

非酒精性脂肪性肝病与冠状动脉粥样硬化及炎症的研究进展

谭思华 周晓莉

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 心血管疾病是人类健康的重要问题, 随着对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的深入研究, 近年来发现 NAFLD 与动脉粥样硬化性心血管疾病密切相关, 可能会增加冠状动脉钙化及高危斑块的风险。越来越多的证据表明, NAFLD 不仅是标志物, 还可能参与冠状动脉粥样硬化的发病机制, 包括全身炎症、胰岛素抵抗以及血脂异常等。现就近年来对 NAFLD 与冠状动脉粥样硬化关系认识的进展进行综述, 以期提高对早期冠状动脉粥样硬化危险因素的识别。

【关键词】 心血管疾病; 非酒精性脂肪性肝病; 冠状动脉粥样硬化; 全身炎症; 胰岛素抵抗; 冠状动脉钙化; 高危斑块

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.013

Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Coronary Atherosclerosis and Inflammation

TAN Sihua, ZHOU Xiaoli

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is an important problem for human health. With the in-depth research on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it has been found that NAFLD is closely related to atherosclerotic cardiovascular disease in recent years, which may increase the risk of coronary artery calcification and high-risk plaque. Accumulating evidence suggests that NAFLD is not only a marker, but may also be involved in the pathogenesis of coronary atherosclerosis, including systemic inflammation, insulin resistance and dyslipidemia. This article reviews recent advances in the understanding of the relationship between NAFLD and coronary atherosclerosis, with the hope of improving the identification of risk factors for early coronary atherosclerosis.

【Key words】 Cardiovascular disease; Non-alcoholic fatty liver disease; Coronary atherosclerosis; Systemic inflammation; Insulin resistance; Coronary artery calcification; High-risk plaque

在全球范围内, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 现仍是非传染性疾病的主要死因, 每年造成 1 730 万人死亡^[1]。冠状动脉性心脏病 (冠心病) 占有 CVD 病例的 1/3 ~ 1/2, 是成年人死亡的首要原因^[2]。在过去的几十年里, 除了传统的心血管危险因素, 肥胖症和非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等代谢性疾病也被认为是 CVD 的常见危险因素。NAFLD 是全球范围内最常见的慢性肝病, 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌等一系列肝脏疾病。全世界成人 NAFLD 的患病率为 25%, 随着全球肥胖症的流行, NAFLD 可能在未来几十年成为终末期肝病的主要原因^[3]。此外, 越来越多的证据表明, NAFLD 是一种多系统疾病, 可能增加 2 型糖尿病、CVD 以及慢性肾脏病的患病风险, 且 NAFLD 患者的大多数死因归因于 CVD。近年的研

究表明, NAFLD 与亚临床动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 密切相关, 这类患者可能受益于早期 AS 的筛查和监测^[4]。

本综述总结了目前 NAFLD 促进冠状动脉粥样硬化 (coronary atherosclerosis, CAS) 的病理生理机制, 以及冠状动脉事件风险标志物的研究进展, 并探讨了炎症与 NAFLD 和 CAS 的密切联系。值得一提的是, 2020 年专家共识提议将 NAFLD 一词重新命名为更合适的术语, 即代谢功能障碍相关的脂肪肝病^[5], 本综述仅涉及 NAFLD 这个概念。

1 NAFLD 与心血管风险

已有大量学者对 NAFLD 是否是心血管事件的独立危险因素进行了研究, 但仍存在一定争议。一项荟萃分析研究^[6]表明, NAFLD 可能是 CVD 发病率和死亡率的独立危险因素。然而, 一项以社区为基础的研究^[7]表明, 年龄增加、男性、代谢综合征 (而非 NAFLD)

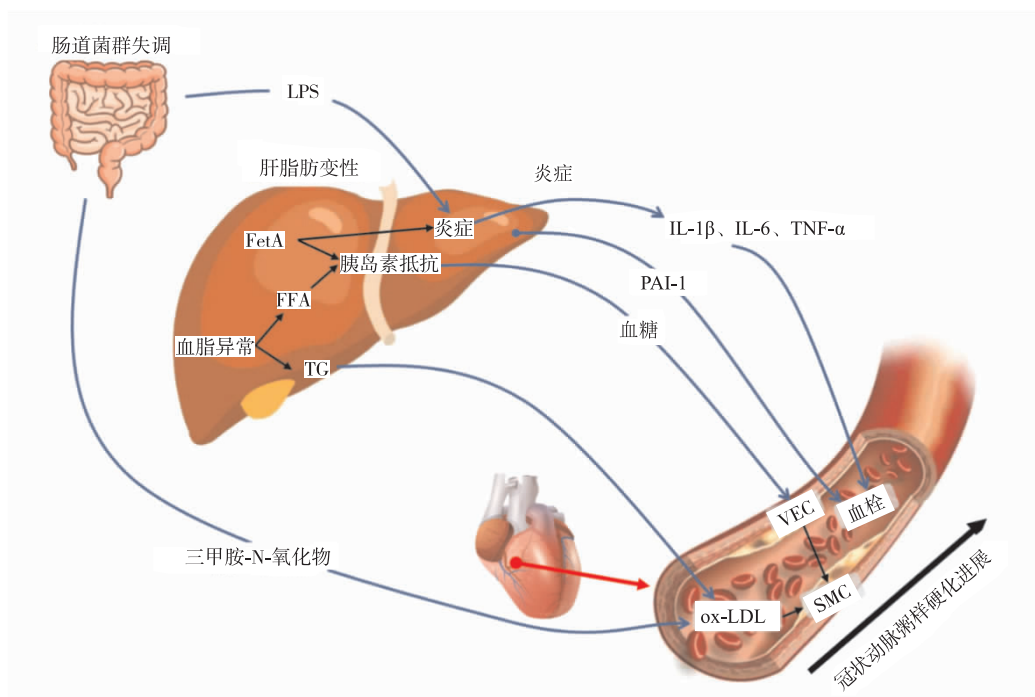
能预测 10 年全因死亡率和心血管死亡率。大量文献显示 NAFLD 与 CVD 密切相关,且二者有共同的心脏代谢危险因素,而临床研究很难从这些具有共同危险因素的个体中发现 NAFLD 增加 CVD 患病风险的特定机制。一项队列研究^[8]发现,肝纤维化与多种 CVD 危险因素相关。然而,也有最新的研究^[9]表明,NAFLD 是 CVD 风险增加的独立危险因素。Lin 等^[10]的研究也有类似的发现。

虽然 CVD 包括一系列循环系统疾病,但冠心病是

最普遍的、经济负担最高的疾病。冠心病从早期的 CAS 开始,发展为已确诊的冠状动脉疾病,并且后期可能出现冠状动脉事件^[11]。

2 NAFLD 增加 CAS 风险的病理生理机制

最近的研究^[12]表明,NAFLD 与冠心病之间存在关联,这种关联与共同的心脏代谢风险无关。然而,其中的机制尚不完全清楚,可能有多种。以下总结了 NAFLD 促进 CAS 可能的机制及潜在的临床影响,见图 1。



注:LPS,脂多糖;FetA,胎球蛋白A;FFA,游离脂肪酸;TG,甘油三酯;IL-1 β ,白细胞介素-1 β ;IL-6,白细胞介素-6;TNF- α ,肿瘤坏死因子- α ;PAI-1,纤溶酶原激活物抑制物-1;VEC,血管内皮细胞;ox-LDL,氧化低密度脂蛋白;SMC,平滑肌细胞。

图1 NAFLD 促进 CAS 病变进展的生物学机制

胰岛素抵抗可引起肝脂肪变性并促进 CAS 的进展,同时,肝脂肪变性导致的血脂异常、胎球蛋白 A (fetuin A, FetA)分泌增加等也会进一步增加胰岛素抵抗,造成血管内皮损伤,引起平滑肌细胞增殖。此外,肝脏分泌的炎症细胞因子也可引起全身处于低度炎症状态,进一步增加 CAS 病变的进展,而肠道菌群失调也参与 NAFLD 和 CAS 的发病机制。

2.1 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗作为肝脏的“第一次打击”,被认为是 NAFLD 的根本原因之一^[13]。此外,它会导致高血糖,以多种方式影响微血管和大血管的稳态,促进 AS 的形成。研究显示高血糖可减少一氧化氮的释放,增加血管内皮细胞黏附分子的表达,诱导平滑肌细胞的增殖,促进生长因子和炎症因子的合成和释放,从而有利于 AS 的进展。一项大型荟萃分析^[14]评估了甘油

三酯-葡萄糖指数 (triglyceride-glucose index, TyG 指数) 与基线时无动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 受试者不良预后之间的关联,结果显示较高的 TyG 指数可能与较高的 ASCVD、冠心病和卒中的发病率独立相关。Baydar 等^[15]和 Zhao 等^[16]也发现 TyG 指数与亚临床 AS 密切相关。此外,一项病例对照研究^[17]表明,在排除其他危险因素后,糖耐量受损的受试者与血糖正常的受试者相比,AS 的风险增加。

2.2 血脂异常

肝脏在脂质代谢中发挥重要作用。代谢异常状态下,NAFLD 患者肝脏中脂质流入、合成及代谢的调节受到干扰,参与脂肪酸从头合成的转录因子上调,以抑制游离脂肪酸氧化并导致肝脏脂肪含量增加。同时,维持胆固醇稳定的转录因子及低密度脂蛋白

(low-density lipoprotein, LDL) 受体下调, 导致肝细胞中胆固醇摄取和极低密度脂蛋白合成受到抑制, 从而引起肝脏中甘油三酯含量增加^[18]。甘油三酯升高可通过降低高密度脂蛋白水平、增加氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 的水平, 扰乱正常的血清脂质谱, 从而促进 AS 的发生。同时, 游离脂肪酸可通过 Jun 激酶抑制其基因转录来干扰胰岛素水平^[19], 诱发肝脏胰岛素抵抗并降低胰岛素清除率。动脉粥样硬化性血脂异常可见于绝大多数 NAFLD 患者。Younossi 等^[20]一项荟萃分析研究显示 NAFLD 和 NASH 患者联合血脂异常的总体患病率分别为 69% 和 72%。一项前瞻性研究^[21]发现, NAFLD 与未达到 LDL 目标管理水平显著相关。而过去来自多种不同类型的临床和遗传学研究^[22]已证实 LDL 会导致 ASCVD。

2.3 氧化应激和脂质过氧化

氧化应激和脂质过氧化作为 NAFLD 发展过程中对肝脏的“第二次打击”, 可能是 NAFLD 与 AS 联系的另一个重要机制。当机体出现胰岛素抵抗时, 为了适应或抵抗刺激, 身体产生的活性氧超过了其对活性氧解毒的能力, 从而导致组织损伤。它能诱导炎症因子水平升高, 消耗一氧化氮, 破坏内皮依赖性血管舒张功能, 促进内皮细胞凋亡、血管平滑肌细胞迁移和增殖^[23], 并通过脂质过氧化促使 ox-LDL 水平升高^[24]。一项关于 NAFLD 发病机制的研究^[25]发现, 氧化应激在单纯脂肪变性患者的肝脏中即可发生, 并且在 NASH 患者中进一步加剧, 这与细胞色素 P450 家族成员 2E1 诱导有关。另一项研究^[26]也有类似的发现, 丙二醛是 NASH 的危险因素, 超氧化物歧化酶活性增加对 NASH 有预防作用。同时, Fiorelli 等^[27]发现冠心病患者单核源巨噬细胞中的血红素加氧酶-1 (一种抗氧化酶) 水平较高, 并且与易破裂的冠状动脉斑块有关。Simsek 等^[28]也有类似的发现。这些氧化和抗氧化过程的不平衡均表明 NAFLD 可能与 AS 密切相关。

2.4 全身炎症

炎症作为大多数慢性疾病的发病机制之一, 不仅参与 AS 的发生和进展, 更是与 NAFLD 密切相关。

2.4.1 炎症与 CAS

AS 被认为是血管壁的慢性炎症, 是对血管壁损害的反应和修复过程。CAS 则是 AS 发生在冠状动脉, 其内膜下脂蛋白积累并导致富含脂质的炎症斑块形成的过程, 是冠心病的发病基础。CAS 的发生起始于冠状动脉血管内皮受到一些危险因素的刺激, 随后, 血管内皮屏障通透性被破坏, 导致其处于“激活状态”, 这一过程会促进血管内皮细胞吸收循环脂蛋白,

并将其氧化^[29]。而这些氧化的脂蛋白对血管平滑肌细胞、内皮细胞和单核细胞均有促炎作用。首先, 被氧化的脂蛋白刺激内皮细胞表达单核细胞趋化蛋白-1, 使血液循环中的单核细胞进入动脉壁, 分化为巨噬细胞, 再转化成泡沫细胞。同时, 活化的内皮细胞增加白细胞黏附分子的表达, 进一步促进单核细胞进入动脉壁^[30]。最后巨噬细胞和泡沫细胞促进内皮细胞增殖和基质降解, 极易导致血栓、富含脂质的不稳定斑块形成。在这个过程中, 炎症细胞因子起到了重要作用。一项前瞻性队列研究^[31]表明, 白细胞介素 (interleukin, IL)-6、超敏 C 反应蛋白水平升高与 AS 患者或高危患者较差的预后有关。此外, IL-1 家族可通过多种途径促进 AS^[32]。除上述提到的炎症介质外, CD40 配基、单核细胞趋化蛋白-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 、黏附分子和 E 选择素等炎症标志物也在斑块的进展和不稳定性增加中起重要作用。

2.4.2 炎症与 NAFLD

肝脏含有大量的巨噬细胞和免疫细胞, 若病变肝脏分泌的炎症细胞因子释放入血可引起全身炎症, 而炎症在 NAFLD 组织学进展中发挥着关键作用。一项荟萃分析研究^[33]显示, C 反应蛋白、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α 和细胞间黏附分子-1 水平升高与 NAFLD 风险增加显著相关, 这些炎症介质可作为 NAFLD 的生物标志物。此外, IL-6 的肝脏表达增加可能促进肝损伤和 AS。有研究^[34]显示, IL-6 可激活巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶-1, 诱导单核细胞参与血管斑块的形成, 促进 LDL 受体的合成, 增强脂质沉积, 刺激血管平滑肌细胞增殖。一项多种族研究^[35]表明, 在患有 NAFLD 的大型多种族人群中, IL-6 与亚临床 AS 的患病率和严重程度独立相关。此外, 一项多中心研究^[36]发现, 超敏 C 反应蛋白、尿异前列腺素、IL-6、细胞间黏附分子-1 和 P 选择素等炎症标志物与 NAFLD 相关。然而, Khoury 等^[37]发现, 中性粒细胞和淋巴细胞的比率 (而非 C 反应蛋白) 与 NAFLD 的炎症和晚期纤维化独立相关。此外, Chen 等^[38]研究表明, 炎症可能介导 NAFLD 纤维化与冠状动脉疾病严重程度之间的关联。以上临床研究表明在 NAFLD 患者中, 肝脏可能导致全身炎症标志物水平升高, 而这些炎症介质会进一步增加 CAS 的风险。

2.5 FetA

FetA 是一种在肝脏中合成并分泌到循环中的多功能糖蛋白, 可引起胰岛素抵抗, 同时诱导炎症细胞因子的表达并抑制脂联素^[39]。而 NAFLD 与较高的 FetA 表达、转录和血清水平有关。一项荟萃分析^[40]结果表明, FetA 和胎球蛋白 B 升高可能独立预测

NAFLD 的发生。同时,一项病例对照研究^[41]结果显示,FetA 水平与冠心病的严重程度呈正相关,提示 AS 的致病机制与 FetA 之间可能存在联系。因此,FetA 可能有助于 NAFLD 的进程和 AS 的发展。然而,有研究^[42]显示这种多功能糖蛋白能抑制异位钙化,FetA 水平的降低可能会促进心血管钙化。此外,这种糖蛋白是转化生长因子- $\beta 1$ 的抑制剂,后者是一种重要的成纤维细胞因子^[43]。尽管目前 FetA 对 NAFLD 和 AS 的作用存在争议,但它仍可能是 NAFLD 和 AS 之间的联系。

2.6 肠道菌群

越来越多的证据表明,微生物衍生的代谢产物参与 NAFLD 的发病过程。其潜在机制可能如下:NAFLD 患者肠道菌群衍生的脂多糖水平升高,当门静脉血浆内毒素浓度增加时,肝库普弗细胞的清除能力可能会超负荷,导致全身性内毒素血症,并引发促炎级联反应,诱发慢性肝病。有研究^[44]显示,NAFLD 的每个阶段都有一个特殊的肠道菌群特征,其严重程度与菌群失调和共生细菌代谢功能的丧失有关。NAFLD 患者在细菌门水平上呈现出拟杆菌门减少而厚壁菌门和变形菌门增加^[44]。事实上,肠道微生物似乎也参与了 AS 的发病机制。大量研究发现,冠状动脉疾病患者的拟杆菌门减少和厚壁菌门增加^[45],其代谢物三甲胺-N-氧化物在 AS 中起重要作用,并可作为心血管风险的预测因子^[46]。

2.7 其他可能的机制

研究发现以脂联素和瘦素为代表的脂肪因子也可能与 NAFLD 和 AS 有关。Kim 等^[47]得出结论,低水平的总脂联素和高分子量脂联素可独立预测 NAFLD 的发展。同时,有研究^[48]表明脂肪细胞通过脂肪因子失衡和促炎过程的激活直接参与冠状动脉疾病的发病机制。

此外,阻塞性睡眠呼吸暂停、慢性肾脏病以及高凝状态也可能参与 NAFLD 促进 CAS 的发病机制^[49],特别是纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制物-1^[50]。

3 NAFLD 与 CAS 标志物

已有研究表明 NAFLD 与亚临床 AS 之间存在关联,并且大多数研究者证明这种联系独立于代谢综合征和传统心血管危险因素。

3.1 NAFLD 与冠状动脉钙化

由冠状动脉血管造影 CT 计算的冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)评分反映了整体冠状动脉斑块负荷,能独立预测未来的冠状动脉事件及预后。大量研究^[51]发现,CAC 评分与 CVD 和冠心病死亡率密切相关。一些研究表明 NAFLD 患者的 CAC

负担增加,独立于传统的危险因素,而一些研究则认为不同。最近,Chang 等^[52]研究发现,在调整潜在的混杂因素后,与对照组相比,NAFLD 与 CAC 评分显著相关,这种关联在非肥胖和肥胖个体中相似,并且在调整胰岛素抵抗和超敏 C 反应蛋白后仍具有统计学意义。一项队列研究^[53]发现,晚期肝纤维化是 NAFLD 受试者 CAC 进展的独立且重要的因素。

然而,Kim 等^[54]发现,NAFLD 与 CAC 的关系似乎因性别和肥胖状况而异。Lee 等^[55]的研究显示,NAFLD 与 CAC、钙化斑块或混合斑块无显著相关,而始终与非钙化斑块($OR = 1.27, 95\% CI 1.08 \sim 1.48$)显著相关。另一项队列研究^[56]发现,NAFLD 在 CAC 的早期发展中起作用,而在进展中无显著作用。

3.2 NAFLD 与高危斑块

冠状动脉血管造影 CT 除了能评估阻塞性冠状动脉疾病,还能检测和分析冠状动脉斑块的特征。高危斑块又被称为易损斑块或不稳定斑块,其形态特征包括正性重塑、低衰减斑块、点状钙化与餐巾环征,与急性冠脉综合征和未来的主要不良心血管事件有关。近几年的研究表明,NAFLD 与冠状动脉血管造影 CT 证实的高危斑块患病率之间存在显著关联。

一项前瞻性研究^[57]发现,在调整传统心血管危险因素后,NAFLD 是高危斑块的独立危险因素($OR = 2.039, 95\% CI 1.243 \sim 3.345$)。此外,在 5.4 年的随访期间,NAFLD 患者经历了更多的心血管事件,多变量回归分析表明 NAFLD、高危斑块和 50% 以上的血管狭窄是心血管事件的独立预测因子。Lee 等^[55]在一项基于体检人群的研究中发现,在调整心血管危险因素后,NAFLD 始终与非钙化斑块($OR = 1.27, 95\% CI 1.08 \sim 1.48$)显著相关,提示心血管风险增加。此外,有研究^[58]表明,将 NAFLD 添加至心血管的风险分层中有益于更准确地识别主要不良心血管事件。

4 总结与展望

NAFLD 与 CVD 和 AS 密切相关。其增加 CAS 风险的机制可能包括胰岛素抵抗、全身炎症、血脂异常和氧化应激等。大量研究表明 CAC 和高危斑块可作为 CAS 标志物预测未来的主要不良心血管事件。目前大多数研究支持 NAFLD 与 CAS 相关,因此,应进一步对 NAFLD 人群进行心血管风险的评估,这有可能改进对 CVD 高危患者的识别,以减轻 CVD 的全球疾病负担。目前关于阐明 NAFLD 增加 CAS 的病理生理机制的研究仍在进行中,而针对这些机制的治疗也正在探索中,未来在这方面需更深入地研究。今后的研究还应明确预防或逆转 NAFLD 严重程度是否会对血管壁产生有利影响,这可能有助于制定更好的策略来

延缓 ASCVD 的进展。

参 考 文 献

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9859): 2095-2128.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528.
- [3] 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.
- [4] Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(4): 376-392.
- [5] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. NAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [6] Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(11): 903-913.
- [7] Niriella MA, Kasturiratne A, Beddage TU, et al. Metabolic syndrome, but not non-alcoholic fatty liver disease, increases 10-year mortality: a prospective, community-cohort study [J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 101-106.
- [8] Long MT, Zhang X, Xu H, et al. Hepatic fibrosis associates with multiple cardiometabolic disease risk factors: the Framingham Heart Study [J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 548-559.
- [9] Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications [J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1691-1705.
- [10] Lin A, Wong ND, Razipour A, et al. Metabolic syndrome, fatty liver, and artificial intelligence-based epicardial adipose tissue measures predict long-term risk of cardiac events: a prospective study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 27.
- [11] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [12] Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(7): 921-937.
- [13] Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 321-350.
- [14] Ding X, Wang X, Wu J, et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 76.
- [15] Baydar O, Kilic A, Okcuoglu J, et al. The triglyceride-glucose index, a predictor of insulin resistance, is associated with subclinical atherosclerosis [J]. *Angiology*, 2021, 72(10): 994-1000.
- [16] Zhao S, Yu S, Chi C, et al. Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: the Northern Shanghai Study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 95.
- [17] Singhal A, Chauhan A, Goyal P, et al. Transthyretin—A novel biomarker for insulin resistance and atherosclerosis risk in prediabetics [J]. *J Assoc Physicians India*, 2021, 69(11): 11-12.
- [18] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications [J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 679-689.
- [19] Solinas G, Naugler W, Galimi F, et al. Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(44): 16454-16459.
- [20] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [21] Lee JH, Lee HS, Cho AR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for LDL cholesterol target level [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(7): 3442.
- [22] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472.
- [23] Negre-Salvayre A, Guerby P, Gayral S, et al. Role of reactive oxygen species in atherosclerosis: lessons from murine genetic models [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 149: 8-22.
- [24] Gianazza E, Brioschi M, Martinez Fernandez A, et al. Lipid peroxidation in atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(1): 49-98.
- [25] Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 106(3): 261-268.
- [26] K ro lu E, Canbakan B, Atay K, et al. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(4): 361-366.
- [27] Fiorelli S, Porro B, Cosentino N, et al. Activation of Nrf2/HO-1 pathway and human atherosclerotic plaque vulnerability: an in vitro and in vivo study [J]. *Cells*, 2019, 8(4): 356.
- [28] Simsek MA, Korkmaz B, Ezici A, et al. The association between serum heme oxygenase-1 levels and coronary SYNTAX score [J]. *Cardiology*, 2021, 146(3): 288-294.
- [29] Wen Y, Leake DS. Low density lipoprotein undergoes oxidation within lysosomes in cells [J]. *Circ Res*, 2007, 100(9): 1337-1343.
- [30] Montarello NJ, Nguyen MT, Wong DTL, et al. Inflammation in coronary atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(2): 347-362.
- [31] Almuwaqqat Z, Hwan Kim J, Garcia M, et al. Associations between inflammation, cardiovascular regenerative capacity, and cardiovascular events: a cohort study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(11): 2814-2822.
- [32] Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2278-2289.
- [33] Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880298.
- [34] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1728-1746.
- [35] Simon TG, Trejo MEP, McClelland R, et al. Circulating Interleukin-6 is a biomarker for coronary atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 198-204.
- [36] Fricker ZP, Pedley A, Massaro JM, et al. Liver fat is associated with markers of inflammation and oxidative stress in analysis of data from the Framingham Heart Study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(6): 1157-1164.
- [37] Khoury T, Mari A, Nseir W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(9): 1110-1115.

- [38] Chen LZ, Jing XB, Wu CF, et al. Nonalcoholic fatty liver disease-associated liver fibrosis is linked with the severity of coronary artery disease mediated by systemic inflammation[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021:6591784.
- [39] Dogru T, Kirik A, Gurel H, et al. The evolving role of fetuin-A in nonalcoholic fatty liver disease: an overview from liver to the heart[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6627.
- [40] Pan X, Kaminga AC, Chen J, et al. Fetuin-A and fetuin-B in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(8):2735.
- [41] Afrisham R, Paknejad M, Ilbeigi D, et al. Positive correlation between circulating fetuin-A and severity of coronary artery disease in men[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(2):338-344.
- [42] Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A and the cardiovascular system[J]. *Adv Clin Chem*, 2012, 56:175-195.
- [43] Chen PY, Qin L, Li G, et al. Endothelial TGF- β signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(9):912-926.
- [44] Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5):279-297.
- [45] Ramírez-Macías I, Orenes-Piñero E, Camelo-Castillo A, et al. Novel insights in the relationship of gut microbiota and coronary artery diseases[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(14):3738-3750.
- [46] Haghikia A, Li XS, Liman TG, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9):2225-2235.
- [47] Kim YS, Lee SH, Park SG, et al. Low levels of total and high-molecular-weight adiponectin may predict non-alcoholic fatty liver in Korean adults[J]. *Metabolism*, 2020, 103:154026.
- [48] Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Adipocytes directly affect coronary artery disease pathogenesis via induction of adipokine and cytokine imbalances[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2163.
- [49] Stols-Gonçalves D, Hovingh GK, Nieuwdorp M, et al. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(12):891-902.
- [50] Campbell PT, VanWagner LB, Colangelo LA, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 in young adulthood and nonalcoholic fatty liver disease in midlife: CARDIA[J]. *Liver Int*, 2020, 40(5):1111-1120.
- [51] Grandhi GR, Mirbolouk M, Dardari ZA, et al. Interplay of coronary artery calcium and risk factors for predicting CVD/CHD mortality: The CAC Consortium[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5):1175-1186.
- [52] Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study[J]. *Gut*, 2019, 68(9):1667-1675.
- [53] Lee J, Kim HS, Cho YK, et al. Association between noninvasive assessment of liver fibrosis and coronary artery calcification progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18323.
- [54] Kim SH, Park HY, Lee HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary calcification depending on sex and obesity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1025.
- [55] Lee SB, Park GM, Lee JY, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: an observational cohort study[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):1018-1024.
- [56] Park HE, Kwak MS, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: a longitudinal study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8):3134-3143.
- [57] Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(7):1628-1630.
- [58] Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28(18):2059-2066.

收稿日期:2022-08-15

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿问题,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题不够简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词少于3个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 未按本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 未按本刊参考文献固定格式书写。

本刊编辑部