

非酒精性脂肪肝病患者的肝功能临床指标及危险因素探讨

郑洁,潘丹华

(上海电力医院消化科,上海 200051)

摘要: 分析老年人群非酒精性脂肪性肝病患者肝功能特点和危险因素。以本院体检的老年人群为研究对象,将人群分组为非酒精性脂肪性肝病组和正常组。研究发现非酒精性脂肪性肝病组的丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶显著高于对照组($P<0.01$);非酒精性脂肪性肝病组的体重指数、腰围、糖化血红蛋白、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、收缩压和舒张压显著高于对照组($P<0.01$);逻辑式回归提示高密度脂蛋白是非酒精性脂肪性肝病的保护性因素,体重指数、 γ -谷氨酰转肽酶、甘油三酯、空腹血糖、糖化血红蛋白和收缩压是非酒精性脂肪性肝病发生的危险因素。本研究认为老年人群的肥胖、血糖和血脂紊乱是导致非酒精性脂肪性肝病风险升高的显著危险因素。

关键词: 非酒精性脂肪型肝病; 老年; 肝功能; 肥胖; 血糖; 血脂

中图分类号:R575.5 文献标识码:A

The clinical index and risk factors of liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease

ZHENG Jie, PAN Danhua

(Department of Gastroenterology, Shanghai Electric Power Hospital, Shanghai 200051, China)

Abstract: Analyze the liver function and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) in the elderly. The elderly population collected in our hospital physical examination were divided into non-alcoholic fatty liver disease group and normal group. This study found that the alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gamma glutamyl transaminopeptidase in nonalcoholic fatty liver disease group were significantly higher than that of the control group ($P<0.01$). Moreover, the body mass index, waist circumference, glycated hemoglobin, fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride, systolic blood pressure and systolic blood pressure in nonalcoholic fatty liver disease group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). Logical regression suggested that HDL was a protective factor for nonalcoholic fatty liver disease, and the body mass index, gamma glutamyl transpeptidase, triglyceride, fasting blood glucose, glycated hemoglobin and systolic blood pressure were risk factors for nonalcoholic fatty liver disease. This study suggests that obesity, blood glucose and blood lipid disorders are the significant risk factors for the increase of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; elderly population; liver function; obesity; blood glucose; blood lipid

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)临床上定义为排除酒精和其他明确的损肝因素所致肝病,病例特征为肝细胞内脂肪过度沉积和脂肪变性,排除患者饮酒过量历史^[1-2]。在我国进行的研究表明,NAFLD的发生随年龄有增加趋势,其中60-69岁为最高危年龄段^[3]。NAFLD包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)、非酒精

性脂肪肝炎(nonalcoholic fatty hepatitis, NASH)和进展性肝硬化甚至肝癌。识别NAFLD的危险因素,并进一步了解其发病机制已经成为中外研究的热点。考虑到NAFLD与心血管和代谢类疾病的潜在相关性,本研究主要针对血脂和血糖及临床体征相关因素进行分析,通过回顾性分析研究人群的流行病学资料,探究患者肝功能特点和相关危险因素,为提高中国老年人群中NAFLD治疗和预防提供更多依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 采集 2014 年 12 月到 2015 年 6 月期间我院接受体检的老年人群共 992 例,其中男性 501 例,女性 491 例,男女比例为 1.02 : 1,男性和女性体检者的平均年龄分别为 68.94±6.48 周岁(范围:65~73 周岁)和 72.09±9.66 周岁(范围:65~81 周岁)。

1.2 分组标准 采集体检患者的一般体征、病史、肝功能、肝脏 B 超检查结果等。符合 NAFLD 诊断标准的体检者并纳入 NAFLD 组,其余纳入正常组,对两组人群的体征(腰围、血压、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血糖、糖化血红蛋白、BMI 等)进行对比。

1.3 NAFLD 诊断 依照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学会建议标准诊断 NAFLD 患者,并结合血液生化和肝脏 B 超诊断。腹部 B 超提示满足如下两项及以上者认为可诊断为 NAFLD:(1)肝脏近场回声弥漫性增强,回声较肾脏强;(2)肝内管道结构欠清;(3)肝脏远场回声渐衰。B 超探头频率 3.5 MHz^[4]。

1.4 体征采集方法概述 统一测定身高和提供并测量体重指数(body mass index, BMI, BMI = 体重值/身高值的平方),测量正常呼吸状态下的腰围(WC)。测量正常坐姿下的血压。体检者于上午采集肘静脉空腹血样,测定血清中 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等参数。肝功能检查血清指标包括:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartic transaminase, AST)、AST/ALT 总蛋白(TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)和白蛋白/球蛋白(ALB/GLB)。

1.5 统计学方法 数据处理采用 SPSS 11.0 统计软件,分类资料计算所占全部组例数的比例,组间比例用 χ^2 检验;计数变量用平均值±标准偏差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异用 t 检验验证。对相关危险因素进行 Logistic 回归分析计算各因素对预测 NAFLD 风险的比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(confidence interval, CI),以期得到 NAFLD 的危险因素和

保护性因素。本次实验的检验水准为 $\alpha = 0.05$, P 小于 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 老年 NAFLD 组肝功能变化和代谢异常指标分析 体检的老年人群共 992 例,其中男性 501 例,女性 491 例。NAFLD 组和对照组体检者的基本情况参见表 1 和表 2。共 265 例符合 NAFLD 诊断标准并纳入 NAFLD 组,患病率 26.71%,包括男性 135 例,女性 130 例,按性别划分患病率分别为男性 26.95%,女性 26.47%。NAFLD 组和对照组相比男女比例近似,无显著性差异($P > 0.05$),提示 NAFLD 进展发病与性别无关。排除 NAFLD 后的其余 727 例纳入正常组。性别与 NAFLD 患病率间无显著相关性($P > 0.05$)。肝功能比较显示,NAFLD 组的 ALT、AST 和 γ -GT 高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);NAFLD 组的 BMI、WC 高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);血糖各项参数中,HbA1c 和 FPG 水平高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示 NAFLD 发生与血糖代谢异常有关;血脂各项参数中,TC 和 TG 高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示 NAFLD 发生与脂质代谢异常有关;血压参数中,SBP 和 DBP 高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示 NAFLD 发生与血压异常有关。

表 1 NAFLD 组和对照组体检者一般情况比较

指标	合计	NAFLD (n=265)	对照组 (n=727)	t/χ^2	P
性别					
男性	501	135	366	0.122	0.887
女性	491	130	361		
年龄(周岁)					
男性	68.94±6.48	67.32±4.80	69.03±6.82	1.002	0.489
女性	72.09±9.66	70.28±6.87	73.90±10.22	0.978	0.467
BMI(kg/m ²)	25.09±3.35	26.77±2.79	23.48±2.90	15.832	<0.01
WC(cm)	91.3±5.62	92.6±4.78	83.6±3.52	12.688	<0.01
SBP(mmHg)	140.36±7.80	142.7±7.09	136.7±5.94	4.878	<0.01
DBP(mmHg)	80.32±8.74	81.92±9.90	79.13±6.74	4.816	<0.01
TG(mmol/L)	1.45±0.57	1.60±0.47	1.13±0.38	10.337	<0.01
TC(mmol/L)	5.13±0.73	5.73±0.46	4.82±0.33	0.346	<0.01
HDL(mmol/L)	1.40±0.33	1.30±0.28	1.50±0.31	7.883	<0.01
LDL(mmol/L)	3.00±0.79	2.99±0.48	3.01±0.85	1.466	0.521
FBG(mmol/L)	5.03±0.58	5.22±0.39	4.91±0.57	5.634	<0.01
HbA1c(%)	5.70±0.35	5.82±0.33	5.59±0.30	5.787	<0.01

表2 老年NAFLD组和对照组肝功能检测结果比较

项目	NAFLD (n=265)	对照组 (n=727)	t	P
ALT(U/L)	50.33±38.05 ^a	28.31±28.43	5.882	<0.01
AST(U/L)	30.73±19.04 ^a	24.58±10.27	3.908	<0.01
AST/ALT	0.61±0.44 ^a	0.86±0.79	-4.760	<0.01
γ-GT(U/L)	27.00±10.42 ^a	19.90±5.31	8.955	<0.01
TP(g/L)	77.45±7.64	78.21±8.34	0.980	0.521
ALB(g/L)	48.92±5.61	48.23±6.77	1.156	0.354
GLB(g/L)	27.43±6.70	26.57±4.51	1.342	0.521
ALB/GLB	1.78±0.34	1.81±0.51	-0.675	0.268

与对照组相比,^aP<0.05。

2.2 NAFLD 相关危险因素分析 以是否诊断由NAFLD为因变量进行 Logistic 回归统计分析,其中变量包括年龄、性别(男性,是=1,否=2)、BMI、WC、SBP、DBP、γ-GT、TC、TG、HDL、LDL、FBG、HbA1C等。将自变量带入 Logistic 回归模型,发现HDL为保护性因素,BMI、γ-GT、TG、SBP、FBG和HbA1C为危险因素(表3)。

表3 NAFLD多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β	SE	P值	OR(95%CI)
年龄	-0.047	0.023	0.077	0.974(0.905-1.090)
男性	-0.786	0.244	0.125	1.082(0.875-1.343)
BMI(kg/m ²)	0.375	0.055	<0.01	1.467(1.231-1.790)
WC(cm)	-0.648	0.190	0.257	1.168(0.883-1.538)
γ-GT(U/L)	0.012	0.008	0.010	1.111(1.084-1.323)
TC(mmol/L)	-0.321	0.367	0.289	1.005(0.942-1.540)
TG(mmol/L)	0.557	0.132	0.022	1.457(1.278-2.098)
FBG(mmol/L)	0.255	0.144	0.049	1.030(1.000-1.821)
HbA1C(%)	0.463	0.169	0.033	1.577(1.059-2.228)
HDL(mmol/L)	0.332	0.206	0.005	0.522(0.107-0.901)
LDL(mmol/L)	-0.486	0.125	0.654	1.022(0.907-1.525)
SBP(mmHg)	0.431	0.261	0.015	1.320(1.188-2.316)
DBP(mmHg)	0.114	0.014	0.521	1.223(0.984-1.600)

注:(1)β,偏回归系数;SE,偏回归系数标准误差;OR,危险比;95%CI:95%置信区间范围

2.3 NAFLD 危险因素的聚类比较 由2.1和2.2部分结果提示老年NAFLD与代谢紊乱密切相关,因此我们进一步对代谢紊乱因素聚集率进行进一步比较。参照中华医学会糖尿病分会代谢综合征研究协作组2004年提出的关于代谢综合征(metabolic syndrome,MS)的建议^[5],考察MS的特征项包括肥胖(BMI、WC);血脂紊乱(TG、HDL);高血压(SBP、DBP);高血糖(FBG)(其他WHO考察的MS诊断标准如胰岛素抵抗、蛋白尿等本研究未采集相关信

息)(表4)。明显可比较得到,对应统计项比例下均有NAFLD比例显著高于非NAFLD组对应人数比例,表明MS相关因素的发生率(累计发生率)在NAFLD组老年个体中更为集中。

表4 代谢综合征相关因素累计发生率对比(例,%)

分组	n	1-2	2-3	3-4	>4
NAFLD组	265	82 (30.94%)	77 (29.06%)	47 (17.74%)	59 (22.26%)
对照组	727	187 (25.72%) ^a	54 (7.43%) ^a	38 (5.23%) ^a	51 (7.01%) ^a

与对照组相比,^aP<0.05。

3 讨 论

近年来我国NAFLD的发病率呈现不断上升趋势,老年患者中NAFLD发生率增加尤其显著,并且伴随呈现发病年龄渐趋低龄化。NAFLD已经成为导致慢性肝功能异常的最常见的原因,且NAFLD患者通常存在多种代谢相关因素紊乱,从体征上反映为BMI、WC增加,血液化学上表现为血脂参数紊乱、血糖代谢紊乱等^[5-6]。我们的研究基于近期前来我院接受体检的老年人群,通过回顾性病例分析发现,与同期无NAFLD的老年人群对比,存在NAFLD的患者HDL偏低,HbA1c、FPG、TC、TG、SBP和DBP显著高于对照组,表现为腰围增宽、血脂代谢恶化、血糖控制不佳、血压增高。通过进一步Logistic回归分析显示,BMI、γ-GT、TG、SBP、FBG和HbA1C为研究人群发生NAFLD的独立危险因素。

NAFLD早年多见于西方研究报道,但近年来亚洲国家的NAFLD呈迅速增长势头。由于肝脏活检标本难以获得,通常NAFLD通过影像学检查已经成为NAFLD的常规检查方法^[7]。美国多项使用磁共振检测的脂肪肝的研究发现调查人群中发生率超过三成^[8],亚洲人群的超声检测结果显示患病率超过一成并有增加趋势^[9]。

从本研究结果可以明显看出,与对照组相比,NAFLD患者肝功能恶化,同时伴有血糖代谢异常,与同类研究中报道的NAFLD与糖尿病相关的结果一致。多项长期随访临床研究结果均提示,NAFLD可一定程度预测II型糖尿病的发生风险^[10]。此外,近年来对NAFLD与心血管疾病的相关性也进行了探索,并得出一些肯定结果^[11]。

由于NAFLD研究人群表现出高比例的血脂、血

糖紊乱的代谢综合征临床特征,我们对比 MS 的诊断标准进行进一步归类比较(表 4)。中华医学会糖尿病分会(CDS)提出的 MS 诊断标准纳入四项考察标准(超重/肥胖、高血糖、高血压、血脂紊乱),并规定满足三项及以上即认为发生 MS。比较发现满足 MS 标准的人群比例在 NAFLD 组中显著高于非 NAFLD 对照组,这与类似研究得到的结论一致^[12]。

血压也被认为与 NAFLD 的发病和进展相关^[13],而本研究发现 NAFLD 组患者收缩压显著增高,舒张压与对照组差异无统计学差异。这可能与本研究针对的人群有关。老年人群普遍存在血压偏高的现象,且多服用降压药物,因此难以直接比较血压本身和 NAFLD 有关变量的相关性。

基于本研究结论,支持 NAFLD 与代谢性紊乱相关,NAFLD 老年患者多伴随有血脂和血糖、和血压的代谢异常,提示从生活习惯改善血糖、血压、预防和用药改善血脂可能可缓解老年 NAFLD 的进展。另外提示老年体检人群中,对于存在高血糖、高血脂、高血压等参数异常的个体应特别警惕 NAFLD 的风险。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病工作组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010,18(3):163-6.

[2] COHEN JC, HORTON JD, HOBBS HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights [J]. Science, 2011, 332 (6037):1519-23.

[3] 胡旭,陶然,俞力. 尿微量白蛋白及促甲状腺激素与 2 型糖尿病合并非乙醇性脂肪性肝病的相关性[J]. 江苏大学学报(医学版),2017,27(3):261-4,267.

[4] 梁惠芬,莫洁庭,连炬飞,等. 胆舒胶囊对非酒精性脂肪肝患者的疗效分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):610-2.

[5] 邓晓龙,朱红霞,王敏哲,等. 利拉鲁肽应用于 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的疗效及安全性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(8):911-3.

[6] 于艳,郑昊林,马峰,等. 血浆置换联合连续性静脉-静脉血液透析滤过治疗妊娠期急性脂肪肝伴急性肝肾功能衰竭[J]. 临床军医杂志,2016,44(7):670-3.

[7] 程静屏,傅念,罗艳云,等. 甲状腺素对非酒精性脂肪肝大鼠 ANGPTL3 表达的影响[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(1):25-8+47.

[8] 孙晓威,姜晓艳. 非酒精性脂肪肝与慢性肾脏病关系的研究进展[J]. 检验医学与临床,2016,13(1):128-30.

[9] 朱方超,黄智铭. 非酒精性脂肪肝危险因素流行病学论述[J]. 实用医学杂志,2010,26(18):3452-4.

[10] SUNG K C, KIM S H. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4):1093-7.

[11] TOPUZ M, DOGAN A, CELIK A, et al. Investigation of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease [J]. Clin Ter, 2014, 165(1): e46-e51.

[12] 何丽萍,马学琴. 老年非酒精性脂肪肝易感因素分析[J]. 中国社区医师,2015,31(26):72-3.

[13] 胡广梅,徐新娟. 高血压与非酒精性脂肪肝之间关系及其治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2008,29(1):129-32.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 534 页)

[4] RAMACHANDRAN A, MOSES A, SHETTY S, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycemia including diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(3):302-6.

[5] SUN J, ZHANG Y, XU B, et al. Autonomic dysfunction assessed by ezscan and subclinical atherosclerosis [J]. J Diabetes, 2014, 6 (5):409-16.

[6] YANG Z, XU B, LU J, et al. Autonomic test by ezscan in the screening for prediabetes and diabetes [J]. PLoS One, 2013, 8 (2):e56480.

[7] S B, A T, Ak C, et al. Role of ezscan in detection of microvascular complications in diabetes and comparison with standard screening methods [J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1):96.

[8] 范慧芸,茹淞,杨建军,等. Ezscan 在社区人群糖尿病风险评估中的应用[J]. 疾病监测与控制, 2015,9(1):15-7.

[9] 罗伊玲,范慧芸,茹淞,等. Ezscan 技术在朝覲人员中筛查糖尿病的应用价值[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2015, 38(2):

116-8.

[10] 张利红,毛培军. Ezscan 评估 2 型糖尿病相关肾病的临床价值研究[J]. 西北国防医学杂志, 2015,36(12):771-4.

[11] 张亚兰,赵小兰,王怡丹,等. 重庆地区 ezscan 用于筛查糖代谢异常的研究[J]. 重庆医学, 2016,45(36):5132-5.

[12] GAO S, GUO Q, QIN C, et al. Sea buckthorn fruit oil extract alleviates insulin resistance through the pi3k/akt signaling pathway in type 2 diabetes mellitus cells and rats [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(7):1328-36.

[13] GASTALDELLI A, GAGGINI M, DE FRONZO RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the san antonio metabolism study [J]. Diabetes, 2017, 66(4):815-22.

[14] 张萍,侯芬莲. Ezscan-糖尿病风险评估系统在 2 型糖尿病胰岛素抵抗中的应用[J]. 实用糖尿病杂志. 2014,10(2):51-2.

(本文编辑:蒋湘莲)