

• 临床研究 •

非酒精性脂肪性肝病相关肝纤维化的临床特征及危险因素分析

相仕依, 卢戴钧, 林雪梅, 杨将领, 戴泽, 周玉平

【摘要】目的 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)相关肝纤维化的临床特征及危险因素。**方法** 回顾性分析 246 例 NAFLD 患者的临床资料, 根据肝脏硬度值(LSM)分为纤维化组(≥ 7.3 kPa, 89 例)和非纤维化组(< 7.3 kPa, 157 例)。采用 Logistic 回归分析探究影响 NAFLD 患者肝纤维化的相关因素。**结果** 与非纤维化组相比, 纤维化组血尿酸(UA)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)和受控衰减参数(CAP)水平显著增高(均 $P < 0.05$)。多因素分析显示 AST 和 TBIL 是 NAFLD 患者发生肝纤维化的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论** AST 和 TBIL 水平是 NAFLD 向肝纤维化发展的独立危险因素, 也可能是预测 NAFLD 患者肝纤维化进展程度的潜在标志物。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化; 危险因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.007

【中图分类号】 R575.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)04-0357-03

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是常见的慢性肝脏疾病^[1]。在我国, 过去 20 年成人 NAFLD 总体患病率为 29.6%, 男性患病率(34.8%)显著高于女性(23.5%)^[2]。随着疾病进展, NAFLD 通常会导致非酒精性脂肪性肝纤维化, 后者是慢性肝病进展至肝硬化和肝癌的重要环节^[3]。因此, 早期预测和诊断 NAFLD 是否存在肝纤维化, 对其治疗和预后至关重要^[4]。Fibro Scan 瞬时弹性成像技术(Fibro Scan)是一种广泛应用于肝纤维化诊断与分级的检测方法。肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)具有高度敏感性和特异性^[5]。根据《2019 年肝纤维化诊断及治疗共识》^[6]以及相关仪器操作标准, 将 $LSM \geq 7.3$ kPa 设定为肝纤维化。本研究通过分析 NAFLD 患者的临床特征, 探讨 NAFLD 进展为肝纤维化的危险因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年

12 月宁波市北仑区中医院收治的 NAFLD 患者 246 例, 根据肝纤维化诊断治疗共识及相关仪器操作标准, 将 $LSM < 7.3$ kPa 纳入非肝纤维化组(157 例), $LSM \geq 7.3$ kPa 纳入肝纤维化组(89 例)。本研究获得宁波市北仑区中医院伦理委员批准, 豁免/免除知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1)符合 NAFLD 的诊断标准^[7-8], 无过量饮酒史(男性饮酒折合乙醇量 < 30 g/d, 女性 < 20 g/d)及其他导致脂肪肝的特定原因; (2)有弥漫性脂肪肝的影像学诊断; (3)丙氨酸氨基转移酶(ALT) ≤ 120 U/L, 总胆红素(TBIL) ≤ 21 μ mol/L, 体质指数(BMI) < 35 kg/m²。排除标准: (1)急性妊娠脂肪肝、类脂质沉积病、局灶性脂肪肝、肝脂肪类肿瘤等患者; (2)合并药物性肝病、自身免疫性肝病等其他可导致肝功能异常的特定疾病患者; (3)2 周内服用过保肝药物及降脂、减肥药患者; (4)合并心、脑、肾、造血系统等严重疾病或精神病患者; (5)妊娠或准备妊娠的妇女, 哺乳期妇女; (6)合并胰岛素依赖性糖尿病患者。

1.3 研究方法 通过查阅病历及检验检查报告收集患者临床数据。(1)一般资料: 性别、年龄; (2)实验室检查: ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、TBIL、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂胆固醇(HDL-C)、

基金项目: 国家中医药综合改革示范区科技共建项目(GIY-KJS-ZJ-2025-044)

作者单位: 315010 宁波, 宁波大学附属第一医院(相仕依、周玉平); 宁波市北仑区中医院(林雪梅、杨将领); 宁波大学医学部(相仕依、卢戴钧、戴泽)

通信作者: 周玉平, Email: fyzhouyuping@nbu.edu.cn

低密度脂胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)等;(3)影像学检查:肝脏B超、FibroScan检测LSM、受控衰减参数(CAP)。

1.4 统计方法 采用SPSS 27.0统计软件进行处理。正态分布计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,两组比较采用 χ^2 检验;影响因素分析采用Logistic回归分析;相关性分析采用Spearman法分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 肝纤维化组患者CAP、UA、ALP、ALT、AST、GGT、TBIL水平均显著高于非肝纤维化组(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 相关性分析 NAFLD患者的CAP、UA、ALP、ALT、AST、GGT、TBIL均与肝纤维化呈正相关(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 多因素分析 以NAFLD患者是否有肝纤维化发生为因变量,将CAP、UA、ALP、ALT、AST、GGT、TBIL 7个因素纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示,AST、TBIL是导致NAFLD患者发生肝纤维化的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表3。

3 讨论

NAFLD是一种严重肝脏疾病。随着疾病进展,NAFLD经历从单纯脂肪变性到纤维化、肝硬化、失代偿和肝细胞癌的自然病程^[9]。而NAFLD患者的全因死亡率会随着纤维化分期的增加而增加^[10]。肝活检是评估肝病患者病情进展的重要检查手段,但由于其是侵入性检查、价格昂贵且可能存在风险,在肝病患者中普遍开展较为困难^[11]。血清学评分模型操作简便,但灵敏度与特异度有待进一步提升^[12]。瞬时弹性记录仪Fibro Scan,可用于检测肝脏LSM及CAP,为多种慢性肝病肝脂肪变和肝纤维化提供无创且高效的诊断手段^[13]。

本研究显示,肝纤维化组患者UA、ALP、ALT、AST、GGT、TBIL和CAP水平均明显高于无肝纤维化组(均 $P < 0.05$)。UA通常认为与痛风和肾结石等疾病有关联,本研究显示,UA与肝纤维化呈正相关,降低UA水平可能是预防NAFLD发生肝纤维化的一种潜在策略^[14]。相较于血清学指标,CAP可能更能准确反映肝脏内部脂肪含量及脂肪变性程度^[15]。本研究显示,肝纤维化组与无肝纤维化组影像学指标CAP差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。AST是代表肝功能的血清学标志物,其水平升高提示肝细

表1 两组NAFLD患者临床资料比较

指标	非肝纤维化组($n=157$)	肝纤维化组($n=89$)	$Z(\chi^2)$ [t]值	P 值
性别[例(%)]			(0.26)	> 0.05
男	120(76.43)	74(83.15)		
女	37(23.57)	15(16.85)		
年龄(岁)	60.4±10.4	62.4±10.5	[1.43]	> 0.05
CAP(dB/m)	289.54(258.00, 320.00)	313.60(295.00, 346.00)	4.40	< 0.05
UA($\mu\text{mol/L}$)	367.74±96.53	398.85±88.14	[2.51]	< 0.05
HDL-C(mmol/L)	1.14(0.91, 1.28)	1.08(0.90, 1.21)	0.92	> 0.05
LDL-C(mmol/L)	2.96(2.36, 3.48)	3.17(2.55, 3.70)	1.76	> 0.05
TC(mmol/L)	4.93±1.04	5.08±1.20	[1.02]	> 0.05
TG(mmol/L)	1.92(1.06, 2.29)	1.98(1.24, 2.14)	1.21	> 0.05
ALP(U/L)	82.52(71.00, 93.00)	93.72(74.00, 104.00)	2.39	< 0.05
ALT(U/L)	38.75(22.00, 52.00)	88.51(42.00, 106.00)	7.74	< 0.05
AST(U/L)	28.72(20.00, 33.00)	54.37(33.00, 65.00)	8.51	< 0.05
GGT(U/L)	42.12(21.00, 58.00)	70.98(32.00, 86.00)	5.27	< 0.05
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	14.98(11.10, 18.40)	17.34(12.50, 20.30)	2.51	< 0.05

注:NAFLD为非酒精性脂肪性肝病,CAP为受控衰减参数,UA为尿酸,HDL-C为高密度脂胆固醇,LDL-C为低密度脂胆固醇,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,ALP为碱性磷酸酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天门冬氨酸氨基转移酶,GGT为 γ -谷氨酰转肽酶,TBIL为总胆红素

表 2 NAFLD 患者实验室及影像学检查指标与肝纤维化的

相关性分析		
指标	r 值	P 值
CAP	0.28	< 0.05
UA	0.18	< 0.05
ALP	0.15	< 0.05
ALT	0.49	< 0.05
AST	0.54	< 0.05
GGT	0.34	< 0.05
TBIL	0.16	< 0.05

注:NAFLD 为非酒精性脂肪性肝病,CAP 为受控衰减参数,UA 为尿酸,ALP 为碱性磷酸酶,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶,GGT 为γ-谷氨酰转肽酶,TBIL 为总胆红素

胞坏死^[6]。胆汁淤积疾病有进展为肝硬化和肝衰竭的风险,而 TBIL 水平是评估胆汁淤积的常规手段^[7]。研究发现,TBIL 与难治性原发性胆汁性胆管炎患者不良结局之间存在相关性^[8]。本研究显示,AST 和 TBIL 是 NAFLD 患者肝纤维化的独立危险因素(均 $P < 0.05$),其水平会随着纤维化的严重程度呈逐渐升高的趋势。

综上所述,AST 和 TBIL 水平升高是 NAFLD 患者发生肝纤维化的独立危险因素。AST 和 TBIL 可能是预测 NAFLD 患者肝纤维化进展程度的潜在标志物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 相仕依、卢戴钧、戴泽:数据整理、统计学分析、论文撰写;林雪梅、杨将领:采集数据、实验操作;周玉平:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] LOU T W, YANG R X, FAN J G. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2024, 13(1): 119-123.

[2] 范建高,徐小元,南月敏,等.代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4):494-510.

[3] THOMAS J A, KENDALL B J, EL-SERAG H B, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(2): 159-169.

[4] PAROLA M, PINZANI M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: From pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies[J]. Mol Aspects Med, 2024, 95: 101231.

[5] EDDOWES P J, SASSO M, ALLISON M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6):

表 3 NAFLD 患者发生肝纤维化的多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
CAP	0.007	0.004	0.004	> 0.05	1.007(0.999 ~ 1.015)
UA	0.000	0.002	0.001	> 0.05	1.000(0.996 ~ 1.004)
ALP	0.003	0.008	0.125	> 0.05	1.003(0.988 ~ 1.018)
ALT	0.011	0.007	2.167	> 0.05	1.011(0.996 ~ 1.025)
AST	0.036	0.014	6.648	< 0.05	1.036(1.009 ~ 1.065)
GGT	0.007	0.005	2.250	> 0.05	1.007(0.998 ~ 1.016)
TBIL	0.059	0.025	5.661	< 0.05	1.061(1.010 ~ 1.114)

注:NAFLD 为非酒精性脂肪性肝病,CAP 为受控衰减参数,UA 为尿酸,ALP 为碱性磷酸酶,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶,GGT 为γ-谷氨酰转肽酶,TBIL 为总胆红素

1717-1730.

[6] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等.肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J].实用肝脏病杂志,2019,22(6):793-803.

[7] 李军祥,陈詒,王允亮.非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(11):805-811.

[8] 中华医学会肝病学分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.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(5):947-957.

[9] HAGSTRÖM H, SHANG Y, HEGMAR H, et al. Natural history and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(10): 944-956.

[10] SANYAL A J, VAN NATTA M L, CLARK J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(17): 1559-1569.

[11] ROCKEY D C, CALDWELL S H, GOODMAN Z D, et al. Liver biopsy[J]. Hepatology, 2009, 49(3): 1017-1044.

[12] 李沁园,董常峰,姜伟.超声弹性成像对肝纤维化的诊断及应用[J].新发传染病电子杂志,2020,5(3):207-211.

[13] 孙婉璐,范建高.受控衰减参数在脂肪肝诊断中的应用[J].肝脏,2015,20(2):160-163.

[14] SUN Q J, ZHANG T J, MANJI L, et al. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and meta-analysis[J]. Clin Epidemiol, 2023, 15: 683-693.

[15] NAVEAUS, VOICAN C S, LEBRUN A, et al. Controlled attenuation parameter for diagnosing steatosis in bariatric surgery candidates with suspected nonalcoholic fatty liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(9): 1022-1030.

[16] TAMBER S S, BANSAL P, SHARMA S, et al. Biomarkers of liver diseases[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(9): 7815-7823.

[17] GIANNINI E G, TESTA R, SAVARINO V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians[J]. CMAJ, 2005, 172(3): 367-379.

[18] YAO T T, QIAN J D, WANG G Q. Efficacy of ursodeoxycholic acid combined with prednisolone and immunosuppressant triple therapy in the treatment of refractory primary biliary cholangitis[J]. Med Clin (Barc), 2020, 155(4): 165-170.

收稿日期:2024-12-16

(本文编辑:孙海儿)