

血清尿酸对非酒精性脂肪性肝病进展期肝纤维化/肝硬化的诊断价值

刘沁雨^{1,2} 常越¹, 张青³, 丁玉平¹, 李海³ (1.中国人民武装警察部队特色医学中心 肝胆胰脾科, 天津 300162; 2.中国人民解放军94804部队, 上海 200434; 3.天津市西青医院 消化内科, 天津 300385)

摘要: 目的 探讨血清尿酸对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)进展期肝纤维化/肝硬化的诊断价值。方法 选取2012年1月至2014年1月于中国人民武装警察部队特色医学中心治疗的140例NAFLD患者进行横断面研究。综合临床表现和病理结果将患者分为非进展期肝纤维化组(89例)和进展期肝纤维化/肝硬化组(51例)。比较两组患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比、烟酒史、合并症;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、HOMA-IR指数及血小板计数(platelet, PLT),行FibroScan记录受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)和肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)值。采用Logistic多因素回归分析NAFLD患者进展期肝纤维化/肝硬化的独立危险因素。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估独立危险因素诊断进展期肝纤维化/肝硬化的价值。结果 进展期肝纤维化/肝硬化组与非进展期肝纤维化组患者年龄[(56.93 ± 10.46)岁 vs (41.72 ± 13.85)岁]、BMI[(31.15 ± 2.58) kg/m² vs (28.24 ± 2.93) kg/m²]、腰臀比(中位数: 0.93 vs 0.90)、糖尿病比例(47.06% vs 21.35%)、PLT(中位数: 202.96 × 10⁹/L vs 242.33 × 10⁹/L)、AST[(62.41 ± 30.58) U/L vs (47.81 ± 29.06) U/L]、TBil(中位数: 22.38 μmol/L vs 15.05 μmol/L)、FBG(中位数: 6.91 mmol/L vs 6.48 mmol/L)、FNIS[(19.05 ± 10.21) μU/ml vs (14.58 ± 6.84) μU/ml]、HOMA-IR指数(中位数: 5.11 vs 4.13)、UA(中位数: 399.61 μmol/L vs 348.86 μmol/L)、CAP[(342.74 ± 56.26) dB/m vs (323.58 ± 64.47) dB/m]、LSM值(中位数: 12.00 kPa vs 7.40 kPa)的差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示高腰臀比、高HOMA-IR、高FBG、高FNIS、高UA、高LSM是NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化的发病独立危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线表明,腰臀比、HOMA-IR、FBG、FNIS、UA及LSM可提示进展期肝纤维化/肝硬化的发生,UA的ROC曲线下面积为0.736。结论 血清尿酸对诊断NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化具有一定价值。

关键词: 脂肪性肝病, 非酒精性; 进展期肝纤维化; 肝硬化; 血清尿酸; 诊断价值

Diagnostic value of serum uric acid on advanced fibrosis and cirrhosis in non-alcoholic fatty liver disease

Liu Qinyu^{1,2}, Chang Yue¹, Zhang Qing³, Ding Yuping¹, Li Hai³ (1. Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Characteristic medical center of the Chinese people's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 2. Unit 94804 of the People's Liberation Army, Shanghai 200434, China; 3. Division of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300385, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum uric acid (UA) on advanced fibrosis and cirrhosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 140 patients with NAFLD in

Characteristic Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force from January 2012 to January 2014 were enrolled in this cross-sectional study. According to the clinical comprehensive performance and pathological results, the patients were divided into non-advanced fibrosis group (89 cases) and advanced fibrosis/liver cirrhosis group (51 cases), the gender, age, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio, history of tobacco and alcohol, comorbidities; alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), total bilirubin (TBil), alkaline phosphatase (ALP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), uric acid (UA), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), HOMA-IR index; platelet count (PLT) of patients in two group were compared. Logistic multivariate regression analysis was used to analyzed the independent risk factors for NAFLD advanced liver fibrosis/cirrhosis. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of meaningful indicators. **Results** Age [(56.93 ± 10.46) years vs (41.72 ± 13.85) years], BMI [(31.15 ± 2.58) kg/m² vs (28.24 ± 2.93) kg/m²], waist-to-hip ratio (median: 0.93 vs 0.90), proportion of diabetes (47.06% vs 21.35%), PLT (median: 202.96 × 10⁹/L vs 242.33 × 10⁹/L), AST [(62.41 ± 30.58) U/L vs (47.81 ± 29.06) U/L], TBil (median: 22.38 μmol/L vs 15.05 μmol/L), FBG (median: 6.91 mmol/L vs 6.48 mmol/L), FNIS [(19.05 ± 10.21) μU/ml vs (14.58 ± 6.84) μU/ml], HOMA-IR index (median: 5.11 vs 4.13), UA (median: 399.61 μmol/L vs 348.86 μmol/L), CAP [(342.74 ± 56.26) dB/m vs (323.58 ± 64.47) dB/m] and LSM (median: 12.00 kPa vs 7.40 kPa) of patients in advanced fibrosis/liver cirrhosis group and non-advanced fibrosis group were statistically significant (all *P* < 0.05). Multivariate analysis showed that high waist-to-hip ratio, high HOMA-IR, high FBG, high FNIS, high UA, and high LSM had significant effects on the onset of advanced fibrosis and cirrhosis in patients with NAFLD (*P* < 0.05). The ROC curve showed that the waist-to-hip ratio, HOMA-IR, FBG, FNIS, UA and LSM can diagnose the occurrence of advanced fibrosis and cirrhosis, the AUC of UA was 0.736. **Conclusions** Serum uric acid has certain value in the diagnosis of advanced fibrosis and liver cirrhosis in NAFLD.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Advanced fibrosis; Liver cirrhosis; Serum uric acid; Diagnostic value

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是由代谢功能障碍导致的慢性肝脏疾病, 其发病率高居我国慢性肝脏疾病首位, 中位数达25.2%^[1]。单纯性脂肪性肝病是良性疾病, 但随病情进展可发展至失代偿期肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 等致死性肝病, 因此监测NAFLD患者病程进展尤为重要^[2]。肝脏病理活检是肝纤维化/肝硬化诊断的金标准, 但其存在费用高及有创性等缺点, 患者接受度较低而未能在临床广泛应用^[3], 因此无创技术诊断肝纤维化/肝硬化成为目前研究的热点。瞬时成像技术、计算机断层扫描、磁共振等影像学技术在临床上广泛应用, 但有研究表明, 其对于早期肝实质改变诊断的敏感性和特异度欠佳^[4]。近年来天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数 (aminotransferase to platelet ratio, APRI)、基于4因子肝纤维化指标 (fibrosis-4, FIB-4) 等血清学标记物模型的建立, 使应用血清学指标预测纤维化/肝硬化发生的研究取得极大进展。有研究表明血清尿酸对NAFLD疾病进展具有一定诊断价值, 但也有研究表明其准确性仍有待明

确^[5,6]。本研究以NAFLD患者为研究对象, 旨在探究血清尿酸对诊断NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化的可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2012年1月至2014年1月收治于中国人民武装警察部队特色医学中心消化内科门诊及住院治疗的140例NAFLD患者进行横断面研究, 纳入标准: 符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》^[1]中NAFLD的诊断标准, 即排除酒精和其他明确肝损伤因素所致的、以弥漫性肝细胞脂肪变为主要特征的综合征。排除标准: ①伴各类病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝损伤等肝脏疾病; ②痛风患者; ③妊娠或哺乳期妇女; ④伴有重要脏器疾病者, 如心肌梗死、肺炎; ⑤伴胰腺炎、胆囊炎; ⑥伴再生障碍性贫血; ⑦伴随恶性肿瘤; ⑧血生物化学检查前1d大量进食海鲜、啤酒等嘌呤较高食物者; ⑨服用影响肝功能指标药物者。所有患者及家属均签署知情同意书, 本研究获医院伦理委员会批准 (临科2016-0041.2)。

1.2 研究方法

1.2.1 分组方法 收集患者的一般资料: ①一般情况, 包括性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、腰臀比、吸烟史 (累积吸烟时间 > 6 个月或吸烟量 > 100 支^[8]) 及饮酒史 (饮酒折合乙醇量男性 > 40 g/d, 女性 > 20 g/d); ②有无合并症, 包括冠心病、高血压、糖尿病、高脂血症及脑缺血, 此类疾病的诊断由相应专科科室医生评定。参考《2015 JSGE循证医学临床实践指南: 肝硬化》^[7]并根据临床表现、影像学表现、实验室检查结果及肝组织病理结果等综合评估, 将患者分为非进展期肝纤维化组和进展期肝纤维化/肝硬化组 (病理分级 ≥ F3期)。

1.2.2 实验室检测指标 收集患者实验室指标, 包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白 (albumin, ALB)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿素氮 (urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、稳态胰岛素评估模型胰岛素抵抗 (homestasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 指数 (即 $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$, 正常人约为 1) 及血小板计数 (platelet, PLT)。

1.2.3 Fibroscan 测量 患者取仰卧位, 充分暴露肝部, 影像科医师使用 Fibroscan 502 连续 10 次测量患者肝右叶, 记录受控衰减参数 (controlled attenuation parameter, CAP) 和肝硬度 (liver stiffness measurement, LSM) 值。

1.2.4 肝组织活检 对于存在血清 ALT、AST、铁蛋白、铁离子及细胞角蛋白-18 水平持续增高, 怀疑其存在继发性脂肪变病因, 合并重度纤维化高风险且临床综合表现无法提供明显肝硬化证据的 NAFLD 患者, 经本人同意且无肝组织活检禁忌证者, 局部麻醉行超声引导下肝组织活检术, 标本及时送检。肝组织活检禁忌证包括: ①存在凝血功能障碍, 如 PLT 减少, 凝血时间延长; ②严重肝硬化并发症, 如腹水、腹膜炎等; ③患有严重心、肺、脑疾病; ④无法配合者。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进

行统计学分析。计量资料采用单样本 K-S 检验数据是否符合正态分布, 年龄、BMI、ALT、AST、TG、TC、Cr、FINS、CAP 为正态分布的计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 腰臀比、BUN、UA、FBG、HOMA-IR 指数、PLT 及 LSM 值为非正态分布的计量资料, 以 $M (p_{25}, p_{75})$ 表示, 两组间差异采用 Mann-Whitney U 检验。烟酒史即性别等计数资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 多因素回归分析 NAFLD 患者进展期肝纤维化/肝硬化的独立危险因素。采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线评估独立危险因素诊断进展期肝纤维化/肝硬化的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究纳入的 140 例 NAFLD 患者中男性 85 例, 女性 55 例, 年龄 (52.97 ± 11.84) 岁。进展期肝纤维化/肝硬化组 51 例, 非进展期肝纤维化组 89 例。

2.2 病理学检查结果 非进展期肝纤维化组的 89 例患者中 21 例进行了肝组织活检, 进展期肝纤维化/肝硬化组的 51 例患者中共 14 例进行了肝组织活检, 两组中最典型的检测报告如下: 非进展期肝纤维化组采用 NAS 积分评定为 6 分, 临床诊断为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 进展期肝纤维化/肝硬化组 NAS 评分为 4 分, 临床诊断为非酒精性脂肪性肝炎相关肝硬化, 见图 1。

2.3 两组患者基本资料 进展期肝纤维化/肝硬化组患者的年龄、BMI、腰臀比、糖尿病比例显著高于非进展期肝纤维化组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 性别、饮酒史、吸烟史、冠心病、高血压、高脂血及脑缺血等差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.4 两组患者实验室检测指标 进展期肝纤维化/肝硬化组 AST、TBil、BUN、UA、FBG、FINS、HOMA-IR 指数和 LSM 值均显著高于非进展期肝纤维化组, PLT 显著低于非进展期肝纤维化组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 其余指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

2.5 影响 NAFLD 进展期肝纤维化/肝硬化的 Logistic 多因素分析 Logistic 多因素回归分析表明, 腰臀比、HOMA-IR、FBG、FINS、UA 及 LSM 值是 NAFLD 进展期肝纤维化/肝硬化发病的独立危险因素 ($P < 0.05$), 根据 OR 值, 对疾病发展影响从小到大依次为: 腰臀比 ($OR = 1.028$)、FINS

($OR = 1.197$)、FBG ($OR = 1.203$)、UA ($OR = 1.263$)、HOMA-IR 指数 ($OR = 1.308$)、LSM 值 ($OR = 1.427$)，见表 3。

2.6 不同危险因素对 NAFLD 进展期肝纤维化/肝硬化的诊断价值 绘制腰臀比、HOMA-IR、FBG、FNIS、UA 及 LSM 值诊断 NAFLD 进展期肝纤维化/肝硬

化的 ROC 曲线，ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 分别为 0.674、0.790、0.645、0.649、0.736、0.912。LSM 值的 AUC 最高，最佳诊断点为 9.85，敏感性为 29.4%，特异度为 100%；UA 最佳诊断点为 417.22 $\mu\text{mol/L}$ ，敏感性为 60.8%，特异度 98.9%，见图 2。

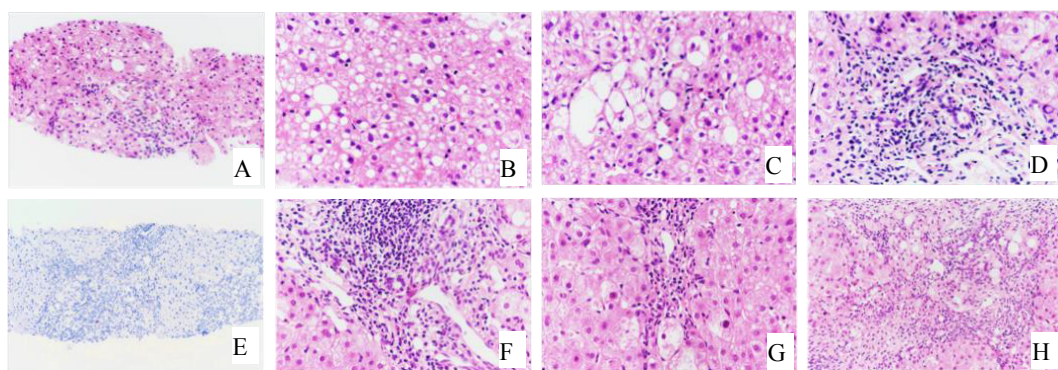


图 1 非进展期肝纤维化和进展期肝纤维化/肝硬化 NAFLD 患者肝组织病理图

注：A～D 图为非进展期肝纤维化组，采用 NAS 积分评定为 6 分，临床诊断为非酒精性脂肪性肝炎，其中 A 图示中小汇管区，小叶结构紊乱 (HE 染色， $\times 40$)，B 图示肝细胞脂肪变，以中等大小脂泡为主 (HE 染色， $\times 400$)，C 图示明显气球样变 (HE 染色， $\times 200$)，D 图示汇管区可见炎性细胞浸润、纤维组织增生，周边存在较明显的胆管反应 (HE 染色， $\times 200$)；E～H 图为进展期肝纤维化/肝硬化组，NAS 评分为 4 分，临床诊断为非酒精性脂肪性肝炎相关肝硬化，其中 E 图示中小汇管区，小叶结构紊乱，IgG4 染色为阴性 (IgG4 特染， $\times 40$)，F 图示肝组织为炎性纤维间隔，汇管区可见中-重度炎性细胞浸润 (CD38、HE 染色， $\times 400$)，G 图示汇管区-汇管区桥接坏死，汇管区胆管反应明显并可见铁色素颗粒及气球样变，IgG4 和 CD38 免疫组织化学染色提示少数 CD38 阳性的浆细胞 (IgG4、CD38 染色， $\times 400$)，H 图示大泡性脂变 (HE 染色， $\times 200$)

表 1 非进展期肝纤维化和进展期肝纤维化/肝硬化 NAFLD 患者基本资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	腰臀比 [$M (p_{25}, p_{75})$]	糖尿病 [例 (%)]
进展期肝纤维化/肝硬化组	51	30/21	56.93 \pm 10.46	31.15 \pm 2.58	0.93 (0.89, 0.98)	24 (47.06)
非进展期肝纤维化组	89	52/37	41.72 \pm 13.85	28.24 \pm 2.93	0.90 (0.88, 0.93)	19 (21.35)
统计量值	-	$\chi^2 = 0.002$	$t = 6.805$	$t = 5.900$	$U = 3.437$	$\chi^2 = 10.071$
P值	-	0.963	< 0.001	< 0.001	0.001	0.002
组别	饮酒史 [例 (%)]	吸烟史 [例 (%)]	冠心病 [例 (%)]	高血压 [例 (%)]	高脂血症 [例 (%)]	脑缺血 [例 (%)]
进展期肝纤维化/肝硬化组	13 (25.49)	15 (29.41)	11 (21.57)	17 (33.33)	14 (27.45)	9 (17.65)
非进展期肝纤维化组	29 (32.58)	21 (23.60)	19 (21.35)	28 (31.46)	30 (33.71)	13 (14.61)
统计量值	$\chi^2 = 0.777$	$\chi^2 = 0.574$	$\chi^2 = 0.001$	$\chi^2 = 0.052$	$\chi^2 = 0.589$	$\chi^2 = 0.226$
P值	0.378	0.449	0.976	0.819	0.443	0.634

注：“-”为无相关数据

表 2 非进展期肝纤维化和进展期肝纤维化/肝硬化 NAFLD 患者实验室检测指标

组别	例数	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALB [$M (p_{25}, p_{75})$, g/L]	TBil [$M (p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	ALP [$M (p_{25}, p_{75})$, U/L]
进展期肝纤维化/肝硬化组	51	78.94 \pm 48.36	62.41 \pm 30.58	42.35 (38.70, 45.29)	22.38 (14.27, 28.79)	89.18 (75.31, 96.47)
非进展期肝纤维化组	89	67.95 \pm 43.29	47.81 \pm 29.06	44.21 (40.27, 46.41)	15.05 (12.12, 18.99)	84.50 (66.88, 98.49)
统计量值	-	$t = 1.385$	$t = 2.807$	$U = 2.215$	$U = 3.609$	$U = 0.808$
P值	-	0.168	0.006	0.062	< 0.001	0.419

注：“-”为无相关数据

续表

组别	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	BUN [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	Cr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	UA [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]
进展期肝纤维化/肝硬化组	4.56 \pm 1.14	1.71 \pm 0.63	1.87 (1.61, 2.31)	5.62 (5.10, 6.61)	67.50 \pm 25.22	399.61 (319.61, 460.42)
非进展期肝纤维化组	4.88 \pm 1.06	2.14 \pm 1.53	2.07 (1.62, 2.48)	5.34 (4.94, 5.64)	63.38 \pm 15.43	348.86 (267.57, 387.49)
统计量值	$t = 1.672$	$t = 1.914$	$U = 0.834$	$U = 3.315$	$t = 0.879$	$U = 4.629$
P值	0.097	0.058	0.405	0.001	0.381	< 0.001

组别	FBG [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	FINS ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{U/ml}$)	HOMA-IR指数 [$M(p_{25}, p_{75})$]	PLT [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	CAP ($\bar{x} \pm s$, dB/m)	LSM值 [$M(p_{25}, p_{75})$, kPa]
进展期肝纤维化/肝硬化组	6.91 (5.89, 8.20)	19.05 \pm 10.21	5.11 (3.83, 7.06)	202.96 (178.03, 231.39)	342.74 \pm 56.26	12.00 (9.15, 13.90)
非进展期肝纤维化组	6.48 (5.73, 7.12)	14.58 \pm 6.84	4.13 (3.37, 5.06)	242.33 (192.80, 281.19)	323.58 \pm 64.47	7.40 (5.50, 8.30)
统计量值	$U = 2.849$	$t = 3.096$	$U = 3.614$	$U = 3.659$	$t = 1.734$	$U = 7.740$
P值	0.004	0.002	< 0.001	< 0.001	0.085	< 0.001

注：非进展期肝纤维化组中 11 例患者因体型、TBil > 5 倍正常值等原因未能行 Fibroscan 测量，故该组 CAP 和 LSM 实际测量人数为 78 例；“-”为差异无统计学意义

表 3 影响 NAFLD 进展期肝纤维化 / 肝硬化的 Logistic 多因素分析

项目	B	SE	Wald χ^2	P值	OR值	95.0%CI
年龄 (岁)	0.038	0.127	2.673	0.281	1.039	0.810~1.333
BMI (kg/m^2)	0.075	0.121	3.086	0.065	1.078	0.850~1.367
腰臀比	0.028	0.009	6.024	0.025	1.028	1.010~1.046
糖尿病 (有=1, 无=0)	0.241	0.127	3.541	0.061	1.273	0.992~1.633
AST (U/L)	0.226	0.125	2.451	0.127	1.253	0.981~1.601
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	0.120	0.121	2.974	0.136	1.128	0.890~1.430
BUN (mmol/L)	0.103	0.127	3.193	0.147	1.108	0.864~1.421
FBG (mmol/L)	0.185	0.092	5.928	0.015	1.203	1.005~1.441
UA ($\mu\text{mol/L}$)	0.233	0.116	5.832	0.021	1.263	1.006~1.585
FNIS ($\mu\text{U/ml}$)	0.180	0.087	4.285	0.032	1.197	1.009~1.420
HOMA-IR指数	0.268	0.094	4.396	0.027	1.308	1.088~1.573
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	-0.012	0.124	3.183	0.103	0.988	0.775~1.260
LSM值 (kPa)	0.356	0.152	5.083	0.019	1.427	1.059~1.922

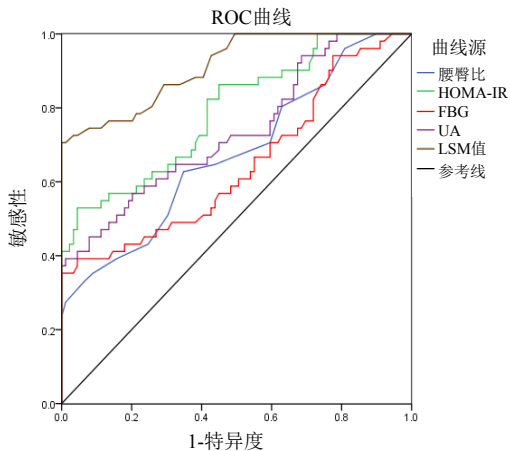


图 2 不同危险因素对 NAFLD 进展期肝纤维化 / 肝硬化诊断价值的 ROC 曲线

3 讨论

目前全球范围内 NAFLD 人群中有约 15% 的 NASH 患者，其中 25% 高度怀疑可进展至失代偿期肝硬化等终末期肝病^[9]，由于早期肝纤维化起病隐匿且无明显临床症状，部分患者发现时已为失代偿期肝硬化，因此早期预测病程进展是改善患者预后的关键。肝组织活检是临床诊断肝纤维化的金标准，但因其具有侵入性、可重复性差等不足而使用受限^[10]，无创诊断中，影像学手段如瞬时成像技术对诊断早中期肝纤维化的准确性仍存在一定争议，而血清学标志物因其无创性、价格低廉、易于监测等特点被广泛应用，特别是在基层医院^[11-13]。

本研究为一横断面研究，纳入的患者中仅 35 例

进行了肝组织活检,结果表明进展期肝纤维化/肝硬化患者肝组织损伤程度显著高于非进展期肝纤维化患者,且两组患者AST和TBil水平差异有统计学意义。AST和TBil都是反映肝功能的重要血清学指标,肝脏受损较轻时细胞液中的ALT首先释放入血,当肝脏受到持续攻击时,AST从线粒体中释放至血液,水平升高^[14]。与非进展期肝纤维化患者相比,进展期肝纤维化/肝硬化患者因受到长期损伤因子的进行性攻击,AST升高更显著。TBil作为反映肝脏排泄功能的重要指标,当肝细胞受损时特别是进行性损伤时,TBil显著升高。本研究从病理和血液生物化学指标角度均可证实进展期肝纤维化/肝硬化患者肝脏受损程度显著高于非进展期肝纤维化患者。

NAFLD是由肥胖、遗传及代谢异常等多种原因导致的一种慢性肝病。本研究表明,进展期肝纤维化/肝硬化患者的年龄、BMI、腰臀比及糖尿病比例均显著高于非进展期肝纤维化组。多数情况下,随着年龄的增长,肝脏功能降低,原有脂肪变逐渐向纤维化方向发展,对于中老年患者应密切关注LSM值变化。合理的饮食及运动能有效改善机体脂肪代谢,可减少约40%的脂肪变性,延缓NAFLD进程^[15]。糖尿病特别是2型糖尿病与NAFLD疾病进展密切相关,发病机制均为胰岛素抵抗所致的一种代谢性、应激性反应。研究表明,合并2型糖尿病的NAFLD患者更易发生纤维化,同时心脑血管疾病风险增加^[16,17]。大量研究证实,BMI与T2DM发病风险呈正相关^[18]。因此,NAFLD患者应积极改善饮食结构及生活方式,降低BMI,从而延缓疾病发展进程。

NAFLD纤维化是肝内结缔组织受损伤因子影响异常增生的动态修复过程,研究表明肝纤维化和早期肝硬化具有一定的可逆性,但若损伤因子长期存在,疾病将进一步恶化至失代偿期肝硬化甚至HCC,因此早期阶段是后续临床治疗及判断患者预后的关键时期^[19]。本研究表明,两组患者UA、FBG及FNIS水平差异有统计学意义,其可能原因有:①高尿酸血症可能与胰岛素抵抗、氧化应激和代谢异常(如脂质过氧化)等机制有关,特别是在NAFLD的“二次打击学说”中强调了胰岛素抵抗的重要性,即UA水平将随胰岛素抵抗的增强而升高,同时胰岛素抵抗能影响肾脏对尿酸的排泄作用;②UA具有促炎症因子的作用,其通过载体进入机体导致炎症细胞大量释放,炎症细胞作为损伤因素长期存在于肝脏细胞内,加快纤维化进程;③高UA还会因氧化脂蛋白的作用促使NAFLD进展成

肝纤维化甚至肝硬化^[20-23]。临床中,性别也是影响UA水平的因素之一,但本研究未将性别纳入考虑范围,主要原因为:①两组患者UA水平存在统计学差异,此统计学差异与因性别造成的UA临床区间差异并无直接关系;②本研究ROC曲线结果表明,UA > 417.22 $\mu\text{mol/L}$ 时,男性和女性都有可能出现肝硬化;③年龄、激素及饮食等都是影响UA水平的因素,为便于开展研究,对分组进行了简化。研究表明,肝功能损伤严重的患者常伴有脾功能亢进,进而造成大量血小板在网状内皮系统内被破坏^[24],本研究中进展期肝纤维化/肝硬化组患者PLT显著低于非进展期肝纤维化组患者,与上述结论相符。LSM是临床检测肝硬化的首选影像学指标,对评估肝硬化程度有良好诊断价值^[25],同样本研究也得出相似结果。

Logistic多因素回归分析表明,腰臀比、UA、FBG、FNIS、HOMA-IR及LSM值是NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化发病的独立危险因素。其中HOMA-IR指数($OR = 1.308$)与NAFLD发病机制中的胰岛素抵抗直接相关,LSM值($OR = 1.427$)可能与肝脏本身因纤维化而导致物理密度改变有关。另外,UA的OR值(1.263)也较高,这提示除反映胰岛素抵抗的指标外,血清尿酸也可能是导致肝纤维化发生的原因之一。研究表明,NAFLD患者高尿酸血症与肝功能损伤的严重程度密切相关^[26,27]。本研究中LSM值、HOMA-IR指数及UA都具有诊断NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化的临床价值。由于FibroScan价格昂贵、可及性相对较弱等原因,基层医院及患者的接受度相对较低,而生物化学指标的检测在临床上应用广泛,接受度高,同时UA具有高适用性、可重复性、易于监测及价格合理等优点,相较于HOMA-IR指数更适合作为长期监测NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化发生发展的血清学无创指标。

本研究入组患者长期居住于沿海城市,海鲜类食品食用频率较高,本研究对患者检查前一天的饮食状态有所控制,且排除了可能存在酗酒的患者,但未能对患者日常饮食加以监控,不排除血清UA水平受此影响。由于患者配合度有限,本研究未能对所有入组患者行肝组织活检术以确定其临床分期。同时本研究未能开展对入组患者的随访工作,UA对NAFLD相关疾病的预测价值以及对患者生存质量和生存率的影响。后续可将UA与其他诊断指标相结合,通过多中心、大样本的临床研究数据进一步验证。

综上,血清UA对NAFLD进展期肝纤维化/肝硬化具有一定的诊断价值。NAFLD患者血清UA较高时,应警惕其出现进展期肝纤维化/肝硬化的可能性,尽早对患者的生活方式进行指导和必要的药物干预,消除或减弱致病危险因素。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 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):177-186.
- [2] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. J Hepatol,2017,67(4):862-873.
- [3] 王晶晶, 陈国风. 无创肝纤维化诊断研究进展[J]. 肝脏,2018,23(1):72-76.
- [4] Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice[J]. J Hepatol,2016,65(5):1006-1016.
- [5] Petta S, Cammà C, Cabibi D, et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2011,34(7):757-766.
- [6] Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wijarnpreecha K, et al. Hyperuricemia is not associated with severity of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2017,29(6):694-697.
- [7] Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015[J]. J Gastroenterol,2016,51(7):629-650.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 现代医药卫生,2018,21(6):959-964.
- [9] 曲颖, 陆伦根. 非酒精性脂肪性肝病诊断方面新进展[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(2):85-88.
- [10] 胡锡琪. 肝穿刺活组织检查是评估肝纤维化的金标准吗?[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(8):568-570.
- [11] Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. Hepatology,2017,66(5):1486-1501.
- [12] 李涛, 张云超, 吴子安, 等. 肝脏纤维化无创性诊断模型的建立及性能验证[J]. 广东医学,2016,37(15):2280-2284.
- [13] Mcpherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut,2010,59(9):1265-1269.
- [14] 刘宗英. 非酒精性脂肪肝患者肝功能酶学指标与血脂检测结果相关分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(2):50-52.
- [15] 刘玉凤, 谢雯. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(1):26-28.
- [16] Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis[J]. J Hepatol,2016,65(3):589-600.
- [17] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2013,10(6):330-344.
- [18] 刘阳, 文涛, 于世家. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者临床特征及相关危险因素研究[J]. 中国卫生统计,2016,33(1):105-106.
- [19] Marrone G, Shah VH, Graciasancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration[J]. J Hepatol,2016,65(3):608-617.
- [20] Wei TY, Wang C C. Uncovered issues in the association between uric acid and nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Formos Med Assoc,2016,115(11):1022-1023.
- [21] Xu C, Wan X, Xu L, et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: One stone hits two birds[J]. J Hepatol, 2015, 62(6):1412-1419.
- [22] Agilli M, Aydin FN. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Formos Med Assoc,2016,115(2):136-136.
- [23] 郑瑞丹, 陈建能, 范建高, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者尿酸水平与人体测量学指标的研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014(3):6-9.
- [24] 庞青, 田峰, 刘昌. 血小板与肝纤维化的关系[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(4):315-317.
- [25] 曾静, 孙婉璐, 陈光榆, 等. FibroTouch与FibroScan肝脏硬度和脂肪定量检测效能的比较[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(9):652-658.
- [26] Petta SI, Cammà C, Cabibi D, et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2011,34(7):757-766.
- [27] Huang JF, Yeh ML, Yu ML, et al. Hyperuricemia inversely correlates with disease severity in Taiwanese nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. Plos One,2015,10(10):e0139796.

收稿日期: 2019-01-31

刘沁雨, 常越, 张青, 等. 血清尿酸对非酒精性脂肪性肝病进展期肝纤维化/肝硬化的诊断价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020,12(1):24-30.