

谷丙转氨酶轨迹与新发代谢相关脂肪性肝病相关性的队列研究

陈静锋^{1,2} 秦迁¹ 吴卓青³ 闫肃^{1,2} 宋晓琴¹ 丁素英^{1,2}

¹郑州大学第一附属医院健康管理中心, 郑州 450052; ²郑州大学公共卫生学院, 郑州 450000; ³大连理工大学系统工程研究所, 大连 116024

通信作者: 丁素英, Email: fccdingsy@zzu.edu.cn

【摘要】目的 探讨谷丙转氨酶(ALT)轨迹与新发代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的相关性,为MAFLD的防治提供科学依据。**方法** 以河南体检人群队列研究中符合入选标准的3 553例观察对象组成研究队列,依据观察对象2017–2019年健康体检的ALT水平,采用R LCTMtools程序确定3个不同的ALT轨迹组,分别为低稳定组、中稳定组、高稳定组,随访各组人群2020年健康体检时MAFLD的发病情况,用乘积极限法计算各组累积发病率,用Cox比例风险回归模型分析不同ALT轨迹与新发MAFLD的相关性。**结果** MAFLD的发病率随着ALT轨迹的升高而不断增加,低稳定组、中稳定组、高稳定组分别为6.93%、15.42%、19.05%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。Cox比例风险回归模型调整性别、腰围、血压、BMI、血糖、血脂等多种混杂因素后,ALT中稳定组、高稳定组MAFLD发病风险仍为ALT低稳定组的1.422倍(95%CI: 1.115~1.813)与1.483倍(95%CI: 1.040~2.114)($P < 0.05$)。**结论** 发生MAFLD的风险随着长期正常范围内ALT水平的升高而增加,应对长期持续正常高值的MAFLD及时干预,延缓MAFLD疾病的进展,以实现早期预防MAFLD的目的。

【关键词】 谷丙转氨酶轨迹; 代谢相关脂肪性肝病; 队列研究; 危险因素

基金项目: 国家自然科学基金(72101236); 河南省高等学校重点科研项目(21A320035); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200279, LHGJ20200311); 河南省青年人才托举工程项目(2021HYTP052)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR2000038196

A cohort study on the correlation between alanine aminotransferase trajectories and new-onset metabolic fatty liver disease

Chen Jingfeng^{1,2}, Qin Qian¹, Wu Zhuoqing³, Yan Su^{1,2}, Song Xiaoqin¹, Ding Suying^{1,2}

¹Health Management Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ²School of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ³Institute of Systems Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China

Corresponding author: Ding Suying, Email: fccdingsy@zzu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the correlation between alanine aminotransferase (ALT) trajectories and new-onset metabolic fatty liver disease (MAFLD) to provide a scientific basis for the prevention and treatment of MAFLD. **Methods** The study cohort was composed of 3 553 subjects who met the inclusion criteria in the cohort study of the Henan physical examination population. According to the ALT levels of the subjects' physical examination from 2017–2019, three different

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210809-00621

收稿日期 2021-08-09 本文编辑 张婧

引用格式: 陈静锋, 秦迁, 吴卓青, 等. 谷丙转氨酶轨迹与新发代谢相关脂肪性肝病相关性的队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(2): 234-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210809-00621.

Chen JF, Qin Q, Wu ZQ, et al. A cohort study on the correlation between alanine aminotransferase trajectories and new-onset metabolic fatty liver disease[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(2): 234-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210809-00621.



ALT trajectory groups were determined by R LCTMtools, namely low-stable group, medium-stable group, and high-stable group. The incidence of MAFLD during physical examination in 2020 was followed up, the cumulative incidence rate in each group was calculated by product-limit method, and Cox proportional hazards regression model analyzed the correlation between different ALT trajectories and new-onset MAFLD. **Results** The incidence rate of MAFLD parallely increased with the increase of ALT locus, which was 6.93%, 15.42%, and 19.05%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). After adjusting for multiple confounding factors, such as gender, waist circumference, blood pressure, BMI, fasting blood sugar, and blood lipid by Cox proportional hazards regression model, the risks of MAFLD in ALT medium-stable and the high-stable group were still 1.422 times (95%CI:1.115-1.813) and 1.483 times (95%CI:1.040-2.114) of low-stable ALT group ($P < 0.05$). **Conclusions** The risk of MAFLD parallely increases with the increase of ALT level in the normal long-term range. it is necessary to carry out the intervention for MAFLD with long-term average high value to avoid the progress of MAFLD disease to achieve the early prevention on MAFLD.

【Key words】 Alanine aminotransferase trajectories; Metabolic fatty liver disease; Cohort study; Risk factor

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (72101236); Key Scientific Research Project in Colleges and Universities of Henan Province (21A320035); Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research Plan (LHGJ20200279, LHGJ20200311); Henan Youth Talent Promotion Project (2021HYTP052)

Trial registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2000038196

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是遗传易感和营养过剩个体发生的与代谢功能障碍相关的脂肪性肝病,其诊断标准取消了当前有无脂肪性肝炎的二分类法则,包含了非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 可应用于任何临床情境^[1-2]。近年来,随着城市化、现代化 (久坐和缺乏锻炼) 以及饮食结构的西化,与体重超重/腹型肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征相关的 MAFLD 患病率和发病率增长迅速,目前我国成年人 MAFLD 的患病率已高达 29.2%, 成为我国第一大慢性肝病^[3]。若不及时采取有效的干预措施, MAFLD 可逐渐进展为肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌、肝功能衰竭,同时也会显著提高代谢综合征、2 型糖尿病以及恶性肿瘤的发病率^[4]。转氨酶尤其是谷丙转氨酶 (ALT) 是反映急性肝细胞损害的敏感标志,在病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损害、自身免疫性肝炎等疾病中均可呈升高趋势^[5]。国内外许多研究表明, NAFLD 常伴随代谢紊乱,且患者体内 ALT 处于正常范围内 (0~40 U/L), 因此研究正常范围内高水平的 ALT 对于早期预防 NAFLD、肝纤维化与肝硬化的发生发展有着重要的意义^[6-8]。目前相关研究多为横断面研究或单次测量数据,未考虑到 ALT 的长期变化,也缺少对 NAFLD 同时合并代谢紊乱诊断价值的分析。轨迹建模是一项基于长期纵向数据的分析技术,通过对某一观察指标随时间的动态变化建立序

列,并遵循着同质的发展轨迹进行分组,可有效克服单次测量数据分析的局限性。因此,本研究依据河南体检人群队列研究资料 (注册号: ChiCTR2000038196), 应用轨迹模型分析了 ALT 长期变化与新发 MAFLD (NAFLD 合并代谢紊乱) 的相关性,旨在为 MAFLD 的防治提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于郑州大学第一附属医院连续 3 年进行健康体检的受检者,共 7 818 人 (男性 4 975 人,女性 2 843 人),其中 3 次健康体检均未诊断 MAFLD、ALT 信息完善者 4 521 例。于 2020 年对 4 521 例受检者在第 4 次健康体检时进行随访,签署知情同意书。随访期间有 738 例因各种原因未参加健康体检或所研究因素部分信息缺失,同时排除病毒性肝炎、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、严重心脑血管疾病及恶性肿瘤等 230 例,最终纳入统计分析者 3 553 例,其中男性 1 741 例 (49%), 女性 1 812 例 (51%), 年龄 (48.39±15.13) 岁,以 2017-2019 年连续 3 次健康体检资料进行 ALT 轨迹分组分析。

2. 调查方法: ①流行病学资料调查: 采用自行设计的《河南省体检人群常见慢性病及健康影响因素调查表》,由经过统一培训的医护人员对受检者进行面对面的标准化问卷调查; ②体格检查和实验

室检查资料收集:由郑州大学第一附属医院体检中心医生和护士对受检者进行血常规、身高、体重、血压、腹部彩色多普勒超声等检查;③质量控制:制订统一的流行病学资料调查表填表指南,统一培训体检医护人员、检查检测人员,严格执行健康体检规程。使用相同型号的检查检测设备仪器与检测试剂,统一校正、培训、检查检测方式,由健康体检质控专员随批质控。

3. 人体测量学指标:受检者赤脚直立、脱帽、穿轻单衣,采用身高体质量测量仪(Sonka, SK-X80, 深圳)测量身高和体重,计算 BMI(kg/m²)。腰围测量时,身体直立,呼吸保持平稳,将皮尺在肚脐以上 1 cm 环绕一周,不紧压皮肤,重复测量 2 次,精确至 0.1 cm,取平均值作为受检者的腰围。血压测量采用欧姆龙血压计(HBP-9021, 大连)准确记录受检者的 SBP、DBP。

4. 生物化学指标:清晨采空腹静脉血,使用罗氏全自动生化分析仪 Cobas-8000(Mannheim, 德国)测定 FPG、糖化血红蛋白(HbA1c)、TG、TC、HDL-C、LDL-C、血肌酐(Cre)、血尿酸(SUA)、ALT 等指标。

5. 腹部彩色多普勒超声检查:受检者配合医生裸露腹部,保持平卧位,由 2 名中级专业技术职称以上超声科医生共同检查并确定结果,使用东芝彩色多普勒超声系统(APLI0500 TUS-A500, 日本),以 5~12 MHz 频率线性阵列探头扫描腹部,观察肝脏近远场回声变化与肝内管道结构,确定是否存在肝细胞脂肪变性。

6. MAFLD 的诊断标准:基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝活检)、影像学及血液生物标志物证据,且符合以下 3 项条件之一:①超重/肥胖(亚洲人群 BMI>23 kg/m²);② 2 型糖尿病[中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)];③代谢功能障碍。规定存在以下 ≥2 项代谢异常风险因素者为代谢功能障碍:①男性腰围 ≥90 cm, 女性腰围 ≥80 cm;②高血压或使用降血压药物或 SBP ≥130 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和 (或) DBP ≥85 mmHg;③ TG ≥1.7 mmol/L 或使用降脂药物;④男性 HDL-C <1.0 mmol/L, 女性 HDL-C <1.3 mmol/L 或使用降脂药物;⑤ FPG ≥5.6 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥7.8 mmol/L 或 HbA1c ≥5.7%;⑥稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) ≥2.5;⑦超敏 C 反应蛋白 >2 mg/L^[1-2,9]。

7. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 及 R 4.0.2 软件进行统计学分析。使用 R LCTMtools 程序([https://](https://github.com/hlennon/LCTMtools)

github.com/hlennon/LCTMtools)建立研究对象 ALT 潜类别模型并进行轨迹分组^[10]。首先确定固定效应、交互效应和随机效应阶数为 1,并结合贝叶斯信息准则(BIC)最小化原则确定待选的 ALT 轨迹组数;然后根据平均后验概率分配(APPA)>70.0%与正确分类概率(OCC)>5.000 进一步确定 ALT 轨迹组数;最后在保证每组观察对象例数占全部例数 ≥5% 的基础上,确定最终的 ALT 轨迹组数。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,并进行两两比较,方差齐用 LSD 检验,方差不齐则用 Dunnett's T3 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用非参数检验。计数资料用百分率(%)表示,率的比较用 χ^2 检验。用乘积极限法(Kaplan-Meier)计算各组 MAFLD 的累积发病率,并用 log-rank 检验比较不同 ALT 轨迹组 MAFLD 累积发病率的差异,应用 Cox 比例风险回归模型分析不同 ALT 轨迹组 MAFLD 的发病风险。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

结 果

1. ALT 轨迹分组:以 2017-2019 年连续 3 次体检资料进行 ALT 轨迹分组分析。根据 BIC、APPA、OCC 与每组观察对象例数占全部例数 ≥5% 等标准,最终确定 3 组 ALT 轨迹,即低稳定组、中稳定组和高稳定组。其中 BIC 为 72 727.69, APPA 分别为 92.5%、79.8%、90.7% (APPA>70.0%), OCC 分别为 5.311、13.347、125.617 (OCC>5.000)。低稳定组:ALT 均值波动在 13.10~13.92 U/L 之间且 ALT 轨迹基本保持平稳不变,共 2 584 例(72.73%);中稳定组:ALT 均值波动在 22.65~24.08 U/L 之间且 ALT 轨迹基本保持平稳不变,共 759 例(21.36%);高稳定组:ALT 均值波动在 32.50~39.78 U/L 之间且 ALT 轨迹基本保持平稳不变,共 210 例(5.91%)。见图 1。

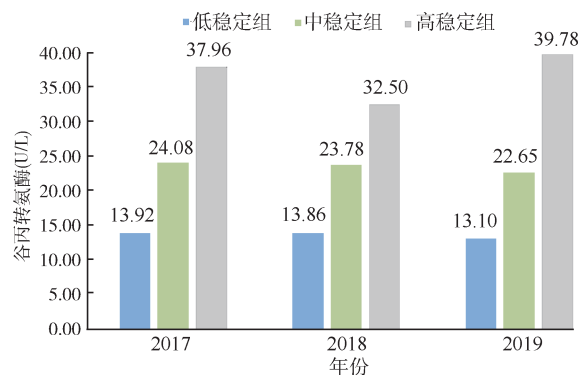


图 1 2017-2019 年体检人群谷丙转氨酶轨迹分组

2. 不同 ALT 轨迹组的基线资料:本研究以 2017 年第 1 次健康体检资料为基线资料,ALT 低稳定组男性 1 057 例(41%)、女性 1 527 例(59%),ALT 中稳定组男性 532 例(70%)、女性 227 例(30%),ALT 高稳定组男性 152 例(72%)、女性 58 例(28%)。与 ALT 低稳定组比较,ALT 中稳定组和高稳定组的 SBP、DBP、BMI、Cre、SUA、TG 均明显升高,HDL-C 明显降低,差异有统计学意义($P<0.001$)。与 ALT 中稳定组比较,ALT 高稳定组的年龄、Cre、FPG 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

3. 不同 ALT 轨迹组 MAFLD 发病情况:本研究随访时间为(393.39±60.53)d,其中 ALT 低稳定组、中稳定组、高稳定组随访的时间范围分别为 79~627、115~645、100~567 d。至末次随访结束时 ALT 低稳定组、中稳定组、高稳定组 MAFLD 的发病率分别为 6.93%、15.42%、19.05%,差异有统计学意义($P<0.001$)。其中男性各 ALT 轨迹组发病率分别为 12.02%、18.80%、24.34%($P<0.001$),女性各 ALT 轨迹组发病率分别为 3.41%、7.49%、5.17% ($P=0.012$)。

选取随访时间 400 d 分析不同 ALT 轨迹组 MAFLD 的累积发病率,结果表明 ALT 低稳定组、中稳定组、高稳定组的 MAFLD 累积发病率逐渐增加,分别为 3.2%、8.9%、11.4%,差异有统计学意义($P<0.001$)。按性别分层后,结果与总人群一致。其中男性 ALT 低稳定组、中稳定组、高稳定组的 MAFLD 累积发病率分别为 5.6%、11.1%、12.4% ($P<0.05$),女性 ALT 低稳定组、中稳定组、高稳定组的 MAFLD 累积发病率分别为 2.1%、4.2%、10.1% ($P<0.001$),差异均有统计学意义。

4. MAFLD 发生风险的单因素 Cox 比例风险回归模型分析:以随访体检是否发生 MAFLD(否=0,是=1)为因变量,性别、年龄、腰围等影响因素为自变量,以 2019 年健康体检结束日为随访起点,以 2020 年随访体检时发现 MAFLD 为发病时间点,采用单因素 Cox 比例风险回归模型分析各影响因素下 MAFLD 的发病风险。结果表明性别、腰围、SBP、DBP、BMI、Cre、SUA、TG、LDL-C、FPG、HbA1c 是 MAFLD 发生风险的危险因素,风险比(HR) >1 ($P<0.05$),而 HDL-C 是 MAFLD 发生风险的保护因素,HR <1 ($P<0.05$)。年龄与 TC 不是 MAFLD 发生风险的危险因素, $P>0.05$ 。见表 2。

5. 影响 MAFLD 发生的多因素 Cox 比例风险回归模型分析:在单因素 Cox 比例风险回归模型基础上,以不同 ALT 轨迹组(低稳定组为对照组)与 MAFLD 发生显著相关的影响因素为自变量,采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析不同 ALT 轨迹组 MAFLD 的发病风险。模型 1 为按 ALT 轨迹分层后的单因素 Cox 比例风险回归模型分析,中稳定组、高稳定组发生 MAFLD 的风险为低稳定组的 2.162 倍(95%CI: 1.712~2.730)、2.570 倍(95%CI: 1.823~3.623)。模型 2 为调整性别、腰围、SBP、DBP、BMI 因素后,中稳定组、高稳定组发生 MAFLD 的风险为低稳定组的 1.460 倍(95%CI: 1.145~1.861)、1.530 倍(95%CI: 1.074~2.180)。模型 3 在模型 2 的基础上进一步调整 Cre、SUA、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、HbA1c 后,中稳定组、高稳定组发生 MAFLD 的风险为低稳定组的 1.422 倍(95%CI: 1.115~1.813)、1.483 倍(95%CI: 1.040~2.114),其中性别、腰围、SBP、BMI、SUA、TG、LDL-C 为 MAFLD

表 1 2017-2019 年体检人群不同谷丙转氨酶轨迹组基线资料

| 指标 | 合计 | 低稳定组 | 中稳定组 | 高稳定组 | F/ χ^2 值 | P 值 |
|--|------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|--------|
| 例数(男/女) | 1 741/1 812 | 1 057/1 527 | 532/227 ^a | 152/58 ^a | 248.81 | <0.001 |
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 48.39±15.13 | 48.42±15.48 | 49.69±14.30 ^a | 43.32±12.45 ^{a,b} | 14.68 | <0.001 |
| 腰围(cm, $\bar{x}\pm s$) | 85.81±1.81 | 85.80±1.65 | 85.82±2.02 | 85.84±2.72 | 0.07 | 0.929 |
| SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$) | 120.33±16.66 | 119.47±16.92 | 122.79±16.24 ^a | 122.08±13.74 ^a | 12.97 | <0.001 |
| DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$) | 72.68±10.27 | 71.91±10.15 | 74.78±10.54 ^a | 74.64±9.43 ^a | 27.36 | <0.001 |
| BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$) | 22.80±2.41 | 22.52±2.36 | 23.54±2.40 ^a | 23.57±2.34 ^a | 65.85 | <0.001 |
| Cre(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$) | 70.49±14.64 | 69.01±14.75 | 74.94±13.88 ^a | 72.68±12.29 ^{a,b} | 52.15 | <0.001 |
| SUA(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$) | 290.53±72.07 | 281.45±69.96 | 314.59±72.69 ^a | 315.20±69.84 ^a | 78.41 | <0.001 |
| TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 4.53±0.84 | 4.53±0.84 | 4.55±0.84 | 4.51±0.85 | 0.29 | 0.747 |
| TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 0.97(0.72, 1.29) | 0.94(0.70, 1.27) | 1.07(0.79, 1.44) ^a | 1.06(0.79, 1.40) ^a | 61.05 | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 1.47±0.34 | 1.50±0.34 | 1.42±0.35 ^a | 1.40±0.34 ^a | 17.96 | <0.001 |
| LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 2.77±0.75 | 2.76±0.75 | 2.80±0.75 | 2.80±0.74 | 1.07 | 0.344 |
| FPG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$] | 4.96(4.68, 5.25) | 4.95(4.67, 5.23) | 5.00(4.71, 5.30) ^a | 4.91(4.66, 5.24) ^b | 10.28 | 0.005 |
| HbA1c[% , $M(Q_1, Q_3)$] | 5.70(5.50, 5.70) | 5.70(5.50, 5.70) | 5.70(5.40, 5.70) | 5.70(5.40, 5.70) | 5.54 | 0.063 |

注:Cre:血肌酐;SUA:血尿酸;HbA1c:糖化血红蛋白;^a与低稳定组比较, $P<0.05$;^b与中稳定组比较, $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 代谢相关脂肪性肝病发生风险的单因素 Cox 比例风险回归模型分析

| 变量 | β 值 | s _e 值 | Wald χ ² 值 | P 值 | HR 值(95%CI) |
|-------------------------|--------|------------------|--------------------------|--------|--------------------|
| 性别(女性为对照) | | | | | |
| 男 | 1.132 | 0.133 | 72.17 | <0.001 | 3.103(2.390~4.029) |
| 年龄(岁) | 0.004 | 0.004 | 0.99 | 0.321 | 1.004(0.996~1.011) |
| 腰围(cm) | 0.103 | 0.007 | 208.16 | <0.001 | 1.109(1.093~1.125) |
| SBP(mmHg) | 0.015 | 0.003 | 28.37 | <0.001 | 1.015(1.009~1.020) |
| DBP(mmHg) | 0.028 | 0.005 | 31.80 | <0.001 | 1.029(1.019~1.039) |
| BMI(kg/m ²) | 0.310 | 0.022 | 202.60 | <0.001 | 1.364(1.307~1.424) |
| Cre(μmol/L) | 0.009 | 0.002 | 12.68 | <0.001 | 1.009(1.004~1.013) |
| SUA(μmol/L) | 0.006 | 0.001 | 73.70 | <0.006 | 1.006(1.005~1.007) |
| TC(mmol/L) | -0.030 | 0.052 | 0.33 | 0.565 | 0.970(0.876~1.075) |
| TG(mmol/L) | 0.532 | 0.061 | 77.20 | <0.001 | 1.702(1.512~1.916) |
| HDL-C(mmol/L) | -1.315 | 0.179 | 53.88 | <0.001 | 0.269(0.189~0.382) |
| LDL-C(mmol/L) | 0.133 | 0.066 | 4.04 | 0.044 | 1.142(1.003~1.299) |
| FPG(mmol/L) | 0.225 | 0.041 | 30.62 | <0.001 | 1.252(1.156~1.356) |
| HbA1c(%) | 0.250 | 0.094 | 7.11 | 0.008 | 1.284(1.069~1.544) |

注: Cre: 肌酐; SUA: 尿酸; HbA1c: 糖化血红蛋白; 1 mmHg=0.133 kPa

发病的危险因素。见表 3 和图 2。

按性别分层后,男性结果与总人群一致,女性 ALT 轨迹中稳定组与总人群一致,而女性 ALT 轨迹高稳定组入组人群不足 5%,差异无统计学意义。模型 1 显示,与低稳定组相比,男性中稳定组、高稳定组与女性中稳定组发生 MAFLD 风险逐渐增加,HR 值分别为 1.642 (95%CI: 1.263~2.134)、1.838 (95%CI: 1.273~2.653) 和 2.195 (95%CI: 1.269~3.797)。模型 2 显示调整了腰围、SBP、DBP、BMI 后,男性中稳定组、高稳定组和女性中稳定组 HR 值分别为 1.362 (95%CI: 1.042~1.780)、1.475 (95%CI: 1.016~2.141) 和 2.015 (95%CI: 1.164~3.490)。模型

3 显示与低稳定组相比,男性中稳定组、高稳定组和女性中稳定组发生 MAFLD 风险仍增加,HR 值分别为 1.340(95%CI: 1.024~1.755)、1.476(95%CI: 1.014~2.148) 和 1.903(95%CI: 1.084~3.341)。见表 3。

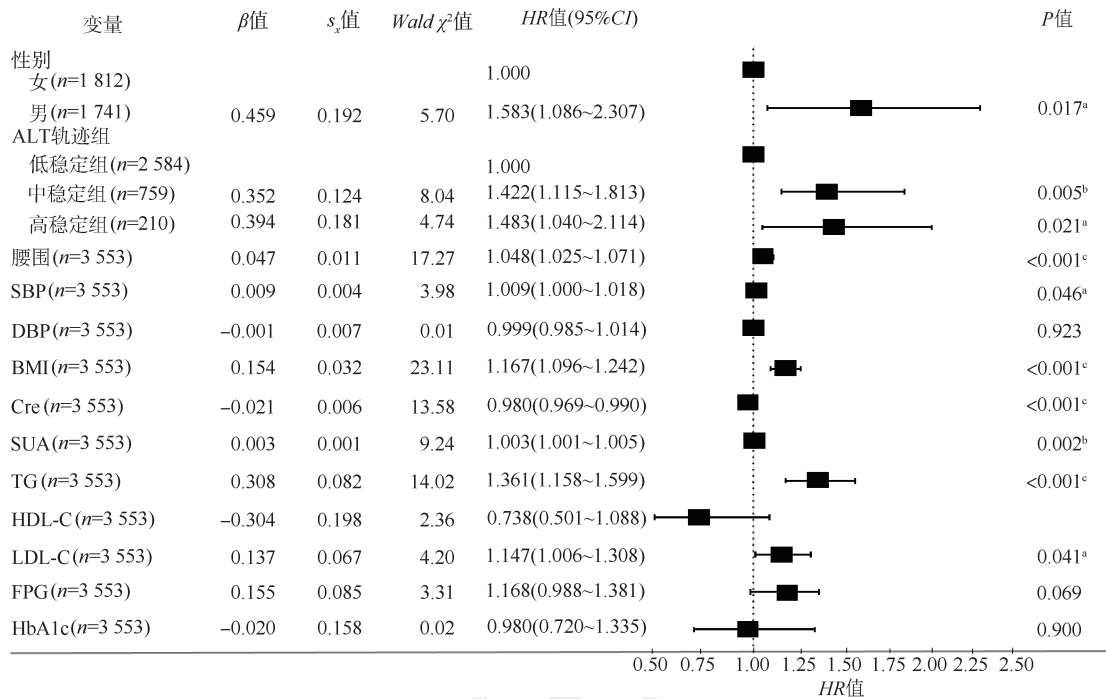
讨 论

通过(393.39±60.53)d 的随访,本研究结果发现 MAFLD 的发病率随 ALT 轨迹的升高而增加,低稳定组、中稳定组和高稳定组 MAFLD 的发病率分别为 6.93%、15.42%、19.05% (P<0.001),按性别分层后在男性和女性中存在同样趋势(女性 ALT 轨迹高稳定组样本量不足除外)。提示正常范围内长期高水平的 ALT 伴随着 MAFLD。研究表明,在一项达拉斯心脏研究中,79% 的 NAFLD 患者体内 ALT 水平正常,且存在代谢紊乱^[11]。此外,在一项正常 ALT 水平的 2 型糖尿病患者研究中,依据磁共振波普标准,其中 50% 被诊断为 NAFLD,56% 的 NAFLD 被诊断为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)^[12]。这些研究均提示:NAFLD 的患者存在代谢紊乱,同时目前 ALT 的正常范围可能不足以反映 MAFLD 的诊断效能。一项韩国国民健康与营养调查的研究表明,韩国男性青少年 NAFLD 的 ALT 正常下限为 24.1 U/L,女性为 17.7 U/L,该研究的标准低于既往韩国肝功能设定的标准(男性:30 U/L 和女性:19 U/L)^[13]。由此可见,应对按照既往标准漏诊的 NAFLD 进行积极的治疗;而在本课题组的成年人中,发现 NAFLD 的 ALT>17 U/L 的患者明显高于无 NAFLD^[7]。尽管各项关于 NAFLD 的研究存在异质性,数据缺乏一致性,但以上人群结果均提示,NAFLD 的发病

表 3 不同谷丙转氨酶轨迹组发生代谢相关脂肪性肝病的风险模型

| 模型 | 总人群 | | 男性 | | 女性 | |
|------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|-------|
| | HR 值(95%CI) | P 值 | HR 值(95%CI) | P 值 | HR 值(95%CI) | P 值 |
| 模型 1 | | | | | | |
| 低稳定组 | 1.000 | | 1.000 | | 1.000 | |
| 中稳定组 | 2.162(1.712~2.730) | <0.001 | 1.642(1.263~2.134) | <0.001 | 2.195(1.269~3.797) | 0.005 |
| 高稳定组 | 2.570(1.823~3.623) | <0.001 | 1.838(1.273~2.653) | <0.001 | 2.083(0.649~6.690) | 0.218 |
| 模型 2 | | | | | | |
| 低稳定组 | 1.000 | | 1.000 | | 1.000 | |
| 中稳定组 | 1.460(1.145~1.861) | 0.002 | 1.362(1.042~1.780) | 0.024 | 2.015(1.164~3.490) | 0.012 |
| 高稳定组 | 1.530(1.074~2.180) | 0.019 | 1.475(1.016~2.141) | 0.041 | 1.744(0.542~5.614) | 0.351 |
| 模型 3 | | | | | | |
| 低稳定组 | 1.000 | | 1.000 | | 1.000 | |
| 中稳定组 | 1.422(1.115~1.813) | 0.005 | 1.340(1.024~1.755) | 0.033 | 1.903(1.084~3.341) | 0.025 |
| 高稳定组 | 1.483(1.040~2.114) | 0.029 | 1.476(1.014~2.148) | 0.042 | 1.117(0.328~3.811) | 0.859 |

注:模型 1:不调整;模型 2:调整性别(仅针对总人群)、腰围、SBP、DBP、BMI;模型 3:调整性别(仅针对总人群)、腰围、SBP、DBP、BMI、肌酐、尿酸、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、糖化血红蛋白



注:Cre:血肌酐;SUA:血尿酸;HbA1c:糖化血红蛋白;^aP<0.05;^bP<0.01;^cP<0.001

图2 模型3多因素Cox比例风险回归模型分析

正在逐渐年轻化,同时存在代谢紊乱,依据目前ALT的正常上限可能会漏诊部分NAFLD^[14]。但这些均为诊断NAFLD的单次ALT的衡量结果,未能考虑到ALT的长期变化,因此关于MAFLD的长期肝功能变化仍需要更多的研究来进一步证实。

对比3组轨迹之间的临床指标,结果显示随着ALT轨迹的升高,腰围、BMI、SUA和TG逐渐升高,而HDL-C逐渐下降;单因素Cox比例风险回归模型分析显示腰围、SBP、DBP、BMI、SUA、TG、LDL-C、FPG、HbA1c是MAFLD发生风险的危险因素,HDL-C是MAFLD发生风险的保护因素,这与国内外很多研究NAFLD危险因素的结果相一致^[15-17],也进一步支持了MAFLD的诊断存在代谢紊乱^[2]。通过多因素Cox比例风险回归模型调整上述多种混杂因素,模型1、模型2和模型3中均显示中稳定组和高稳定组发生MAFLD的风险高于低稳定组,按照性别分层后,男性和女性结果与总人群保持一致(女性ALT高稳定组样本量不足除外)。这提示ALT在13.10~13.92 U/L发生MAFLD的风险最低,随着ALT轨迹的升高,MAFLD的患病风险逐渐增加,且ALT均在正常范围内。Zheng等^[18]研究表明NAFLD或NASH患者存在持续的正常ALT(<40 U/L);既往Sorrentino等^[19]观察长期ALT正常(<40 U/L)的肥胖患者,发现72.5%患NAFLD,62.5%患肝纤维化,22.5%患晚期肝纤维化。但以上研究并未对

持续正常范围的ALT进行诊断切点分析。Gawrieh等^[6]进一步研究发现,随着ALT从<20 U/L逐渐增加到20~39 U/L,NAFLD的组织学特征、晚期纤维化和明确NASH的频率和严重程度均逐渐增加,同时HOMA-IR、HbA1c和TG更高。这与本研究的中稳定组(22.65~24.08 U/L)和高稳定组(32.50~39.78 U/L)的ALT波动范围相接近,由此可见,ALT水平正常的NAFLD中,一方面患者体内存在代谢紊乱,且NASH和晚期纤维化的患病率较高,NASH伴胰岛素抵抗和糖尿病的风险增加;另一方面,目前正常的ALT下限(<40 U/L)已不足以协助诊断NAFLD或MAFLD。但上述研究同样未考虑ALT的动态变化,目前国内外尚无ALT动态变化的相关报道。

临床上,大多数MAFLD患者是无症状的,主要通过胰岛素抵抗和多次打击学说导致炎症反应,进一步导致NASH、肝纤维化,并最终发展为肝硬化甚至肝癌。鉴于此,对MAFLD的早期诊断和严重程度评估非常重要^[20]。ALT是一种存在于肝细胞液中的酶,肝损伤后血液中ALT水平升高^[21]。因此,ALT水平正是评估和监测肝损伤应用最广泛的微创且经济的实验室指标。在中国和其他国家,初级保健临床医生经常使用ALT水平决定患者的治疗及预后转归。然而,大量研究发现多数NAFLD患者存在正常范围的ALT水平,基于这一

事实我们需要寻求诊断 MAFLD 的 ALT 诊断界值。除了肝活检,我们常用肝脏瞬时弹性成像和超声影像获得肝脏硬度值及脂肪衰减值来判断肝纤维化和脂肪肝程度,但研究证实 BMI 和 ALT 通过影响脂肪衰减值干扰脂肪肝的诊断,这也从侧面肯定了精准的 ALT 诊断范围对于早期预防 MAFLD 的发生发展有重要意义^[22]。因此本研究采用轨迹研究的方法评估了 MAFLD 患者 ALT 动态变化轨迹,据此,应进一步确定 MAFLD 的 ALT 诊断切点。

本研究存在一定局限性。首先,诊断肝脂肪变性未采取肝组织活检作为诊断标准,准确性方面有所欠缺。其次,随访时间相对较短,MAFLD 的终点事件仅为一年,影响研究结果的稳定性。最后,女性高稳定组人群较少,一定程度上影响了 MAFLD 发病风险的结果。未来将对该人群进行长期持续的随访及生活方式干预方面的研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈静锋: 酝酿和设计实验、数据整理和统计学分析、论文撰写、经费支持; 秦廷: 酝酿和设计实验、论文撰写; 吴卓青: 数据整理和统计学分析; 闫肃: 数据整理和统计学分析; 宋晓琴: 研究指导、论文修改; 丁素英: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1):202-209. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [2] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(3):457-460. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.03.039.
- [3] 范建高. 代谢相关脂肪性肝病已成为我国第一大慢性肝病[J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(6):6. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2021.06.106.
- [4] 张伟, 施军平. 创建 MAFLD 防治新模式, 合力推进分层全程管理[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(5):609-611. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.001.
- [5] Liang J, Liu F, Wang FM, et al. A noninvasive score model for prediction of NASH in patients with chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:8793278. DOI:10.1155/2017/8793278.
- [6] Gawrieh S, Wilson LA, Cummings OW, et al. Histologic findings of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease who have normal aminotransferase levels[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(10): 1626-1635. DOI: 10.14309/ajg. 0000000000000388.
- [7] 张宇恒, 丁素英. 转氨酶水平与非酒精性脂肪肝的关系[J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2019, 54(6): 916-918. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2019.02.065.
- [8] 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. DOI: 10.1111/liv.12226.
- [9] 韩琳, 谢欢, 孙颖, 等. 代谢相关脂肪性肝病的诊断与评估现状[J]. *肝脏*, 2021, 26(2):205-210. DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.02.029.
- [10] Lennon H, Kelly S, Sperrin M, et al. Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e020683. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020683.
- [11] Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 155-161. DOI:10.1159/000282080.
- [12] Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6):2231-2238. DOI:10.1210/jc.2015-1966.
- [13] Kang Y, Park S, Kim S, et al. Normal serum alanine aminotransferase and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adolescents: A cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2015[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1):215. DOI:10.1186/s12887-018-1202-z.
- [14] Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 70-85. DOI:10.1111/jgh.13857.
- [15] 霍艳蓓, 白亚娜, 张德生, 等. 金昌队列人群非酒精性脂肪肝发病的影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(3):493-498. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200428-00668.
- [16] 王珊, 张健, 张杰, 等. 体质指数轨迹与新发非酒精性脂肪性肝病相关性的队列研究[J]. *中华肝病杂志*, 2020, 28(7):597-602. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20190629-00230.
- [17] 周薇, 彭晨, 单年春, 等. 血尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病关系的前瞻性队列研究[J]. *中华健康管理学杂志*, 2020, 14(4):322-327. DOI:10.3760/cma.j.cn115624-20200328-00240.
- [18] Zheng KI, Liu WY, Pan XY, et al. Combined and sequential non-invasive approach to diagnosing non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and persistently normal alanine aminotransferase levels[J]. *BMJ Open Diab Res Care*, 2020, 8(1):e001174. DOI:10.1136/bmjdr-2020-001174.
- [19] Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(5): 751-757. DOI:10.1016/j.jhep.2004.07.010.
- [20] Fang YL, Chen H, Wang CL, et al. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model" [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27):2974-2983. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974.
- [21] Byrne CD, Patel J, Scorselli E, et al. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults [J]. *BMJ*, 2018, 362:k2734. DOI:10.1136/bmj.k2734.
- [22] Zheng MN, Chen CL, Chen YZ, et al. Diagnostic performance of fibroscan and computed tomography in 322 normal alanine aminotransferase non-obese non-alcoholic fatty liver disease patients diagnosed by ultrasound[J]. *Int J Clin Pract*, 2020, 74(12):e13635. DOI: 10.1111/ijcp.13635.