肝病科门诊/住院,经超声诊断为脂肪肝且符合 NAFLD 诊断标准的患者 280 例。所有纳入的研究对象均符合中华医学会 2010 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5],且所纳入的研究对象性别不限,年龄 18~84 岁。排除酒精、药物、妊娠等所致的脂肪肝及病毒性肝炎;排除心、脑、肾、肺等生命活动重要脏器有严重的原发性疾病患者;排除明确诊断为糖尿病、高血压病的患者;排除合并使用他汀类降脂药物可

能导致脂肪变性的患者;排除妊娠期、哺乳期妇女;排除本课题所需实验数据不全或缺失者。

1.2 研究方法

1.2.1 患者基本资料的获取 收集患者性别、年龄、身高、体质量等基本信息,并计算 BMI。

1.2.2 血清学指标测定 所有患者均禁食 8 h 以上并于清晨空腹采血,在规定时间内送检本院检验科,应用美国 RXL 全自动生化分析仪检测相关生化指标:TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT。应用美国 BioTek 公司 Elx808 全自动酶标仪检测内皮功能指标:ET-1 和 NO。

1.2.3 肝硬度值 (LSM) 检测 运用 FibroTouch 检测仪 (FT-C 型,无锡海斯凯尔医学技术有限公司)测定经超声诊断的 NAFLD 患者,分别记录其 LSM (单位:kPa) 和脂肪衰减度 (FAP) (单位:dB/m)。

1.2.4 研究分组 将 280 例 NAFLD 患者参照《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识 (2018 年更新版)》^[6]根据 LSM 分为两组:(1)非进展期纤维化组 ($n = 239$),LSM < 11 kPa;(2)进展期纤维化组 ($n = 41$),LSM \geq 11 kPa。

1.3 伦理学审查 本研究方案经由广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会审批,批号:KY2018-004。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的以 $M (P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。相关性分析用 Spearman 分析方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NAFLD 患者 ET-1、NO 等血清学指标及一般资料比较 BMI、ALT、AST、GGT、TG、HDL-C 在两组间比较差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.05),而 ET-1、NO 等指标在两组间无明显差异 (P 值均 > 0.05) (表 1)。

表1 两组 NAFLD 患者 ET-1、NO 等血清学指标及一般资料比较

指标	非进展期纤维化组 (n=239)	进展期纤维化组 (n=41)	统计值	P 值
年龄(岁)	46.80 ± 12.27	47.39 ± 13.16	t = -0.280	0.577
NO(μmol/L)	36.65(23.47 ~ 55.06)	43.96(33.25 ~ 57.66)	Z = -1.509	0.131
ET-1(pg/mL)	56.41(39.10 ~ 77.17)	57.71(39.98 ~ 73.49)	Z = -0.190	0.849
ALT(U/L)	26(18 ~ 39)	46(31 ~ 77)	Z = -4.162	<0.001
AST(U/L)	24(18 ~ 32)	34(22 ~ 61)	Z = -3.471	0.001
GGT(U/L)	36(25 ~ 56)	47(35 ~ 77)	Z = -3.201	0.001
TC(mmol/L)	5.00 ± 1.04	4.70 ± 1.31	t = 1.601	0.083
TG(mmol/L)	1.78(1.26 ~ 2.61)	1.29(0.92 ~ 1.82)	Z = -3.202	0.001
HDL-C(mmol/L)	1.13(1.00 ~ 1.35)	0.97(0.81 ~ 1.17)	Z = -3.311	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.87 ± 0.89	2.78 ± 0.93	t = 0.639	0.725
FAP(db/m)	258.56 ± 36.98	272.90 ± 36.55	t = -2.297	0.552
BMI(kg/m ²)	26.39(24.44 ~ 28.69)	27.39(26.27 ~ 31.51)	Z = -3.977	<0.001
NO/ET-1	0.70(0.43 ~ 1.05)	0.75(0.54 ~ 1.18)	Z = -1.291	0.197

2.2 ET-1、NO 及 NO/ET-1 与 LSM 的相关性分析
LSM 与 NO、ET-1、NO/ET-1 均无相关性(P 值均 > 0.05)(表2)。

表2 ET-1、NO 及 NO/ET-1 与 LSM 的相关性分析

指标	r _s 值	P 值
NO	0.086	0.153
ET-1	-0.046	0.443
NO/ET-1	0.104	0.082

2.3 ET-1、NO 与各指标的相关性分析 ET-1 与年龄、NO、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FAP、BMI 均无相关性(P 值均 > 0.05), NO 与年龄、ET-1、ALT、AST、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FAP、BMI 也均无相关性(P 值均 > 0.05)(表3)。

表3 ET-1 与各指标的相关性分析

指标	ET-1		NO	
	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值
年龄	-0.017	0.771	0.004	0.941
NO/ET-1	0.054	0.369	0.054	0.369
ALT	-0.067	0.265	0.011	0.860
AST	-0.016	0.788	0.052	0.383
GGT	-0.031	0.603	0.004	0.951
TC	0.004	0.952	-0.051	0.399
TG	0.051	0.394	-0.052	0.389
HDL-C	-0.084	0.162	-0.012	0.729
LDL-C	-0.030	0.620	-0.076	0.205
FAP	0.080	0.180	-0.013	0.832
BMI	0.044	0.466	-0.021	0.729

3 讨论

NAFLD 是慢性肝病的最常见原因,并与终末期肝病和肝细胞癌有关^[7]。事实上,NAFLD 的临床负担不仅局

限于与肝脏相关的发病率和死亡率。姜煜资等^[8]认为 NAFLD 不仅是代谢综合征在肝脏的表现,还是一种复杂的多系统疾病,会影响多种肝外器官和调节途径。例如,NAFLD 增加 2 型糖尿病、慢性肾脏病和 CVD 的风险^[9-10]。其中,CVD 是 NAFLD 患者最主要的死亡原因(占总死亡的 40% ~ 45%),其次是肝外癌症(约占 20%),然后是肝相关并发症(约占总死亡人数的 10%)^[11],说明与肝脏疾病本身相比,NAFLD 患者死于由 CVD 引起的肝外并发症的频率更高。一项经活检证实为 NAFLD 患者的前瞻性队列研究^[12]报道,19.6% 的晚期纤维化患者发生了心血管事件,而无晚期纤维化的患者中仅有 6.6% 发生了心血管事件(P=0.01)。最终,该研究表明了 NAFLD 患者的晚期纤维化(3~4 期)是 CVD 发生的重要预测指标,并证明了晚期纤维化是 CVD 的独立预测因子,约占 CVD 归因风险的三分之二。

随着 NAFLD 在 CVD 中的作用越来越明确,NAFLD 肝纤维化的进展是否会对内皮功能障碍所致的 CVD 产生影响逐渐引起了人们的关注。已知 ET-1 和 NO 均是内皮细胞分泌的血管活性物质,贯穿于整个血管病变的过程,是预测 CVD 不良预后的指标,亦是动脉粥样硬化发展中最早可检测到的成分,二者的失衡可导致微循环血管舒缩功能紊乱,从而引起内皮功能障碍。Degertekin 等^[13]表明 ET-1 主要由血管平滑肌细胞、内皮细胞和肝星状细胞(HSC)产生。众所周知,HSC 在肝纤维化中起着尤为重要的作用,而 ET-1 可通过参与 HSC 的活化与增殖等调节纤维化的过程,因此,ET-1 在肝纤维化中起着重要的作用。此外,作者发现,在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者中血清 ET-1 水平随着肝纤维化严重程度的增加而增加。Kardum 等^[14]研究发现,在慢性肝病患者的血清中 ET-1 水平与肝纤维化的严重程度呈正比。NO 则根据其来源的不同,对 NAFLD 产生不同的作用。通

常,由诱导型一氧化氮合酶(iNOS)产生的NO主要起促炎介质的有害作用,可促进NAFLD的发展,而由内皮型一氧化氮合酶(eNOS)产生的NO可通过抑制Kupffer细胞的炎症激活来达到保护NAFLD的作用。但是,在病理条件下,肝窦内皮细胞功能失调,eNOS产生的NO减少,从而激活静止的HSC,引起细胞外基质沉积和血管收缩,可导致肝纤维化的发展^[15]。

虽然以上诸多研究都证明了ET-1、NO与肝脏疾病相关,但NAFLD作为最常见的慢性肝脏疾病之一,ET-1、NO在NAFLD肝纤维化进展过程中的作用尚不明确。本研究通过对不同纤维化程度的两组NAFLD患者的ET-1、NO等指标进行比较发现:进展期纤维化组比非进展期纤维化组具有更高的ET-1和NO水平,但组间比较差异并无统计学意义($P>0.05$)。Spearman分析表明LSM与ET-1、NO、NO/ET-1之间并无相关性($P>0.05$)。为此,猜测ET-1、NO水平是否受血脂、肝功能等指标的影响,故进一步分析了ET-1、NO与血脂、肝功能指标的相关性,结果显示ET-1、NO与各指标均不相关($P>0.05$)。综上所述,在本研究中,NAFLD肝纤维化进展对ET-1、NO无影响,提示纤维化进展可能对内皮功能无影响。本研究并未发现血清中ET-1、NO与NAFLD肝纤维化进展的相关性,可能是由于肝纤维化发生在肝脏炎症、损伤和修复的环境中,故在NAFLD肝纤维化进展的过程中,ET-1、NO检测值可能受肝脏炎症情况的影响,加上NO本身具有半衰期短、不稳定性的特点,需使用更灵敏的检测方法来评估ET-1、NO水平表达的变化;其次,若NAFLD患者长期服用氨茶碱、银杏叶片、复方丹参片等一些扩血管的药物可能会对NO、ET-1的检测造成较大的影响,本研究对此缺乏考虑;最后,有学者^[16]报道了快速进展性疾病(NASH)的纤维化进展所需时间为7年,而缓慢进展性疾病(NAFLD)则为14年。因此,NAFLD肝纤维化进展的过程是非常缓慢的,短时间内可能较难发现NAFLD肝纤维化进展对ET-1、NO的影响。

本研究存在着一定的局限性:(1)根据FibroTouch测定的LSM进行肝纤维化分期,由于所纳入的研究对象均未行肝活检,故纤维化分期缺乏组织学依据,缺乏准确性;(2)对NAFLD的诊断以腹部彩超为主,但彩超本身存在敏感性低、误差大等特点,故准确性欠佳;(3)大多数NAFLD患者表现为非进展期纤维化,进展期纤维化患者所占比例较小且分布不均匀,故评估NAFLD肝纤维化进展是否对通过ET-1、NO反映的内皮功能产生影响仍需开展大规模多中心的前瞻性队列研究来进一步探讨。

利益冲突声明:本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明:李品桦负责课题设计,资料分析,撰写论文;黄露、朱沪敏、吴铁雄、庞华珍参与收集数据,修改论文;刘旭东负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] MIKOLASEVIC I, ORLIC L, FRANJIC N, et al. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(32): 7236 - 7251. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.
- [2] VILLANOVA N, MOSCATELLO S, RAMILLI S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2005, 42(2): 473 - 480. DOI: 10.1002/hep.20781.
- [3] CHU WW, GUAN LL, HUANG DH, et al. Correlation between plasma endothelin-1 level and insulin resistance in impaired glucose regulation patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Zhejiang Med J, 2018, 40(6): 600 - 602. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.6.2016-2083. 褚韦韦,官莉莉,黄迪华,等.糖调节异常合并非酒精性脂肪性肝病患者内皮素-1与胰岛素抵抗的相关性研究[J].浙江医学,2018,40(6):600-602. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.6.2016-2083.
- [4] DINH QN, DRUMMOND GR, SOBEY CG, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 406960. DOI: 10.1155/2014/406960.
- [5] Group of Fatty Liver and Alcoholic Liver Diseases, Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2010, 26(2): 120 - 124. 中华医学会肝脏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疗指南[J].临床肝胆病杂志,2010,26(2):120-124.
- [6] Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Disease and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Liver Disease Committee of Chinese Research Hospital Association. Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: A 2018 update [J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(3): 182 - 191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004. 中国防治脂肪肝基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会.瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(3):182-191. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
- [7] ZHU HM, WANG QY. Advances in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease-related liver fibrosis [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(1): 178 - 181. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.042. 朱红梅,王勤英.非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的诊断和治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2020,36(1):178-181. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.042.
- [8] JIANG YZ, NIE HM, WANG R. Research advances in the

- pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2588–2591. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.044.
- 姜煜资, 聂红明, 汪蓉. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2588–2591. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.044.
- [9] BYRNE CD, TARGHER G. NAFLD: A multisystem disease [J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): s47–s64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- [10] WANG YH, GAO Y. Research progress in diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes mellitus [J]. J Jilin Univ(Med Edit), 2020, 46(6): 1324–1331. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20200634.
- 王雨涵, 高影. 非酒精性脂肪性肝病并发 2 型糖尿病诊断和治疗的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1324–1331. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20200634.
- [11] ANSTEE QM, MANTOVANI A, TILG H, et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(7): 425–439. DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0.
- [12] HENSON JB, SIMON TG, KAPLAN A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(7): 728–736. DOI: 10.1111/apt.15660.
- [13] DEGERTEKIN B, OZENIRLER S, ELBEG S, et al. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis [J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(10): 2622–2628. DOI: 10.1007/s10620-006-9147-8.
- [14] KARDUM D, FABIJANIĆ D, LUKIĆ A, et al. Correlation of endothelin-1 concentration and angiotensin-converting enzyme activity with the staging of liver fibrosis [J]. Coll Antropol, 2012, 36(2): 413–418. DOI: 10.1016/j.anthro.2012.05.004.
- [15] IWAKIRI Y, KIM MY. Nitric oxide in liver diseases [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(8): 524–536. DOI: 10.1016/j.tips.2015.05.001.
- [16] TSOCHATZIS EA, NEWSOME PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(7): 509–517. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30077-3.

引证本文: LI PH, LIU XD, HUANG L, et al. Association between liver fibrosis progression and endothelin-1/nitric oxide in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(11): 2558–2562.

李品桦, 刘旭东, 黄露, 等. 非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展与内皮素-1/一氧化氮的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2558–2562.

(本文编辑: 王 莹)

• 国外期刊精品文章简介 •

基于孟德尔随机化方法探索胆石症的易感因素

【据 *Hepatology* 2021 年 8 月报道】题: 基于孟德尔随机化方法探索胆石症的易感因素(作者 Chen L 等)

胆石症的患病率很高,但其易感因素目前尚未明确,尤其是总胆固醇对于胆石症的影响。

一般情况下,孟德尔随机化主要使用遗传变异作为工具变量来推导暴露对结局的影响。在该项胆石症研究中,来自吉林大学第一医院的 Chen 等筛选了 20 个潜在的代谢风险因素作为暴露,并从这些风险因素的全基因组关联研究(GWAS)中获得了与其相关的遗传变异,这些遗传变异都达到全基因组显著性($P < 5 \times 10^{-8}$)。关于胆石症结局的 GWAS 统计数据主要来自芬兰生物银行和英国生物银行。依据相关数据,研究者开展了单变量和多变量孟德尔随机化分析以确定胆石症的因果风险因素。结果显示,在芬兰生物银行中,BMI 每增加 1 个标准差,胆石症的概率就会增加 1.631 倍($P = 2.16 \times 10^{-7}$),另外较高的身体脂肪百分比($OR = 2.108, P = 4.56 \times 10^{-3}$)和较高空腹胰岛素水平($OR = 2.340, P = 9.09 \times 10^{-3}$)也能增加胆石症的发病风险。尤其值得注意的是,胆石症的风险会随着总胆固醇($OR = 0.789, P = 8.34 \times 10^{-5}$)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)($OR = 0.792, P = 2.45 \times 10^{-4}$)的降低而增加。然而,在矫正了其他脂质指标后,LDL-C 的结果并不显著,但总胆固醇结果依旧显著($P < 0.05$)。在英国生物银行中,BMI、体脂率、总胆固醇和 LDL-C 的结果被成功验证了。将芬兰生物银行和英国生物银行结果进行整合后,研究者发现 2 型糖尿病和吸烟也可能增加胆石症的风险。除此之外,研究者并没有发现其他风险因素和胆石症之间存在因果关联,包括瘦素和脂联素等。

该研究主要证实了肥胖、糖尿病和吸烟与胆石症的因果关联,并创新性地建立了血清胆固醇和胆石症的因果关联。

摘译自 CHEN L, YANG H, LI H, et al. Novel insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: A Mendelian randomization study [J]. *Hepatology*, 2021. DOI: 10.1002/hep.32183. [Online ahead of print]

(吉林大学第一医院肝胆胰外科 陈澜澜 吕国悦 报道)