临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003830

代谢相关脂肪性肝病对高血压患者冠心病发生的影响

刘宇行[1]，易 鑫[2]，龙 毅[3]
（1.重庆市中医药学院第一附属医院肝病科，重庆 400021；2.重庆医科大学附属第二医院心血管内科，重庆 401336；
3.重庆市中医药学院第一附属医院心血管内科，重庆 400021）

【摘 要】目的：探讨代谢相关脂肪性肝病（metabolic-associated fatty liver disease，MAFLD）对高血压（hypertension，HT）患者冠心病（coronary artery disease，CAD）发生的影响。**方法：**收集2011年11月至2021年11月，于重庆医科大学附属第二医院及重庆医科大学附属大学城医院住院HT合并MAFLD患者5 344例，同期纳入HT无MAFLD患者5 344例为对照组。对2组患者临床资料进行统计分析。**结果：**HT合并MAFLD组与对照组的年龄分别为（62.6±12.4）岁和（69.1±11.9）岁，CAD发生率分别为1 931例（36.1%）和1 542例（28.9%），组间比较差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。多因素分析发现MAFLD、年龄、吸烟、糖尿病、左室射血分数、总胆固醇均为影响HT患者CAD形成的重要预测因素，其OR值分别为2.033、1.050、1.429、1.157、0.983和1.078。经过调整不同混杂因素建立5个回归模型发现MAFLD是HT患者发生CAD的独立危险因素（$P<0.05$）。**结论：**HT伴MAFLD患者CAD患病率高，MAFLD是HT患者发生CAD的独立危险因素。

【关键词】代谢相关脂肪性肝病；高血压；冠心病；糖尿病；左室射血分数；危险因素
【中图分类号】R575.5；R541.4 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-12-03

Influence of metabolic-associated fatty liver disease on the development of coronary artery disease in patients with hypertension

Liu Yuhang[1]，*Yi Xin*[2]，*Long Yi*[3]
（*1. Department of Hepatic Diseases，The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Chinese Medicine；*
2. Department of Cardiovascular Medicine，The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University；
3. Department of Cardiovascular Medicine，The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Chinese Medicine）

【Abstract】*Objective*：To investigate the influence of metabolic-associated fatty liver disease（MAFLD）on the development of coronary artery disease（CAD）in patients with hypertension（HT）. ***Methods*：**A total of 5 344 patients with HT and MAFLD who were hospitalized in The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and University-Town Hospital of Chongqing Medical University from November 2011 to November 2021 were enrolled as HT+MAFLD group，and 5 344 HT patients without MAFLD who were hospitalized during the same period of time were enrolled as control group. Clinical data were analyzed for both groups. ***Results*：**There were significant differences between the HT+MAFLD group and the control group in age（62.6±12.4 years vs. 69.1±11.9 years，$P<0.05$）and the incidence rate of CAD［1 931（36.1%）vs. 1 542（28.9%），$P<0.05$］. The multivariate logistic regression analysis showed that MAFLD，age，smoking，type 2 diabetes，left ventricular ejection fraction，and total cholesterol were important predictive factors for CAD in HT patients，with an odds ratio of 2.033，1.050，1.429，1.157，0.983，and 1.078，respectively. After adjustment for related confounding factors，five regression models were established，and the results showed that MAFLD was an independent risk factor for the development of CAD in HT patients. ***Conclusion*：**HT patients with MAFLD tend to have a relatively high prevalence rate of CAD，and MAFLD is an independent risk factor for the development of CAD in HT patients.

【Key words】metabolic-associated fatty liver disease；hypertension；coronary artery disease；diabetes；left ventricular ejection fraction；risk factors

高血压（hypertension，HT）已成为影响中老年人健康及生活质量的常见慢性疾病之一[1]。2019年我国HT患病人群已达2.45亿，因其发病率、致残率高等特点一直是我国公共卫生领域面临的重大挑战[2]。冠心病（coronary artery disease，CAD）是由多

作者介绍：刘宇行，Email：lyhdoc2020@163.com，
研究方向：病毒性肝炎及肝硬化的研究和治疗。
通信作者：龙 毅，Email：619036254@qq.com。
基金项目：重庆市教育委员会科学技术研究资助项目（编号：KJQN202315117）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250414.1319.002（2025-04-14）

种因素导致冠状动脉狭窄，可致心肌缺血、心力衰竭等，其中CAD与HT之间常常并存。流行病学调查发现我国门诊就诊HT患者约30%存在CAD[3]。

全球非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）的定义是在排除了酗酒或其他脂肪变性的继发性原因后，过量的肝脏脂肪积累[4]；而新定义的国际专家共识声明，提出将代谢性脂肪性肝病（metabolic-associated fatty liver disease，MAFLD）作为一个更合适的术语来命名与代谢障碍相关的肝病[5]。目前，现有共识未明确提及MAFLD与高血压患者冠心病风险的直接关联，MAFLD在高血压-冠心病轴中的独立作用尚未明确，但强调了高血压与冠心病的共同危险因素（如糖尿病、肥胖、代谢综合征等）[3]。作为常见的慢性肝脏疾病，MAFLD反映了肝脏脂肪过度聚集的病理过程，肝脂肪变性或脂肪肝是MAFLD的典型特征[6]。随着全球MAFLD的患病率逐步增长，有研究指出MAFLD与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、慢性低度炎症密切相关，而这些因素也是动脉粥样硬化和冠心病的重要驱动因素[7]。

为探讨MAFLD是否可能作为高血压患者心血管风险的生物标志物，本文通过横断面研究数据，回顾性分析HT伴MAFLD与无MAFLD患者临床资料，可为高血压患者冠心病风险的病理机制提供新视角，为实现更精准的分层管理、给予个体化治疗提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2011年11月到2021年11月，于重庆医科大学附属第二医院及重庆医科大学附属大学城医院住院的HT患者共32 389例，24小时动态血压监测（24-hour ambulatory blood pressure monitoring，24 h-ABPM）作为当前国内外高血压诊疗指南推荐的高血压诊断金标准，其临床应用价值已得到广泛认可[8-9]，所有患者均为入院后通过完善动态血压确诊高血压，或既往诊断明确高血压疾病。本研究为回顾性研究，且对研究对象的医疗、护理过程无影响。本研究已通过重庆医科大学附属第二医院医学伦理委员会审查批准[批准文号：2023年研伦审第（48）号]。如图1所示，按照MAFLD诊断标准筛选出5 344例HT合并MAFLD的患者作为试验组（MAFLD组）；使用EXCEL随机数公式从26 258例HT不合并MAFLD的患者中筛选5 344例作为对照组。纳排标准参照相关指南HT[3]、MAFLD[10]和CAD[11]的诊断标准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有入组患者临床资料，包括年

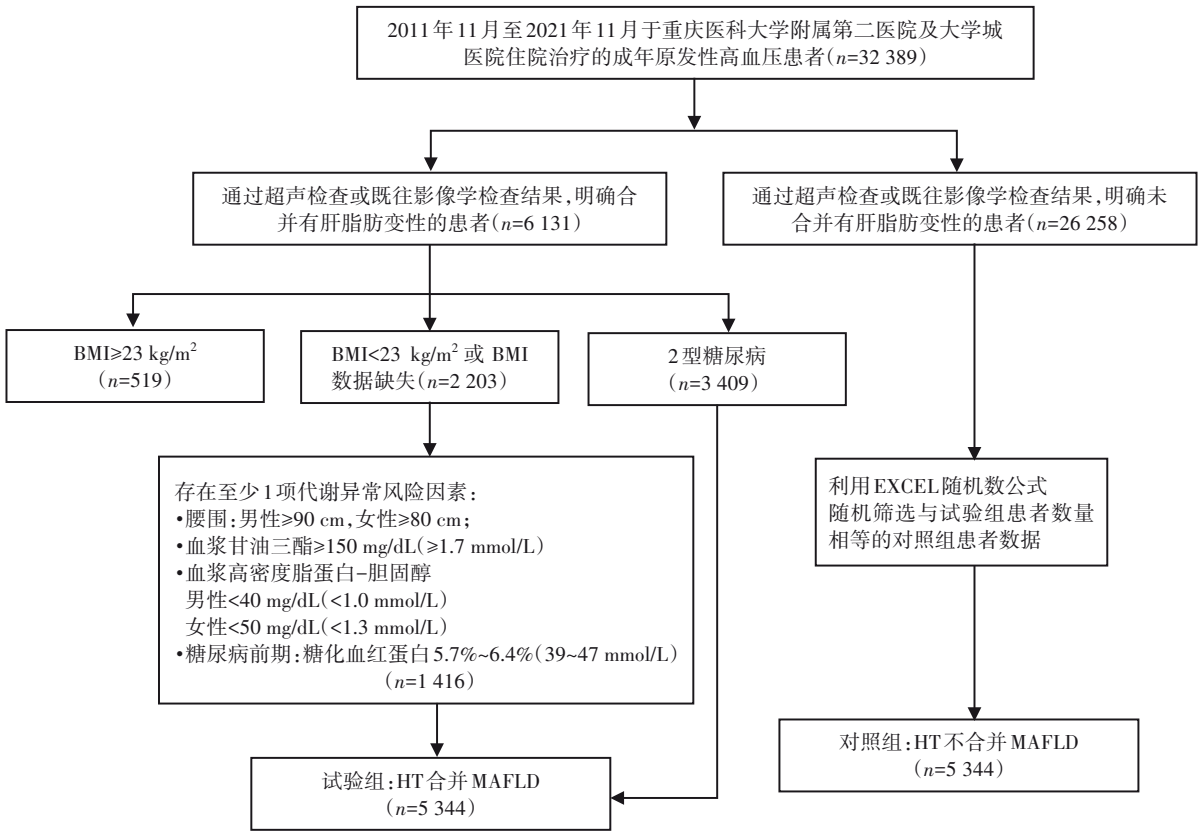


图1 入组流程图

龄、性别等人口学特征；收缩压、舒张压、心率、左室射血分数等临床指标；脑卒中、心衰史等临床合并症；甘油三酯、血尿酸、糖化血红蛋白、血红蛋白等实验室指标。

1.2.2 各种研究因素的界定 T2DM[12]、脑卒中[13]、心力衰竭[14]、心房颤动[15]的诊断参考相关专业学会制定的诊断指南；吸烟史的界定标准为：每日吸烟量>1支且持续吸烟时间>1年[16]；饮酒史的界定标准为：过去1年内平均每日酒精摄入量>100 mL（酒精浓度≥50%），且持续饮酒时间>1年[17]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0（IBM Corp.，Armonk，NY，USA）进行统计分析。计量资料选择Kolmogorov-Smirnov检验方法来评价其分布特征，符合正态分布的用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较选择独立样本t检验；偏态分布的计量资料使用四分位数$M_d(P_{25},P_{75})$表示，组间比较选择秩和检验。计数资料用率或构成比（%），组间比较选择卡方检验。多因素logistic回归模型来明确HT患者影响CAD发生的危险因素及MAFLD对CAD发生的预测作用。所有检验均为双侧检验，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 HT伴MAFLD与对照组2组患者基线资料比较

最终纳入试验组（HT伴MAFLD组）和对照组（HT不伴MAFLD组）2组患者男性分别为2 611（48.9%）、2 407（45.0%）例，年龄分别为（62.6±12.4）岁和（69.1±11.9）岁，2组间差异有统计学意义（均P<0.05）。试验组CAD的发生率为1 931（36.1%），对照组CAD的发生率为1 542（28.9%），2组间差异有统计学意义（P<0.05）。与对照组相比，2型糖尿病、吸烟史及饮酒史在试验组更常见，且差异有统计学意义（均P<0.05）。左室射血分数、血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、载脂蛋白A1、载脂蛋白A2、γ-谷氨酰转移酶（gamma-glutamyltransferase，GGT）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、总胆红素（Total bilirubin，TBil）、总蛋白、球蛋白、血尿酸、空腹血糖、糖化血红蛋白和血钾组间差异有统计学意义（均P<0.05）。抗血压药物使用情况2组间差异无统计学意义（表1）。

表1 2组间患者一般特征比较[$\bar{x}\pm s$；n，%；$M_d(P_{25},P_{75})$]

组别	对照组（n=5 344）	试验组（n=5 344）	$t/\chi^2/Z$值	P值
年龄（岁）	69.1±11.9	62.6±12.4	27.726	<0.001
男性	2 407（45.0）	2 611（48.9）	15.633	<0.001
收缩压（mmHg）	145.6±21.4	145.4±20.5	0.446	0.655
舒张压（mmHg）	80.3±11.6	80.6±12.1	−1.309	0.190
脉搏（次/分）	77.3±15.9	80.4±14.7	−9.805	<0.001
左室射血分数（%）	60.8±7.6	59.0±8.6	11.323	<0.001
左室舒张期前后径（mm）	46.2±5.3	46.2±4.4	−0.438	0.661
左室收缩期前后径（mm）	27.7±5.8	28.6±4.6	−9.096	<0.001
左房前后径（mm）	35.8±5.7	35.2±4.3	5.736	<0.001
室间隔厚度（mm）	11.1±1.7	10.9±1.5	0.777	0.437
冠心病	1 542（28.9）	1 931（36.1）	64.544	<0.001
2型糖尿病	1 784（33.4）	3 429（64.2）	1 013.348	<0.001
吸烟史	1 287（24.1）	1 738（32.5）	93.783	<0.001
饮酒史	851（15.3）	1 265（23.7）	120.880	<0.001
脑梗死	1 126（21.1）	1 137（21.3）	0.068	0.795
脑出血	57（1.1）	60（1.1）	0.078	0.780
心衰史	144（2.7）	154（2.9）	0.345	0.557
心房颤动	132（2.5）	139（2.6）	0.186	0.667
血红蛋白（g/L）	116.3±39.2	125.1±41.0	−5.281	<0.001
白蛋白（g/L）	43.7（39.8，46.9）	43.0（40.2，43.9）	−0.410	0.682
总蛋白（mmol/L）	68.7（63.4，73.1）	71.5（67.3，75.6）	−11.584	<0.001
球蛋白（mmol/L）	24.7（21.3，27.6）	28.3（24.9，31.6）	−15.368	<0.001
甘油三酯（mmol/L）	1.65±1.09	2.66±1.89	32.612	<0.001
总胆固醇（mmol/L）	4.41±1.22	4.88±1.38	−18.293	<0.001
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.72±1.02	2.74±0.95	−1.074	0.283
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.17±0.32	1.11±0.30	7.823	<0.001
载脂蛋白A1（g/L）	1.50±0.33	1.48±0.29	−2.174	0.030
载脂蛋白B（g/L）	1.09±0.34	1.07±0.35	−2.458	0.014
GGT（U/L）	23.0（15.0，35.0）	33.0（21.3，56.3）	−23.158	<0.001

续表1

组别	对照组（n=5 344）	试验组（n=5 344）	$t/\chi^2/Z$值	P值
ALT（U/L）	16（11，25）	24（16，37）	−27.748	<0.001
AST（U/L）	19（16，25）	22（17，29）	−12.438	<0.001
TBil（μmol/L）	12.9（9.9，16.5）	11.9（9.0，1.5）	−7.737	<0.001
血尿酸（μmol/L）	321.8（263.0，394.3）	370.0（303.9，445.9）	−8.971	<0.001
空腹血糖（mmol/L）	6.31 ± 2.45	8.36 ± 4.21	−12.006	<0.001
糖化血红蛋白（%）	6.57 ± 1.55	7.59 ± 2.05	−23.146	<0.001
血钾（mmol/L）	3.94 ± 0.50	3.98 ± 0.45	−2.047	0.041
B-受体阻滞剂	2 910（54.5）	2 949（55.2）	0.575	0.448
ACEI/ARB	4 345（81.3）	4 404（82.4）	2.193	0.139
CCB	4 071（76.2）	4 103（76.8）	0.533	0.466
利尿剂	1 157（21.7）	1 151（21.5）	0.020	0.888

注：ACEI，angiotensin converting enzyme inhibitor，血管紧张素转化酶抑制剂；ARB，angiotensin receptor blocker，血管紧张素受体拮抗剂；CCB，calcium channel blocker，钙离子通道阻滞剂

2.2 HT伴CAD与HT无CAD 2组患者基线资料比较

纳入的10 688例HT患者中，合并CAD的3 473例（32.5%）、对照组（无CAD）7 215例（67.5%），2组患者的年龄分别为（69.6 ± 11.4）岁和（63.9 ± 12.7）岁（P<0.001），男性分别为1 604例（46.2%）、3 414例（47.3%），差异无统计学意义（P>0.05）。冠心病组合并MAFLD患者1 931例（55.6%）、对照组（无MAFLD）3 413例（47.3%），2组间差异有统计学意义（P<0.05）。饮酒史和脑出血史2组间差异均无统计学意义（P>0.05）。CAD组左室舒张期前后径、左室收缩期前后径、左房前后径、室间隔厚度、总胆固醇、甘油三酯均高于对照组（P<0.05）。高密度脂蛋白、载脂蛋白B低于对照组（P<0.05）。GGT、ALT、AST、血尿酸等指标2组间的差异均无统计学意义（表2）。

表2 HT合并CAD与HT无CAD组临床资料比较

组别	对照组（n=7 215）	冠心病组（n=3 473）	χ^2/t值	P值
年龄（岁）	63.9 ± 12.7	69.6 ± 11.4	−22.195	<0.001
男性	3 414（47.3）	1 604（46.2）	1.209	0.272
收缩压（mmHg）	145.4 ± 20.9	145.7 ± 21.1	−0.615	0.538
舒张压（mmHg）	80.5 ± 11.8	80.3 ± 12.0	0.502	0.616
脉搏（次/分）	79.6 ± 14.3	77.5 ± 16.1	6.397	<0.001
左室射血分数（%）	60.3 ± 8.0	59.1 ± 8.5	7.064	<0.001
左室舒张期前后径（mm）	46.1 ± 4.7	46.5 ± 5.2	−4.295	<0.001
左室收缩期前后径（mm）	28.0 ± 5.0	28.5 ± 5.7	−4.690	<0.001
左房前后径（mm）	35.1 ± 4.8	36.3 ± 5.4	−11.943	<0.001
室间隔厚度（mm）	11.1 ± 1.6	11.2 ± 1.7	−3.508	<0.001
MAFLD	3 413（47.3）	1 931（55.6）	64.544	<0.001
2型糖尿病	3 364（46.6）	1 849（53.2）	41.051	<0.001
吸烟史	1 967（27.3）	1 058（30.5）	11.838	0.001
饮酒史	1371（19.0）	709（20.4）	2.985	0.084
脑梗死	1 350（18.7）	913（26.3）	80.656	<0.001
脑出血	71（1.0）	46（1.3）	2.510	0.113
心衰史	115（1.6）	183（5.3）	116.841	<0.001
心房颤动	126（1.7）	145（4.2）	55.960	<0.001
白蛋白（g/L）	43.3（40.4，46.2）	42.8（39.7，45.7）	−4.828	<0.001
总蛋白（mmol/L）	71.2（66.8，75.3）	71.0（66.4，75.1）	−1.471	0.141
球蛋白（mmol/L）	27.5（24.1，31.1）	27.4（24.5，31.3）	−1.018	0.309
甘油三酯（mmol/L）	2.07 ± 1.49	2.27 ± 1.82	5.798	<0.001
总胆固醇（mmol/L）	4.61 ± 1.34	4.70 ± 1.26	−3.428	0.001
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.72 ± 1.00	2.75 ± 0.96	−1.188	0.235
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.15 ± 0.32	1.14 ± 0.30	2.155	0.031
载脂蛋白A1（g/L）	1.50 ± 0.32	1.49 ± 0.31	−1.314	0.189
载脂蛋白B（g/L）	1.11 ± 0.35	1.03 ± 0.34	−9.967	<0.001
GGT（U/L）	31（21，54）	31（19，52）	−0.600	0.548

续表2

组别	对照组（n=7 215）	冠心病组（n=3 473）	χ^2/t值	P值
ALT（U/L）	23（15，35）	22（15，34）	−0.374	0.708
AST（U/L）	21（17，29）	22（16，28）	−0.282	0.778
TBil（μmol/L）	12.2（9.2，12.2）	11.7（9.0，15.1）	−1.093	0.274
血尿酸（μmol/L）	358.2（297.8，438.7）	370.7（299.1，442.6）	−1.890	0.059
空腹血糖（mmol/L）	8.10 ± 4.15	8.02 ± 3.93	0.592	0.554
糖化血红蛋白（%）	7.12 ± 1.96	7.11 ± 1.81	0.213	0.832
血钾（mmol/L）	3.96 ± 0.46	3.99 ± 0.47	−1.847	0.065
β受体阻滞剂	3 987（55.3）	1 872（53.9）	1.747	0.186
ACEI/ARB	5 903（81.8）	2 846（81.9）	0.027	0.869
CCB	5 503（76.3）	2 671（76.9）	0.527	0.468
利尿剂	1 524（21.1）	784（22.6）	2.917	0.088

2.3 HT患者CAD发生的多因素logistic回归模型建立

依据入院HT对象是否发生CAD分为2组，将表2中2组间比较P<0.01的因素纳入多因素logistic回归模型通过调整不同变量进行拟合分析寻找最佳多因素回归模型。多因素logistic回归模型（表3）显示：MAFLD、年龄、吸烟、糖尿病、左室射血分数、总胆固醇均为影响HT患者CAD形成的重要预测因素，其OR分别为2.033（95%CI=1.846~2.239）、1.050（95%CI=1.045~1.054）、1.429（95%CI=1.296~1.575）、1.157（95%CI=1.058~1.267）、0.983（95%CI=0.978~0.988）和1.078（95%CI=1.043~1.115）所有比较差异均有统计学意义（P<0.05）。

2.4 MAFLD对HT患者CAD发生的独立预测价值

为进一步探讨MAFLD对HT患者CAD的独立预测作用，通过分别调整年龄、性别、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟史、饮酒史、左室射血分数、左室舒张期前后径、左室收缩期前后径、左房前后径、室间隔厚度、T2DM、脑卒中、脑出血、心衰史、心房颤动、β受体阻滞剂、ACEI/ARB、CCB、利尿剂、白细胞、红细胞、血小板、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白、白蛋白、总蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血糖、糖化血红蛋白、血钾等混杂因素共建立5个多因素logistic回归模型（表4），模型1~5 MAFLD的OR值分别为1.984（95%CI=1.804~2.182）、2.093（95%CI=1.896~2.311）、1.971（95%CI=1.776~2.187）、1.972（95%CI=1.777~2.188）和2.046（95%CI=1.180~3.548），所有比较差异均有统计学意义（P<0.05）。

表3 高血压合并冠心病多因素logistic回归分析

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR（95%CI）
MAFLD	0.710	0.049	208.332	<0.001	2.033（1.846~2.239）
年龄	0.048	0.002	556.295	<0.001	1.050（1.045~1.054）
吸烟	0.357	0.050	51.620	<0.001	1.429（1.296~1.575）
糖尿病	0.146	0.046	10.082	0.001	1.157（1.058~1.267）
左室射血分数	−0.017	0.003	42.252	<0.001	0.983（0.978~0.988）
总胆固醇	0.075	0.017	19.377	<0.001	1.078（1.043~1.115）

表4 MAFLD对高血压患者冠心病发生多因素logistic回归分析

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR（95%CI）
模型1	0.685	0.049	199.561	<0.001	1.984（1.804~2.182）
模型2	0.739	0.051	213.931	<0.001	2.093（1.896~2.311）
模型3	0.678	0.053	163.174	<0.001	1.971（1.776~2.187）
模型4	0.679	0.053	163.335	<0.001	1.972（1.777~2.188）
模型5	0.716	0.281	6.492	0.011	2.046（1.180~2.548）

注：模型1，调整年龄、性别、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟史、饮酒史；模型2，调整年龄、性别、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟史、饮酒史、左室射血分数、左室舒张期前后径、左室收缩期前后径、左房前后径、室间隔厚度；模型3，调整年龄、性别、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟史、饮酒史、左室射血分数、左室舒张期前后径、左室收缩期前后径、左房前后径、室间隔厚度、2型糖尿病、脑卒中、脑出血、心衰史、心房颤动；模型4，调整年龄、性别、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟史、饮酒史、左室射血分数、左室舒张期前后径、左室收缩期前后径、左房前后径、室间隔厚度、2型糖尿病、脑卒中、脑出血、心衰史、心房颤动、β受体阻滞剂、ACEI/ARB、CCB、利尿剂；模型5，调整年龄、性别、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟史、饮酒史、左室射血分数、左室舒张期前后径、左室收缩期前后径、左房前后径、室间隔厚度、2型糖尿病、脑卒中、脑出血、心衰史、心房颤动、β受体阻滞剂、ACEI/ARB、CCB、利尿剂、白细胞、红细胞、血小板、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白、白蛋白、总蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血糖、糖化血红蛋白、血钾

3 讨 论

随着人口老龄化进程加速，心血管疾病已成为影响老年人健康的主要因素。HT和CAD这2种心血管疾病是影响患者预后的主要因素[18]。本研究发现在HT合并MAFLD患者中CAD的患病率明显增加，经过多因素回归分析发现MAFLD是HT患者合并CAD的独立预测因素。我国最新MAFLD防治指南推荐首选ACEI类作为HT合并MAFLD患者的首选降压药物[10]。研究表明，ACEI类药物不仅肝脏安全性好，还可以降低NAFLD患者的肝脏相关事件发生风险[19]。不同的降压方案不仅可以降低40~75岁成人主要心血管事件和CVD相关病死率，且合并MAFLD的患者心血管获益更高[20]。此外，Simon TG等[21]的研究发现，阿司匹林81 mg/d降低MAFLD患者肝脏脂肪含量。因此，临床上对于HT合并MAFLD患者应给予个体化治疗以期减少CAD的发生，改善患者远期预后。

HT和CAD常常共存，二者不仅存在许多共同的危险因素而且其潜在发病机制也有许多相似之处。首先肾素-血管紧张素-醛固酮系统是HT患者血压调控的主要机制，研究发现其基因的多态性与动脉粥样硬化斑块的发生及进展存在相关性[22]；此外血压升高导致作用于冠状动脉的血液剪切力升高，冠状动脉内皮细胞受到升高血流剪切力的作用引起下游一系列炎症因子激活、血管重塑等过程引起动脉粥样硬化的发生[23]；HT与CAD在氧化应激、神经体液调节方面也存在共同信号通路[24-25]。

MAFLD是肝细胞中脂肪大量积聚所致的临床表现。随着饮食习惯和生活方式的变化，我国MAFLD患病率已达到29.2%[26]。通过以往对MAFLD的相关研究发现，一方面，MAFLD的危险因素包括较高的血脂水平异常、糖耐量受损、胰岛素抵抗伴或无高血糖状态，以及代谢综合征；另一方面，对于高血压人群而言，除了年龄、遗传以及自身免疫性疾病等不可控因素外，高血压、高低密度脂蛋白水平异常、高甘油三酯、糖尿病、超重、肥胖、吸烟、饮酒等因素与MAFLD危险因素存在交叉相关。因此，MAFLD可能是代谢综合征的前体[27-28]。

近年来，越来越多的证据表明HT与MAFLD（NAFLD）的新发或进展之间存在双向关系[29-30]。虽然MAFLD与血压升高之间关系的机制尚不明确，但有研究表明，MAFLD的左心室壁普遍增厚，与左心室质量的变化无关[31]，而心室壁增厚可能导致MAFLD患者的心室应变增加，同时影响心内膜和整个心壁，这可能是由于几何形状半径减小的改变。虽然目前尚不清楚这种变化是否支持了血压升高和MAFLD之间的联系，然而，脂肪组织增生及肾功能异常所介导的肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）活化，亦可促进HT发病率的升高。但目前仍缺乏以患者为中心、整合MAFLD患者的高血压管理和控制的目标。因此，希望在今后的研究中通过对HT合并MAFLD的住院患者的临床数据分析，寻找一种适合其评估心血管事件风险的预测模型，即评估HT合并MAFLD的患者发生冠心病的风险值，以期对其进行早期个体化治疗，改善预后。

MAFLD与CVD危险因素存在交叉相关，一些观察性研究已经证明了MAFLD和CVD的风险之间存在关联[32-33]。包括平均血压水平升高、不良血脂、空腹血糖受损，以及代谢综合征等，这可能是由于代谢危险因素的负担增加累及心脏，或因为MAFLD直接导致了CVD风险。以往研究发现MAFLD反应机体脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激及炎症因子的状态[34-36]。而脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激及炎症因子也是冠状动脉粥样硬化斑块形成与进展的主要机制，其促进了脂质沉积[37]。但MAFLD促进CAD发生其具体机制尚不清楚，推测MAFLD可能通过不同通路方面发挥协同作用，共同促进脂质沉积于冠状动脉引发狭窄。最近Liu HH等[38]纳入3 306例慢性冠状动脉综合征合并MAFLD患者同时3 306例无MAFLD患者作为对照组。通过（55.09 ± 19.92）个月的随访发现MAFLD是慢性冠状动脉综合征患者发生不良心血管事件的独立预测因素。与本研究结果一致，今后还需要更多利用纵向的数据研究来探索MAFLD和CVD危险因素之间的双向关联。

MAFLD是一种临床表现轻微，甚至无症状的疾病，通常由于患者偶然发现转氨酶水平升高或脂肪肝影像学特征变化而引起医疗关注。然而，很大一部分MAFLD患者的转氨酶水平通常正常或升高低于正常上限[39]。本课题组注意到，在MAFLD与对照组中，GGT、ALT、AST、TBil、血尿酸等多项代谢指标差异有统计学意义，尽管仍处于临床正常范围内。多项研究表明，ALT与心血管死亡率增加之间存在关联，而GGT作为MAFLD标志物，其水平升高也揭示了与不良心血管事件的独立关联[40]。此外，法国和德国进行的9年和5年观察期的2项前瞻性流行

病学研究显示，动脉高血压的患病率增加了2~3倍，而HTN的发生率与基线GGT水平、脂肪肝指数以及GGT随时间的升高有关[41]。因此，需要更加重视MAFLD患者的肝功能指标变化。

继高血压、高血脂、高血糖之后，高尿酸血症成为心血管危险因素的“第四高”。在本研究中，试验组血清尿酸水平明显高于对照组，且差异存在统计学意义。其中，合并MAFLD患者高尿酸血症[42]（≥420 μmol/L）患病率占26.3%，远高于对照组（2.8%）。近期1项中国的研究指出，在非糖尿病、无肥胖的人群中，尿酸随着年龄的增长而逐渐增加，尤其在40岁以上的人群，且与性别、体质指数（body mass index，BMI）、血脂异常和肝功能异常无关，是MAFLD的独立风险因素[43]。

本研究经过多因素logistic回归还发现年龄、吸烟、糖尿病、总胆固醇为HT患者CAD发生的重要危险因素，较高的左室射血分数与CAD发生风险呈负相关。该结果进一步证实了HT与CAD存在共同的危险因素。

T2DM是公认的MAFLD危险因素之一[44]。在本研究中，试验组的T2DM患病率为64.2%，明显高于对照组（33.4%）。其中，血糖控制不良（HbA1c>7.0%）者高达56.2%。多项研究表明，包括钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors，SGLT-2i）和胰高血糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RA）等多种降糖药物可以在减低体重，控制炎症，提高胰岛素敏感性的同时，改善肝酶、肝纤维化指标。GLP-1类药物作为葡萄糖依赖性促胰岛素分泌以控制餐后血糖，被广泛应用于降糖治疗。随着研究的深入，发现其作用远不止降血糖，还包括减少食物摄入，增加饱腹感，并通过降低血压增强心脏保护作用，以及对斑块进展具有抗动脉粥样硬化作用、抑制炎症、脂肪酸代谢[45]、脂毒性和肝脂肪变[46]。在小鼠动脉粥样硬化模型的临床前研究中，司美格鲁肽和利拉鲁肽表现出明显的肝脏保护作用，不仅能够降低血清炎症标志物水平和还可下调与肝纤维化及肝脂肪变性相关的关键基因表达[47]。此外，在小鼠和人肝细胞实验中已得到证实，激活GLP-1受体可通过改善胰岛素信号通路、肝细胞脂毒性和线粒体功能来促进减少肝脂肪变性[46-49]，而体质量减轻可能是重要的途径之一[48]。肥胖是代谢综合征的重要因素之一，也是MAFLD的主要驱动因素，因此抗肥胖治疗能有效改善MAFLD合情合理[50]。此外，1项为期72周的320例患者双盲临床Ⅱ期试验，平均BMI为35.8 kg/m，经活检证实，每日接受0.1~0.4mg司美格鲁肽的大剂量治疗，可以促使肝纤维化消退[51]。

近期研究表明，分别接受噻唑烷二酮类药物吡格列酮（pioglitazone，PIO）和司美格鲁肽治疗96周后，2组AST与血小板比值指数、AST和ALT、HbA1c和空腹血糖均降低[52]。同时，2组患者的肝纤维化指标均较治疗前下降。这表明，无论是促进血糖排泄，还是增加胰岛素敏感性，都能改善全身代谢水平，进而改善肝脏功能，即MAFLD与血糖代谢存在双向关联。值得注意的是，司美格鲁肽组的平均肝纤维化指数与体质量均明显下降3.2 kg，而PIO组体质量增加1.7 kg，且平均肝纤维化指数下降不明显。可能原因是部分患者对吡格列酮的体质量增加反应较敏感，而体质量的增加抵消了全身代谢水平改善带来的获益。二甲双胍作为T2DM的药物基石，并不能有效降低体质量。例如，在糖尿病预防项目中，干预中位数为2.8年后，安慰剂组的平均体质量减轻为0.1 kg，二甲双胍组为2.1 kg，而生活方式干预组为5.6 kg[53]。同时，由于二甲双胍减重的证据有限，以及乳酸中毒等潜在风险，指南并不推荐二甲双胍作为MAFLD患者的减重方案[54]。

目前MAFLD与高血压患者冠心病风险的研究尚处于探索阶段，但其在代谢-炎症-心血管疾病网络中的枢纽地位使其具备重要的创新潜力。本研究发现HT合并MAFLD患者相较于HT未合并MAFLD患者的CAD患病率更高，经多因素校正发现MAFLD是HT患者发生CAD的独立预测因素。因此，本课题组建议将MAFLD筛查纳入高血压患者的常规评估，早期干预肝代谢异常，可能降低远期心血管事件风险。

由于此前MAFLD缺乏统一诊断标准，本研究基于来自22个国家的国际专家小组指南设计，反映了当时的最佳实践。2024年中国指南更新引入的新观点可能影响部分结论的普适性。未来研究将结合新版指南推荐，进一步验证和拓展当前发现，以推动临床实践的持续优化。此外，本研究采取回顾性分析的研究设计，存在以下局限性：①部分数据缺失，如BMI、身高、体质量、腰围、超敏C反应蛋白和胰岛素抵抗指数等，可能造成部分MAFLD患者诊断遗漏；部分生化指标如血小板、肌酐，以及糖尿病患者的具体用药方案数据缺失较多，一定程度上可能影响实验结果的准确性。②本研究样本以

亚洲人为主，影响了结果的外推性。研究为小样本量横断面研究可能存在选择性偏倚，未来需通过大规模队列研究验证MAFLD的独立风险价值，并探索其机制与干预策略，以推动多学科协作（心血管科、肝病科、内分泌科等），为高血压患者的综合管理提供新依据。

参 考 文 献

[1] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10): 177-232.

[2] 中国心血管健康与疾病报告2019[J]. 心肺血管病杂志，2020，39(10)：1157-1162.

Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2019[J]. J Cardiovasc Pulm Dis，2020，39(10)：1157-1162.

[3] 中国医疗保健国际交流促进会心血管病学分会. 高血压合并冠心病患者血压管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志，2022，102(10)：1-12.

Cardiovascular Disease Branch of China Association for Promoting International Exchange in Healthcare. Chinese Expert Consensus on Blood Pressure Management for Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease[J]. Chin J Med，2022，102(10)：1-12.

[4] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2018，15(1)：11-20.

[5] Eslam M，Newsome PN，Sarin SK，et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J Hepatol，2020，73(1)：202-209.

[6] Heeren J，Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism[J]. Mol Metab，2021，50：101238.

[7] Kaya E，Yilmaz Y. 累及全身多系统的疾病：代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病[J]. 中华肝脏病杂志，2025，33(1)：77-87.

Kaya E，Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease（MAFLD）：a multisystemic disease beyond the liver[J]. Chin J Hepatol，2025，33(1)：77-87.

[8] Reboussin DM，Allen NB，Griswold ME，et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/*APhA*/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention，detection，evaluation，and management of high blood pressure in adults[J]. J Am Coll Cardiol，2018，71(19)：2176-2198.

[9] Williams B，Mancia G，Spiering W，et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J，2018，39(33)：3021-3104.

[10] 孔嘉宁，张彬彬，施军平.《代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024年版）》解读[J]. 临床肝胆病杂志，2024，40(9)：1767-1770.

Kong JN，Zhang BB，Shi JP. An excerpt of clinical practice guideline of prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated（non-alcoholic）fatty liver disease（2024 edition）[J]. J Clin Hepatol，2024，40(9)：1767-1770.

[11] Vallée A，Cinaud A，Blachier V，et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including aortic pulse wave velocity index and clinical parameters[J]. J Hypertens，2019，37(8)：1682-1688.

[12] Jia WP，Weng JP，Zhu DL，et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019[J]. Diabetes Metabolism Res，2019，35(6)：e3158.

[13] 钟 迪，张舒婷，吴 波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志，2019，19(11)：897-901.

Zhong D，Zhang ST，Wu- B. Interpretation of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018"[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg，2019，19(11)：897-901.

[14] 杨杰孚，李莹莹. 从《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》看容量管理[J]. 临床药物治疗杂志，2019，17(10)：10-14.

Yang JF，Li YY. Review of volume management based on 2018 Chinese guidelines of heart failure[J]. Clin Med J，2019，17(10)：10-14.

[15] 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会，心血管系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 心房颤动基层诊疗指南（实践版·2019）[J]. 中华全科医师杂志，2020，19(6)：474-481.

Expert group for the compilation of primary diagnosis and treatment guidelines for cardiovascular diseases by the Editorial Committee of the Chinese Journal of General Practitioners of the Chinese Medical Association. Guidelines for Primary Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation（Practice Edition·2019）[J]. Chin J Gen Prac，2020，19(6)：474-481

[16] Park J，Kim G，Kim BS，et al. The associations of hepatic steatosis and fibrosis using fatty liver index and BARD score with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol，2022，21(1)：53.

[17] Chen HJ，Chen YR，Wu WQ，et al. Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in populations with different body mass indexes: a prospective cohort study[J]. BMJ Open，2020，10(9)：e035836.

[18] Weber T，Lang I，Zweiker R，et al. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology，physiology，effects of treatment，and recommendations: a joint scientific statement from the Austrian society of cardiology and the Austrian society of hypertension[J]. Wien Klin Wochenschr，2016，128(13/14)：467-479.

[19] Zhang XR，Wong GL，Yip TC，et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology，2022，76(2)：469-482.

[20] Ramandi A，George J，Merat S，et al. Polypill protects MAFLD patients from cardiovascular events and mortality: a prospective trial[J]. Hepatol Int，2023，17(4)：882-888.

[21] Simon TG，Wilechansky RM，Stoyanova S，et al. Aspirin for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without cirrhosis: a randomized clinical trial[J]. JAMA，2024，331(11)：920-929.

[22] Abd El-Aziz TA，Hussein YM，Mohamed RH，et al. Renin-angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease[J]. Gene，2012，498(2)：270-275.

[23] Malakar AK，Choudhury D，Halder B，et al. A review on coronary artery disease，its risk factors，and therapeutics[J]. J Cell Physiol，2019，234(10)：16812-16823.

[24] Gaubert M, Bardin T, Cohen-Solal A, et al. Hyperuricemia and hypertension, coronary artery disease, kidney disease: from concept to practice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4066.

[25] Rotariu D, Babes EE, Tit DM, et al. Oxidative stress-Complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 152: 113238.

[26] Li J, Zou BY, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389-398.

[27] Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(3): 181-190.

[28] Santos SHS, Simões e Silva AC. The therapeutic role of Renin-Angiotensin System blockers in obesity-related renal disorders[J]. Curr Clin Pharmacol, 2014, 9(1): 2-9.

[29] Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging driver of hypertension[J]. Hypertension, 2020, 75(2): 275-284.

[30] Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence?[J]. J Hepatol, 2018, 68(2): 335-352.

[31] Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 58(4): 757-766.

[32] 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.

[33] Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(10): 1579-1584.

[34] Drożdż K, Nabrdalik K, Hajzler W, et al. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), diabetes, and cardiovascular disease: associations with fructose metabolism and gut microbiota[J]. Nutrients, 2021, 14(1): 103.

[35] Vos DY, van de Sluis B. Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD)[J]. Mol Metab, 2021, 50: 101146.

[36] Kaya ED, Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(2): 329-338.

[37] Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3850.

[38] Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Metabolic-associated fatty liver disease and major adverse cardiac events in patients with chronic coronary syndrome: a matched case-control study[J]. Hepatol Int, 2021, 15 (6): 1337-1346.

[39] Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75(10): 721-728.

[40] Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2017, 8(2): 51.

[41] Bonnet F, Gastaldelli A, Bars FP, et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies[J]. J Hypertens, 2017, 35(3): 493-500.

[42] 徐 东, 朱小霞, 邹和建, 等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(9): 1068-1076.
Xu D, Zhu XX, Zou HJ, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of gout in China[J]. Chin J Intern Med, 2023, 62(9): 1068-1076.

[43] Liu J, Wang C, Wang YT, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in nonobese patients without type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2023, 325(1): 62-71.

[44] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 328-357.

[45] Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2014, 57(4): 781-784.

[46] Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2016, 64(2): 399-408.

[47] Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in $ApoE^{-/-}$ and $LDLr^{-/-}$ mice by a mechanism that includes inflammatory pathways[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(6): 844-857.

[48] Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials[J]. Diabetes Metab, 2020, 46(6): 427-441.

[49] Kalavalapalli S, Bril F, Guingab J, et al. Impact of exenatide on mitochondrial lipid metabolism in mice with nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Endocrinol, 2019, 241(3): 293-305.

[50] Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: Optimizing liver outcomes[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24 (Suppl 2): S44-S54.

[51] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1113-1124.

[52] Mino M, Kakazu E, Sano A, et al. Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone on FIB-4 index in metabolic-associated fatty liver disease[J]. Hepatol Res, 2023, 53(7): 618-628.

[53] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393-403.

[54] Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(30): 3361-3373.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
刘宇行, 易 鑫, 龙 毅. 代谢相关脂肪性肝病对高血压患者冠心病发生的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(6): 834-842.