

引用本文:郑焱华,卢俊会,陈星.非酒精性脂肪肝病和心力衰竭:临床证据和病理生理学机制[J].安徽医药,2024,28(3):451-456.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.006.



◇ 综述 ◇

非酒精性脂肪肝病和心力衰竭:临床证据和病理生理学机制

郑焱华¹,卢俊会^{2a},陈星^{2b}

作者单位:¹山西医科大学第二医院消化内科,山西 太原 030001;²山西医科大学第一医院,

^a消化内科,^b胃肠外科,山西 太原 030012

通信作者:陈星,男,主任医师,教授,博士生导师,研究方向为消化系统疾病的诊治,Email:chenxing8181@163.com

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321140)

摘要 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和心力衰竭(心衰)是两大重要的公共健康问题。NAFLD增加心血管疾病(冠状动脉疾病、心房颤动、高血压、心肌病、心衰)风险间接或直接与心衰关联。NAFLD通过胰岛素抵抗、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活、全身炎症、氧化应激、肠道菌群失调和扩张的异位脂肪等病理生理学机制促进心脏重塑和心衰的发生和进展。该研究总结了NAFLD与心衰关联的临床证据和病理生理学机制,及这两种疾病可能的管理和治疗。

关键词 非酒精性脂肪性肝病; 心力衰竭; 心血管疾病; 病理生理学; 治疗

Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure: clinical evidence and pathophysiological mechanisms

ZHENG Yanhua¹, LU Junhui^{2a}, CHEN Xing^{2b}

Author Affiliations:¹Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan,

Shanxi 030001, China; ^{2a}Department of Gastroenterology, ^{2b}Department of Gastrointestinal

Surgery, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and heart failure are two important public health problems. The increased risk of cardiovascular diseases (coronary heart disease, atrial fibrillation, hypertension, cardiomyopathy, heart failure) in NAFLD is indirectly or directly associated with heart failure. NAFLD accelerates cardiac remodeling and the development and progression of heart failure through the pathophysiological mechanisms of insulin resistance, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, systemic inflammation, oxidative stress, gut microbiota dysbiosis and expanded adipose tissue. This review summarizes the clinical evidence and pathophysiological mechanisms of the association of NAFLD with heart failure, as well as possible management strategies for two diseases.

Keywords Nonalcoholic fatty liver disease; Heart failure; Cardiovascular disease; Pathophysiology; Treatment

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为最常见的慢性肝脏疾病,并和代谢综合征具有密切的双向关联。生活方式改变,尤其是肥胖和糖尿病等代谢性疾病的流行,中国NAFLD的患病率急剧升高至29.2%^[1]。NAFLD代表着从单纯脂肪肝到坏死性炎症和纤维化的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化的疾病连续体^[2]。由于其高患病率,NAFLD正成为肝硬化、原发性肝癌和肝移植的重要原因^[2]。

NAFLD的主要驱动因素是营养过剩,这导致肝脏脂肪和异位脂肪的积累^[2]。内脏脂肪组织的巨噬细胞浸润会产生促炎因子和胰岛素抵抗。胰岛素抵抗可引起肝脏脂质代谢的紊乱。脂质代谢的不

平衡导致脂毒性脂质的形成,这些脂质有助于氧化应激和内质网应激,炎性小体活化和细胞凋亡,以及刺激炎症、组织再生和纤维化的发生。

NAFLD与心力衰竭(心衰)的联系紧密。心衰是众多心血管疾病的严重阶段,是重大的公共健康和经济负担,至少影响着2 300万病人^[3]。NAFLD可以通过冠状动脉疾病、高血压、心房颤动、心肌病等心血管疾病影响心脏的功能和结构,间接或直接促进心衰的发生发展^[4-5]。NAFLD和心衰共同的病理生理学机制包括胰岛素抵抗、神经内分泌系统(肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统)的激活、全身炎症、氧化应激、肠道菌群失调和扩张的异位脂肪等^[6]。本综述概述了NAFLD与心衰之间密切关联的临床证据,并讨论了这两种疾病共同的

病理生理学机制和可能的管理和治疗。

1 NAFLD与心衰的临床关联

1.1 与心衰间接关联 NAFLD与促进心衰发生发展的心血管疾病之间存在明确关联。心血管死亡是NAFLD的主要死亡原因之一。NAFLD发生心血管死亡风险明显增加,直接或间接增加了心衰的发生风险^[4-5,7]。Ekstedt等^[8]随访33年的队列研究发现,NAFLD的肝脏纤维化水平与肝脏并发症的风险密切相关,其死于心血管疾病的风险较高。此外,有荟萃分析表明NAFLD与心血管疾病事件的长期风险增加有关[风险比(*HR*)=1.45,95%置信区间(*CI*): (1.31, 1.61)],并随着肝脏纤维化水平的增加而增加^[9]。

1.1.1 冠状动脉疾病的风险 NAFLD是冠状动脉疾病的危险因素。NAFLD较高的肝纤维化评分和 γ -谷氨酰转移酶(*GGT*)水平增加了亚临床颈动脉粥样硬化发生的风险。一项纳入85 395例NAFLD的荟萃分析显示,NAFLD与亚临床动脉粥样硬化独立相关[比值比(*OR*)=1.60,95%*CI*: (1.45, 1.78)]^[10]。而在既往没有冠状动脉疾病的人群中,NAFLD与冠状动脉“易损斑块”的独立相关,并增加了病人突发心血管事件的风险^[11]。

1.1.2 心房颤动的风险 NAFLD和心房颤动联系密切,并可能引起室性心律失常。一项包括5项横断面研究的荟萃分析显示,NAFLD的心房颤动发生风险增加2倍[*OR*=2.07,95%*CI*: (1.38, 3.10)],并且在合并2型糖尿病的病人中风险更高^[12]。同样,在健康人群和年轻人中,也发现使用脂肪肝指数评估的NAFLD与心房颤动发生风险增加相关^[13]。NAFLD与心房颤动两者之间关联的强度可能与共同的心脏代谢危险因素有关^[12]。但Rotterdam研究表明NAFLD与心房颤动无关,而肝脏僵硬与心房颤动显著相关,特别是在无NAFLD人群中^[14]。NAFLD与心房颤动的关联存在互相矛盾的结果,仍需要有力证据来证实两者之间的独立关联。

1.1.3 高血压的风险 高血压在NAFLD病人中非常普遍,NAFLD的高血压患病率估计为39.34%^[15]。NAFLD可能是高血压发生和进展的独立危险因素和重要驱动力。回顾性队列研究表明,即使在调整了其他代谢性混杂因素和身体质量指数的变化后,脂肪肝的发生与高血压风险增加相关[*OR*=1.36,95%*CI*: (1.10, 1.67),*P*=0.004]^[16]。另外,NAFLD的程度与高血压前期和高血压之间存在关联,高血压发病率随NAFLD程度的增加(正常:14.4%,轻度:21.8%,中重度:30.1%,*P*<0.001)而增加^[17]。

1.1.4 心肌病的风险 即使在无心血管疾病的情况下,NAFLD的心脏结构和功能可能已有明显的改

变。有研究发现NAFLD的心脏几何形态改变和舒张功能障碍与肝纤维化严重程度相关,并独立于心脏代谢因素^[18]。与非NAFLD相比,NAFLD的左心室重量指数、左心室舒张末内径、左心房容积指数、左心室充盈压增加。荟萃分析进一步表明,影像学诊断的NAFLD与心肌结构改变和心功能障碍有关^[19]。此外,NAFLD与5年内发生左心室功能和结构异常存在联系^[20]。

1.2 与心衰直接关联 NAFLD和心衰经常共存,两者常合并高血压、糖尿病、高脂血症等共同的代谢危险因素。研究发现在102例射血分数降低的心衰病人中,超声检查确诊了37例NAFLD,超过1/3的慢性心衰合并NAFLD,并且与左心室纤维化程度相关^[21]。而在射血分数保留的心衰中NAFLD的患病率可达50%,NAFLD被认为是心衰的一个新的危险因素^[22]。

Roh等^[23]报告称,在308 578例韩国健康人群中,与较低的脂肪肝指数相比,较高的脂肪肝指数人群的新发心衰风险显著增高[*HR*=2.709,95%*CI*: (2.380, 3.085),*P*<0.001],脂肪肝指数与新发心衰风险增加独立相关。而且NAFLD发生射血分数保留的心衰的风险似乎高于射血分数降低心衰。一项包括10 422例活检确诊为NAFLD且无心血管疾病的瑞典队列研究发现,在所有NAFLD组织学类别中主要心血管不良事件风险均增加,其慢性心衰发生风险增加75%[*HR*=1.75,95%*CI*: (1.63, 1.87)],并且随着NAFLD严重程度的恶化而升高^[7]。对1 100万NAFLD病人的荟萃分析表明,无论是否存在糖尿病、高血压和其他常见的代谢相关的心血管危险因素,NAFLD与新发心衰长期风险高1.5倍相关[*HR*=1.50,95%*CI*: (1.34, 1.67),*P*<0.000 1]^[24],提示代谢综合征不能完全解释NAFLD与新发心衰的关联,两者可能存在其他的相关机制。

此外,与没有NAFLD相比,NAFLD的肝纤维化严重程度与心衰病人更差的临床结局相关,其死亡率增加约1倍^[25-26]。在急性心衰病人中也观察到,NAFLD及其肝纤维化严重程度与全因死亡风险增加相关[*HR*=1.82,95%*CI*: (1.22, 2.81),*P*<0.005]^[27]。总之,NAFLD是心衰常见合并症,肝脏纤维化程度与心衰发生风险和预后不良相关,需要进一步研究提供NAFLD与心衰发生和进展关联的临床证据和可能的发病机制。

2 NAFLD与心衰共同的病理生理学机制

NAFLD与心衰相关的病理生理学尚不完全清楚,心脏重塑被认为是心衰发生和发展的关键过程,NAFLD可能通过多种病理生理学机制促进心脏重塑和心衰的发生和发展。

2.1 胰岛素抵抗 肝脏可通过增加外周游离脂肪酸和降低葡萄糖的摄取来升高血糖。胰岛素水平的升高会影响肝脏脂肪酸分解和糖异生,导致肝脏脂质堆积并进一步增加胰岛素抵抗。研究发现,胰岛素抵抗可以通过心肌胰岛素信号传导受损,线粒体功能障碍等机制引起心脏舒张功能障碍^[28]。胰岛素抵抗可增加心肌中脂肪酸的 β -氧化,并通过损害PGC-1 α /腺苷—磷酸(AMP)激活的蛋白激酶信号传导和诱导活性氧产生而导致线粒体功能障碍,进一步导致心脏纤维化和舒张功能障碍^[28]。此外,高血糖毒性所致的蛋白质糖基化产物的蓄积也在其中起着重要作用^[28]。

2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活 神经内分泌系统激活在代谢性疾病和心脏重塑中的调节作用已得到证实。血管紧张素II介导的信号转导可通过增加肝脏脂肪变性、炎症反应、胰岛素抵抗等多个途径参与NAFLD的发生和进展^[29]。此外,血管紧张素转换酶、血管紧张素II和其受体通路的激活及儿茶酚胺浓度的增加可加剧肝脏纤维化^[29]。血管紧张素II受体的激活还可诱导细胞内活性氧产生和激活核因子- κ B(NF- κ B)/c-Jun氨基端蛋白激酶(c-JNK)通路促进心脏重塑^[30]。而交感神经系统的持续激活可通过心脏的炎症反应和 β -肾上腺素能受体的脱敏,加剧心脏纤维化和心脏重塑。

2.3 全身炎症 炎症是NAFLD/NASH的标志之一,肝脏的Kupffer细胞、树突状细胞和淋巴细胞通过启动炎症细胞间的信号级联反应参与和促进了炎症^[31]。Wong等^[32]发现心脏巨噬细胞与邻近的心肌细胞相互作用,并通过表达TRPV4机制调节心脏的适应性重塑。此外,白细胞介素(IL)-6水平升高可刺激心脏成纤维细胞中转化生长因子 β 1的产生与Sma和Mad相关蛋白(Smad)3磷酸化导致左心室重塑^[6]。全身炎症反应在心肌病和心衰的发展中具有重要作用^[33]。炎症标志物还可以通过心肌纤维化加重心肌结构和功能的紊乱,导致心功能不全和左心室肥大^[33]。总之,全身炎症与NAFLD和心衰联系紧密,NAFLD可通过全身炎症机制促进心衰的进展。

2.4 氧化应激 线粒体的氧化应激期间可产生过量的活性氧。而过量的外周游离脂肪酸可损害线粒体中的电子转移反应,并有助于肝细胞产生活性氧。活性氧水平升高会刺激肝脏产生炎症、细胞凋亡和肝纤维化^[34]。过量的活性氧进入循环系统可造成直接和不可逆的氧化损伤,破坏氧化还原信号转导,诱导心肌细胞的凋亡和坏死。此外,活性氧可以通过影响心肌细胞线粒体肌质网钙离子摄取和释

放,干扰心肌兴奋-收缩耦联过程,进一步加重心脏重塑。最近研究表明,心肌氧化应激诱导的产物还可以通过激活CD4⁺T细胞受体来促进心衰的进展^[35]。通过增强内源性抗氧化能力和调节线粒体内源性活性氧的产生可能是心衰有希望的治疗靶点。

2.5 肠道菌群失调 肠道菌群失调被认为在NAFLD和心衰的进展和预后中具有重要作用^[5]。肠道菌群失调和全身炎症具有显著相关性。肠道菌群可以通过激活肝内B细胞启动先天性和适应性免疫机制导致肝脏炎症和纤维化。三甲胺和三甲胺N-氧化物等肠道菌群代谢产物通过肝脏损伤和纤维化参与了NAFLD和心衰的发生和进展^[36]。使用三甲胺N-氧化物喂食12周的小鼠心脏功能和结构发生显著改变,其左心室射血分数降低、利钠肽升高、心肌纤维化增多和心脏显著扩大,提示三甲胺N-氧化物途径有助于增加心衰的易感性^[37]。此外,三甲胺N-氧化物可增加巨噬细胞浸润,诱导心肌细胞坏死和凋亡,并激活心肌细胞转化生长因子 β 1的表达和Smad2磷酸化加速心肌纤维化^[38]。针对肠道菌群的代谢途径,以及改变肠道菌群的新型治疗策略是否可以调节心衰的易感性和进展仍有待进一步确定。

2.6 扩张的异位脂肪 扩张或功能失调的异位脂肪组织作为一个活跃的内分泌、旁分泌器官,通过分泌促炎症细胞因子的增加和血浆脂联素浓度降低不仅可以影响葡萄糖和脂质代谢或胰岛素抵抗而促进NAFLD的发展和进展,而且还可能对心肌和冠状动脉产生不利影响并最终导致心衰风险增加^[39]。扩张的异位脂肪,如心外膜脂肪的增加可能导致发生心衰的风险增加,特别是射血分数保留的心衰风险^[40]。射血分数保留的心衰病人心外膜脂肪增加预后不佳,可能与较差的左心房和左心室功能相关^[41]。MESA研究提示,心外膜脂肪与较差的心血管预后和心脏重塑相关,并独立于胰岛素抵抗、炎症和肝脏脂肪^[42]。目前,尚不清楚减少异位脂肪组织是否有益于NAFLD或心衰的风险。

3 NAFLD与心衰可能的管理和治疗

NAFLD治疗的基石是生活方式的改变,迄今为止尚未批准治疗NAFLD的特定药物。改善饮食、减轻体重、增加锻炼、避免饮酒和减少代谢性危险因素都可以对NAFLD和心衰产生有益的影响。减重5%~10%可改善肝脂肪变性和坏死性炎症,而减重10%可进一步改善NASH的纤维化^[43]。然而,目前仍缺乏长期生活方式干预对减轻体质量的长期随访数据。生活方式干预需要NAFLD病人的积极配合,有必要组织专门的团队提供支持和管理,互

联网技术为覆盖更多的高危病人群体提供了可能^[44]。减肥手术是晚期 NAFLD 合并病态肥胖的有效方法,并且也可考虑用于治疗晚期心衰的病态肥胖病人,从而能够成功进行心脏移植。

在 NAFLD 或 NASH 病人中使用吡格列酮与组织学特征改善有关,而不会引起纤维化的恶化,但吡格列酮可引起体质量增加和外周水肿,而被禁用于心衰病人^[45]。胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP-1RA) 可改善血糖和胰岛素抵抗,促进体质量减轻,已获批用于治疗 2 型糖尿病病人。两项 2 期随机对照试验发现使用利拉鲁肽或司美格鲁肽每天一次皮下注射可提高经活检确诊的 NASH 病人组织学改善的百分比,但未显示出对肝纤维化的改善。此外, GLP-1RA 在 2 型糖尿病病人中还显示出心血管获益。纳入 8 项随机对照试验 (60 080 例糖尿病病人) 的荟萃分析表明, GLP-1RA 显著降低了全因死亡率、心血管死亡率以及心衰住院率^[46]。同样, 钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂通过抑制肾脏近曲小管中的 SGLT-2, 从而防止葡萄糖的重吸收并促进其在尿液中的排泄。已有数据显示 SGLT-2 抑制剂可改善 2 型糖尿病病人血清肝酶和肝脏脂肪含量^[47], 但由于缺乏肝脏组织学终点的随机对照试验, SGLT-2 抑制剂 NAFLD 在使用中仍为时过早。对于心衰病人而言, SGLT-2 抑制剂已证明在不同射血分数中的心衰中均能降低心血管死亡率和心衰再住院, 无论是否合并糖尿病^[48]。因此, 对于伴或不伴有心衰的 NAFLD 病人, SGLT-2 抑制剂是一种有吸引力的治疗选择。维生素 E 和奥贝胆酸等众多可能对 NAFLD 有效的药物仍在进行临床试验中。由于复杂的病理生理学和疾病表型的显著异质性, 许多 NAFLD 病人可能需要联合治疗。

4 结论

NAFLD 和心衰之间存在很强的关联, 心衰的发生风险随着 NAFLD 严重程度及其纤维化水平增加而增加。NAFLD 通过增加心血管疾病的风险间接或直接促进心衰的发生和进展。NAFLD 和心衰通过众多共同的病理生理学机制紧密联系在一起。未来需进一步探索 NAFLD 对心脏结构和功能的影响, 以及和心衰相互关联的病理生理学机制, 并阐明改善 NAFLD 纤维化的严重程度是否可以预防或减缓心衰的发生和进展。健康的生活方式和减轻体质量对于 NAFLD 的预防和治疗仍然至关重要。

参考文献

[1] ZHOU F, ZHOU JH, WANG WX, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 70

(4): 1119-1133.

[2] POWELL EE, W-SWONG V, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.

[3] MURPHY SP, IBRAHIM NE, JANUZZI JL. Heart failure with reduced ejection fraction: a review [J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 488-504.

[4] TARGHER G, TILG H, BYRNE CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 578-588.

[5] MANTOVANI A, BYRNE CD, BENFARI G, et al. Risk of heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(2): 180-191.

[6] ZHOU J, BAI L, ZHANG XJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiac remodeling risk: pathophysiological mechanisms and clinical implications [J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2839-2847.

[7] SIMON TG, ROELSTRAETE B, HAGSTRÖM H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort [J]. *Gut*, 2022, 71(9): 1867-1875.

[8] EKSTEDT M, HAGSTRÖM H, NASR P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1547-1554.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] MANTOVANI A, DAURIZ M, SANDRI D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: an updated meta-analysis [J]. *Liver Int*, 2019, 39(4): 758-769.

[13] ROH JH, LEE JH, LEE H, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset atrial fibrillation in healthy adults [J]. *Liver Int*, 2020, 40(2): 338-346.

[14] VAN KLEEF LA, LU Z, ARFAN IKRAM M, et al. Liver stiffness not fatty liver disease is associated with atrial fibrillation: the Rotterdam study [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 931-938.

[15] 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.

[16] SUNG KC, WILD SH, BYRNE CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 1040-1045.

- [17] RYOO JH, SUH YJ, SHIN HC, et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(11): 1926-1931.
- [18] PETTA S, ARGANO C, COLOMBA D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 928-933.
- [19] BORGES-CANHA M, NEVES JS, LIBÂNIO D, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure-a meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2019, 66(3): 467-476.
- [20] VANWAGNER LB, WILCOX JE, NING H, et al. Longitudinal association of non-alcoholic fatty liver disease with changes in myocardial structure and function: the CARDIA study [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4): e014279. DOI: 10.1161/JAHA.119.014279.
- [21] XANTHOPOULOS A, STARLING RC, KITAI T, et al. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2): 87-97.
- [22] ITIER R, GUILLAUME M, RICCI JE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to practical issues [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(2): 789-798.
- [23] ROH JH, PARK JH, LEE H, et al. Higher fatty liver index is associated with increased risk of new onset heart failure in healthy adults: a nationwide population-based study in Korea [J]. *BMC cardiovascular disorders*, 2020, 20(1): 204.
- [24] MANTOVANI A, PETRACCA G, CSERMELY A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals [J]. *Gut*, 2022: gutjnl-2022-327672. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
- [25] MINHAS A MK, JAIN V, MA QSOOD MH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, heart failure, and long-term mortality: insights from the national health and nutrition examination survey [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(12): 101333. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101333.
- [26] MINHAS A MK, BHOPALWALA HM, DEWASWALA N, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with in-hospital outcomes in primary heart failure hospitalizations with reduced or preserved ejection fraction [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(8): 101199. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101199.
- [27] VALBUSA F, AGNOLETTI D, SCALA L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 162-168.
- [28] JIA G, DEMARCO VG, SOWERS JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 144-153.
- [29] MATTHEW MORRIS E, FLETCHER JA, THYFAULT JP, et al. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 378(1/2): 29-40.
- [30] PATEL VB, ZHONG JC, GRANT MB, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure [J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1313-1326.
- [31] CAI J, ZHANG XJ, LI H. The role of innate immune cells in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2019, 70(3): 1026-1037.
- [32] WONG NR, MOHAN J, KOPECKY BJ, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling [J/OL]. *Immunity*, 2021, 54(9): 2072-2088. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.003.
- [33] MATYAS C, ERDELYI K, TROJNAR E, et al. Interplay of liver-heart inflammatory axis and cannabinoid 2 receptor signaling in an experimental model of hepatic cardiomyopathy [J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1391-1407.
- [34] CHEN Z, YU Y, CAI J, et al. Emerging molecular targets for treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(12): 903-914.
- [35] NGWENYAMA N, KIRABO A, ARONOVITZ M, et al. Isolevuglandin-modified cardiac proteins drive CD4+ T-cell activation in the heart and promote cardiac dysfunction [J]. *Circulation*, 2021, 143(12): 1242-1255.
- [36] TANG W HW, LI DY, HAZEN SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 137-154.
- [37] ORGAN CL, OTSUKA H, BHUSHAN S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure [J/OL]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002314. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002314.
- [38] YANG W, ZHANG S, ZHU J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces cardiac fibrosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134: 119-130.
- [39] IACOBELLIS G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(6): 363-371.
- [40] KENCHAIH S, DING J, CARR JJ, et al. Pericardial fat and the risk of heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(21): 2638-2652.
- [41] JIN X, HUNG CL, TAY WT, et al. Epicardial adipose tissue related to left atrial and ventricular function in heart failure with preserved versus reduced and mildly reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(8): 1346-1356.
- [42] SHAH RV, ANDERSON A, DING J, et al. Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(9): 1016-1027.
- [43] ROMERO-GOMEZ M, ZELBER-SAGI S, TRENELL M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 829-846.
- [44] MAZZOTTI A, CALETTI MT, BRODOSI L, et al. An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: two-year effects on weight loss and surrogate markers [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(5): 1155-1163.
- [45] FRANCQUE S, SZABO G, ABDELMALEK MF, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 24-39.
- [46] SATTAR N, LEE M MY, KRISTENSEN SL, et al. Cardiovascu-

- lar, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(10): 653-662.
- [47] PRADHAN R, YIN H, YU O, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nonalcoholic fatty liver disease among patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2022, 45(4): 819-829.
- [48] VADUGANATHAN M, DOCHERTY KF, CLAGGETT BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [J]. Lancet, 2022, 400(10354): 757-767.
- (收稿日期:2022-09-07,修回日期:2022-10-04)

引用本文:邹敏,孙应中,魏艳妮,等.七氟烷对 β 淀粉样蛋白 $_{1-40}$ 诱导的大鼠认知功能障碍影响及机制[J].安徽医药,2024,28(3):456-461.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.007.

◇ 药学研究 ◇



七氟烷对 β 淀粉样蛋白 $_{1-40}$ 诱导的大鼠认知功能障碍影响及机制

邹敏,孙应中,魏艳妮,官焕春

作者单位:重庆市开州区人民医院麻醉科,重庆405400

通信作者:官焕春,男,副主任医师,研究方向为麻醉学,Email:544073521@qq.com

基金项目:重庆市2018年第七批科技计划项目(cstc2018jcyjAX0412)

摘要 **目的** 探讨七氟烷吸入对 β 淀粉样蛋白($A\beta$) $_{1-40}$ 诱发的大鼠认知功能障碍影响及其可能的机制。**方法** 于2021年8月至2022年8月,将32只成年雄性Sprague-Dawley大鼠以随机数字表法分为生理盐水(NS)+氧气组、NS+七氟烷组、 $A\beta$ +氧气组和 $A\beta$ +七氟烷组,每组8只,分别给予双侧海马内注射NS或 $A\beta_{1-40}$ 。吸入30%氧气或2.5%七氟烷过程中监测生命体征,采用Morris水迷宫实验检测大鼠认知功能;酶联免疫吸附测定检测海马 $A\beta_{1-40}$ 水平;免疫组织化学法检测胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和离子钙接头蛋白分子1(IBA1)的表达;实时荧光定量逆转录聚合酶链反应检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、核因子- κ B(NF- κ B)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的mRNA表达;蛋白质印迹法检测B淋巴细胞瘤-xL(Bcl-xL)、胱天蛋白酶-9(caspase-9)、脑源性神经营养因子(BDNF)和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的蛋白表达。**结果** 维持吸入2.5%七氟烷在4个不同时间点(1、2、3和4 h)对大鼠生命体征无影响。与NS+氧气组比较, $A\beta$ +氧气组大鼠原始平台探索时间减少,逃逸潜伏期增加;与 $A\beta$ +氧气组相比, $A\beta$ +七氟烷组大鼠原始平台探索时间减少,逃逸潜伏期增加($P<0.05$)。 $A\beta$ +七氟烷组大鼠海马区 $A\beta_{1-40}$ 水平[(42.18 $\pm$ 5.72)ng/L],GFAP和IBA1阳性细胞数[(24.33 $\pm$ 1.21)个和(37.82 $\pm$ 3.23)个],caspase-9和RAGE蛋白表达(0.74 $\pm$ 0.11和0.81 $\pm$ 0.07),IL-1 β 、NF- κ B和iNOS mRNA表达(28.98 $\pm$ 12.32、25.91 $\pm$ 12.31和43.92 $\pm$ 17.21)均高于NS+七氟烷组[(18.13 $\pm$ 2.89)ng/L、(10.51 $\pm$ 0.96)个、(17.17 $\pm$ 1.77)个、0.23 $\pm$ 0.02、0.29 $\pm$ 0.03、1.35 $\pm$ 0.04、1.37 $\pm$ 0.05、1.42 $\pm$ 0.06]和 $A\beta$ +氧气组[(32.61 $\pm$ 4.82)ng/L、(15.76 $\pm$ 1.25)个、(24.76 $\pm$ 2.31)个、0.45 $\pm$ 0.08、0.68 $\pm$ 0.08、10.23 $\pm$ 6.56、6.51 $\pm$ 2.34、13.23 $\pm$ 4.81];Bcl-xL和BDNF蛋白表达(0.13 $\pm$ 0.04和0.18 $\pm$ 0.04)低于NS+七氟烷组(1.07 $\pm$ 0.31和0.58 $\pm$ 0.07)和 $A\beta$ +氧气组(0.46 $\pm$ 0.11和0.33 $\pm$ 0.04)($P<0.05$)。而NS+氧气组和NS+七氟烷组之间各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 七氟烷通过启动大鼠海马的神经毒性、神经炎症和神经元凋亡,加剧了 $A\beta_{1-40}$ 诱发的大鼠认知功能障碍。

关键词 七氟醚; β 淀粉样蛋白 $_{1-40}$; 海马; 认知功能障碍; 阿尔茨海默病

Effect and mechanism of sevoflurane on cognitive dysfunction induced by β Amyloid protein $_{1-40}$ in rats

ZOU Min, SUN Yingzhong, WEI Yanni, GUAN Huanchun

Author Affiliation: Department of Anesthesiology, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of sevoflurane inhalation on cognitive dysfunction induced by β Amyloid protein $_{1-40}$ in rats and its possible mechanism. **Methods** From August 2021 to August 2022, 32 adult male Sprague-Dawley rats were divided into normal saline (NS)+oxygen group, NS+sevoflurane group, $A\beta$ +oxygen group, and $A\beta$ +sevoflurane group by random number table method, with 8 rats in each group, and were given bilateral intra-hippocampal injection of NS or $A\beta_{1-40}$, respectively. Vital signs were moni-