

# 炎症性肠病合并非酒精性脂肪性肝病的经济负担及危险因素

冯 巩<sup>1</sup>, 弥 曼<sup>1</sup>, 李雪萍<sup>1</sup>, 贺 娜<sup>2</sup>, 陈子君<sup>3</sup>, 牛春燕<sup>4</sup>

(1 西安医学院, 西安 710021; 2 西安医学院第一附属医院, 西安 710021; 3 华中科技大学附属协和医院, 武汉 430000; 4 厦门大学附属翔安医院 消化内科, 福建 厦门 361101)

**摘要:** 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种影响约 1/4 普通人群的疾病, 已成为我国及西方国家第一大慢性肝病, 造成了巨大的医疗和经济负担。炎症性肠病 (IBD) 患者中, NAFLD 的患病率估计高达 40%, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。主要介绍 IBD 患者中合并 NAFLD 的现状与经济负担、危险因素评估, 并对该类疾病进行总结与展望, 以期对未来该领域的进一步研究奠定基础。

**关键词:** 脂肪肝; 炎症性肠病; 危险因素; 综述

中图分类号: R575.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-5256(2018)12-2702-05

## The economic burden and risk factors in inflammatory bowel disease with nonalcoholic fatty liver disease

FENG Gong, MI Man, LI Xueping, et al. (Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China)

**Abstract:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease affecting about a quarter of the general population and has become the most important chronic liver disease in China and Western countries, causing huge medical and economic burdens. The prevalence rate of NAFLD is estimated to be as high as 40% in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) such as ulcerative colitis and Crohn's disease. This article mainly introduces the current status, economic burden, and risk factors for NAFLD in IBD patients and summarizes the current status and prospects of such diseases, in order to lay a foundation for further research in this field.

**Key words:** fatty liver; inflammatory bowel disease; risk factors; review

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一个重大的公共健康问题, 危害全世界大约 10 亿人口<sup>[1]</sup>; 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一类有终生复发倾向的疾病, 并且其病程长、并发症多、致残率高、病死率高、需要长期治疗且费用昂贵。有研究<sup>[2]</sup>发现, 在 IBD 患者中, 估计合并 NAFLD 的患病率高达 40%。这 2 种疾病均可造成医疗和经济负担, 并存时医疗和经济负担进一步加重。目前关于 IBD 合并 NAFLD 的研究尚少, 因此对于其流行病学、发病机制、临床特征、治疗及预后等存在很多未知。基于此, 有必要对 IBD 与 NAFLD 并存这一方向展开更深入的研究。本文综述了 IBD 合并 NAFLD 的现状与经济负担、危险因素评估, 并对该类疾病进行总结与展望, 以期对未来该领域的进一步研究奠定基础, 开创新的视野。

### 1 疾病现状与经济负担

IBD 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 是一类具有终生复发倾向的肠道炎症, 发病率逐渐增加。北美 IBD 的流行率和发病率在全球最高, 造成了巨大的医疗负担<sup>[3]</sup>。NAFLD 是从脂

肪变性到脂肪性肝炎 (NASH) 相关炎症的一系列疾病谱, 并可能导致肝纤维化、发展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。目前, NASH 是在美国等待肝移植的成人中肝脏疾病的第二大主要病因, 并预测在不久的将来将成为肝移植的第一个主要病因<sup>[4]</sup>。在一般人群中, NAFLD 的流行主要是由于糖尿病、血脂异常和肥胖的增加。NAFLD 基本上是无症状的, 直到发生终末期并发症。因此, 危险因素的识别、早期诊断和干预是治疗该病的关键。

在一些研究中已经观察到这 2 种疾病之间的重叠: 有研究<sup>[5]</sup>发现 IBD 患者中转氨酶升高较为常见, 而 NAFLD 是造成该现象最常见的原因。一些新的数据表明, IBD 患者 NAFLD 的患病率比一般人群高。横断面研究<sup>[6]</sup>报道 IBD 中 NAFLD 的患病率介于 8%~40%。有报道<sup>[7]</sup> 6.4%~10% 的 IBD 患者发生肝纤维化。一项最新研究<sup>[8]</sup>也提示, 结肠炎症和 IBD 样表型与 NAFLD 有很强的关联性。一项来自加拿大的队列研究<sup>[9]</sup>中发现 321 例 IBD 患者经过 3.2 年的随访后, 有 108 例患者进展为 NAFLD, 其共存患病率为 34%; 在一项美国的横断面研究<sup>[10]</sup>中, 通过影像学手段筛查 NAFLD 患者, 结果发现在 217 例 IBD 患者中, 有 76 例 NAFLD 患者, 其共存患病率为 35%; Bosch Dustin 等<sup>[11]</sup>则通过肝活组织检查来确定 NAFLD 患者, 结果发现在 49 例 IBD 患者中, 有 29 例合并 NAFLD。一般人群中 NAFLD 的经典危险因素包括代谢综合征定义中的代

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.042

收稿日期: 2018-08-16; 修回日期: 2018-09-07。

基金项目: 陕西省科技攻关计划 (2016SF-327); 陕西省普通高等学校优势学科建设项目 (陕教位 [2014]3 号)

作者简介: 冯巩 (1992-) 男, 主要从事消化内科常见病的诊疗研究。

通信作者: 弥曼, 电子邮箱: 853002274@qq.com;

牛春燕, 电子邮箱: nchy69@163.com。

谢因素,如胰岛素抵抗(IR)、肥胖和血脂异常。在IBD的特定环境中,存在更复杂的发病机制去解释这2种疾病之间的关系,如肠道菌群失调与肠源性内毒素血症、长期用药史等。以上结果提示,在IBD基础上容易并发NAFLD,而这种共存的病理状态增加了疾病的复杂性,以及诊断、治疗和预防的难度<sup>[12]</sup>。

## 2 IBD并发NAFLD的危险因素评估

目前,关于IBD患者中并发NAFLD的危险因素的推测,既包括遗传因素、代谢综合征,也包括IBD疾病特异性因素,如感染与菌群失调、药物使用(类固醇激素、抗TNF药物、免疫抑制剂)情况、IBD疾病活动性和疾病持续时间,以及既往IBD相关病史或小肠手术史。但有关研究所提供的直接证据仍不充分,甚至有的互相之间存在争议,下面对这些推测的因素予以评估总结。

### 2.1 有一致性证据的危险因素

2.1.1 肠道微生物和内毒素血症 肠道与外部环境相通,并且包含大量微生物群。而这些微生物群所含有的遗传信息比人类基因组还要多,并且肠道产生了大量代谢产物,例如激素或肽类物质。肝脏在营养吸收、毒素转化、激素活性变化等方面起着枢纽作用。肠-肝轴即肝脏肠道之间的联系枢纽,已经在实验模型和体外系统中被证实<sup>[13]</sup>。肠-肝轴有助于大多数肝脏疾病发病机制的解释,如酒精性脂肪性肝病和NAFLD、NASH、胆汁淤积性肝病、肝细胞癌、急性慢性肝衰竭等<sup>[14]</sup>。

微生物组对人类健康有着巨大的影响,其触发、维持或加重肝病的作用正在真正显现。利用深度测序技术进行的多项独立研究<sup>[15]</sup>证实了在慢性肝病中微生物构成的变化,包括NAFLD/NASH<sup>[16]</sup>、酒精性肝病<sup>[17]</sup>、胆汁淤积性肝病<sup>[18]</sup>、肝硬化<sup>[19]</sup>。事实上,将患有严重酒精性肝炎患者的粪便微生物群移植到小鼠体内,小鼠更容易受到酒精性肝损伤的影响,出现更严重的肝脏炎症和坏死以及细菌移位增加<sup>[17]</sup>。最近的一项研究<sup>[20]</sup>表明,成功的肝移植可以恢复肠道微生物多样性。

Cani等<sup>[21]</sup>发现微生物组参与IR、低度炎症反应和糖尿病的发病,这源于观察到由于肠道易位而以极低水平存在于血流中的革兰阴性细菌成分能够引发炎症和改变葡萄糖代谢。病原体或微生物相关分子模式(pathogen- or microbe-associated molecular patterns, P/MAMP)中的细菌脂多糖(LPS)、肽聚糖、鞭毛蛋白和细菌DNA是其重要构成部分。在进一步的机制研究中发现,免疫系统通过模式识别受体如Toll样受体(TLR)和核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain like receptors, NLR)识别P/MAMP。当肠道细菌移位到肝脏时,即病理性细菌移位将会诱发免疫系统对P/MAMP的识别,驱动单核细胞释放细胞因子如TNF、IL-1、IL-6,造成了肝内促炎环境。这种肝内P/MAMP-血症及促炎环境诱导实质和非实质肝细胞产生活性氧,从而共同促进肝损伤和纤维化。然而,肝脏不仅暴露于肠源性P/MAMP,而且

还吸收来自细菌代谢和(或)来自微生物群与饮食如乙醇、乙醛、三甲胺和短链以及游离脂肪酸相互作用的产物,这些物质可加重和延续肝损伤和纤维化,并导致脂肪变性/肝炎。肠道屏障被破坏,伴随着肠道渗透性增加,通过门静脉循环,造成肝脏暴露于P/MAMP和细菌代谢产物。而P/MAMP和细菌代谢产物进入门静脉循环是由肠道血管屏障所决定的<sup>[22]</sup>。事实上,肠-血管屏障的开放很可能是肠-肝轴的病理生理学基础,因为其避免了细菌/产物在健康条件下进入门静脉循环。

肠道微生物群已成为IBD发病机制中的关键参与者。肠道微生物群的变化与疾病活动有关<sup>[23]</sup>。来自肠腔的细菌及其产物会促进IBD患者肠黏膜通透性增加,细菌内毒素(内毒素是革兰阴性细菌细胞壁中的一种成分——LPS,属于P/MAMP的构成成分)从而进入血液循环与内毒素结合蛋白结合,形成复合体进一步转运给Kupffer细胞膜表面受体CD14,经过细胞膜上多种TLRs,主要是在TLR4区相互识别后,进而激活Kupffer细胞,诱导炎症途径下游区的激活,包括TNF $\alpha$ 、IL-6、活性氧、TGF $\beta$ 1等多种细胞因子的转录、合成及释放,导致IR增加、脂质过氧化产物增加,肝星状细胞激活,从而加重NAFLD的产生,甚至是肝纤维化<sup>[24]</sup>。肠道微生物群的变化可能作为IBD和NAFLD之间的致病联系,并且IBD的活动性被激活可能导致肝脂肪蓄积<sup>[25]</sup>。

总之,NAFLD的发生与肠道通透性的增加有关,肠道微生物群在NAFLD的发生发展中也起到关键作用。肠道通透性增加导致IBD患者中小肠微生物异常增多,继而导致炎症反应,活跃的炎症过程可能会导致肝脂肪浸润。因此,肠道微生物群的变化可能作为IBD和NAFLD之间的致病联系。银屑病与NAFLD之间也有类似的联系<sup>[26]</sup>。

2.1.2 营养状态变化 研究<sup>[27]</sup>提示,发病期BMI下降,营养缺失、蛋白缺失很有可能促进了IBD患者NAFLD的发生发展。Mikolasevic等<sup>[28]</sup>曾报道老年血液透析患者发生NAFLD是由于其处于低营养、低蛋白状态,这可能是其进展的一个因素之一。Sanada等<sup>[29]</sup>也曾报道了1例肝移植后营养不良导致的NASH病例。发病机制可能是营养不良导致外周组织胰岛素敏感性下降,产生IR,以及外周脂肪大量分解、肝细胞脂质代谢异常,加上克罗恩病患者本身产生的炎症介质如超敏C反应蛋白、TNF升高,导致肝脏内产生这些炎症因子的肝细胞、Kupffer细胞、肝星状细胞等大量激活,从而产生的氧化应激、加重的脂质代谢异常等促成了NAFLD的发生<sup>[30]</sup>。

此外,少部分IBD患者可继发于广泛手术切除或难治性疾病,因此需要肠外营养(parenteral nutrition, PN)。肝脂肪变性是一种已知的PN常见并发症,可早在PN开始后5d发生<sup>[31]</sup>。随着暴露时间的延长,也可能出现进行性炎症反应和纤维化。这些事件可能是由于过量的热量和碳水化合物给药导致的。有限的证据<sup>[32]</sup>表明使用脂质乳剂和优化热量含量可能有助于将这些并发症降到最低。

2.1.3 其他 Bessissow 等<sup>[33]</sup>研究发现,IBD 的持续时间是 NAFLD 发生的另一个独立预测因子。病程较长使患者暴露于 NAFLD 的多种危险因素中,包括慢性复发性炎症、肠道微生物群的变化和肝毒性药物。特别是来自活性氧的氧化应激也可能是导致 NAFLD 和 IBD 共存的常见致病因素。既往手术史也与 NAFLD 事件独立相关。手术史可能意味着疾病非常严重,具有活跃的炎症状态。

## 2.2 尚存在争议的危险因素

2.2.1 代谢综合征的存在 代谢综合征是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,是导致糖尿病、心脑血管疾病的危险因素,如腹型肥胖、高血糖、血脂异常和高血压。其主要病理生理学是由于肥胖引起的 IR。NAFLD 被认为是代谢综合征的肝脏表现。Sourianarayanan 等<sup>[34]</sup>研究发现,代谢综合征、肥胖、高血压是 IBD 患者 NAFLD 的危险因素。但是值得注意的是,有研究表明,IBD 患者与非 IBD 患者相比,前者的代谢综合征患病率并不高于后者。最近的一项研究<sup>[35]</sup>发现,IBD 患者中代谢综合征的患病率与一般人群(18.6%)相当。有或无代谢综合征的 IBD 患者之间潜在的混杂因素,包括运动、睡眠、酒精摄入和吸烟没有显著差异。此外,溃疡性结肠炎(23%)患者与克罗恩病(7.1%)患者相比,男性 IBD 患者(21.1%)与女性患者(12.9%)相比,前者存在更高的代谢综合征患病趋势。另一项研究<sup>[36]</sup>发现,45 岁以下人群代谢综合征患病率为 10.3%,45 岁以上为 55%,此外,该项研究发现溃疡性结肠炎患者(29.5%)比克罗恩病患者(17.7%)更为普遍。虽然上述证据之间存在争议,但代谢因素的早期识别和干预可能会减少 IBD 患者中 NAFLD 及其相关并发症的发生。

2.2.2 糖皮质激素 糖皮质激素类似物(glucocorticoid analogues, GC)通常用作 IBD 治疗的诱导剂,一部分病情控制不佳的患者可能需要反复或长时间地使用。它们对碳水化合物和脂质代谢的影响可能导致代谢综合征和潜在 NAFLD 的发展。体外研究<sup>[37]</sup>表明,GC 可能通过上调脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 和 2 等几种机制诱导肝细胞脂肪生成和脂肪变性。啮齿动物模型中的 GC 和高脂饮食也可协同加剧 NAFLD 和肝纤维化的发展<sup>[38]</sup>。然而,在人体研究中没有充分的证据表明 GC 和 NAFLD 之间存在因果关系。目前尚没有前瞻性临床研究显示 GC 为 NAFLD 的独立危险因素。对照组(健康人群)和病例组(NAFLD 或肥胖人群)之前的血浆皮质醇浓度没有显著差异<sup>[39]</sup>。Sourianarayanan 等<sup>[34]</sup>通过回顾性研究发现,类固醇是 IBD 人群 NAFLD 的独立危险因素(比值比=3.7,95%可信区间:1.5~9.3),然而这一结果在其他观察性研究中并不一致。在最近的一项荟萃分析<sup>[40]</sup>中,未表明糖皮质激素为 IBD 患者发生 NAFLD 的危险因素,并指出纳入的随机对照研究中激素使用的剂量或疗程并未统一,可能增大剂量或增加疗程会导致皮质醇成为独立危险因素。尽管尚未

建立明确的指南,但对存在代谢危险因素的患者应谨慎使用皮质类固醇。

## 2.3 无直接相关证据的危险因素

2.3.1 基因组学 虽然对 IBD 和 NAFLD 的发病机制了解甚少,但这些疾病很可能是由多基因易感性与多种环境因素的复杂相互作用引起的。对于 NAFLD,推测肝脂肪变性可能是由 IR 和相关的代谢紊乱发展而来,导致肝脂肪变<sup>[12]</sup>。氧化损伤、免疫激活、细胞因子和细胞凋亡途径失调等,进一步加重肝损伤和纤维化,导致 NASH,即所谓的多重打击假说。IBD 的特征是通过宿主微生物群生态失调和遗传易感个体中的环境触发因素引起的免疫激活失调<sup>[41]</sup>。已有 200 多种基因多态性被证明与 IBD 的发生有关。同样,通过全基因组关联研究发现了几种单核苷酸多态性,这些研究表明这几种单核苷酸多态性与 IBD 的发生与进展有关。然而,在这 2 个群体中似乎没有遗传倾向的任何明确重叠,尚有待于进一步观察及研究。

2.3.2 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX) MTX 是一种叶酸拮抗剂,可竞争性抑制二氢叶酸还原酶,干扰嘌呤和嘧啶的合成,从而产生抗炎等作用,可作为 IBD 治疗的诱导缓解和单药维持治疗,或与抗 TNF 合用<sup>[42]</sup>。接受 MTX 治疗的患者中,有 15%~50% 可能发生肝脏酶学的改变,但大多数是自限性的,推测其潜在机制与氧化应激有关<sup>[43]</sup>。一项回顾性分析报道,使用 MTX 后约 24% 的 IBD 患者出现肝脏酶学升高。然而,明显的肝纤维化或肝硬化并不常见,仅占长期低剂量 MTX 患者的 5%。MTX 与 NAFLD 之间的相关性较低。一项对类风湿关节炎患者的研究<sup>[44]</sup>中,多变量分析显示,平均每周剂量 13.1 mg MTX 是 NAFLD 的独立预测因子,但 MTX 的使用尚未显示在 IBD 患者中导致 NAFLD。MTX 容易引起肝脏酶学升高,但不一定是导致 NAFLD 发生的原因。

2.3.3 抗 TNF 及相关药物 TNF 及其参与的促炎通路可能在 NAFLD 患者肝脏炎症和 NASH 的发生发展中起重要作用。与健康对照相比,NASH 患者的血清 TNF $\alpha$  水平以及肝细胞中相应的信使 RNA 的表达显著升高<sup>[45]</sup>。抗 TNF $\alpha$  药剂广泛应用于各种炎症性疾病,对 IBD 患者而言,是迄今为止最有效的诱导缓解和维持剂之一。有学者推测抗 TNF $\alpha$  可能对 NASH 有保护作用,尚有待于进一步研究证实。英夫利昔单抗已被证明可减少高脂饮食啮齿类动物的脂肪变性和增加胰岛素信号转导<sup>[46]</sup>。此外,英夫利昔单抗还能减轻蛋氨酸和胆碱缺乏饮食诱导的 NASH 啮齿类动物的肝脏炎症、坏死和纤维化<sup>[47]</sup>。使用阿达木单抗也显示出类似的效果<sup>[48]</sup>。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,可减少 TNF 的产生,也有报道其可诱导 NASH 患者肝功能的改善<sup>[49]</sup>。从已报道机理和证据来看,抗 TNF $\alpha$  可能不是危险因素。

## 3 总结与展望

尽管已经提出多种病因来解释 IBD 患者中 NAFLD 患病率的增加,但上述危险因素的证据尚不充分。本文根据目前的

研究进展,分析了有一致性证据的、尚存在争议的、无直接相关证据的危险因素评估,由于其根本原因和机制存在很多的未知,未来仍需要进一步的研究。评估可能对高风险的IBD患者或具有肝脂肪变性影像学特征的患者有所帮助。NAFLD治疗的重点一般是饮食和生活方式的改变,目的是减轻体质量,但在合并NAFLD的IBD人群中尚未展开针对性的研究去评估饮食和生活方式对疾病的治疗效果。预防或逆转肝纤维化可最终减少NAFLD相关并发症的发生。这种方法可能并不完全适用于某些IBD患者,这些患者在疾病活动控制不佳的情况下存在营养缺陷。目前尚没有任何药物制剂作为NASH疗法获得正式的监管批准。对于IBD合并NAFLD的治疗仍需进一步探索。

NAFLD在IBD中的共存性日益得到认可。目前在该领域还有很多未解决的问题。必须对共存患者的长期预后进行定性评估。IBD疗法对合并NAFLD的真正影响还需要进一步评估。此外,缺乏对IBD患者共存疾病管理的适当筛查工具和策略的指导。解决这些问题可能会实现疾病的早期干预并改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] FENG G, HAN HJ, QI X, et al. Establishment of a noninvasive diagnosis quation for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(6): 1264–1267. (in Chinese)  
冯巩, 韩海静, 齐雪, 等. 非酒精性脂肪性肝病无创性诊断方案的构建 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(6): 1264–1267.
- [2] BARGIGLIA S, MACONI G, ELLI M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: Study of 511 subjects at a single center [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(5): 417–420.
- [3] ROCCHI A, BENCHIMOL EI, BERNSTEIN CN, et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review [J]. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26(11): 811–817.
- [4] AHMED A, WONG RJ, HARRISON SA. Nonalcoholic fatty liver disease review: Diagnosis, treatment, and outcomes [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12): 2062–2070.
- [5] CAPPELLO M, RANDAZZO C, BRAVATÀ I, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: A hospital – based survey [J]. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2014, 7: 25–31.
- [6] THIN L WY, LAWRENCE IC, SPILSBURY K, et al. Detection of liver injury in IBD using transient elastography [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(7): 671–677.
- [7] VERMA S, JENSEN D, HART J, et al. Predictive value of ALT levels for non – alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non – alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Liver Int*, 2013, 33(9): 1398–1405.
- [8] CHANDRASHEKARAN V, SETH RK, DATTAROY D, et al. HMGB1 – RAGE pathway drives peroxynitrite signaling – induced IBD – like inflammation in murine nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 8–19.
- [9] BESSISSOW T, LE NH, ROLLET K, et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1937–1944.
- [10] SOURIANARAYANANE A, GARG G, SMITH TH, et al. Risk factors of non – alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(8): e279–e285.
- [11] BOSCH DUSTIN E, YEH MATTHEW M. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease [J]. *Hum Pathol*, 2017, 69: 55–62.
- [12] CHAO CY, BATTAT R, AL KHOURY A, et al. Co – existence of non – alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7727–7734.
- [13] NIRIELLA MA, DE SILVA ST, KASTURIRATNA A, et al. Lean non – alcoholic fatty liver disease (Lean – NAFLD): Characteristics and risk factors from a community cohort follow up study [C]// Sri Lanka Medical Association, 2016.
- [14] WIEST R, ALBILLOS A, TRAUNER M, et al. Targeting the gut – liver axis in liver disease [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1084–1103.
- [15] TILG H, CANI PD, MAYER EA. Gut microbiome and liver diseases [J]. *Gut*, 2016, 65(12): 2035.
- [16] BOURSIER J, MUELLER O, BARRET M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota [J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 764–775.
- [17] LLOPIS M, CASSARD AM, WRZOSEK L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease [J]. *Gut*, 2016, 65(5): 830–839.
- [18] SABINO J, VIEIRA – SILVA S, MACHIELS K, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD [J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1681–1690.
- [19] LACHAR J, BAJAJ JS. Changes in the microbiome in cirrhosis and relationship to complications: Hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and sepsis [J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(4): 327–330.
- [20] BAJAJ JS, FAGAN A, SIKAROODI M, et al. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(7): 907–914.
- [21] CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761–1772.
- [22] SPADONI L, ZAGATO E, BERTECCHI A, et al. A gut – vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria [J]. *Science*, 2015, 350(6262): 830–834.
- [23] YILMAZ Y. Review article: Is non – alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non – alcoholic steatohepatitis distinct conditions? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(9): 815–823.
- [24] SMYTHIES LE, WAITES KB, LINDSEY JR, et al. Helicobacter pylori – induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL – 4, but not IFN – gamma, gene – deficient mice [J]. *J Immunol*, 2000, 165(2): 1022–1029.
- [25] RESTELLINI S, CHAZOUILLÈRES O, FROSSARD JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases [J]. *Liver Int*, 2017,

- 37(4): 475-489.
- [26] GANZETTI G, CAMPANATI A, OFFIDANI A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(3): 315-326.
- [27] LU C. Study on the influence of inflammatory bowel disease on hepatic fat changes [D]. Zhejiang: Zhejiang Univ, 2016. (in Chinese)  
陆超. 炎症性肠病对肝脏脂变影响的研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2016.
- [28] MIKOLASEVIC I, LUKENDA V, RACKI S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new factor that interplays between inflammation, malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1295-1303.
- [29] SANADA Y, URAHASHI T, WAKIYA T, et al. Non-alcoholic steatohepatitis caused by malnutrition after pediatric liver transplantation[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(6): 1077-1081.
- [30] FAN JG, LI F, CAI XB, et al. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(7): 1086-1091.
- [31] ANGELICO M, DELLA GUARDIA P. Review article: Hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(Suppl 2): 54-57.
- [32] HOWARD LYN, ASHLEY C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(6): 1651-1661.
- [33] BESSISSOW T, IE NH, ROLLET K, et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1937-1944.
- [34] SOURIANARAYANANE A, GARG G, SMITH TH, et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(8): 279-285.
- [35] NAGAHORI M, HYUN SB, TOTSUKA T, et al. Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(10): 1008-1013.
- [36] YORULMAZ E, ADALI G, YORULMAZ H, et al. Metabolic syndrome frequency in inflammatory bowel diseases [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2011, 17(6): 376-382.
- [37] DOLINSKY VW, DOUGLAS DN, LEHNER R, et al. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone [J]. *Biochem J*, 2004, 378(3): 967-974.
- [38] D'SOUZA AM, BEAUDRY JL, SZIGIATO AA, et al. Consumption of a high-fat diet rapidly exacerbates the development of fatty liver disease that occurs with chronically elevated glucocorticoids [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): 850-863.
- [39] HUBEL JM, SCHMIDT SA, MASON RA, et al. Influence of plasma cortisol and other laboratory parameters on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(7): 479-484.
- [40] LAPUMNUAYPOL K, KANJANAHATTAKIJ N, PISARCIC D, et al. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(8): 854-860.
- [41] LIU TC, STAPPENBECK TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 127-148.
- [42] DIGNASS A, VAN ASSCHE G, LINDSAY JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1): 28-62.
- [43] BATH ROOPJEET K, BRAR NAVKIRAN K, FOROUHAR FARIPOUR A, et al. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(10): 517-524.
- [44] SAKTHISWARY R, CHAN GY, KOH ET, et al. Methotrexate-associated nonalcoholic fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis [J]. *Scientific World J*, 2014, 2014: 823763.
- [45] RUIZ AG, CASAFONT F, CRESPO J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: Evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Obes Surg*, 2007, 17(10): 1374-1380.
- [46] BARBUIO R, MILANSKI M, BERTOLO MB, et al. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet [J]. *J Endocrinol*, 2007, 194(3): 539-550.
- [47] KOCA SS, BAHCECIOGLU IH, POYRAZOGLU OK, et al. The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet [J]. *Inflammation*, 2008, 31(2): 91-98.
- [48] YALCIN M, AKARSU M, CELIK A, et al. A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(Suppl 1): 167-175.
- [49] ADAMS LA, ZEIN CO, ANGULO P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12): 2365-2368.

引证本文: FENG G, MI M, LI XP, et al. The economic burden and risk factors in inflammatory bowel disease with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(12): 2702-2706. (in Chinese)

冯巩, 弥曼, 李雪萍, 等. 炎症性肠病合并非酒精性脂肪性肝病的经济负担及危险因素 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(12): 2702-2706.

(本文编辑: 王亚南)