

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210712.1738.004.html\(2021-07-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210712.1738.004.html(2021-07-13))

乌鲁木齐市男、女性 NAFLD 队列风险评估模型构建与分析^{*}

蔡雯¹,杨磊¹,聂艳武²,朱凯¹,周青¹
(新疆医科大学:1. 护理学院;2. 公共卫生学院,乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 通过 Cox 比例风险回归,结合队列随访数据,进行乌鲁木齐市非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 男、女性 3 年风险评估模型的构建与对比评价。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月新疆医科大学第一附属医院体检人群,对其进行 3 年队列随访,并对其总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等相关生化指标进行检测,收集每年影像学检查结果。基于队列资料,描述 NAFLD 在城镇体检人群中男、女性的检出率,采用 Cox 比例风险模型,分别对 NAFLD 男、女性进行 3 年风险评估模型构建。**结果** 共随访 392 名体检者,3 年共有 112 例发生 NAFLD(28.57%),男性检出率为 32.68%,女性检出率为 24.06%。男性 NAFLD 风险评估模型曲线下面积(AUC)为 0.85,女性 NAFLD 风险评估模型 AUC 为 0.92,均具有较高的准确度;NAFLD 男性风险评估模型灵敏度(0.71)高于女性(0.65),NAFLD 女性风险评估模型特异度、阳性预测值均高于男性(0.96 *vs.* 0.85、0.98 *vs.* 0.91)。**结论** 通过队列数据构建男、女性 NAFLD 3 年风险评估模型具有良好的预测能力。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;风险预测;队列研究;模型构建
[中图分类号] R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4028-05

Construction and analysis of NAFLD cohort risk assessment model for male and females in Urumqi City^{*}

CAI Wen¹, YANG Lei¹, NIE Yanwu², ZHU Kai¹, ZHOU Qing¹
(1. College of Nursing; 2. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To conduct the construction and comparative assessment of 3-year risk assessment model of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) in males and females by the Cox proportional hazard regression combined with the cohort follow-up data. **Methods** The subjects undergoing the physical examination in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2015 to January 2018 were selected and conducted the 3-year cohort follow up. The related biomedical indicators such TC, HDL-C and LDL-c were detected. The imageologic examination results were annually collected. The detection rate of NAFLD in males and females among the physical examination population was described based on the cohort data. The Cox proportional risk model was adopted to construct the 3-year risk assessment model of NAFLD in males and females. **Results** A total of 392 subjects were followed up. A total of 112 cases (28.57%) developed NAFLD during 3 years. The detection rate of NAFLD was 32.68% in males and 24.06% in females. The area under curve (AUC) of the risk assessment model for male NAFLD was 0.85, AUC for female NAFLD was 0.92, and the both had high accuracy. The sensitivity of NAFLD risk assessment model in males (0.71) was higher than that in females (0.65). The specificity and positive predictive value of NAFLD risk assessment model in females were both higher than (0.96 *vs.* 0.85 and 0.98 *vs.* 0.91) in males. **Conclusion** The 3-year risk assessment model of NAFLD in males and females by the cohort data has good predictive ability.

[Key words] non-alcoholic fatty liver disease; risk prediction; cohort study; model construction

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2020D01C170)。 作者简介:蔡雯(1982—),副教授,博士,主要从事慢性病预防与控制。

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是遗传-环境-代谢-应激相关性肝脏疾病, 其病理学改变与酒精性肝病相似, 主要为肝细胞脂肪变性; 其疾病谱包括: 非酒精性单纯性脂肪变 (SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬化 (LC) 及肝细胞癌 (HCC)^[1-2]。NAFLD 患者起病隐匿且肝病进展缓慢, 有研究表明, NAFLD 与代谢综合征关系密切^[3-4], 包括肥胖、血糖异常、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、高血压等。新疆乌鲁木齐社区居民 NAFLD 总患病率为 54.03%^[5], 处于全国高水平, 防治形势异常严峻。NAFLD 不仅严重威胁患者健康及生命安全, 而且对我国公共卫生及人口健康发展影响深远。以往, NAFLD 患者队列随访的相关研究, 主要将患者作为同质的整体进行研究, 探讨某个单一临床指标^[6-8]与 NAFLD 的相关性^[9-10], 进而探明各指标的预测价值^[11-12]; 同样, 相关治疗措施也常在未考虑能够预测防治效果的个体特征下实施, 忽略了不同性别的亚组人群, 可能会导致不同的反映效果, 即人群异质性。本研究通过队列数据, 运用 Cox 比例风险模型分别对男、女性队列数据进行建模, 构建 NAFLD 的 3 年风险评估模型, 并对模型进行对比评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月新疆医科大学第一附属医院体检人群, 根据入选标准筛选队列研究志愿者, 每年进行 1 次复检, 共进行 3 年队列随访。入选标准: (1) 完成 3 年期间体检共 3 次; (2) 纳入时未患 NAFLD, 肝炎病毒标志阴性; (3) 男性酒精摄入量每周小于 140 g, 女性酒精摄入量每周小于 70 g; (4) 3 年期间未患病毒性肝炎、药物诱导肝病等其他导致脂肪肝的疾病, 且无原发性肝硬化、自身免疫性肝病等其他类型肝脏疾病。根据上述入选标准, 排除随访期间失访及数据资料不全或缺失者, 共纳入 392 名志愿者进入本次队列研究。本研究均获得所有参与者书面知情同意, 研究方案经新疆医科大学伦理委员会审核批准 (批准号: 20141201-13, 批准时间: 2014)。

1.2 方法

1.2.1 测量指标

通过对研究对象进行问卷调查、体格测量、生化指标检测获得本研究数据。体格测量指标包括身高、体重指数 (BMI)、舒张压 (DBP)、收缩压 (SBP)。实验室指标包括三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、尿素氮、肌酐等。

1.2.2 NAFLD 诊断标准

本研究参考中国肝脏病学会 NAFLD 诊断和治疗指南^[13], 以肝脏超声作为 NAFLD 诊断依据。超声

诊断 NAFLD 标准: (1) 肝脏轻、中度肿大, 肝前缘钝化; (2) 肝内管道结构显示不清晰; (3) 肝区近场产生弥漫性点状高回声, 强度高于脾脏和肾脏, 少数表现为灶性回声; (4) 远场回声衰减, 光点逐渐稀疏。

1.2.3 高血压诊断标准

高血压定义: (1) SBP > 140 mm Hg 和 (或) DBP > 90 mm Hg; (2) 过去两周内服用降压药; (3) 自述高血压病史。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS24.0、R3.6.1 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关变量单因素 Cox 回归分析时, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用多元 Cox 回归分别计算男、女性 NAFLD 影响因素的相对危险度 (HR)。运用 R 软件分别构建男、女性 NAFLD 风险评估模型, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 对两模型曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异度等指标进行对比分析。

2 结果

2.1 队列人群基本情况

本研究共有 392 名体检者进入随访队列, 入选者年龄 24~85 岁, 平均为 46.47 岁; 其中, 男 205 名 (52.30%), 女 187 名 (47.70%)。随访时间为 1~3 年, 平均 2.54 年, 总共随访 997 人年。随访期间共有 112 例发生 NAFLD, 总体检出率为 28.57%, 发病密度为 11.23/100 人年; 随访期间新发男性 NAFLD 67 例, 检出率为 32.68%, 共随访 511 人年, 发病密度为 13.11/100 人年; 随访期间女性发生 NAFLD 45 例, 检出率为 24.06%, 共随访 486 人年, 发病密度为 9.26/100 人年, 男、女性的检出率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 男、女性 NAFLD 组与非 NAFLD 组基线资料比较

男性 NAFLD 组与非 NAFLD 组的年龄、肌酐比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); BMI、LDL-C、HDL-C、ALT、TG、TC、尿素氮、高血压组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 非 NAFLD 组的 HDL-C、尿素氮指标高于 NAFLD 组, 其余指标低于 NAFLD 组; 男性非 NAFLD 组的高血压患病率 [15.20% (21/138)] 低于 NAFLD 组的 [40.30% (27/67)], 差异均具有统计学意义 ($\chi^2 = 15.82, P < 0.05$)。女性中非 NAFLD 组的年龄、BMI、LDL-C、TG、TC、肌酐等均低于 NAFLD 组, HDL-C 高于 NAFLD 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。女性非 NAFLD 组的高血压率为 7.75% (11/142), 低于 NAFLD 组的 28.89% (13/45), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.65, P < 0.05$)。男、女性非 NAFLD 组与 NAFLD 组各体

检指标比较,见表 1。

表 1 男、女性非 NAFLD 组与 NAFLD 组各体检指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	男性				女性			
	NAFLD 组 (n=67)	非 NAFLD 组 (n=138)	<i>t</i>	<i>P</i>	NAFLD 组 (n=45)	非 NAFLD 组 (n=142)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	46.49±15.58	46.85±15.27	−0.16	>0.05	52.53±11.15	44.18±10.86	4.47	<0.05
BMI(kg/m ²)	22.81±2.46	20.02±2.32	7.92	<0.05	21.26±2.17	17.73±2.13	9.65	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.14±0.24	1.31±0.34	−3.58	<0.05	1.26±0.33	1.53±0.42	−4.08	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.05±0.77	2.70±0.69	3.23	<0.05	3.05±0.68	2.68±0.71	3.08	<0.05
ALT(U/L)	28.63±14.81	23.98±15.62	2.03	<0.05	22.08±12.03	18.15±12.02	1.91	>0.05
TG(mmol/L)	2.01±1.15	1.47±0.80	3.92	<0.05	1.71±1.06	1.11±0.73	4.22	<0.05
TC(mmol/L)	4.95±0.95	4.38±0.83	4.46	<0.05	5.21±0.79	4.62±0.85	4.16	<0.05
尿素氮(mmol/L)	5.14±1.12	5.55±1.41	−2.07	<0.05	4.95±1.60	4.50±1.26	1.94	>0.05
肌酐(μmol/L)	82.83±14.36	79.12±17.18	1.53	>0.05	65.09±10.71	60.65±10.50	2.46	<0.05

2.3 男性体检指标单因素 Cox 回归分析

对男性队列人群所有变量进行单因素 Cox 回归分析,其中 BMI、HDL-C、LDL-C、ALT、TG、TC、尿素氮、高血压差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,HDL-C 的 *HR* 及 95%*CI* 为 0.24(0.10~0.54),尿素氮 *HR* 及 95%*CI* 为 0.82(0.68~100),为 NAFLD 的潜在保护因素;其余指标 *HR* 及 95%*CI* 均大于 1,为 NAFLD 的潜在危险因素。年龄、肌酐差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 男性体检指标的单因素 Cox 分析结果

项目	β	χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	−0.00	0.03	0.85	1.00(0.98~1.00)
ALT	0.01	3.90	<0.05	1.00(1.00~1.00)
BMI	0.27	58.00	<0.01	1.30(1.20~1.40)
HDL-C	−1.40	12.00	<0.01	0.24(0.10~1.54)
LDL-C	0.51	10.00	<0.01	1.70(1.20~2.30)
肌酐	0.01	2.90	0.09	1.00(1.00~1.00)
尿素氮	−0.20	3.90	<0.05	0.82(0.68~1.00)
TG	0.39	14.00	<0.01	1.50(1.20~1.80)
TC	0.57	20.00	<0.01	1.80(1.40~2.30)
高血压	0.98	15.00	<0.01	2.70(1.60~4.30)

2.4 女性体检指标的单因素 Cox 回归分析

对女性队列人群的所有变量进行单因素 Cox 回归分析,其中年龄、BMI、HDL-C、LDL-C、TG、TC、尿素氮、肌酐、高血压差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,HDL-C 的 *HR* 及 95%*CI* 为 0.13(0.05~0.33),为 NAFLD 的潜在保护因素,其余指标 *HR* 及 95%*CI* 均大于 1,为 NAFLD 的潜在危险因素。ALT 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 女性体检指标单因素 Cox 分析结果

项目	β	χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.05	16.00	<0.01	1.00(1.00~1.00)
HDL-C	−2.00	19.00	<0.01	0.13(0.05~0.33)
LDL-C	0.61	11.00	<0.05	1.80(1.30~2.70)
ALT	0.01	2.80	0.10	1.00(1.00~1.00)
BMI	0.40	62.00	<0.01	1.50(1.30~1.60)
TG	0.32	14.00	<0.01	1.40(1.20~1.60)
TC	0.72	18.00	<0.01	2.10(1.50~2.90)
肌酐	0.03	5.90	<0.05	1.00(1.00~1.00)
尿素氮	0.21	4.00	<0.05	1.20(1.00~1.50)
高血压	1.20	14.00	<0.01	3.40(1.80~6.60)

2.5 NAFLD 风险评估模型

将上述差异具有统计学意义的自变量放入 Cox 比例风险模型中进行变量筛选,分别构建男、女性的风险评估模型。男性 Cox 回归结果中将 BMI、HDL-C、TC、高血压纳入模型,其中 HDL-C 降低可增加男性 NAFLD 患病风险。女性 Cox 回归结果中将 BMI、HDL-C、TC 纳入模型,同样,HDL-C 降低可增加女性 NAFLD 患病风险。与女性相比,男性患高血压与 NAFLD 风险的增加密切相关。男、女性多因素 Cox 回归分析结果,见表 4、5。

表 4 男性多因素 Cox 回归分析结果

项目	β	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
BMI	0.19	0.04	4.36	<0.01	1.21(1.11~1.32)
HDL-C	−1.43	0.56	−2.57	<0.05	0.24(0.08~0.71)
TC	0.63	0.25	2.49	<0.05	1.88(1.14~3.08)
高血压	0.78	0.27	2.94	<0.05	2.18(1.30~3.65)

表 5 女性多因素 Cox 回归分析结果

项目	β	SE	χ^2	P	HR(95%CI)
BMI	0.40	0.06	7.16	<0.01	1.50(1.34~1.67)
HDL-C	-2.28	0.51	-4.52	<0.01	0.10(0.04~0.28)
TC	0.97	0.19	5.00	<0.01	2.63(1.80~3.84)

2.6 NAFLD 风险评估模型预测

以 Cox 回归分析差异有统计学意义的变量为预测因素,以是否患 NAFLD 为结局事件,分别建立男、女性患病概率的风险列线图(图 1、2)。在风险列线图中可得出每个变量得分,各个变量得分之和即为总分,由总分可以得出患 NAFLD 相应概率,随着总分逐渐增加,患病概率也逐渐提高。

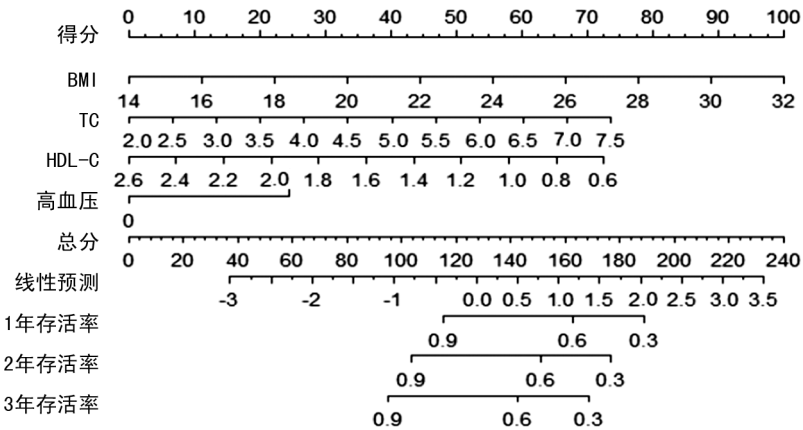


图 1 男性 NAFLD 风险评估模型列线图

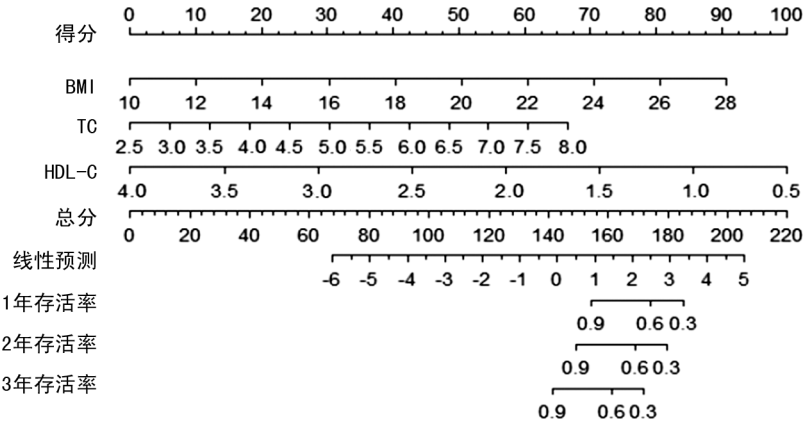


图 2 女性 NAFLD 风险评估模型列线图

2.7 男、女性 NAFLD 风险评估模型鉴别能力对比

通过 R 软件技术,绘制出男、女性 NAFLD 风险评估模型 ROC 曲线图(图 3),结果显示,男性 NAFLD 风险评估模型 AUC 为 0.85,女性 NAFLD 风险评估模型 AUC 为 0.92,均具有较高的准确度。男、女性 NAFLD 风险评估模型效能比较(表 6)显示,男性 NAFLD 风险评估模型灵敏度高于女性,同时女性 NAFLD 风险评估模型中特异度、阳性预测值均高于男性。与男性比较,同样的预测因子用于评估女性人群患 NAFLD 的风险更具优势。

表 6 男、女性 NAFLD 风险评估模型效能比较

模型	准确度	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
男性	0.77	0.71	0.85	0.91	0.59
女性	0.72	0.65	0.96	0.98	0.46

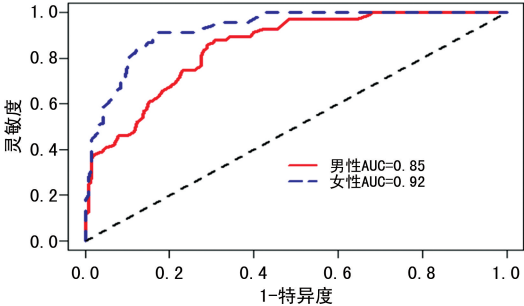


图 3 男、女性 NAFLD 风险评估模型 ROC 曲线图

3 讨论

NAFLD 作为一种多系统受累的代谢性疾病,可发展为肝硬化、肝癌,并且与冠心病、高血压、肝外恶性肿瘤等密切相关,同时我国 NAFLD 患病率居高不下,已成为我国公共卫生领域的新挑战,对人民健康安全构成严重威胁^[13]。目前尚无确切有效的治疗

NAFLD 的药物及方法,通过探究其发病影响因素,构建人群风险评估模型进而识别高危人群,提前进行诊断与预防,正在受到越来越多的研究关注。

本研究通过对新疆地区乌鲁木齐市 3 年的队列体检人群进行分析建模,分析 NAFLD 在乌鲁木齐市体检人群中男、女性的检出率,采用 Cox 比例风险模型分别对男、女性 NAFLD 构建 3 年风险评估模型。结果表明共有 112 例在随访结束前发生 NAFLD,人群总检出率为 28.57%;男性 NAFLD 检出率为 32.68%,女性 NAFLD 检出率为 24.06%,男、女性 NAFLD 检出率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。同时男性 NAFLD 风险评估模型灵敏度高于女性,女性 NAFLD 风险评估模型阳性预测值高于男性;且两模型均具有较高的特异度(≥ 0.85)。若模型能运用于临床评估中,不仅将提高人群筛查效率,也进一步减少相应的人力、物力等成本。男性风险评估模型预测变量包括 BMI、HDL-C、TC、高血压,女性风险评估模型预测变量包括 BMI、HDL-C、TC。本研究进一步验证了 BMI 作为评估正常人群发生 NAFLD 风险的预测因子^[11,14],在男、女性中同样具有重要的预测评估价值。HDL-C 同时为男、女性的潜在保护因素,提示在临床治疗中,应当更注重 HDL-C 的控制与改善,进而预防或缓解 NAFLD 的发生与转归。男、女性风险评估模型中,除高血压在男性人群预测价值中更为明显外,纳入的其他预测因子基本相同,表明在日常生活中,相对女性而言,男性人群更应密切关注自身高血压的预防与控制^[15]。

本研究的不足之处在于:(1)本研究样本量较小,可增大样本量,将不同地区和种族人群纳入,通过多中心、大样本的队列研究,进一步验证评估模型的效能。(2)高血糖水平是 NAFLD 发生、发展的重要诱因,而本研究因数据缺失原因未将糖化血红蛋白纳入研究指标;(3)研究中 NAFLD 诊断标准不是以金标准肝活组织检查作为参照,在准确性上略显不足;(4)采用的数据来自单中心,是否适用于其他类型研究,有待于进一步的多中心临床数据的验证。

参考文献

- [1] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2263-2272.
- [2] DIEHL A M, DAY C. Cause, pathogenesis, and treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(21): 2063-2073.
- [3] WANG M M, WANG G S, SHEN F, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(10): 2571-2579.
- [4] FAN J G, KIM S U, WONG V W. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.
- [5] 咸亚静. 乌鲁木齐市社区中年人群非酒精性脂肪肝患病风险及社区干预效果研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [6] 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.
- [7] 王珊, 张健, 张杰, 等. 体质量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]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(7): 597-602.
- [8] 蔡雯, 翁迪华, 董正惠, 等. 血尿酸水平预测非酒精性脂肪性肝病的前瞻性队列研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(3): 203-207.
- [9] 李明卓, 孙秀彬, 王春霞, 等. 血脂正常人群 HDL-C 纵向变化与冠心病的关联性分析: 一项回顾性队列研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(8): 110-116.
- [10] 马玉宝, 常晓宇, 李海燕, 等. 金昌队列人群腰围和非酒精性脂肪肝的关联性[J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(3): 37-40.
- [11] 王珊, 张健, 张卫欢, 等. 体质量指数联合腰围对 2 型糖尿病患者新发非酒精性脂肪肝的预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(11): 1293-1297.
- [12] 陈长喜, 杜娟, 徐益敏, 等. 血清糖化血红蛋白对非酒精性脂肪性肝病发病风险的预测价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 765-770.
- [13] 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.
- [14] 王珊, 张海玲, 佟博, 等. 体质量指数对 2 型糖尿病患者新发非酒精性脂肪肝的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(10): 754-759.
- [15] 王小洁, 万沁, 彭清, 等. 高血压合并非酒精性脂肪肝患者糖代谢及其危险因素的临床研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(5): 957-960.