

• 专家论坛 •

非酒精性脂肪肝病与心律失常*

李景东¹ 陈媛¹

[摘要] 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是目前世界上最常见的肝脏和代谢疾病,最新证据表明,NAFLD与心律失常的风险密切相关,独立于其他常规的心脏代谢合并症。机制研究表明,与NAFLD相关的病理生理改变可能潜在地引发心脏的结构、电生理和自主神经重构,促进心律失常的发生。然而,其导致的患病率激增却未受到重视。本文阐述了NAFLD与心房颤动、室性心律失常及心脏传导缺陷疾病相关性的临床证据和潜在的病理生理机制,强调NAFLD可能是心律失常发生发展的独立危险因素和潜在驱动力。

[关键词] 非酒精性脂肪肝病;心房颤动;室性心律失常;心脏传导缺陷;发病机制

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.003

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmias

LI Jingdong CHEN Yuan

(Department of Cardiology; Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy; Hubei Engineering Research Center for Immunological Diagnosis and Therapy of Cardiovascular Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LI Jingdong, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver and metabolic disease worldwide. Emerging evidences suggest that NAFLD is strongly associated with the risk of cardiac arrhythmias, independent of other conventional cardiometabolic comorbidities. Mechanistic studies imply that pathophysiological alterations associated with NAFLD may trigger structural, electrophysiological, and autonomic remodeling of the heart, promoting the development of arrhythmias. However, little attention has been paid to the pathophysiological association between NAFLD and cardiac arrhythmias. This comment describes the clinical evidence and potential pathophysiological mechanisms underlying the association of NAFLD with atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, and cardiac conduction defect disease, highlighting that NAFLD may be an independent risk factor and a potential driver for the development of arrhythmias.

Key words nonalcoholic fatty liver disease; atrial fibrillation; ventricular arrhythmia; cardiac conduction defects; pathogenesis

1 非酒精性脂肪肝病与心律失常相关的流行病学

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是指在没有过量饮酒情况下,肝脏代谢能力超负荷导致脂质获取和消耗失衡所致,其定义为通过无创影像学或组织学评估发现超过5%的肝细胞存在脂肪堆积^[1]。目前,NAFLD已成为全球最常见的肝脏和代谢性疾病,2018年全球患病率约为25%(17亿人),已超过糖尿病(4亿人)和肥胖(6.5亿人)的总人数,心血管疾病是NAFLD患者死亡的主要原因(约占总

死亡的40%~45%),其严重程度与主要不良心血管病事件(MACE)风险之间存在强相关性^[2]。心律失常是心血管疾病致死的重要原因,近几年,NAFLD与心律失常风险之间的相关性引起了科学界的关注,关于NAFLD与心律失常相关的疾病主要有心房颤动(房颤)、室性心律失常及心脏传导缺陷。

1.1 NAFLD与房颤

一项基于社区的前瞻性队列研究,纳入9333例无房颤人群,在平均12年随访期间,确定了1021起新发房颤事件,结果表明较高水平的肝酶(主要是GGT)与房颤风险增加相关^[3]。然而,对1428例未患房颤的60~79岁老年男性平均随

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81873476)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科生物靶向治疗研究湖北省重点实验室 心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心(武汉,430022)

通信作者:李景东, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

引用本文:李景东,陈媛.非酒精性脂肪肝病与心律失常[J].临床心血管病杂志,2023,39(3):172-175. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.003.

访 12.3 年(研究肝酶变化是否与新发房颤相关)后结果表明,对心脏代谢危险因素进行多重校正后,新发房颤的风险与 GGT 的变化存在稳定的相关性,但进一步校正 NT-proBNP 的变化后,上述相关性消失。因此,需要进一步研究来阐明肝酶和房颤之间的关联是否依赖于心力衰竭^[4]。2020 年一项包含 614 673 例的 6 项队列研究的荟萃分析表明,平均随访 10 年,超声诊断的 NAFLD 与新发房颤风险增加约 1.2 倍相关^[5]。2019 年,进行了一项包括 9 项研究(5 项横断面研究和 4 项纵向研究)、共 364 919 例研究对象的荟萃分析,5 项横断面研究的汇总分析表明,NAFLD 与较高的房颤患病风险显著相关,在糖尿病(T2DM)患者中该相关性更加显著。4 项纵向研究的汇总分析表明,NAFLD 与 T2DM 患者较高的房颤发病风险独立相关,但这一关联在非糖尿病患者中不显著^[6]。最近的一项孟德尔随机化研究提出了不同的观点,该研究认为 NAFLD 与房颤无因果关系,都是代谢综合征的结果^[1]。有的观点则认为 NAFLD 与新发房颤无关,肝脏硬度与新发房颤显著相关,尤其是在无肝脂肪变性的患者中^[7]。总之,观察性研究表明 NAFLD 与新发房颤风险增加相关,但这一关联还不太稳定。由于观察性研究受方法学上的限制,易受混杂因素的影响,未来需要基于更大规模 GWAS 汇总数据和孟德尔分析来更好地确定 NAFLD 与房颤不同亚组患者的相关性及其因果关系。

1.2 NAFLD 与室性心律失常

QTc 间期延长是导致室性心律失常和心源性猝死强有力的危险因素。2014 年,1 项对 400 例 2 型糖尿病(T2DM)门诊患者(研究 NAFLD 与 T2DM 患者 QTc 间期之间的关系)的横断面研究首次报道,在对多种混杂因素进行校正后,超声诊断的 NAFLD 及其严重程度与 QTc 间期增加密切相关^[8]。为研究 NAFLD 是否与一般人群中 QTc 间期延长相关,2015 年,1 项纳入 31 116 例一般人群的观察性研究表明,在对已知与 QTc 间期相关的因素进行校正后,超声检查诊断的 NAFLD 与 QTc 延长的较高风险相关,这种关联在糖尿病和非糖尿病人群中均具有统计学意义^[9]。2016 年,1 项纳入 330 例门诊 T2DM 患者的回顾性研究表明,超声诊断的 NAFLD 患者与 24 h 动态心电图监测出现室性心律失常风险增加 3.5 倍相关,该研究为证明 NAFLD 与 T2DM 患者室性心律失常之间的相关性提供了直接的证据^[10]。2016 年,对 1 780 例基础状态下无心律失常的中年男性平均随访 22 年后(评估 GGT 活性与室性心律失常风险的相关性),结果表明,血清 GGT 水平与偶发室性心律失常的风险呈对数线性相关^[11]。最近的研究提示,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者经皮冠

状动脉介入术后,患有 NAFLD 者室性心动过速(VT)和窦性停搏的发生率显著增加,提示 NAFLD 可能是 NSTEMI 患者发生恶性心律失常的重要危险因素^[12]。尽管在这些初步发现中观察到显著的相关性,但目前仍需要更多的前瞻性研究证据来确定 NAFLD 与 QTc 间期延长和室性心律失常之间的因果关系。

1.3 NAFLD 与心脏传导缺陷

2013 年的 1 项横断面研究表明,在有完全性右束支传导阻滞的年轻人中,经超声诊断的 NAFLD 患病率(30%)显著高于无右束支传导阻滞的人群(2.2%)^[13]。2017 年,1 项对 751 例住院的 T2DM 患者进行的回顾性研究(研究 T2DM 患者中 NAFLD 与心脏传导阻滞之间是否存在关联)表明,超声诊断的 NAFLD 患者心脏传导阻滞(尤其是一度房室传导阻滞、右束支传导阻、左前半传导阻滞)的发生率显著增加。在校正了年龄、性别、糖尿病相关变量、高血压、缺血性心脏病和心脏瓣膜病等混杂因素后,NAFLD 与心脏传导阻滞之间的关联仍具有统计学差异^[14]。与这一发现一致,1 项对既往无饮酒史及心脏病史的 700 例住院患者(408 例 NAFLD 患者和 292 例非 NAFLD 患者)的回顾性病例对照研究表明,经超声或 CT 诊断的 NAFLD 患者与传导缺陷的发病率显著相关^[15]。最近对 3 项横断面研究(包括 3 651 例参与者)进行的荟萃分析表明,NAFLD 患者发生心脏传导缺陷的风险显著高于非 NAFLD 患者^[16]。目前,有关 NAFLD 与心脏传导缺陷的相关研究仍然较少,未来需要更大规模的研究来证实 NAFLD 与心脏传导异常之间的因果关系和病理生理机制。

2 NAFLD 与心律失常相关的发病机制

炎症、氧化应激、胰岛素抵抗、脂肪因子等与 NAFLD 相关的致病因素均可能导致心脏的结构重构、电重构和自主神经重构,诱发心律失常。

2.1 NAFLD 诱导的全身性炎症

NAFLD 被认为是代谢综合征的肝脏表现,肝脏脂质过量积累引的代谢应激导致细胞死亡和危险相关分子模式的释放,激活无菌性炎症通路。炎症在 NAFLD 相关肝外并发症的发生中起关键作用。越来越多的证据表明,系统性炎症的循环标志物在 NAFLD 患者和实验模型中均增加。全身性炎症与心律失常存在相关性在临床中已有相关报道。高循环水平的炎症标志物(如 CRP 和 IL-6)与普通人群房颤风险及导管消融术或电复律后的房颤复发增加相关。心脏手术期间预防性使用皮质类固醇能降低房颤发生的风险^[17]。炎性递质改变心肌细胞电生理特性的详细机制可能涉及离子通道的改变、Ca²⁺处理的异常以及缝隙连接蛋白的功能障碍。研究表明,巨噬细胞来源的 IL-1 β 会影响心肌细胞的钾和钙电流,延长心肌细胞的动作电位

时程,阻断 IL-1 β 可降低糖尿病小鼠的心律失常风险^[18]。此外, TNF α 已被证明可通过多种机制影响电传导,如降低内质网钙泵的表达以及改变 Cx40 的表达或分布等^[19]。越来越多的证据也提示,促炎递质可促进心肌结构和功能重构。临床上,高水平的 CRP 和 IL-6 与心房扩大相关;在实验性小鼠模型中, TNF α 参与了运动诱导的心房重构,通过 TNF 基因消融可降低高强度运动后房性心律失常的易感性^[20]。因此, NAFLD 诱导的系统性炎症可能通过改变心脏的结构和电生理特性来诱发心律失常。

2.2 NAFLD 诱导的胰岛素抵抗和代谢紊乱

内脏脂肪增多(如 NAFLD)是胰岛素抵抗(IR)发生的强预测因素。IR 导致肝脏糖原合成受损,游离脂肪酸、神经酰胺、肝细胞因子等过度释放进入循环,从而影响心脏的糖和脂质代谢。脂肪酸通过线粒体 β -氧化提供心肌的主要能量底物-ATP,以维持心脏的收缩功能。当心肌细胞对游离脂肪酸的摄取明显超过 β -氧化能力时,过量的游离脂肪酸形成甘油三酯(TG),在心肌细胞中蓄积,通过“脂毒性”导致细胞凋亡。探究脂肪酸对绵羊心肌细胞的电生理作用机制的研究表明:硬脂酸孵育 24 h 后,绵羊左心房心肌细胞动作电位缩短, I_{Ca-L} 电流和 I_{to} 电流的密度减小,同时伴有心肌细胞 T 管结构的改变^[21]。此外,过量的脂肪酸导致过量的神经酰胺合成,促进细胞凋亡,并进一步降低机体对胰岛素的敏感性。抑制神经酰胺的合成可改善脂毒性心肌病转基因小鼠模型的心脏结构、功能和代谢。在心脏甘油三酯蓄积(甘油三酯水解酶基因敲除, ATGL $^{-/-}$)的转基因小鼠模型中,激活 PPAR α ,可逆转线粒体功能障碍并预防心力衰竭。相反, ATGL 过表达的小鼠表现出甘油三酯分解增加,可免受压力超负荷诱导的心功能障碍^[17]。关于心肌脂毒性对心脏形态和功能影响的研究大多基于转基因小鼠模型,这些基因修饰小鼠模型的心脏脂毒性结果可否轻易转化为人类病理生理学尚不确定。

2.3 NAFLD 诱导的全身性氧化应激

在 NAFLD 患者和实验模型中,均可观察到氧化应激生物标志物的循环浓度或活性增加,抗氧化生物标志物的循环浓度或活性减少。线粒体在肝脏代谢中起着重要作用,其氧化脂肪酸的能力下降可导致肝脂肪变性并扰乱氧化磷酸化过程中的电子传递链,导致肝线粒体生成的活性氧(ROS)增多。肝脏中过量的 ROS 溢出进入循环,放大全身水平的氧化应激。细胞内升高的 ROS 已被证明可通过转录和翻译后机制影响心脏的钠通道(Nav1.5),也可通过多种机制引起 Ca^{2+} 处理异常,如激活钙调蛋白激酶 II (CaMK II),抑制肌浆网钙泵,增强肌浆网 Ca^{2+} 从兰尼碱受体释放,以及增加

I_{Ca-L} 电流。同时,氧化应激也激活多种促炎和促纤维化的信号通路(如 NF- κ B 通路)并干扰缝隙连接,从而导致异常的传导。但目前,抗氧化治疗的干预策略在抗心律失常的实验和临床结局方面提供了不一致的证据^[22]。氧化应激诱导的心律失常可能在很大程度上取决于心肌细胞中某种类型的氧化剂和氧化修饰,代谢变化和炎症反应过度激活等其他机制可能与氧化应激协同作用,导致 NAFLD 条件下心律失常的发生。值得注意的是,肝脏是清除同型半胱氨酸的主要器官,而同型半胱氨酸是全身氧化应激的重要诱导剂。在 NAFLD 患者中经常观察到血清同型半胱氨酸水平升高。同时,循环系统中同型半胱氨酸水平升高与房颤的患病率、发病率和复发相关^[23]。综上所述, NAFLD 可能通过增加肝脏 ROS 生成和改变同型半胱氨酸代谢来促进全身氧化应激,这可能是 NAFLD 导致心律失常增加的潜在机制。

2.4 NAFLD 诱导的心外膜脂肪组织蓄积

心外膜脂肪组织(EAT)是一种存在于心肌细胞和脏层心包之间的脂肪组织,与心肌直接相连并且具有共同的脉管系统,可通过旁分泌作用分泌保护因子作用于邻近的心肌,赋予心脏抗氧化,抗炎和抗纤维化的作用。在 NAFLD 等代谢紊乱引起的 EAT 蓄积的情况下, EAT 局部会释放更多的促炎因子,加剧炎症反应,对邻近心肌的兴奋性和结构产生不利影响。EAT 在房颤的发生发展中起着重要的作用。研究表明, EAT 可通过其内分泌活性或在心肌细胞间浸润,参与电活动触发和心房结构重构,导致心房有效不应期缩短和电冲动的传播速度减慢,使房颤的易感性增加。在阵发性和持续性房颤患者中,高频主频位点位于与 EAT 位点相邻的位置。由于 EAT 包含与左心房和肺静脉相邻的自主神经网络,作者还认为,除了局部释放的促炎细胞因子外,增强的交感或副交感神经张力也可能导致房颤在高主导频率位点的形成中起作用^[24]。最近,在经¹H-磁共振波谱(MRS)证实有肝脂肪变性的人群中探索心脏和自主神经功能的研究表明,肝脂肪变性患者的心脏和自主神经功能均受损^[25]。EAT 与邻近心肌纤维化之间也存在密切关系。EAT 可通过其旁分泌作用激活促纤维化的关键信号通路,促进间质胶原沉积,从而破坏心房传导。综上所述, NAFLD 患者心脏周围 EAT 的旁分泌作用,结合对自主神经系统和心肌纤维化的调节,可能导致心脏结构、自主神经和电特性的改变,导致心律失常的增加。

3 总结与展望

综上所述, NAFLD 的存在及其严重程度与房颤、室性心律失常和心脏传导缺损(主要是一度房室传导阻滞、右束支传导阻滞和左前半传导阻滞)的发生风险密切相关,此现象应当引起临床医师的

重视,注意防治 NAFLD。使用 NAFLD 的靶向药物治疗可能降低心律失常的风险。未来需要更多设计合理的大规模前瞻性研究来提供更可靠的证据,确定 NAFLD 是否是不同类型心律失常的独立危险因素,以便提出新的、疗效确切的防治策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen J, Mei Z, Wang Y, et al. Causal effect of non-alcoholic fatty liver disease on atrial fibrillation[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 105: 114-117.
- [2] 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.
- [3] Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort [J]. *Heart*, 2014, 100(19): 1511-1516.
- [4] Schutte R, Whincup PH, Papacosta O, et al. Liver enzymes are not directly involved in atrial fibrillation: a prospective cohort study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(8): 583-590.
- [5] Cai X, Zheng S, Liu Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation[J]. *Liver Int*, 2020, 40(7): 1594-1600.
- [6] 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.
- [7] van Kleef LA, Lu Z, Ikram MA, et al. Liver stiffness not fatty liver disease is associated with atrial fibrillation: The Rotterdam study [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 931-938.
- [8] Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 663-669.
- [9] Hung CS, Tseng PH, Tu CH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7): 110.
- [10] Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(8): 1416-1423.
- [11] Kunutsor SK, Laukkanen JA, Bluemke DA, et al. Baseline and long-term gamma-glutamyltransferase, heart failure and cardiac arrhythmias in middle-aged Finnish men: Prospective study and pooled analysis of published evidence [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(13): 1354-1362.
- [12] Chen X, Zhao X, Wu H, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with ventricular tachycardia and sinus arrest in patients with Non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2022, 63(5): 814-820.
- [13] İşcen S. RBBB is associated with an increased risk of NAFLD in young healthy individuals [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4056-4057.
- [14] Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185459.
- [15] Mangi MA, Minhas AM, Rehman H, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with conduction defects on electrocardiogram [J]. *Cureus*, 2017, 9(3): e1107.
- [16] Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Kroner PT, et al. Association between cardiac conduction defect and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Gastroenterol*, 2020, 33(6): 661-666.
- [17] Chen Z, Liu J, Zhou F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging driver of cardiac arrhythmia [J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1747-1765.
- [18] Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13344.
- [19] Sawaya SE, Rajawat YS, Rami TG, et al. Downregulation of connexin40 and increased prevalence of atrial arrhythmias in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(3): H1561-1567.
- [20] Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS, et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF α [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6018.
- [21] O'Connell RP, Musa H, Gomez MS, et al. Free fatty acid effects on the atrial myocardium: membrane ionic currents are remodeled by the disruption of T-tubular architecture [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0133052.
- [22] Adameova A, Shah AK, Dhalla NS. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 110.
- [23] Rong H, Huang L, Jin N, et al. Elevated homocysteine levels associated with atrial fibrillation and recurrent atrial fibrillation [J]. *Int Heart J*, 2020, 61(4): 705-712.
- [24] Couselo-Seijas M, Rodríguez-Manero M, González-Juanatey JR, et al. Updates on epicardial adipose tissue mechanisms on atrial fibrillation [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(9): e13277.
- [25] Houghton D, Zalewski P, Hallsworth K, et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1203-1213.