

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH251214

基于China-PAR模型评估极低碳水化合物饮食对代谢相关脂肪性肝病患者心血管风险的影响

张珺洁^{1,2}, 皮珊珊^{1,2}, 邓金燕^{1,2}, 吴子彧^{1,2}, 李悦^{1,2}, 王倩^{1,2}, 杜宏波^{1,3}

1 北京中医药大学东直门医院脾胃病科, 北京 100700

2 北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100029

3 北京中医药大学肝病研究院, 北京 100700

通信作者: 杜宏波, duhongbotcm@126.com (ORCID: 0000-0002-5797-1399)

摘要: **目的** 通过观察极低碳水化合物饮食(VLCD)对代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)患者各项指标的影响,分析其干预该病的有效性与安全性,为临床治疗提供依据。**方法** 本研究为单中心、回顾性、单臂试验队列观察,选取2021年9月—2024年5月于北京中医药大学东直门医院确诊为MAFLD的103例患者为研究对象。所有患者均接受VLCD干预方案,干预时长为2~6周。对患者干预前后的体重、体重指数(BMI)、肝脏受控衰减参数(CAP)、空腹血糖(FPG)、空腹血清C肽(C-P)、空腹血清胰岛素(FINS)、稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)进行比较。最后运用中国心血管风险预测模型China-PAR计算干预前后的心血管事件风险,以评估该饮食干预方式对心血管的影响。计量资料的比较采用配对 t 检验或Wilcoxon符号秩检验。**结果** 经VLCD干预后,患者的体重、BMI、CAP较干预前下降,差异均具有统计学意义(Z 值分别为-8.515、-8.495、-8.204, P 值均 <0.001);经VLCD干预后,患者的FPG、FINS、C-P及HOMA-IR均较干预前改善(Z 值分别为-4.215、-5.310、-4.482、-5.422, P 值均 <0.001)。经干预后患者TG水平下降($Z=-5.373, P<0.001$)。采用China-PAR模型计算后显示,103例患者的心血管疾病10年风险和终身风险评估指数下降,差异均具有统计学意义(Z 值分别为-5.406、-5.383, P 值均 <0.001)。性别亚组分析结果显示,男性亚组干预前后体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TG、血压、腰围、心血管疾病风险评估比较差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。女性亚组干预前后体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、血压、腰围、心血管疾病风险评估比较差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。年龄亚组方面,青年组干预后其体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TG、收缩压、腰围、心血管疾病风险评估均明显下降,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。中年组其体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TG、收缩压、舒张压、腰围、心血管疾病风险评估均明显下降,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。老年干预组在体重、BMI、CAP、收缩压、腰围、心血管疾病风险评估水平均有明显下降,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05)。经干预后TC、TG、LDL-C升高患者分别有43例(41.7%)、24例(23.3%)、43例(41.7%);HDL-C降低患者有53例(51.5%);CAP升高9例(8.7%);HOMA-IR升高26例(25.2%)。**结论** VLCD在干预MAFLD过程中,可有效改善患者MAFLD程度、降低胰岛素抵抗,且未观察到心血管疾病风险上升。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 膳食, 低碳水化合物; 心血管疾病**基金项目:** 首都卫生发展科研专项(首发2024-2-4195); 第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)

Impact of very-low-carbohydrate diet on cardiovascular risk in patients with metabolic associated fatty liver disease based on the China-PAR model

ZHANG Junjie^{1,2}, PI Shanshan^{1,2}, DENG Jinyan^{1,2}, WU Ziyu^{1,2}, LI Yue^{1,2}, WANG Qian^{1,2}, DU Hongbo^{1,3}

1. Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. The First Clinical Medical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Institute of Liver Diseases,

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: DU Hongbo, duhongbotcm@126.com (ORCID: 0000-0002-5797-1399)

Abstract: Objective To investigate the effectiveness and safety of very-low-carbohydrate diet (VLCD) in the treatment of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) by observing its impact on various indicators, and to provide a basis for clinical treatment. **Methods** This single-center retrospective single-arm cohort study was conducted among 103 patients who were diagnosed with MAFLD in Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, from September 2021 to May 2024, and all patients received the VLCD intervention regimen for 2—6 weeks. Related indicators were compared before and after treatment, including body weight, body mass index (BMI), liver controlled attenuation parameter (CAP), fasting plasma glucose (FPG), fasting serum C-peptide (C-P), fasting serum insulin (FINS), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Finally, the China-PAR cardiovascular risk prediction model was used to calculate the risk of cardiovascular events before and after treatment and evaluate the impact of this dietary intervention on cardiovascular health. The paired *t*-test or the Wilcoxon signed-rank test was used for comparison of continuous data between groups. **Results** After VLCD treatment, there were significant reductions in body weight, BMI, and CAP ($Z=-8.515, -8.495, \text{ and } -8.204, \text{ all } P<0.001$), and there were significant improvements in FPG, FINS, C-P, and HOMA-IR ($Z=-4.215, -5.310, -4.482, \text{ and } -5.422, \text{ all } P<0.001$). There was a significant reduction in TG after treatment ($Z=-5.373, P<0.001$). The China-PAR model showed significant reductions in the 10-year and lifetime risk assessment indices of cardiovascular disease in 103 patients ($Z=-5.406 \text{ and } -5.383, \text{ both } P<0.001$). The subgroup analysis based on sex showed that in the male group, there were significant differences in body weight, BMI, CAP, FPG, FINS, C-P, HOMA-IR, TG, blood pressure, waist circumference, and the risk of cardiovascular disease before and after treatment (all $P<0.05$), while in the female group, there were significant reductions in body weight, BMI, CAP, FPG, FINS, C-P, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, blood pressure, waist circumference, and the risk assessment of cardiovascular disease (all $P<0.05$). The subgroup analysis based on age showed that in the youth group, there were significant reductions in body weight, BMI, CAP, FPG, FINS, C-P, HOMA-IR, TG, systolic blood pressure, waist circumference, and the risk assessment of cardiovascular disease (all $P<0.05$); in the middle-aged group, there were significant reductions in body weight, BMI, CAP, FPG, FINS, C-P, HOMA-IR, TG, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, waist circumference, and the risk assessment of cardiovascular disease (all $P<0.05$); in the elderly group, there were significant reductions in body weight, BMI, CAP, systolic blood pressure, waist circumference, and the risk assessment of cardiovascular disease (all $P<0.05$). After treatment, there were 43 patients with an increase in TC (41.7%), 24 patients with an increase in TG (23.3%), and 43 patients with an increase in LDL-C (41.7%); 53 patients (51.5%) showed a reduction in HDL-C; 9 patients (8.7%) showed an increase in CAP; 26 patients (25.2%) had an increase in HOMA-IR. **Conclusion** VLCD can effectively alleviate fatty liver disease and reduce insulin resistance in the treatment of MAFLD, without increasing the risk of cardiovascular disease.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Diet, Carbohydrate-Restricted; Cardiovascular Diseases

Research funding: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2024-2-4195); The National Administration of Traditional Chinese Medicine Letter ([2022]-1)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是临床中最常见的慢性肝病类型之一, 其主要成因与营养过剩及胰岛素抵抗相关。近年来, MAFLD 的全球关注度呈显著上升趋势。既往流行病学研究显示, 全球成年人群 MAFLD 发病率估计已达 32.4%, 1991—2019 年从 22% 增长至 37%^[1]。在地域分布上, 拉丁美洲的患病率最高 (44.4%), 中东、北非、南亚、东南亚、北美、东亚地区依次排列, 西欧的患病率最

低 (25.1%)^[2]。在全球范围内, 中国 MAFLD 发病率及患病率的增幅均居于首位^[3]。

治疗方面, MAFLD 的干预策略主要分为两大类。其一, 生活方式调整是核心手段, 临床中通过饮食控制、增加运动量及改善生活习惯进行干预。其二, 药物治疗或手术干预为重要补充, 治疗原则侧重于减轻体重、减少腰围, 同时预防和控制心血管并发症^[4]。然而, 现有药物干预的临床疗效与安全性尚未达到理想水平, 且停

药后病情易复发,因此,饮食管理尤为关键。本团队认为,极低碳水化合物饮食(very low-carbohydrate diet, VLCD)(又称生酮饮食)在缓解胰岛素抵抗、治疗代谢综合征方面具有潜在积极作用^[5],且在临床可持续性、有效性及安全性3大关键维度展现出显著优势,但也存在心血管风险相关争议。有观点认为VLCD可能导致总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高,进而增加心血管疾病发病风险^[6]。因此,本团队以VLCD作为MAFLD干预的主要治疗方案,同时围绕该饮食模式最受关注的心血管风险开展了初步临床研究,现将相关结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2021年9月—2024年5月在北京中医药大学东直门医院脾胃病科因MAFLD接受为期2~6周的VLCD治疗方案的队列患者。MAFLD诊断参照2024年美国肝病学会制定的MAFLD实践指南^[7],包括有明确的肝脂肪变性(影像学或肝脏活组织检查确诊)并且同时合并以下其中1项即可:(1)体重指数(BMI) ≥ 23 kg/m²(亚裔)或腰围 >94 cm(男性)/ 80 cm(女性);(2)空腹血糖(FPG) ≥ 5.6 mmol/L、餐后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L、糖化血红蛋白 $\geq 5.7\%$ 或诊断为2型糖尿病;(3)血压 $\geq 130/85$ mmHg或经特异性降压药物治疗;(4)血清甘油三酯(TG)水平 ≥ 1.70 mmol/L或经降脂药物治疗;(5)血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) ≤ 1.0 mmol/L(男性)/ 1.3 mmol/L(女性)或进行降脂治疗。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄18~70岁,男女不限;(2)符合MAFLD西医诊断标准;(3)治疗期间接受VLCD干预且达标时间在85%以上者(VLCD^[8]:碳水化合物占总能量比例 $<10\%$,或者碳水化合物20~50 g/d,饮食中要求患者尽量剔除日常生活饮食中常见的主食、根茎类植物等高碳水化合物食物;85%:每周能完成随访6 d);(4)干预前后观察资料完整。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期妇女;(2)进食困难、合并肿瘤、心肾功能衰竭等严重脏器疾病者;(3)参加试验前1个月内曾使用奥利司他(或司美格鲁肽)等减重药物;(4)确诊1型糖尿病、遗传性肝脏疾病、精神病等特殊患者。

1.3 研究方法 采用单中心、回顾性、单臂试验队列观察。疗效指标包括:(1)MAFLD指标:体重、BMI、肝脏受控衰减参数(CAP);(2)血糖、血脂指标:FPG、空腹血清C肽(C-P)、空腹血清胰岛素(FINS)、稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、TC、TG、HDL-C、LDL-C;(3)心

血管疾病风险评估指标:采用China-PAR模型进行计算,包括腰围、血压、是否服用降压药、糖尿病史、吸烟史、心血管疾病家族遗传史、心血管疾病10年风险评估指数、心血管疾病终身风险评估指数。最后对数据进行性别、年龄亚组分析。性别亚组分为男性亚组、女性亚组;年龄亚组按照年龄段分为青年组(<44 岁)、中年组(45~59岁)、老年组(>59 岁)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料均进行Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,干预前后指标的比较采用配对 t 检验;不符合正态分布则使用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,干预前后指标的比较采用Wilcoxon符号秩检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共收集接受VLCD饮食管理的MAFLD患者183例,最终纳入试验数据完整者103例,所有入选者均为长期居住于中国北方的华裔;其中男性患者57例,女性患者46例;高血压病(血压 $\geq 140/90$ mmHg^[9])患者16例;2型糖尿病(典型糖尿病症状或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖 ≥ 11.0 mmol/L)患者11例;平均年龄(44.06 \pm 12.14)岁, <44 岁有57例,45~59岁有34例, >59 岁有12例;平均随访时间为4周。

2.2 MAFLD指标 经干预后患者的体重、BMI及CAP中位数较干预前明显下降,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.001)(表1)。干预前BMI正常(18.5~23.9 kg/m²)患者6例、超重(24~27.9 kg/m²)患者34例、肥胖(>28 kg/m²)患者63例,干预后BMI正常患者12例、超重患者44例、肥胖患者47例。干预前CAP正常(<240 dB/m)患者1例、轻度MAFLD(240~265 dB/m)患者5例、中度MAFLD(265~295 dB/m)患者19例、重度MAFLD(>295 dB/m^[10])患者78例,干预后CAP正常患者17例、轻度MAFLD患者22例、中度MAFLD患者27例、重度MAFLD患者37例。

2.3 血糖、血脂代谢指标 经干预后患者FPG、FINS、C-P以及HOMA-IR皆较干预前降低,差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)。经干预后,血脂四项指标中仅有TG水平下降,差异有统计学意义($P<0.001$)(表2)。

2.4 心血管疾病风险评估指标 经干预后患者血压、腰围、心血管疾病10年风险评估和终身风险评估均明显下降,差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)(表3)。

2.5 临床亚组分析

2.5.1 性别亚组分析 男性经VLCD干预后其体重、

表1 体重、BMI及CAP干预前后差异

Table 1 Difference in body weight, body mass index and controlled attenuation parameter values before and after treatment

指标	干预前(n=103)	干预后(n=103)	Z值	P值
BMI(kg/m ²)	28.88(26.56 ~ 31.80)	27.34(25.20 ~ 30.09)	-8.495	<0.001
体重(kg)	83.00(73.00 ~ 95.00)	78.00(69.50 ~ 90.50)	-8.515	<0.001
CAP(dB/m)	318.00(291.00 ~ 345.00)	277.00(253.00 ~ 303.00)	-8.204	<0.001

注: BMI, 体重指数; CAP, 肝脏受控衰减参数值。

表2 血糖、血脂代谢指标干预前后差异

Table 2 Differences in glucose metabolism indicators and blood lipid before and after treatment

指标	干预前(n=103)	干预后(n=103)	Z值	P值
FPG(mmol/L)	5.64(5.20 ~ 6.56)	5.36(4.86 ~ 5.86)	-4.215	<0.001
FINS(μIU/mL)	16.33(11.92 ~ 20.77)	11.47(8.77 ~ 16.12)	-5.310	<0.001
C-P(ng/mL)	3.21(2.63 ~ 4.32)	2.78(2.20 ~ 3.32)	-4.482	<0.001
HOMA-IR	4.15(3.07 ~ 6.10)	2.80(1.92 ~ 3.93)	-5.422	<0.001
TC(mmol/L)	5.35(4.42 ~ 6.09)	5.23(4.31 ~ 5.79)	-1.689	0.091
TG(mmol/L)	1.80(1.27 ~ 2.69)	1.35(0.98 ~ 2.07)	-5.373	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.18(1.00 ~ 1.35)	1.19(0.98 ~ 1.36)	-0.389	0.697
LDL-C(mmol/L)	3.39(2.58 ~ 3.95)	3.31(2.59 ~ 3.87)	-1.145	0.252

注: FPG, 空腹血糖; FINS, 空腹血清胰岛素; C-P, 空腹血清C肽; HOMA-IR, 稳态模型评估胰岛素抵抗指数; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

表3 心血管疾病基本风险评估因素及风险预测值

Table 3 Basic assessment factors and risk predictors for cardiovascular disease

指标	干预前(n=103)	干预后(n=103)	Z值	P值
收缩压(mmHg)	120.00(115.00 ~ 125.00)	116.00(112.00 ~ 120.00)	-6.085	<0.001
舒张压(mmHg)	82.00(78.00 ~ 87.00)	80.00(75.00 ~ 84.00)	-3.407	<0.001
腰围(cm)	98.00(94.50 ~ 100.00)	88.50(85.50 ~ 90.00)	-8.769	<0.001
心血管疾病10年风险评估(%) ¹⁾	1.80(0.70 ~ 5.10)	1.50(0.60 ~ 4.60)	-5.406	<0.001
心血管疾病终身风险评估(%) ¹⁾	21.50(17.80 ~ 22.40)	19.20(16.50 ~ 22.40)	-5.383	<0.001

注: 1) China-PAR风险评估等级: 10年风险: 低危(<5%)、中危(5%~9.9%)、高危(≥10%); 终身风险: 低危(<32.8%)、高危(≥32.8%)。终身风险评估只在60岁以下人群计算^[11]。

BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TG、血压、腰围、心血管疾病风险评估方面差异均具有统计学意义(P 值均<0.05)。女性经干预后在体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、血压、腰围、心血管疾病风险评估方面均有明显下降, 差异均具有统计学意义(P 值均<0.05)(表4)。

2.5.2 年龄亚组分析 青年组干预后其体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TG、收缩压、腰围、心血管疾病风险评估方面均有明显下降, 差异均具有统计学意义(P 值均<0.05)。中年组经干预后其体重、BMI、CAP、FPG、FINS、C-P、HOMA-IR、TG、收缩压、舒张压、腰围、心血管疾病风险评估方面均明显下降, 差异均具有统计学意义(P 值均<0.05)。老年干预组在体重、BMI、CAP、收缩压、腰围、心血管疾病风险评估方面均有明显下降, 差异均具有统计学意义(P 值均<0.05)(表5)。

2.6 经干预后代谢相关的不良反应事件分析 经干预后TC、TG、LDL-C升高患者分别有43例(41.7%)、24例

(23.3%)、43例(41.7%); HDL-C降低患者有53例(51.5%); CAP升高9例(8.7%); HOMA-IR升高26例(25.2%)(表6)。

3 讨论

本研究结果提示, 在不增加患者活动量的前提下, 仅采用VLCD作为干预措施, 可以在短期内有效抑制MAFLD的进展, 且干预期间未观察到心血管疾病风险增加。本研究结果与以往研究提出的VLCD可能增加心血管疾病风险率的观点并不一致。而本研究结果证实了VLCD能够有效干预MAFLD并降低心血管疾病的发生风险^[12]。本研究进一步支持了饮食模式的改善对MAFLD具有重要意义, 并为MAFLD的临床治疗提供了新的参考。

在有效性评估方面, 研究结果揭示了短期内患者在接受干预后体重和BMI均显著下降(P 值均<0.05), 正常BMI患者的比例有所增加, 而肥胖患者的比例相应减

表4 性别亚组干预前后各指标分析
Table 4 Analysis of indicators in the gender subgroups before and after treatment

指标	例数	干预前	干预后	统计值	P值
男性亚组	57				
体重(kg)		90.00(83.00 ~ 102.00)	86.00(77.45 ~ 96.75)	Z=-6.571	<0.001
BMI(kg/m ²)		29.32(27.45 ~ 32.98)	28.20(25.50 ~ 30.99)	Z=-6.567	<0.001
CAP(dB/m)		325.68±39.71	282.07±5.68	t=9.115	<0.001
FPG(mmol/L)		6.00(5.33 ~ 6.95)	5.41(4.87 ~ 6.25)	Z=-3.496	<0.001
FINS(μIU/mL)		17.13(12.07 ~ 20.27)	11.11(8.04 ~ 15.94)	Z=-4.096	<0.001
C-P(ng/mL)		3.70±0.19	3.00±1.21	t=3.692	<0.001
HOMA-IR		4.42(3.46 ~ 6.60)	2.93(1.91 ~ 3.97)	Z=-4.422	<0.001
TC(mmol/L)		5.29(4.25 ~ 5.97)	5.42(4.33 ~ 5.76)	Z=-0.012	0.990
TG(mmol/L)		1.98(1.16 ~ 3.15)	1.56(0.98 ~ 2.27)	Z=-3.619	<0.001
HDL-C(mmol/L)		1.15(0.98 ~ 1.31)	1.13(0.91 ~ 1.26)	Z=-1.667	0.096
LDL-C(mmol/L)		3.24±1.01	3.28±0.99	t=-0.515	0.608
收缩压(mmHg)		118.00(114.00 ~ 123.00)	115.00(110.00 ~ 119.00)	Z=-4.685	<0.001
舒张压(mmHg)		83.00(79.00 ~ 87.00)	80.00(75.00 ~ 85.00)	Z=-2.024	0.043
腰围(cm)		100.00(96.20 ~ 104.30)	89.00(86.50 ~ 90.00)	Z=-6.568	<0.001
心血管疾病10年风险评估(%)		1.40(0.50 ~ 4.20)	1.20(0.40 ~ 4.10)	Z=-2.136	0.033
心血管疾病终身风险评估(%)		19.00(15.80 ~ 22.60)	18.20(15.50 ~ 21.30)	Z=-1.994	0.046
女性亚组	46				
体重(kg)		75.13±11.35	71.83±11.54	t=8.884	<0.001
BMI(kg/m ²)		28.48±3.57	27.23±3.66	t=9.154	<0.001
CAP(dB/m)		303.00(287.00 ~ 329.00)	270.00(247.00 ~ 300.00)	Z=-5.518	<0.001
FPG(mmol/L)		5.52(5.08 ~ 5.99)	5.34(4.84 ~ 5.66)	Z=-2.500	0.012
FINS(μIU/mL)		14.86(10.75 ~ 20.91)	12.32(8.98 ~ 16.20)	Z=-3.436	<0.001
C-P(ng/mL)		3.09(2.52 ~ 4.03)	2.60(2.24 ~ 3.31)	Z=-3.799	<0.001
HOMA-IR		3.78(2.79 ~ 5.62)	2.77(1.90 ~ 3.97)	Z=-3.381	<0.001
TC(mmol/L)		5.40(4.64 ~ 6.31)	5.14(4.07 ~ 5.89)	Z=-2.409	0.016
TG(mmol/L)		1.71(1.31 ~ 2.04)	1.15(0.98 ~ 1.71)	Z=-4.059	<0.001
HDL-C(mmol/L)		1.25(1.10 ~ 1.37)	1.31(1.10 ~ 1.46)	Z=-1.276	0.202
LDL-C(mmol/L)		3.37(2.68 ~ 4.18)	3.17(2.45 ~ 3.91)	Z=-2.156	0.031
收缩压(mmHg)		120.00(115.00 ~ 127.00)	117.00(113.00 ~ 121.00)	Z=-3.912	<0.001
舒张压(mmHg)		82.00(78.00 ~ 87.00)	77.00(73.00 ~ 82.00)	Z=-2.817	0.005
腰围(cm)		95.70±5.43	87.31±6.09	t=15.705	<0.001
心血管疾病10年风险评估(%)		2.40(1.20 ~ 7.60)	1.80(0.80 ~ 5.90)	Z=-5.351	<0.001
心血管疾病终身风险评估(%)		23.50(19.60 ~ 28.10)	20.20(17.60 ~ 23.60)	Z=-5.450	<0.001

注: BMI, 体重指数; CAP, 肝脏受控衰减参数; FPG, 空腹血糖; FINS, 空腹血清胰岛素; C-P, 空腹血清C肽; HOMA-IR, 稳态模型评估胰岛素抵抗指数; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

少。此外, CAP也显著下降($P<0.05$), 重度MAFLD患者数量减少, 而具有正常CAP值的患者数量有所增加。在代谢方面, 本研究结果显示, 经过VLCD干预的MAFLD患者血糖指标显著得到改善。患者的FPG、FINS、C-P及HOMA-IR呈下降趋势(P 值均 <0.05)。这一发现可能与VLCD能有效干预胰岛素抵抗有关, 以往研究提示, VLCD可增加脂联素水平, 它是一种脂肪细胞激素, 可促进胰岛素敏感性、缓解胰岛素抵抗, 且可激活脂肪细胞动员以达到减重的效果^[13]。因此, VLCD在改善MAFLD患者胰岛素抵抗及代谢综合征相关症状方面, 具有显著的疗效^[14]。

心血管疾病的高危因素与心脏代谢危险因素密切

相关^[14]。心脏代谢风险是指由个体生活方式和环境差异导致的一系列可改变的病理生理变化, 这些因素的协同作用显著增加心血管疾病发生风险。具体表现为葡萄糖代谢紊乱、高脂血症、高血压及肥胖等, 这些异常通过促进血管粥样硬化、炎症反应和氧化应激等机制加剧心血管疾病进展^[15]。既往研究显示, VLCD可能引起血脂谱改变, 其特征为TC、LDL-C水平升高。从病理生理学角度, LDL-C可穿过受损血管内皮, 经氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)。ox-LDL被巨噬细胞吞噬后转化为泡沫细胞, 其聚集形成脂质条纹, 最终发展为动脉粥样硬化斑块的脂质核心。高LDL-C水平可诱导血管内皮细胞表达黏附分子, 如血管细胞黏附分子-1、细

表5 年龄亚组干预前后各指标分析
Table 5 Analysis of indicators in the age subgroups before and after treatment

指标	例数	干预前	干预后	统计值	P值
青年组					
	57				
体重(kg)		88.00(78.00 ~ 104.00)	83.00(73.30 ~ 98.30)	Z=-6.249	<0.001
BMI(kg/m ²)		29.39(27.39 ~ 32.98)	28.50(25.75 ~ 31.40)	Z=-6.208	<0.001
CAP(dB/m)		322.67±37.76	281.32±41.67	t=9.278	<0.001
FPG(mmol/L)		5.54(5.13 ~ 6.22)	5.23(4.82 ~ 5.71)	Z=-3.619	<0.001
FINS(μIU/mL)		16.95(12.07 ~ 23.35)	11.73(9.19 ~ 16.21)	Z=-4.159	<0.001
C-P(ng/mL)		3.19(2.70 ~ 4.58)	2.88(2.24 ~ 3.31)	Z=-3.402	<0.001
HOMA-IR		4.07(3.14 ~ 6.61)	2.80(2.15 ~ 3.96)	Z=-4.382	<0.001
TC(mmol/L)		5.19±1.12	5.14±1.23	t=0.481	0.632
TG(mmol/L)		1.89(1.33 ~ 2.96)	1.43(1.02 ~ 2.20)	Z=-4.164	<0.001
HDL-C(mmol/L)		1.17(1.00 ~ 1.30)	1.19(1.00 ~ 1.35)	Z=-0.801	0.423
LDL-C(mmol/L)		3.31±0.98	3.31±1.00	t=0.047	0.963
收缩压(mmHg)		117.00(112.00 ~ 120.00)	115.00(110.00 ~ 118.00)	Z=-3.463	<0.001
舒张压(mmHg)		80.00(75.00 ~ 85.00)	80.00(75.00 ~ 84.00)	Z=-1.538	0.124
腰围(cm)		98.00(94.60 ~ 103.10)	87.90(85.50 ~ 90.00)	Z=-6.510	<0.001
心血管疾病10年风险评估(%)		0.90(0.30 ~ 1.50)	0.70(0.30 ~ 1.20)	Z=-3.402	<0.001
心血管疾病终身风险评估(%)		19.50(16.30 ~ 23.60)	18.20(16.00 ~ 20.60)	Z=-3.276	0.001
中年组					
	34				
体重(kg)		80.40±13.19	76.05±13.26	t=9.275	<0.001
BMI(kg/m ²)		28.22±3.64	26.68±3.72	t=9.415	<0.001
CAP(dB/m)		302.00(287.00 ~ 334.00)	268.00(244.00 ~ 300.00)	Z=-4.557	<0.001
FPG(mmol/L)		6.14±1.25	5.58±0.83	t=3.036	0.005
FINS(μIU/mL)		16.23(10.56 ~ 18.64)	10.42(8.04 ~ 15.89)	Z=-3.052	0.002
C-P(ng/mL)		3.53±1.36	2.83±0.81	t=3.118	0.004
HOMA-IR		4.65±2.67	3.14±1.77	t=3.413	0.002
TC(mmol/L)		5.57(4.83 ~ 6.14)	5.37(4.57 ~ 5.80)	Z=-1.770	0.077
TG(mmol/L)		1.87(1.31 ~ 2.92)	1.24(1.14 ~ 1.83)	Z=-3.240	0.001
HDL-C(mmol/L)		1.26(1.05 ~ 1.41)	1.19(1.00 ~ 1.38)	Z=-1.179	0.238
LDL-C(mmol/L)		3.53(2.87 ~ 4.18)	3.48(2.63 ~ 3.84)	Z=-1.483	0.138
收缩压(mmHg)		122.00(119.00 ~ 127.00)	119.00(114.00 ~ 121.00)	Z=-4.164	<0.001
舒张压(mmHg)		82.00(79.00 ~ 89.00)	80.00(75.00 ~ 84.00)	Z=-2.680	0.007
腰围(cm)		97.81±5.71	88.67±5.91	t=12.531	<0.001
心血管疾病10年风险评估(%)		3.90(2.90 ~ 6.10)	3.70(2.40 ~ 6.00)	Z=-3.246	<0.001
心血管疾病终身风险评估(%)		22.20(18.30 ~ 25.80)	19.10(16.90 ~ 24.20)	Z=-3.950	<0.001
老年组					
	12				
体重(kg)		73.71±7.54	70.63±7.47	t=6.281	<0.001
BMI(kg/m ²)		27.98±2.14	26.83±2.41	t=6.323	<0.001
CAP(dB/m)		318.58±33.42	275.92±32.82	t=3.763	0.003
FPG(mmol/L)		5.59(5.30 ~ 7.73)	5.76(5.01 ~ 6.10)	Z=-0.118	0.906
FINS(μIU/mL)		14.69±6.38	12.58±7.18	t=0.944	0.366
C-P(ng/mL)		3.18(1.91 ~ 3.55)	2.52(1.41 ~ 3.15)	Z=-1.295	0.195
HOMA-IR		3.78(2.03 ~ 6.40)	3.14(1.33 ~ 4.99)	Z=-1.255	0.209
TC(mmol/L)		1.45(0.72 ~ 2.06)	0.96(0.66 ~ 1.59)	Z=-1.805	0.071
TG(mmol/L)		1.45±0.69	1.28±0.90	t=0.952	0.362
HDL-C(mmol/L)		1.24±0.27	1.21±0.33	t=0.685	0.508
LDL-C(mmol/L)		2.80±1.03	2.75±1.09	t=0.532	0.605
收缩压(mmHg)		126.00(124.00 ~ 130.00)	118.00(113.00 ~ 124.00)	Z=-2.983	0.003
舒张压(mmHg)		87.00(82.00 ~ 90.00)	80.00(77.00 ~ 85.00)	Z=-1.930	0.054
腰围(cm)		96.62±7.14	87.20±8.25	t=10.252	<0.001
心血管疾病10年风险评估(%)		9.00(7.80 ~ 13.70)	6.90(6.10 ~ 9.40)	Z=-2.847	0.004

注: BMI, 体重指数; CAP, 肝脏受控衰减参数值; FPG, 空腹血糖; FINS, 空腹血清胰岛素; C-P, 空腹血清C肽; HOMA-IR, 稳态模型评估胰岛素抵抗指数; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

表6 经干预后代谢相关的不良反应事件分析

Table 6 Analysis of metabolism-related adverse events after treatment

项目	例(%)	干预前后指标差值范围
TC升高	43(41.7)	0.03 ~ 2.65 mmol/L
TG升高	24(23.3)	0.01 ~ 2.16 mmol/L
HDL-C降低	53(51.5)	0.01 ~ 1.17 mmol/L
LDL-C升高	43(41.7)	0.02 ~ 2.33 mmol/L
CAP升高	9(8.7)	3.00 ~ 26.00 dB/m
体重升高	2(1.9)	1.00 ~ 4.50 kg/m ²
HOMA-IR升高	26(25.2)	0.03 ~ 10.49

注:此表中提及的升高以及下降是以指标前后的绝对值进行定义。TC,总胆固醇;TG,甘油三酯;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;CAP,肝脏受控衰减参数;HOMA-IR,稳态模型评估胰岛素抵抗指数。

胞间黏附分子-1,促进单核细胞和T淋巴细胞浸润,并通过激活巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1等促炎因子,进而放大炎症反应,加速动脉粥样硬化斑块的不稳定性^[16]。本研究发现,VLCD能改善血脂、血压、血糖等指标,患者经VLCD干预后,TG水平下降($P < 0.05$),TC、HDL-C、LDL-C虽没有统计学差异,但数据分布均有改善趋势。同时103例患者经VLCD干预后血压、腰围水平较前下降(P 值均 < 0.05);高血压、糖尿病症状得到改善。在心血管风险评估指标方面,考虑到各国人群的差异,本研究使用了更具针对性的China-PAR计算模型^[17],结果显示在预测风险指数方面,经干预后心血管疾病风险评估10年以及终身指数均较前下降(P 值均 < 0.05)。由此可见,经VLCD干预后并未造成心血管疾病风险上升,同时能有效干预心血管疾病患病风险的进展。相关机制研究表明,VLCD通过多重途径发挥心血管保护作用:(1)激活NF-E2相关因子,调节线粒体功能并增强自噬,减轻氧化应激损伤,改善心肌氧化应激并保护线粒体;(2)提升 β -羟基丁酸水平,通过组蛋白乙酰化促进FoxO3表达,抑制Caspase-1介导的细胞焦亡,缓解心脏缺血再灌注的损伤;(3)促进LDL-C亚型向抗氧化能力强、致动脉粥样硬化风险低的表型A转化,降低动脉粥样硬化发生风险。这些发现为VLCD的心血管保护效应提供了分子层面的解释^[18-21]。除此之外,本研究团队认为心血管疾病的发生率是一项综合的评估结果,并受到多种因素的影响。临床在评估患者心血管疾病的发生率时,必须全面考虑各种影响因素,以确保预测的准确性和可靠性^[22]。

虽然本研究取得了一些重要的发现,但仍存在一些局限性。首先,本研究样本量较小,且干预时间较短,这

些局限性可能影响了结果的普遍性和可靠性。本研究团队正积极开展大样本量的随机对照试验,期待未来能够深入揭示其潜在机制。其次,低碳水饮食时伴随的总摄入量变化、脂肪及蛋白摄入比例和总量的变化,对疾病结局有重要影响。本研究由于研究方法的限制,暂未对受试者每日膳食组成进行精确量化,但现有代谢组学研究已明确揭示,总摄入量变化、脂肪及蛋白摄入比例调整,能够对血脂及心血管风险的影响呈现显著的协同效应,其作用机制与营养组分类型及总能量摄入密切相关。若饮食结构中饱和脂肪(如动物脂肪)和反式脂肪摄入过多,则会通过抑制肝细胞LDL受体活性及激活血管炎症反应,显著升高LDL-C并加速动脉粥样硬化进程^[23];而摄入多不饱和脂肪(如深海鱼油)则通过提升HDL-C发挥保护作用^[24]。蛋白质来源的分化效应同样显著,动物蛋白(尤其是动物内脏、肥肉)因伴随饱和脂肪摄入而恶化血脂谱,植物蛋白(如豆类)则通过膳食纤维和植物固醇促进胆固醇排泄^[25]。总能量过剩可诱发肥胖相关代谢紊乱,表现为游离脂肪酸释放增加、极低密度脂蛋白合成亢进及慢性低度炎症^[26],进一步放大心血管风险。未来本团队也会于后续的研究中对研究对象的食物摄入比例进行定量,以确保试验结果能够更加完善和严谨。

伦理学声明: 本研究方案于2022年3月25日经由北京中医药大学东直门医院伦理委员会审批,批号:2022DZMEC-057-05,患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张璐洁负责文章撰写;皮珊珊、邓金燕、吴子彧、王倩、李悦负责数据整理及分析;杜宏波负责指导研究及论文审阅。

参考文献:

- [1] CHAN WK, CHUAH KH, RAJARAM RB, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A state-of-the-art review[J]. J Obes Metab Syndr, 2023, 32(3): 197-213. DOI: 10.7570/jomes23052.
- [2] AU K, ZHENG MH, LEE WJ, et al. Resmetirom and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Perspectives on multidisciplinary management from global healthcare professionals[J]. Curr Obes Rep, 2024, 13(4): 818-830. DOI: 10.1007/s13679-024-00582-z.
- [3] MIAO L, TARGHER G, BYRNE CD, et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(8): 697-707. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.007.
- [4] LE MH, LE DM, BAEZ TC, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1 201 807 persons[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 287-295.

- DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
- [5] ESLAM M, FAN JG, YU ML, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2025, 19(2): 261-301. DOI: 10.1007/s12072-024-10774-3.
- [6] SETHI S, WAKEHAM D, KETTER T, et al. Ketogenic diet intervention on metabolic and psychiatric health in bipolar and schizophrenia: A pilot trial[J]. *Psychiatry Res*, 2024, 335: 115866. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.115866.
- [7] KANWAL F, NEUSCHWANDER-TETRI BA, LOOMBA R, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2024, 79(5): 1212-1219. DOI: 10.1097/hep.0000000000000670.
- [8] PAPADOPOULOU SK, NIKOLAIDIS PT. Low-carbohydrate diet and human health[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 2004. DOI: 10.3390/nu15082004.
- [9] CAREY RM, WHELTON PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 American college of cardiology/American heart association hypertension guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(5): 351-358. DOI: 10.7326/m17-3203.
- [10] ROMERO-GÓMEZ M, CORTEZ-PINTO H. Detecting liver fat from viscoelasticity: How good is CAP in clinical practice? The need for universal cut-offs[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 886-887. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.029.
- [11] YANG XL, LI JX, HU DS, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: The China-PAR project (prediction for ASCVD risk in China) [J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1430-1440. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022367.
- [12] YANAI H, YOSHIDA H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1190. DOI: 10.3390/ijms2005-1190.
- [13] AHMED B, SULTANA R, GREENE MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
- [14] KATTAMURI L, DUGGAL S, APARECE JP, et al. Cardiovascular risk factor and atherosclerosis in rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2025, 27(1): 31. DOI: 10.1007/s11886-025-02198-8.
- [15] ALLAN GM, GARRISON S, MCCORMACK J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(4): 254-265. DOI: 10.1097/mol.0000000000000095.
- [16] DYŃKA D, KOWALCZE K, CHARUTA A, et al. The ketogenic diet and cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3368. DOI: 10.3390/nu15153368.
- [17] CAO QF, LI H, PAN XY, et al. A systematic review and meta-analysis of the predictive power of China-PAR against cardiovascular disease[J]. *Clin Med Res*, 2024, 22(1): 28-36. DOI: 10.3121/cm.2024.1846.
- [18] ATHINARAYANAN SJ, HALLBERG SJ, MCKENZIE AL, et al. Impact of a 2-year trial of nutritional ketosis on indices of cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19: 208. DOI: 10.1186/s12933-020-01178-2.
- [19] TAGGART AKP, KERO J, GAN XD, et al. (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor *PUMA-G* [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26649-26652. DOI: 10.1074/jbc.C500213200.
- [20] GUO YZ, ZHANG C, SHANG FF, et al. Ketogenic diet ameliorates cardiac dysfunction via balancing mitochondrial dynamics and inhibiting apoptosis in type 2 diabetic mice[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 229. DOI: 10.14336/ad.2019.0510.
- [21] CHONG DY, GU YY, ZHANG TY, et al. Neonatal ketone body elevation regulates postnatal heart development by promoting cardiomyocyte mitochondrial maturation and metabolic reprogramming[J]. *Cell Discov*, 2022, 8: 106. DOI: 10.1038/s41421-022-00447-6.
- [22] LOPEZ-LOPEZ JP, GARCIA-PENA AA, MARTINEZ-BELLO D, et al. External validation and comparison of six cardiovascular risk prediction models in the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) - Colombia study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2025, 32(7): 564-572. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae242.
- [23] MAKI KC, DICKLIN MR, KIRKPATRICK CF. Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(6): 765-772. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.09.049.
- [24] CALZOLARI I, FUMAGALLI S, MARCHIONNI N, et al. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(36): 4094-4102. DOI: 10.2174/138161209789909755.
- [25] ROS E, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, ESTRUCH R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(3): 330S-336S. DOI: 10.3945/an.113.005389.
- [26] FERHATBEGOVIĆ L, MRŠIĆ D, KUŠLJUGIĆ S, et al. LDL-C: The only causal risk factor for ASCVD. why is it still overlooked and underestimated? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(8): 635-642. DOI: 10.1007/s11883-022-01037-3.

收稿日期: 2025-06-26; 录用日期: 2025-08-27

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHANG JJ, PI SS, DENG JY, et al. Impact of very-low-carbohydrate diet on cardiovascular risk in patients with metabolic associated fatty liver disease based on the China-PAR model[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2528-2535. 张璐洁, 皮珊珊, 邓金燕, 等. 基于China-PAR模型评估极低碳水化合物饮食对代谢相关脂肪性肝病患者心血管风险的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2528-2535.