

## 饮酒和代谢相关因素对代谢性脂肪肝发生重度纤维化的影响

姜佳楠<sup>1</sup>, 巩艳<sup>2</sup>, 刘唯正<sup>1</sup>, 张大旭<sup>1</sup>, 吕文平<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心肝胆胰外科学部, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第二医学中心健康医学科, 北京 100853

**摘要:** **背景** 一个国际专家小组建议将代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 作为更合适的术语描述代谢紊乱相关的肝病。不同于非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的排除性诊断标准, MAFLD 有自己的一套阳性标准。而脂肪肝的严重程度常用纤维化阶段来描述, 活检显示轻度脂肪变性且没有 NASH 组织学证据的患者预后较好, 重度纤维化是 MAFLD 患者不良结局的主要决定因素, 但国内外对导致 MAFLD 发生重度纤维化因素的研究较少。**目的** 分析饮酒与代谢因素对 MAFLD 发生重度纤维化的影响, 为指导治疗提供参考。**方法** 收集 2011-2021 年解放军总医院体检中心的病例信息。分析 MAFLD 与非 MAFLD 患者实验室指标和生活习惯等方面的差异, 分析不同饮酒习惯 MAFLD 患者发生重度纤维化的差异。通过 Logistic 逻辑回归分析与 MAFLD 重度肝纤维化发生相关的因素。**结果** 共纳入体检者 36847 例, 平均年龄 47.3 岁, 男性占 66.4%(24479/36847)。MAFLD 的患病率为 37.1%, 平均年龄 47.9 岁, 男性占 84.0%。合并一项代谢异常的 MAFLD 重度纤维化的患病率比不合并其他代谢异常者高 (15.2% vs 0,  $P < 0.001$ )。男性 ( $OR=1.808$ , 95%  $CI$ : 1.541 ~ 2.121,  $P < 0.001$ )、高龄 ( $OR=1.151$ , 95%  $CI$ : 1.142 ~ 1.16,  $P < 0.001$ )、饮酒 ( $OR=1.167$ , 95%  $CI$ : 1.046 ~ 1.301,  $P=0.006$ )、患有糖尿病 ( $OR=1.155$ , 95%  $CI$ : 1.007 ~ 1.324,  $P=0.040$ ) 等的体检者发生重度纤维化的风险更高。轻度饮酒组比不饮酒组肝显著纤维化的患病率高 (16.5% vs 14.2%,  $P=0.009$ )。**结论** 代谢合并症 (大腰围、高三酰甘油血症、异常的高密度脂蛋白及糖尿病) 是导致 MAFLD 患者发生重度纤维化的独立危险因素。轻微饮酒也会导致肝重度纤维化患病率增加。

**关键词:** 代谢性脂肪肝; 肝纤维化; 危险因素; 代谢综合征; 饮酒

中图分类号: R575.5

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)07-0780-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.025

**引用本文:** 姜佳楠, 巩艳, 刘唯正, 等. 饮酒和代谢相关因素对代谢性脂肪肝发生重度纤维化的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (7): 780-786.

### Influence of alcohol consumption and metabolic related factors on occurrence of significant fibrosis in metabolic fatty liver

JIANG Jia'nan<sup>1</sup>, GONG Yan<sup>2</sup>, LIU Weizheng<sup>1</sup>, ZHANG Daxu<sup>1</sup>, LYU Wenping<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

<sup>2</sup> Department of Health Medicine, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LYU Wenping. Email: lvwenping301@126.com

**Abstract: Background** An international panel of experts has recommended that MAFLD would be a more appropriate term to describe this liver disease associated with metabolic disorders. Unlike NAFLD, MAFLD has its own set of positive criteria for diagnosing fatty liver disease. While the severity of fatty liver is often described by fibrosis stage, patients with mild steatosis on biopsy and no histological evidence of NASH have a better prognosis, and severe fibrosis is a major determinant of adverse outcomes in patients with MAFLD. However, there are few studies on the factors leading to MAFLD's significant fibrosis at home and abroad. **Objective** To verify the influence of alcohol consumption and metabolic factors on MAFLD with significant fibrosis in large Chinese population. **Methods** The information of patients who were admitted to the Physical Examination Center of Chinese PLA General Hospital from 2011 to 2021 was collected. The clinical differences in laboratory indicators and lifestyle between MAFLD and non-MAFLD, and the differences in significant fibrosis in MAFLD with different drinking habits were analyzed. Logistic univariate and multivariate analysis of independent risk factors for MAFLD significant fibrosis were performed. **Results** A total of 36 847 subjects were included, with a mean age of 47.3 years, and 66.4% of them (24 479/36 847) were male. The prevalence of MAFLD was 37.1% (13 672/36 847) with a mean age of 47.9 years, with male accounting for 84.0% (11 478/13 672). The proportion of significant fibrosis in the MAFLD patients with one metabolic abnormality was higher than that in the patients without other metabolic abnormalities (15.2% vs 0,  $P < 0.001$ ). Significant MAFLD fibrosis were associated with male ( $OR=1.808$ ; 95% $CI$ : 1.541-2.121;  $P < 0.001$ ), advanced age ( $OR=1.151$ ; 95% $CI$ : 1.142-1.16;  $P < 0.001$ ), drinking ( $OR=1.167$ ; 95% $CI$ : 1.046-1.301;

收稿日期: 2022-12-02

作者简介: 姜佳楠, 女, 硕士, 医师。Email: 15040858088@163.com

通信作者: 吕文平, 男, 博士, 主任医师, 博士后。Email: lvwenping301@126.com

$P=0.006$ ), and diabetes ( $OR=1.155$ ;  $95\%CI: 1.007-1.324$ ;  $P=0.040$ ). The proportion of significant liver fibrosis was higher in the mild alcohol group than that in the non-alcohol group (16.5% vs 14.2%,  $P=0.009$ ). **Conclusion** MAFLD with metabolic comorbidities displays a higher incidence of significant fibrosis. Several independent risk factors like large waist circumference, hypertriglyceridemia, abnormal high-density lipoprotein and diabetes are associated with significant MAFLD fibrosis. Light alcohol consumption is associated with increase incidence of significant liver fibrosis.

**Keywords:** metabolic associated fatty liver disease; fibrosis; risk factor; liver metabolic syndrome; alcohol drinking

**Cited as:** Jiang JN, Gong Y, Liu WZH, et al. Influence of alcohol consumption and metabolic related factors on occurrence of significant fibrosis in metabolic fatty liver [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (7): 780-786.

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的全球患病率为 32.4%，是一种表现为全身代谢紊乱的进展性疾病<sup>[1]</sup>。随着其患病率的上升，学者们亟需一套阳性标准来重新命名和诊断脂肪肝<sup>[2]</sup>。在此背景下，基于 20 年的观察，有国际专家小组建议将代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 作为一个更合适的术语来描述与代谢功能障碍相关的肝病，以便为临床试验设计和药物开发提供信息<sup>[2-3]</sup>。美国、英国、澳大利亚和日本等国家普遍认为 MAFLD 在识别重度纤维化的脂肪肝患者时更为实用<sup>[4-7]</sup>。但可能导致肝发生重度纤维化的因素，如饮酒和代谢合并症等，国内外的研究较少。饮酒对 MAFLD 发生重度纤维化的影响目前存在争议，日本一研究指出，即使轻微饮酒，也会导致 MAFLD 受试者肝纤维化指标恶化<sup>[4]</sup>。而美国的一次大数据调查研究表明，饮酒组与不饮酒组的 FIB-4 评分无统计学差异<sup>[5]</sup>。这一研究的前提是 MAFLD 定义不考虑患者是否饮酒，而 NAFLD 允许患者轻微饮酒<sup>[8]</sup>。Yamamura 等<sup>[4]</sup>证实了日本受试者中，几乎所有超重/肥胖患者至少合并有一项代谢风险异常，与瘦/正常体质量 MAFLD 患者之间的重度纤维化患病率无统计学差异。一项针对韩国体形-代谢表型与重度肝纤维化关系的研究也支持此结论<sup>[9]</sup>。这说明代谢性因素可能会对 MAFLD 的纤维化进程产生影响，但目前对此研究较少。本研究通过对比不同饮酒习惯的体检者纤维化评分和肝功能，判断在这项大型 ( $n=36847$ ) 队列研究中，饮酒对 MAFLD 患者发生重度纤维化的影响；探讨中国人群中代谢性因素对 MAFLD 重度纤维化的影响。

## 资料与方法

**1 资料来源** 本研究提取了 2011 年 1 月 - 2021 年 12 月解放军总医院体检中心 53 106 例中国体检者的数据。本研究设计为单中心回顾性分析，已得到解放军总医院伦理委员会审查批准 (S2022-720-01)。纳入标准：(1) 年龄 18 ~ 70 岁；(2) 体检

者需接受彩色多普勒超声检查和问卷调查。排除标准：(1) 重复体检；(2) 体检信息不完整。在筛查患者基本信息后，排除 10 516 例 (19.8%) 重复体检者、3 927 例 (7.4%) 问卷信息不完整者、1 420 例 (2.7%) 缺乏血小板计数者、46 例 (0.1%) 空腹血糖数据不完整者、187 例 (0.4%) 缺乏肝功能指标者和 163 例 (0.3%) 缺乏饮酒信息者。最终纳入 36 847 例体检者信息 (图 1)。其中包含 2 702 例 (5.1%) 乙肝病毒感染患者和 254 例 (0.5%) 丙肝病毒感染患者。

**2 相关定义及诊断标准** (1) 代谢性脂肪肝：基于有组织学 (活检)，成像或血液生物标志物证实肝脂肪堆积 (肝脂肪变性) 及以下 3 个条件之一，即超重/肥胖、2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 或患者体内代谢失调的证据 (至少存在两种代谢风险异常)。代谢性脂肪肝中的代谢失调证据：亚洲男女腰围  $\geq 90/80$  cm；血压  $\geq 130/85$  mmHg 或特殊药物治疗；血浆三酰甘油  $\geq 1.70$  mmol/L 或特殊药物治疗；男性的血浆高密度胆固醇  $< 1.0$  mmol/L，女性的血浆高密度胆固醇  $< 1.3$  mmol/L 或特殊药物治疗；糖尿病前期 (即空腹血糖 5.6 ~

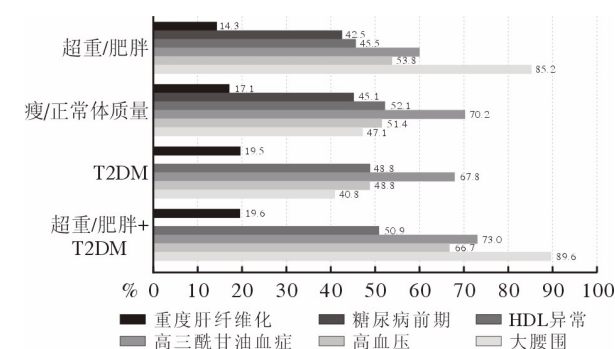


图 1 MAFLD 各亚组及其合并不同种类代谢异常的患病率

MAFLD 各亚组合并代谢异常的患病率，用 FIB-4 指数评价显著肝纤维化 [MAFLD 各亚组的患病率：超重/肥胖 (77.1%， $n=10543$ )、瘦/正常体质量 (6.1%， $n=838$ )、T2DM (1.3%， $n=174$ )、超重/肥胖+T2DM (15.5%， $n=2117$ )]

Fig.1 Prevalence of MAFLD subgroups and their combined different types of metabolic abnormalities

The prevalence of MAFLD subcombinations and metabolic abnormalities were evaluated by FIB-4 index (Prevalence in each MAFLD subgroup: overweight/obese [77.1%,  $n=10543$ ], lean/normal weight [6.1%,  $n=838$ ], T2DM [1.3%,  $n=174$ ], overweight/obese +T2DM [15.5%,  $n=2117$ ])

6.9 mmol/L, 或餐后 2 h 血糖 7.8 ~ 11.0 mmol 或糖化血红蛋白 5.7% ~ 6.4%); 稳态模型评估-胰岛素抵抗评分  $\geq 2.5$ ; 血浆高敏 C 反应蛋白  $> 2$  mg/L<sup>[2]</sup>。

(2) APRI 指数和 FIB-4 评分及重度肝纤维化的判定: APRI 指数是衡量肝病严重程度的一种简单、有效的指标。APRI 指数公式:  $(AST/ULN) \times 100/PLT$  ( $10^9/L$ ), 其中 AST 是血清肝酶水平, ULN 是 AST 的正常值上限, PLT 是血小板计数,  $APRI \geq 2$  判定为重度纤维化<sup>[10-11]</sup>。FIB-4 评分是国际上公认的一种用于评估慢性肝病患者肝纤维化程度的方法, 公式:  $FIB-4 = \text{年龄} \times AST/PLT \times \sqrt{ALT}$ , 其中 AST、ALT 分别是血清天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶水平, PLT 是血小板计数, FIB-4 指数  $\geq 1.3$  判定为重度纤维化<sup>[12]</sup>。

**3 研究方法** 及内容 (1) 脂肪肝的超声诊断: 采用彩色多普勒超声诊断脂肪肝<sup>[13]</sup>。所有检查均使用 Philips iU 22 彩色多普勒超声诊断仪, 配备 C5-1 凸阵探头, 采取腹部模式, 由 10 名经过专业系统培训的肝超声技师完成。将探头 (1.0 ~ 5.0 MHz) 置于受检者的腹部肝区, 进行多切面扫查。超声诊断脂肪肝的标准参考 Hamaguchi 等<sup>[14]</sup> 的研究, 根据内部回声强度、分布和密度, 呈现肝的结构、形态, 提示肝的健康状态, 观察其肝在体积大小、形态、边界、包膜等方面的特征。符合以下超声图像特征者诊断为脂肪肝。肝内部回声: 肝肾对比度增加, 近场高回声 (弥漫性点状), 远场回声弱 (光点稀疏); 肝形态: 肝缘变钝, 肝增大; 肝内管状结构: 显示不清晰; 肝右叶包膜、横膈: 回声不清晰、不完整<sup>[13-14]</sup>。分别由腹部超声经验超过 5 年的 3 名肝病学家诊断超声检查结果, 双方经核对后, 结果一致的记录为最终结果, 结果不一致时, 请上级医师会诊或讨论后达成一致, 记为最终结果。(2) 肝纤维化分级: 脂肪肝疾病的严重程度用纤维化阶段来描述, 可分为轻度、中度、重度和肝硬化<sup>[14]</sup>, 由于重度纤维化是 MAFLD 患者不良结局的主要决定因素<sup>[15]</sup>, 本研究只涉及重度。(3) 分组设计及分析: 将体检人群分为 MAFLD 组和非 MAFLD 组, 比较两组各项生化指标及重度纤维化的患病率。亚组分析将 MAFLD 分为超重/肥胖组、瘦/正常体质量组、T2DM 组、超重/肥胖合并 T2DM 组, 比较各组重度肝纤维化患病率。将 MAFLD 分为不饮酒组 (0 g/d) 和轻度饮酒组 ( $< 20$  g/d, 在定义 NAFLD 的阈值内)<sup>[4,16]</sup>, 比较两组重度肝纤维化患病率。

**4 统计学分析** 使用 SPSS 26.0 和 R 软件进行

统计分析。本研究连续变量均为偏态数据, 以  $Med(IQR)$  表示, 分类变量以例数 (百分比) 表示。连续变量的比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 分类变量的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。Logistic 回归模型确定与 MAFLD 重度肝纤维化相关的独立关联因素<sup>[17]</sup>。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

**1 MAFLD 组与非 MAFLD 组一般情况比较** 共纳入 36847 例体检者, MAFLD 患病率 37.1% (13672/36847), 平均年龄 47.9 岁, 男性占 84.0% (11478/13672), 非 MAFLD 占 62.9% (23175/36847), 平均年龄 46.8 岁, 男性占 56.1% (13001/23175)。FIB-4 评分显示 MAFLD 发生重度纤维化的比例为 15.4% (2103/13672)。见表 1。

**2 不饮酒与轻度饮酒 MAFLD 患者肝功能和重度纤维化比较** 轻度饮酒组占 13.3% (1821/13672), 平均年龄 48.8 岁, 男性占 93.0% (1694/1821), 不饮酒组占 41.3% (5651/13672), 平均年龄 49.0 岁, 男性占 64.9% (3666/5651)。轻度饮酒组发生重度纤维化比例较高 (FIB-4: 14.2% vs 16.5%,  $P = 0.009$ )。见表 2。

**3 不同 MAFLD 组的代谢异常特征** MAFLD 亚组患病率分析显示, 超重/肥胖组占 77.1% (10543/13672), 有代谢失调的瘦/正常体质量组占 6.1% (838/13672), 2 型糖尿病组占 1.3% (174/13672), 超重/肥胖加 2 型糖尿病组 15.5% (2117/13672)。大腰围患病率在超重/肥胖组中为 85.2%。高三酰甘油血症患病率在 2 型糖尿病组中为 67.8%, 在超重/肥胖加 2 型糖尿病组中为 73.0%, 在瘦/正常体质量的代谢失调组中为 70.2%, 高三酰甘油血症是三组的主要代谢异常 (图 1)。

对合并不同数量代谢异常的 MAFLD 患者进行分析, 结果显示只有 2% 的超重/肥胖 MAFLD 患者没有代谢异常; 98% 至少伴发一种代谢异常。与没有其他代谢异常的患者相比, 存在代谢异常的超重/肥胖 MAFLD 的重度纤维化患病率显著增加 [(0) 不合并其他代谢异常组 vs (15.2%) 合并一项代谢异常组,  $P < 0.001$ ], 瘦/正常体质量患者至少合并两项代谢异常。见表 3。

**4 MAFLD 的风险因素分析** 单因素分析结果发现, 年龄  $\geq 48$  岁的男性体检者, 既往有饮酒、糖尿病、高血压、高三酰甘油血症、HDL 异常, 腰围大, 与罹患 MAFLD 显著相关 ( $P < 0.001$ )。

多因素分析: 将单因素分析中呈现显著的部

表1 MAFLD的基本特征  
Tab.1 Basic characteristics of the MAFLD patients

指标	MAFLD (n=13 672)	非MAFLD (n=23 175)	$Uc/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁, <i>Md</i> (IQR)]	48(43 ~ 53)	47(42 ~ 52)	3.812	<0.001
性别/(例, %)			2991.689	<0.001
女	2 194(16.0)	10 174(43.9)		
男	11 478(84.0)	13 001(56.1)		
教育背景(0/1/2/3)/例	1 168/1 047/1 983/8 096	2 493/1 753/3 265/13 303	48.420	<0.001
肿瘤家族史/(例, %)			3.341	0.068
有	2 028(14.8)	3 601(15.5)		
无	11 644(85.2)	19 574(84.5)		
吸烟/(例, %)			1 069.342	<0.001
是	6 818(49.9)	7 570(32.7)		
否	6 854(50.1)	15 605(67.3)		
饮酒/(例, %)			1 056.321	<0.001
是	10 230(74.8)	13 448(58.0)		
否	3 442(25.2)	9 727(42.0)		
压力(0/1/2/3/4)/例	2 145/2 205/3 546/5 109/667	4 057/4 089/6 521/7 607/901	114.989	<0.001
高血压/(例, %)			1 935.231	<0.001
有	7 611(60.0)	7 501(32.6)		
无	5 983(40.0)	15 533(67.4)		
体脂率[% , <i>Md</i> (IQR)]	28.0(24.9 ~ 31.7)	26.1(22.4 ~ 30.0)	3.872	<0.001
腰围[cm, <i>Md</i> (IQR)]	95(90 ~ 100)	84(77 ~ 91)	3.941	<0.001
BMI/[kg·m <sup>-2</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	27.2(25.5 ~ 29.2)	23.7(21.9 ~ 25.1)	4.276	<0.001
谷氨酰转氨酶/[U·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	41(27 ~ 68)	22(14 ~ 38)	4.723	<0.001
丙氨酸氨基转移酶/[U·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	27.1(19.5 ~ 38.9)	17.3(12.6 ~ 24.7)	4.472	<0.001
天冬氨酸氨基转移酶/[U·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	20.4(16.9 ~ 25.7)	17.6(14.9 ~ 21.2)	4.253	<0.001
总胆红素/[μmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	10.9(8.3 ~ 14.3)	10.1(7.5 ~ 13.6)	3.090	0.002
总蛋白/[g·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	71.2(67.8 ~ 74.6)	70.8(66.9 ~ 74.5)	3.291	0.001
白蛋白/[g·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	46.2(44.0 ~ 48.2)	45.6(43.2 ~ 47.8)	1.359	0.174
直接胆红素/[μmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	3.6(2.9 ~ 4.6)	3.5(2.7 ~ 4.4)	3.719	<0.001
碱性磷酸酶/[U·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	66(56 ~ 79)	61(51 ~ 74)	3.774	<0.001
C-肽/[ng·mL <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	3(2.5 ~ 3.7)	2.1(1.7 ~ 2.6)	4.023	<0.001
血清胰岛素/[mU·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	12.7(9.3 ~ 17.6)	7.8(5.6 ~ 10.8)	4.446	<0.001
空腹血糖/[mmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	5.7(5.2 ~ 6.4)	5.2(4.9 ~ 5.6)	3.803	<0.001
低密度脂蛋白/[mmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	3.2(2.6 ~ 3.8)	3.1(2.5 ~ 3.6)	2.878	0.004
总胆固醇/[mmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	4.9(4.3 ~ 5.5)	4.7(4.1 ~ 5.3)	3.752	<0.001
三酰甘油/[mmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	2.0(1.4 ~ 2.9)	1.3(0.9 ~ 1.8)	4.274	<0.001
脂蛋白(a)/[mg·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	13.5(6.1 ~ 30.7)	17.0(7.9 ~ 39.0)	3.916	<0.001
载脂蛋白A1/[g·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	1.3(1.1 ~ 1.4)	1.4(1.2 ~ 1.5)	3.663	<0.001
载脂蛋白B/[g·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	1.0(0.9 ~ 1.1)	0.9(0.8 ~ 1.1)	3.711	<0.001
载脂蛋白E/[g·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	5.0(4.1 ~ 6.3)	4.5(3.8 ~ 5.4)	3.291	0.001
高密度脂蛋白/[mmol·L <sup>-1</sup> , <i>Md</i> (IQR)]	1.1(0.9 ~ 1.2)	1.3(1.1 ~ 1.5)	3.793	<0.001
APRI/(例, %)			12.422	<0.001
重度纤维化	60(0.4)	53(0.2)		
无显著纤维化	13 612(99.6)	23 122(99.8)		
FIB-4/(例, %)			4.361	0.037
显著纤维化	2 103(15.4)	3 379(14.6)		
无显著纤维化	11 569(84.6)	19 796(85.4)		

教育背景:0,其他;1,初中及以下;2,高中/职业高中/中专;3,大专及以上。压力:0,无压力;1,压力小;2,压力一般;3,高压;4,极高压。

分指标/因素纳入 Logistic 回归模型,见表4。由其知,男性( $OR=1.808$ , 95%  $CI$ : 1.541 ~ 2.121,  $P<0.001$ )、高龄( $OR=1.151$ , 95%  $CI$ : 1.142 ~ 1.16,  $P<0.001$ )、饮酒( $OR=1.167$ , 95%  $CI$ : 1.046 ~ 1.301,  $P=0.006$ )、大腰围( $OR=1.187$ , 95%  $CI$ : 1.025 ~ 1.376,

$P=0.022$ )、高三酰甘油血症( $OR=1.165$ , 95%  $CI$ : 1.045 ~ 1.299,  $P=0.006$ )、异常的高密度脂蛋白( $OR=1.16$ , 95%  $CI$ : 1.043 ~ 1.289,  $P=0.006$ )及糖尿病( $OR=1.155$ , 95%  $CI$ : 1.007 ~ 1.324,  $P=0.040$ )与 MAFLD 患者发生重度肝纤维化独立关联。

表2 MAFLD中少量饮酒者(&lt;20 g/d)与不饮酒者肝功能异常比较(例, %)

指标	不饮酒 (n=5 651)	少量饮酒 (n=1821)	$\chi^2$ 值	P值
丙氨酸氨基转移酶			1.051	0.306
≥40 U·L <sup>-1</sup>	1 196(21.2)	406(22.3)		
<40 U·L <sup>-1</sup>	4 455(78.8)	1 415(77.7)		
天冬氨酸氨基转移酶			4.701	0.032
≥40 U·L <sup>-1</sup>	223(3.9)	93(5.1)		
<40 U·L <sup>-1</sup>	5 428(96.1)	1 728(94.9)		
谷氨酰转肽酶			128.602	<0.001
≥50 U·L <sup>-1</sup>	1 146(20.3)	605(33.2)		
<50 U·L <sup>-1</sup>	4 505(79.7)	1 216(66.8)		
碱性磷酸酶			1.721	0.190
≥130 U·L <sup>-1</sup>	57(1.0)	8(0.4)		
<130 U·L <sup>-1</sup>	5 594(99.0)	1 813(99.6)		
APRI			1.839	0.175
≥2	16(0.3)	9(0.5)		
<2	5 635(99.7)	1 812(99.5)		
FIB-4			6.748	0.009
≥1.3	800(14.2)	303(16.5)		
<1.3	4 851(85.8)	1 518(83.4)		

## 讨论

本研究中, MAFLD患者占体检者的37.1%,符合亚洲平均水平<sup>[18]</sup>。对本组体检人群分析显示,与不饮酒患者相比,有饮酒习惯但不酗酒的MAFLD患者(1~59 g/d) ALT、AST及GGT异常的患病率较高, FIB-4评分肝重度纤维化比例更高。随后降低可摄入乙醇的阈值,对比轻度饮酒组(<20 g/d)与不饮酒组后发现,轻度饮酒组发生重度肝纤维化的比例较高,因此在本组人群中即便轻微饮酒也会影响纤维化进程。同样,日本的单中心观察性队列研究也证实了即使轻微饮酒也

表3 不同BMI组MAFLD合并不同数量代谢异常的各亚组重度肝纤维化的患病率(例, %)

指标	超重/肥胖 (n=10 543)	瘦/正常体质量 (n=838)	$\chi^2$ 值	P值
0种代谢异常			-	-
重度纤维化	0(0) <sup>a</sup>	0(0) <sup>b</sup>		
非重度纤维化	182(100)	0(0)		
1种代谢异常			-	-
重度纤维化	175(15.2)	0(0)		
非重度纤维化	976(84.8)	0(0)		
2种代谢异常			0.271	0.603
重度纤维化	382(15.0)	68(15.9)		
非重度纤维化	2 173(85.0)	359(84.1)		
3种代谢异常			2.352	0.125
重度纤维化	478(14.1)	50(17.4)		
非重度纤维化	2 908(85.9)	237(82.6)		
4种代谢异常			3.641	0.056
重度纤维化	354(14.3)	22(21.0)		
非重度纤维化	2 130(85.7)	83(79.0)		
5种代谢异常			0.467	0.492
重度纤维化	120(15.3)	4(21.1)		
非重度纤维化	665(84.7)	15(78.9)		

不同水平BMI的MAFLD体检者分别合并0、1、2、3、4、5种代谢异常时重度肝纤维化的患病率如表所示,<sup>a</sup> $P<0.01$ , vs 超重/肥胖中的合并1、2、3、4、5种代谢异常;<sup>b</sup> $P<0.01$ , vs 瘦/正常体质量中的合并2、3、4、5种代谢异常。

会导致肝纤维化指标恶化,因此建议MAFLD患者限制饮酒<sup>[4]</sup>。美国人群的调查结果也显示,有饮酒史的MAFLD患者相比无饮酒史的患者肝酶水平更高,饮酒过量组的APRI评分显著高于未饮酒过量组<sup>[5]</sup>。另有研究作为证据支持显示,乙醇肝毒性的机制比简单的脂肪堆积更复杂,肝脂肪变性的存在似乎会放大乙醇的肝毒性,代谢功能障碍的存在与轻度饮酒对晚期肝纤维化风险间存在相互作用<sup>[19]</sup>。

表4 MAFLD显著纤维化的独立危险因素

Tab. 4 Independent factors associated with significant fibrosis in MAFLD

因素/指标	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
年龄≥48岁	1.143(1.135~1.152)	<0.001	1.151(1.142~1.160)	<0.001
性别(男)	1.091(1.011~1.147)	<0.001	1.808(1.541~2.121)	<0.001
BMI	1.190(1.005~1.409)	0.043		
腰围(大)	1.228(1.078~1.400)	0.002	1.187(1.025~1.376)	0.022
高血压	1.198(1.090~1.317)	<0.001		
HDL(异常)	1.217(1.108~1.337)	<0.001	1.160(1.043~1.289)	0.006
高三酰甘油血症	1.161(1.058~1.164)	0.025	1.165(1.045~1.299)	0.006
糖尿病前期	1.113(1.011~1.225)	0.029		
糖尿病	1.438(1.282~1.615)	<0.001	1.155(1.007~1.324)	0.040
饮酒	1.157(1.054~1.270)	0.002	1.167(1.046~1.301)	0.006
吸烟	1.100(0.987~1.227)	0.086		

92.5% 的 MAFLD 患者超重或肥胖, 98% 超重/肥胖患者除糖尿病外, 至少另有一个代谢功能障碍, 以大腰围和高三酰甘油血症最常见; 所有瘦/正常体质量患者至少合并两项代谢异常。共识小组提出, 若患者既不超重/肥胖, 也不合并糖尿病, 则至少存在两种代谢风险异常是 MAFLD 的标准, 我们的结果证明了定义的有效性。

本组体检人群中, 存在代谢异常的超重/肥胖 MAFLD 患者与无其他代谢异常的患者相比, 重度肝纤维化患病率显著增加 (0 vs 15.2%,  $P < 0.001$ )。针对 MAFLD 重度肝纤维化进行风险因素分析, 发现代谢合并症 (大腰围、高三酰甘油血症、异常的高密度脂蛋白及糖尿病) 是导致 MAFLD 发生显著纤维化的独立危险因素, 这与日本的调查结果基本一致<sup>[4]</sup>。研究表明, 糖尿病是 NAFLD 进展为肝硬化的最强代谢因素, 其他代谢因素, 包括高脂血症、肥胖和高血压, 也是 NAFLD 肝硬化的重要危险因素<sup>[20-21]</sup>。

比较瘦/正常体质量的 MAFLD 与超重/肥胖组重度肝纤维化的比例, 差异无统计学意义, 与日本学者的研究结果一致<sup>[4]</sup>。韩国体形-代谢表型与显著纤维化关系的研究显示, 非肥胖的代谢综合征人群与肥胖组表现出相似程度的肝组织学严重程度<sup>[9]</sup>。这表明应考虑代谢健康状况而不是过度关注体质量指数的重要性。

本研究的局限性在于, 用超声这种非侵入性方法诊断脂肪肝患者的重度肝纤维化。但已有证据表明, 超声是评估临床环境中肝硬化的较好的工具<sup>[22]</sup>, 对于晚期纤维化的鉴定, FIB-4 是比较准确的方法, 适合作为初级卫生保健环境中的一线工具<sup>[12]</sup>。此次调查是针对中国人群的一项单中心研究, 其结果是否具有代表性还需进一步验证, 值得一提的是, 虽为单中心调查研究, 但体检人群来自全国各地, 而且数据量较大, 这在一定程度上平衡了单中心的缺陷。

综上, 合并有代谢异常的 MAFLD 重度肝纤维化的风险相比不合并其他代谢异常者显著增加。导致 MAFLD 发生重度纤维化的独立危险因素有男性、高龄、饮酒、代谢合并症 (大腰围、高三酰甘油血症、异常的高密度脂蛋白及糖尿病)。即使轻微饮酒也会导致肝纤维化加重, 因此建议 MAFLD 患者谨慎摄入乙醇。另外, MAFLD 可与其他慢性肝病的病因共存, 如“MAFLD 加 HBV/适度饮酒”, 可以通过这种命名来精确评估不同亚型患者的特征<sup>[2]</sup>。这提示我们, 着眼于不同亚型

MAFLD 的特定特征进行研究, 可能是进行个性化治疗的第一步<sup>[23]</sup>。学者们应进一步探讨术语变化的合理性与局限性, 结合本次研究结果, 充分利用代谢性脂肪肝每个亚型独特的代谢功能障碍, 通过保健指导, 或开发针对性治疗的新药物来实现该疾病的有效管理。

**作者贡献** 姜佳楠: 研究设计, 病例收集, 数据整理, 统计分析, 论文撰写; 巩艳: 数据整理, 统计分析; 刘唯正: 病例收集, 数据整理; 张大旭: 病例收集, 数据整理; 吕文平: 课题设计, 研究指导, 论文修改。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

**数据共享声明** 在我们的研究中产生的数据将由通信作者提供给任何合格的研究人员, Email: lvwenping301@126.com。

#### 参考文献

- 1 Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7 (9): 851-861.
- 2 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.
- 3 Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (7): 1999-2014.
- 4 Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (12): 3018-3030.
- 5 Lin S, Huang JF, Wang MF, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (9): 2082-2089.
- 6 Liu ZQ, Suo C, Shi OM, et al. The health impact of MAFLD, a novel disease cluster of NAFLD, is amplified by the integrated effect of fatty liver disease-related genetic variants [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 (4): e855-e875.
- 7 Kemp W, Clayton-Chubb D, Majeed A, et al. Impact of renaming NAFLD to MAFLD in an Australian regional cohort: results from a prospective population-based study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (2): 395-403.
- 8 The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2018, 11 (4): 81.
- 9 Kim D, Kim W, Joo SK, et al. Association between body size-metabolic phenotype and nonalcoholic steatohepatitis and significant fibrosis [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55 (3): 330-341.
- 10 Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2005, 41 (6): 1376-1382.
- 11 Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2003, 38 (2): 518-526.
- 12 Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (5): 1264-1281.
- 13 Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy

- and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2011, 54 (3): 1082-1090.
- 14 Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (12): 2708-2715.
  - 15 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129 (1): 113-121.
  - 16 Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2018, 68 (2): 251-267.
  - 17 Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, et al. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: a data-mining analysis [J]. *Hepatol Res*, 2014, 44 (8): 837-845.
  - 18 Li J, Zou BY, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4 (5): 389-398.
  - 19 Åberg F, Färkkilä M, Männistö V. Interaction between alcohol use and metabolic risk factors for liver disease: a critical review of epidemiological studies [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020, 44 (2): 384-403.
  - 20 Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2018/2784537>.
  - 21 Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (7): 1851-1864.
  - 22 Kromrey ML, Ittermann T, Berning M, et al. Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI [J]. *Clin Radiol*, 2019, 74 (7): 539-546.
  - 23 Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, et al. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver [J]. *Hepatol Res*, 2022, 52 (5): 422-432.

(责任编辑: 施晓亚)

(上接第 762 页)

- 15 Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (9): 2187-2198.
- 16 Hack AP, Zweemer RP, Jonges TN, et al. Prognostic impact of waiting time between diagnosis and treatment in patients with cervical cancer: a nationwide population-based study [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165 (2): 339-346.
- 17 Min Y, Liu ZR, Huang RD, et al. Survival outcomes following treatment delays among patients with early-stage female cancers: a nationwide study [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 560.
- 18 Matsuo K, Novatt H, Matsuzaki S, et al. Wait-time for hysterectomy and survival of women with early-stage cervical cancer: a clinical implication during the coronavirus pandemic [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158 (1): 37-43.
- 19 Noh KW, Kim B, Choi CH, et al. Effect of Waiting Time from Pathological Diagnosis to Definitive Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer on Overall Survival [J/OL]. *Cancer Research and Treatment*, 2022, 54 (1): 245-252.
- 20 Chen CP, Kung PT, Wang YH, et al. Effect of time interval from diagnosis to treatment for cervical cancer on survival: a nationwide cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (9): e0221946.

(责任编辑: 施晓亚)

(上接第 779 页)

- 10 Zhang YJ, Ma J, Cheng S, et al. A computer-based Farnsworth-munsell 100-hue (CFM-100) test in pilots' medical assessments [J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2022, 93 (4): 362-367.
- 11 Baraas RC, Foster DH, Amano K, et al. Color constancy of red-green dichromats and anomalous trichromats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (4): 2286-2293.
- 12 李太东, 陈丹婷, 施伟. 数字化色觉定量检查研究 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58 (14): 70-73.
- 13 肇淑贞, 赵丕烈. 色觉定量检查与俞自萍色盲图法对比观察 [J]. *实用眼科杂志*, 1987 (1): 45-46.
- 14 Hahn CS. Evaluation of congenital colour vision deficiencies [J]. *Korean J Ophthalmol*, 1991, 5 (1): 26-29.
- 15 Foote KG, Neitz M, Neitz J. Comparison of the Richmond HRR 4th edition and Farnsworth-Munsell 100 Hue Test for quantitative assessment of tritan color deficiencies [J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2014, 31 (4): A186-A188.
- 16 Bento-Torres NV, Rodrigues AR, Côrtes MI, et al. Psychophysical evaluation of congenital colour vision deficiency: discrimination between protans and deutans using mollon-reffin's ellipses and the Farnsworth-munsell 100-hue test [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0152214.

(责任编辑: 施晓亚)