

• 临床研究 •

NAFLD 患者肝纤维化影响因素的风险预测模型构建与效能评价

施晓英, 傅思华, 傅怡悦

【摘要】目的 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝纤维化的危险因素,并基于危险因素构建风险预测模型。**方法** 纳入 2020 年 6 月至 2023 年 6 月于金华市人民医院治疗的 NAFLD 患者 188 例,根据是否合并肝纤维化,将其分为合并组($n=56$)与未合并组($n=132$)。采用单因素、多因素 Logistic 回归分析 NAFLD 患者合并肝纤维化的危险因素,依据危险因素构建 NAFLD 患者合并肝纤维化的风险列线图预测模型。绘制 ROC 曲线分析预测模型的价值以及效能,并进行内部验证。**结果** 两组三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、白介素(IL)-17、IL-18、IL-22、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、25(OH)D 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示高 TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 水平,低 25(OH)D 水平均为 NAFLD 患者合并肝纤维化的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 、25(OH)D 及列线图预测模型的曲线下面积(AUC)分别为 0.87、0.65、0.75、0.69、0.85、0.76、0.98。当取 cut-off 时,列线图预测模型的灵敏度、特异度分别为 0.866、0.955。Bootstrap 法($B=1\ 000$)内部验证显示,该模型预测能力较好($C-index=0.96$)。决策曲线显示,该模型的阈值概率范围为 0.02 ~ 0.98,其净收益率 > 0 。**结论** 高 TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 水平,低 25(OH)D 水平为 NAFLD 患者合并肝纤维化的独立危险因素,依据这些因素构建的风险列线图预测模型,可有效预测 NAFLD 患者合并肝纤维化风险。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病;肝纤维化;25-羟维生素 D;影响因素;预测模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.013

【中图分类号】 R575.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0327-04

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢性肝病,其病理学特征为肝细胞脂肪变性^[1]。近年来,随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,NAFLD 发病率逐年上升,且逐渐呈现出年轻化的趋势^[2]。肝纤维化是一种病理过程,是肝脏受损后纤维组织增生和沉积的结果^[3]。肝纤维化是 NAFLD 进展的重要阶段,也是影响患者预后的关键因素之一^[4]。因此,早期预测和诊断肝纤维化对于 NAFLD 的治疗和预后具有重要意义。本研究旨在探讨 NAFLD 患者肝纤维化的危险因素,并构建预测模型,以为 NAFLD 早期预测肝纤维化提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月金

华市人民医院收治的 NAFLD 患者 188 例。纳入标准:符合 2018 年更新版《非酒精性脂肪肝病防治指南》^[5]中 NAFLD 的诊断标准;无其他肝脏疾病;年龄 18 ~ 65 岁。排除标准:酒精性肝损伤;有精神疾病史的患者;合并有其他疾病如恶性肿瘤等;资料不完整。本研究经金华市人民医院医学伦理委员会审批,所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 收集纳入对象一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、高血压、吸烟、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(2 hBG)、空腹胰岛素(FINS)、白介素(IL)-17、IL-18、IL-22、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、25(OH)D。IL-17、IL-18、IL-22、TNF- α 水平采用酶联免疫吸附试验测定,IL-17、IL-18 试剂盒购自上海烜雅生物科技有限公司,IL-22、TNF- α 试剂盒购自美捷科技有限公司。血清中的 25(OH)D 水平采用全自动免疫分析仪进行检测。所有操作均遵循严格的质量控制和标准化操作程序,检测结果由专业实

基金项目:金华市科技计划项目(2023-4-117)

作者单位:321099 浙江省金华,金华市人民医院

通信作者:施晓英,Email:shixiaoying2024@163.com

实验室人员以双盲方式评估,以确保数据的准确性和可靠性。

1.3 肝纤维化诊断标准 采用非酒精性脂肪性肝纤维化评分 (NAFLDFS) 进行评价。NAFLDFS= $-1.675+0.037\times\text{年龄(岁)}+0.094\times\text{BMI(kg/m}^2\text{)}+1.13\times\text{空腹血糖调节受损/糖尿病(是+1,否+0)}+0.99\times\text{AST/ALT(比值)}-0.013\times\text{PLT}-0.66\times\text{白蛋白(g/dl)}$ 。积分 >0.676 考虑存在肝纤维化,积分 <-1.455 考虑排除纤维化^[6]。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析。建立 ROC 曲线,分析模型预测 NAFLD 患者合并肝纤维化的效能。用 rms 包绘制列线图模型和校准曲线,利用 Rstudio 中 rmda 程序包绘制临床决策曲线。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 根据 NAFLDFS 评分分为合并组($n=56$)与未合并组($n=132$)。两组 TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、IL-17、IL-18、IL-22、TNF- α 及 25(OH)D 水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 多因素 Logistic 分析 将表 1 中有统计学意义

表 1 两组临床资料比较				
指标	合并组($n=56$)	未合并组($n=132$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别[例(%)]			(0.01)	>0.05
男	32(57.14)	75(56.82)		
女	24(42.86)	57(43.18)		
年龄(岁)	46.8 $\pm$ 5.0	46.8 $\pm$ 5.0	0.05	>0.05
BMI(kg/m ²)	25.35 $\pm$ 2.25	25.38 $\pm$ 2.07	0.10	>0.05
高血压[例(%)]	29(51.79)	70(53.03)	(0.02)	>0.05
吸烟[例(%)]	31(55.36)	67(50.76)	(0.33)	>0.05
TC(mmol/L)	4.89 $\pm$ 1.81	4.82 $\pm$ 1.63	0.24	>0.05
TG(mmol/L)	2.52 $\pm$ 0.39	1.90 $\pm$ 0.37	10.25	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.09 $\pm$ 0.29	1.28 $\pm$ 0.42	3.63	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.10 $\pm$ 0.41	2.86 $\pm$ 0.34	3.94	<0.05
FBG(mmol/L)	8.49 $\pm$ 0.76	7.89 $\pm$ 0.65	5.49	<0.05
2hBG(mmol/L)	13.90 $\pm$ 3.26	13.13 $\pm$ 3.20	1.51	>0.05
FINS(mmol/L)	20.33 $\pm$ 3.49	17.03 $\pm$ 3.30	6.15	<0.05
IL-17(pg/ml)	34.90 $\pm$ 7.77	30.82 $\pm$ 7.20	3.47	<0.05
IL-18(pg/ml)	95.33 $\pm$ 19.59	89.66 $\pm$ 16.98	2.00	<0.05
IL-22(pg/ml)	76.63 $\pm$ 15.58	67.11 $\pm$ 13.57	4.21	<0.05
TNF- α (pg/ml)	5.16 $\pm$ 1.17	3.53 $\pm$ 1.03	9.55	<0.05
25(OH)D(ng/ml)	12.14 $\pm$ 3.01	15.28 $\pm$ 3.34	6.04	<0.05

的指标作为自变量,将 NAFLD 患者是否合并肝纤维化作为状态变量,纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,高 TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 水平,低 25(OH)D 水平为 NAFLD 患者合并肝纤维化的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 列线图预测模型构建 基于多因素 Logistic 分析结果,依据危险因素构建 NAFLD 患者合并肝纤维化风险列线图预测模型,见图 1。

2.4 NAFLD 患者合并肝纤维化风险预测多模型分析 依据列线图风险预测模型得到列线图预测模型指标,建立 ROC 曲线分析各项模型的区分度,结果显示,TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 、25(OH)D 及列线图预测模型的 AUC 分别为 0.87、0.65、0.75、0.69、0.85、0.76、0.98,列线图预测模型均优于单指标模型。当取 cut-off 时,列线图预测模型的灵敏度、特异度分别为 0.87、0.96,见表 3。Bootstrap 法($B=1\ 000$)对列线图预测模型进行内部验证显示,Bias-corrected 预测曲线与 Ideal 线基本重合,C-index 为 0.96,该模型预测能力较好,见图 2。决策曲线显示,该模型的阈值概率范围为 0.02~0.98,其净收益率 >0 ,见图 3。

3 讨论

NAFLD 发病率逐年上升,已成为全球范围内最常见的慢性肝病之一^[7]。据报道,NAFLD 在西方国家的患病率为 20%~30%,而在亚洲国家的患病率也在逐年上升^[8]。肝纤维化是 NAFLD 预后不良的重要因素之一,指肝脏中细胞外基质(ECM)的过度沉积和异常分布,导致肝脏结构和功能发生改变^[9]。本研究 188 例 NAFLD 患者,合并肝纤维化患者 56 例,占比 29.8%,这与章雅南等^[10]研究结果接近。

表 2 多因素 Logistic 回归分析					
指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
TG	-4.61	1.20	14.80	<0.05	0.01(0.01~0.10)
HDL-C	2.11	1.03	4.18	<0.05	8.20(1.09~61.64)
LDL-C	-0.34	1.25	0.08	>0.05	0.71(0.06~8.23)
FBG	-0.63	0.52	1.47	>0.05	0.53(0.19~1.47)
FINS	-0.30	0.11	7.27	<0.05	0.74(0.59~0.92)
IL-17	-0.09	0.05	3.28	<0.05	0.91(0.83~1.01)
IL-18	-0.01	0.03	0.02	>0.05	1.00(0.95~1.05)
IL-22	-0.06	0.03	4.41	<0.05	0.94(0.89~1.00)
TNF- α	-1.40	0.39	11.62	<0.05	0.26(0.12~0.57)
25(OH)D	0.46	0.14	10.03	<0.05	1.58(1.19~2.10)

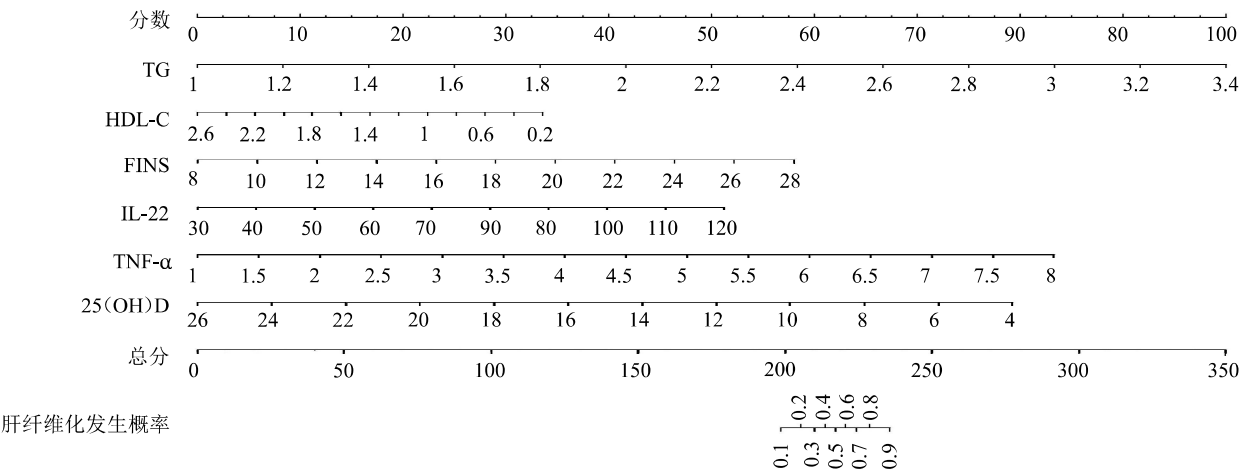


图1 NAFLD患者合并肝纤维化发生风险的列线图

表3 肝纤维化风险预测多模型分析								
指标	AUC	SE 值	P 值	95%CI	cut-off 值	约登指数	敏感度	特异度
TG	0.87	0.03	< 0.05	0.82 ~ 0.93	2.28	0.61	0.77	0.84
HDL-C	0.65	0.04	< 0.05	0.57 ~ 0.73	1.33	0.29	0.47	0.82
FINS	0.75	0.04	< 0.05	0.68 ~ 0.83	18.00	0.40	0.77	0.63
IL-22	0.69	0.04	< 0.05	0.61 ~ 0.78	71.35	0.34	0.66	0.68
TNF-α	0.85	0.03	< 0.05	0.79 ~ 0.91	4.55	0.53	0.71	0.82
25(OH)D	0.76	0.04	< 0.05	0.68 ~ 0.83	14.65	0.44	0.62	0.82
列线图预测模型	0.98	0.01	< 0.05	0.96 ~ 1.00	0.09	0.58	0.87	0.96

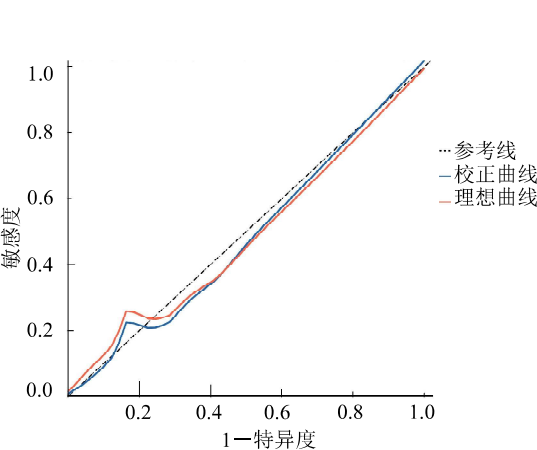
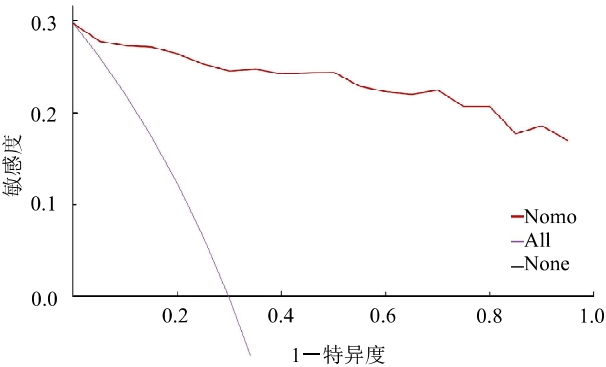


图2 列线图风险预测模型的校准曲线



注: Nomo 为预测模型, All 代表对所有患者进行干预, None 代表均不进行干预

图3 列线图风险预测模型的决策曲线

本研究对两组的临床资料进行比较,并进一步二元 Logistic 回归分析,结果显示,高 TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF-α水平,低 25(OH)D 水平为 NAFLD 患者合并肝纤维化的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。高 TG 水平可能导致脂肪在肝脏中沉积,从而引发脂肪肝,脂肪肝是 NAFLD 的一个关键特征,而持续的脂肪肝可能导致肝纤维化。高水平的 HDL-C 可能与其他血脂异常有关,例如血脂异常、代谢综合征和胰岛素抵抗等^[11]。这些状况可能导致肝脏脂肪沉积和肝纤维化的风险增加。在 NAFLD 患者中,

高 FINS 水平可能预示着胰岛素抵抗的严重程度。胰岛素抵抗可能导致脂肪在肝脏中沉积,进而引发肝纤维化,长期的肝纤维化可能导致肝硬化和其他严重的肝脏疾病^[12]。升高的 IL-22 可能通过刺激肝细胞增殖和促进胶原合成等途径,加剧肝脏炎症和纤维化的发展。此外,IL-22 还可能与其他细胞因子和炎症介质相互作用,共同促进 NAFLD 的炎症反应和肝纤维化的进展。高水平 TNF-α可以加剧肝脏炎症反应,促进肝细胞损伤和纤维化的形成。TNF-α还可以诱导其他细胞因子的产生,如 IL-6 和 IL-1β,

进一步加剧炎症反应和纤维化的进展^[13]。低水平的 25(OH)D 可能导致钙和磷的吸收不足,进而导致骨骼疾病和骨折等风险增加^[14]。此外,维生素 D 还具有免疫调节的作用,它可以帮助身体抵抗感染和炎症,并增强免疫系统的功能^[15]。低水平的 25(OH)D 可能导致免疫系统功能减弱,增加感染和炎症的风险,从而促进肝纤维化的进展。

本研究结果显示, TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 、25(OH)D 及列线图预测模型的 AUC 分别为 0.87、0.65、0.75、0.69、0.85、0.76、0.98,显示出这些指标对 NAFLD 患者合并肝纤维化有较好的预测价值。其中,列线图预测模型的 AUC 最高,表明它对肝纤维化的预测能力更好。当取 cut-off 时,预测模型的灵敏度、特异度分别为 0.87、0.96,这表明这些指标在预测 NAFLD 患者合并肝纤维化方面都有一定的价值,且本研究建立的列线图在预测 NAFLD 患者合并肝纤维化方面具有较高的收益。

综上所述,高 TG、HDL-C、FINS、IL-22、TNF- α 水平,低 25(OH)D 水平为 NAFLD 患者合并肝纤维化的独立危险因素,通过这些指标构建的风险预测模型具有较好的预测价值。但本研究仅选取了一家医院的患者作为研究对象,样本量相对较小因此存在一定的局限性,未来研究可考虑扩大样本量,进行多中心研究,以进一步验证模型的可靠性和准确性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 施晓英:实验操作、论文撰写;傅思华:数据整理、统计学分析;傅怡悦:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 卢建国,於龙. 肝纤维化对非酒精性脂肪性肝病患者发生心血管疾病的影响[J]. 临床消化病杂志,2023,35(1):38-41.
- [2] 陈张哲,葛丹,司慧峰,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病、进展性肝纤维化的危险因素及其预测效能[J]. 山东医药,2023,63(12):28-33.
- [3] JAMALINIA M, ZARE F, LANKARANI K B. Systematic review and meta-analysis: Association between liver fibrosis and subclinical atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*,2023, 58(4):384-394.
- [4] 赵玲玲,王贝贝,姚勇利,等. T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病伴进展性肝纤维化患者血清抵抗素和 TyG 指数变化及其临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2023,26(3):356-359.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会,范建高,等.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J].实用肝脏病杂志, 2018, 21(2):30-39.
- [6] 窦婧,丽提甫·阿不力米提,王晓忠.无创诊断方法对慢性乙型病毒性肝炎合并非酒精性脂肪性肝病显著肝纤维化患者诊断效能评估[J]. 海南医学院学报,2023,29(20):1539-1545.
- [7] 李雨婷,蔡可英,樊宽鲁,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病肝纤维化程度与尿微量白蛋白/尿肌酐的相关性[J]. 中国老年学杂志,2021,41(13):2730-2734.
- [8] WANG J, HUANG R, LIU J, et al. A novel non-invasive model for the prediction of advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with NAFLD[J]. *Journal of Viral Hepatitis*,2023, 30(4):287-296.
- [9] CARRIERI P, MOURAD A, MARCELLI F, et al. Knowledge of liver fibrosis stage among adults with NAFLD/NASH improves adherence to lifestyle changes[J]. *Liver International*, 2022, 42(5): 984-994.
- [10] 章雅南,刘奕婷. 非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化程度与慢性肾病的相关性[J]. 中国老年学杂志,2021,41(19):4214-4218.
- [11] 赫琪,刘佳谊,刘洋,等. 老年 2 型糖尿病患者糖脂代谢、尿酸水平与脂肪肝的关系[J]. 内蒙古医科大学学报,2021,43(6):647-651.
- [12] 李洪林,邓全敏. 肥胖儿童非酒精性脂肪性肝病血清 25(OH)D 水平变化及临床意义[J]. 肝脏,2023,28(7):810-813.
- [13] 陈重阳,潘斌晶,闫俊新,等. 2 型糖尿病患者中 ZJU 指数定义的非酒精性脂肪性肝病与血清 25-羟维生素 D 水平的关系[J]. 海军军医大学学报,2023,44(2):197-204.
- [14] LEE J, VALI Y, BOURSIER J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review[J]. *Liver International*, 2021, 41(2):261-270.
- [15] 沈知行,蔡慧. 初诊 2 型糖尿病患者血清 25 羟基维生素 D 水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2021,31(4):476-479.

收稿日期:2023-11-24

(本文编辑:吴迪汉)