

非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展与代谢因素的相关性研究*

黄露¹ 刘旭东¹ 吴铁雄¹ 李品桦¹ 朱沪敏¹

[摘要] **目的:**基于 FibroTouch 确定非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝脏硬度值(LSM),围绕 BMI、血脂、空腹血糖、肾功能等代谢相关指标,分析 NAFLD 肝纤维化进展与代谢因素的相关性,为 NAFLD 肝纤维化进展继发代谢系统疾病提供早期预警。**方法:**选择 2019 年 4 月—2020 年 12 月经 B 超确诊的 327 例 NAFLD 患者,计算 BMI、空腹血脂、空腹血糖、肾功能等代谢因素相关血清学指标,同时均行 FibroTouch 测量 LSM 值,根据 LSM 值对代谢因素指标进行比较及作相关性分析。**结果:**①据 LSM 值分为无肝纤维化组、轻微肝纤维化组、显著肝纤维化组,3 组 CHOL、TG、HDL、GLU、BMI 与 LSM 值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 BMI、CHOL、GLU 与 LSM 值呈正相关($r > 0$),HDL、TG 与 LSM 值呈负相关($r < 0$);②根据 LSM 值分为无肝纤维化组与肝纤维化组,2 组 BMI、GLU 与 LSM 值差异有统计学意义($P < 0.05$),其系数分别为 1.136、1.531;③根据 LSM 值分为进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组,2 组 TG、BMI、GLU 与 LSM 值差异有统计学意义($P < 0.05$),其系数为 1.257、1.189、2.230;BMI、GLU 与 LSM 值有明显相关性。**结论:**BMI、GLU 与 NAFLD 的 LSM 值关系密切,NAFLD 肝纤维化进展对 BMI、GLU 有一定影响;控制 NAFLD 患者肝纤维化进展,对于改善机体肥胖、糖类代谢异常有积极意义。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;代谢综合征;FibroTouch;肝纤维化;肝脏硬度值

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.07.05

[中图分类号] R575.1 **[文献标志码]** A

Study on the relationship between liver fibrosis progression and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease

HUANG Lu LIU Xudong WU Tiexiong LI Pinhua ZHU Humin

(Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, 530011, China)

Corresponding author: LIU Xudong, E-mail: lxdlx@163.com

Abstract Objective: To determine liver stiffness value(LSM) of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on fibrotouch, and analyze the correlation between liver fibrosis progression and metabolic factors of NAFLD around metabolic related indicators such as body mass index(BMI), blood lipid, fasting blood glucose and renal function, so as to provide early warning for metabolic system diseases secondary to liver fibrosis progression of NAFLD. **Methods:** From April 2019 to December 2020, 327 patients with NAFLD diagnosed by B-ultrasound were selected. BMI was calculated. Fasting blood samples were taken to detect serum lipid, fasting blood glucose, renal function and other metabolic factors. The LSM value was measured by fibrotouch. The metabolic factors were compared and analyzed according to the LSM value. **Results:** ① According to LSM value, there were significant differences in CHOL, TG, HDL, GLU, BMI and LSM value among non fibrosis group, mild fibrosis group and significant fibrosis group($P < 0.05$), in which BMI, CHOL, GLU and LSM value were positively correlated($r > 0$), HDL, TG and LSM value were negatively correlated($r < 0$). ② According to LSM value, there were significant differences in BMI, GLU and LSM value between non fibrosis group and fibrosis group, the difference was statistically significant($P < 0.05$), and the coefficients were 1.136 and 1.531 respectively. ③ According to the LSM value, they were divided into advanced hepatic fibrosis group and significant liver fibrosis group, and the differences of TG, BMI, GLU and LSM values were statistically significant($P < 0.05$), and the coefficients were 1.257, 1.189 and 2.230; BMI, GLU and LSM values were significantly correlated. **Conclusion:** BMI and GLU are closely related to LSM of NAFLD, and the progression of liver fibrosis in NAFLD has a certain impact on BMI and GLU; controlling the progression of liver fibrosis in NAFLD patients has a positive significance for

*基金项目:广西科技计划项目(No:2018AB58057);广西一流学科项目重点课题(No:0502002004);广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(No:2021007)

¹广西中医药大学附属瑞康医院肝病科(南宁,530011)

通信作者:刘旭东, E-mail: lxdlx@163.com

improving obesity and abnormal carbohydrate metabolism.

Key words nonalcoholic fatty liver disease; metabolic syndrome; Fibro Touch; liver fibrosis; liver stiffness value

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤,常并发糖脂蛋白类代谢的异常,被认为是代谢综合征在肝脏的表现^[1]和代谢综合征发生、发展的独立危险因素^[2]。NAFLD发展过程中的疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(NASH)、肝纤维化、肝硬化以及肝癌。单纯性脂肪肝为良性疾病,而NASH因发生肝内炎症导致肝纤维化形成,逐渐进展为肝硬化。因此,NASH和肝纤维化被认为是NAFLD疾病进展的分水岭,也有研究认为,肝纤维化与NAFLD患者的最终死亡率明显相关。庆幸的是,早期肝纤维化是可逆的^[3],因此,及早诊治逆转肝脏纤维化,是阻止NAFLD肝纤维化进展及进一步继发代谢系统疾病的关键。

目前肝脏纤维化最可靠的诊断手段为肝组织活检^[4],但因其有创性、取样误差及不易重复限制了临床应用。FibroTouch作为新型无创肝纤维化检测技术,可以测量肝脏硬度值(liver stiffness value, LSM),用于定量评估肝纤维化^[5],其诊断肝纤维化的准确性及良好的依从性已得到证实^[6-7],目前已得到广泛的关注及应用。NAFLD的存在提示机体发生了糖脂蛋白类代谢的异常,未来具备发生代谢综合征的高风险性。本研究根据研究对象的LSM值分析NAFLD肝纤维化进展与代谢因素的相关性,探讨NAFLD肝纤维化进展是否会对代谢系统产生影响,为NAFLD肝纤维化进展继发代谢系统疾病提供早期预警。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集2019年4月—2020年12月在广西中医药大学附属瑞康医院肝病科就诊经B超确诊的NAFLD患者的资料,严格按照诊断标准及排除标准,最终共纳入327例研究对象。参照2018年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[1]及《非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见》^[8]的NAFLD诊断标准,排除标准:研究对象凡符合以下任何一条要求的均排除:①年龄<14岁,或年龄>80岁;②有酒精性肝病、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定肝病;③有严重心、肺、肾、脑以及内分泌系统、肿瘤等重要脏器疾病和精神病患者;④合并有感染性疾病者,如病毒性肝炎、肺结核、艾滋病等。

本研究共纳入NAFLD患者327例,其中男222例(67.9%),女105例(32.1%);年龄(46.5±

0.7)岁,身高(1.65±0.10)m;体重(73.2±0.7)kg。

1.2 仪器及检测方法

1.2.1 观察指标 患者均需测量身高、体重等,并计算BMI。肝脏B超检查:清晨空腹由我院超声科医生采用进口全身彩色超声行肝脏B超检查诊断有无脂肪肝。需禁食12h以上抽血,由我院检验科采用标准实验室技术及方法检测总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、尿酸(UA)、尿素(UREA)、肌酐(CREA)、血清葡萄糖(GLU)。

1.2.2 FibroTouch检测 应用FibroTouch诊断仪(FT-C型)检测NAFLD患者LSM(单位:kPa),对参与操作的人员进行培训,统一临床实施方法及操作规范,待熟练后进行操作。检测部位为患者右腋前线至腋中线第7、8、9肋间,要求成功检测10次以上,当四分位间距与中位数的比值<10%时则认为此次测量数据有效,将其作为最终LSM。

1.3 分组方法

根据327例研究对象FibroTouch检测出的LSM值对NAFLD患者进行分组,有以下3种分组方法:①无肝纤维化组(LSM≤7.3kPa)、轻微肝纤维化组(7.3kPa<LSM≤11kPa)、显著肝纤维化组(LSM>11kPa);②无肝纤维化组(LSM≤7.3kPa)、肝纤维化组(LSM>7.3kPa);③进展期肝纤维化组(LSM≤11.0kPa)、显著肝纤维化组(LSM>11.0kPa)。

1.4 统计学分析

本研究采用SPSS 21.0处理所有数据资料,采用Excel或SPSS 21.0作图。计数资料用 χ^2 检验,用例数(*n*)或率(%)表示。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态分布的多组间比较采用单因素方差分析,进一步排除干扰因素应用协方差分析,2组间均数比较采用独立样本*t*检验;非正态分布的2组间比较用Mann-Whitney *U*检验,多组比较则采用Kruskal-Wallis检验,以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。相关性分析采用Pearson、Spearman相关分析。采用二元Logistic回归进一步分析LSM值的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 无肝纤维化组、轻微肝纤维化组、显著肝纤维化组LSM的影响因素分析

2.1.1 3组代谢因素指标差异性比较 根据LSM将327例研究对象分为3组:无肝纤维化组、轻微肝纤维化组、显著肝纤维化组,结果3组之间

BMI、CHOL、TG、HDL、UA、GLU 与 LSM 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象代谢因素指标差异性比较

指标	F/Z	P
BMI	17.025	<0.001
CHOL	10.128	<0.001
TG	14.883	0.001
HDL	6.489	0.002
LDL	0.296	0.744
UREA	0.175	0.840
CREA	1.081	0.341
UA	3.642	0.027
GLU	66.891	<0.001

2.1.2 代谢指标与 LSM 值的相关性分析 采用双变量相关分析 LSM 值的影响因素,结果显示 CHOL、TG、HDL、GLU、BMI 与 LSM 值比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其中 BMI、CHOL、GLU 与 LSM 值呈正相关($r > 0$);HDL、TG 与 LSM 值呈负相关($r < 0$);LDL、UREA、CREA、UA 与 LSM 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、3。

表 2 Pearson 分析代谢指标与 LSM 值的相关性

指标	相关系数(r)	P(双侧)
HDL	-0.136	0.014
LDL	-0.047	0.400
UREA	-0.061	0.273
CREA	-0.075	0.175
UA	-0.090	0.104
BMI	0.297	<0.001

表 3 Spearman 分析代谢指标与 LSM 值的相关性

指标	相关系数(r)	P(双侧)
CHOL	0.263	<0.001
TG	-0.193	<0.001
GLU	0.404	<0.001

2.2 无肝纤维化组与肝纤维化组 LSM 值影响因素分析

2.2.1 无肝纤维化组与肝纤维化组代谢指标的差异性比较 根据 LSM 值将患者分为无肝纤维化组与肝纤维化组,分别比较代谢因素各指标的差异性,结果显示 CHOL、TG、GLU、BMI 指标与 LSM 值比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 无肝纤维化组与肝纤维化组代谢指标的差异性比较

指标	无肝纤维化组($n=168$)	肝纤维化组($n=159$)	t/Z	P
CHOL	4.66±1.19	5.11±1.18	-3.939	0.001
TG	1.75(1.23,2.58)	3.07(1.64,4.44)	-4.198	<0.001
HDL	1.18±0.28	1.17±0.35	0.125	0.900
LDL	2.88±0.91	2.81±0.84	0.679	0.497
UREA	4.57±1.19	4.53±1.18	0.324	0.746
CREA	78.93±21.80	78.61±17.41	0.145	0.884
UA	388.4±106.36	392.35±113.23	-0.326	0.745
GLU	5.18(4.70,5.76)	8.48(6.23,10.15)	-8.101	<0.001
BMI	25.97±2.99	27.72±3.70	-4.720	<0.001

2.2.2 无肝纤维化组与肝纤维化组代谢指标与 LSM 值的二元 Logistic 回归分析 以无肝纤维化组的 LSM 值为因变量,以 CHOL、TG、LDL、HDL、UREA、CREA、UA、GLU、BMI 这 9 个因素为自变量,二元 Logistic 回归分析后结果显示: BMI、GLU 与 LSM 值比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),相关系数为 1.136、1.531。见表 5。

2.3 进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组 LSM 值的影响因素分析

2.3.1 进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组代谢指标差异性比较 将 327 例研究对象根据 LSM 值

分为进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组,分别比较 2 组中代谢因素各指标的差异性,结果显示 LSM 值与 CHOL、TG、HDL、GLU、BMI 指标比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.3.2 进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组代谢指标与 LSM 值的二元 Logistic 回归分析 以进展期肝纤维化组的 LSM 值为因变量,以 CHOL、TG、LDL、HDL、UREA、CREA、UA、GLU、BMI 为自变量,采用二元 Logistic 回归分析,其中 TG、BMI、GLU 与 LSM 值差异有统计学意义($P < 0.05$),其系数为 1.257、1.189、2.230,见表 7。

表5 Logistic回归分析无肝纤维化组与肝纤维化组LSM值的影响因素

指标	B	SE	Wals	P	Exp(B)	95%CI
CHOL	0.275	0.143	3.684	0.055	1.316	0.994~1.743
TG	0.130	0.080	2.612	0.106	1.139	0.973~1.333
HDL	0.195	0.417	0.219	0.640	1.216	0.536~2.756
LDL	-0.295	0.180	2.688	0.101	0.745	0.524~1.059
UREA	-0.052	0.108	0.237	0.626	0.949	0.768~1.172
CREA	0.002	0.006	0.085	0.771	1.002	0.989~1.014
UA	0.001	0.001	0.297	0.586	1.001	0.998~1.003
GLU	0.426	0.100	18.283	<0.001	1.531	1.259~1.861
BMI	0.128	0.039	10.690	0.001	1.136	1.052~1.227
常量	-7.070	1.522	21.587	0	0.001	

表6 进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组代谢指标的差异性比较

指标	进展期肝纤维化组(n=279)	显著肝纤维化组(n=48)	t/Z	P
CHOL	4.77±1.14	5.52±1.41	-4.098	<0.001
TG	1.75(1.23,2.58)	3.65(1.64,4.44)	-4.198	<0.001
HDL	1.20±0.31	1.04±0.32	3.306	0.01
LDL	2.86±0.87	2.77±0.91	0.619	0.536
GLU	5.18(4.70,5.76)	8.475(6.23,10.15)	-8.101	<0.001
UREA	4.54±1.17	4.60±1.27	-0.310	0.756
CREA	79.4±19.98	75.13±18.17	1.387	0.166
UA	396.01±190.94	357.23±102.57	2.279	0.023
BMI	26.44±3.16	29.08±4.26	-4.997	<0.001

表7 Logistic回归分析进展期肝纤维化组与显著肝纤维化组LSM值的影响因素

指标	B	SE	Wals	P	Exp(B)	95%CI
CHOL	0.207	0.199	1.087	0.297	1.231	0.833~1.817
TG	0.229	0.095	5.781	0.016	1.257	1.043~1.514
HDL	-1.447	0.739	3.828	0.050	0.235	0.055~1.002
LDL	0.066	0.285	0.053	0.818	1.068	0.611~1.868
UREA	0.137	0.187	0.534	0.465	1.146	0.795~1.653
CREA	-0.009	0.013	0.486	0.486	0.991	0.967~1.016
UA	-0.003	0.002	1.570	0.210	0.997	0.993~1.002
GLU	0.802	0.121	44.036	<0.001	2.230	1.759~2.825
BMI	0.173	0.065	7.204	0.007	1.189	1.048~1.350
常量	-10.822	2.872	14.202	0	0	

3 讨论

随着肥胖的流行和代谢综合征患病率的迅速增长,NAFLD已成为我国第一大慢性肝病。NAFLD现已成为被全球高度重视的慢性肝病,严重危害人类身心健康。2016年的一项Meta分析结果显示,全球NAFLD的患病率约为25%,我国NAFLD患病率也已高达26%~45%,其中肥胖儿童的患病率竟高达34%^[9]。有研究表明我国患病率正在以0.594%的发展速度快速增长^[10]。最近有一项大型美国中年队列NAFLD/NASH患病率的前瞻性评估,发现NAFLD患病率为38%,NASH患病率为14%^[11]。虽然活检时没有发现

肝硬化,但5.9%存在显著纤维化,1.6%存在桥接纤维化。NAFLD逐渐成为导致肝功能不全、原发性肝癌和原位肝移植的主要疾病之一^[12]。肝纤维化是NAFLD进展的中间阶段,是目前能够预测的肝脏不良结局的最佳方式,在NAFLD患者中评估其是否合并肝纤维化对预后十分重要^[13]。随着肝纤维化的进展,NAFLD可进一步发展至肝硬化乃至肝癌,肝纤维化程度也是NAFLD患者病因特异性死亡的决定性因素^[14],与NAFLD患者的最终死亡率明显相关。在过去的十几年里,我们发现NAFLD纤维化进展带来的危害不止局限于肝脏疾病,其可累及体内诸多器官,增加了内分泌系统

疾病等其他各系统疾病发生的风险^[15],尤其是 2 型糖尿病患者患心血管疾病和慢性肾脏疾病的风险极大^[16-17],对人们身心健康造成了巨大的伤害,同时医疗负担日益加重。

随着 NAFLD 患病率的增加,反映肥胖的指标 BMI 与 NAFLD 肝纤维化的关系受到了越来越多的关注。肥胖患者由于体内脂肪酸和游离脂肪酸的释放增多,易造成胰岛素抵抗及大量的脂肪酸进入肝脏合成 TG 而沉积,形成脂肪肝,进而发展为肝纤维化和肝硬化。有研究发现 BMI 是 NAFLD 患者发生进展期纤维化的独立预测因子^[18]。有研究表明,在早期对不同 BMI 水平的 NAFLD 患者肝纤维化程度进行评估,并通过有效干预或治疗,可在早期阶段阻止肝纤维化进展,从而有效降低 NASH 相关肝硬化的发生率^[19]。Ludovica 等^[20]发现形体偏瘦的 NAFLD 患者进展期纤维化发生率明显低于肥胖或超重 NAFLD 患者。有研究在分析 NAFLD 患者肝纤维化指标 LSM 值的影响因素时,发现 BMI 是 LSM 值的影响因素^[21]。梁倩玉^[22]通过研究 212 例 NAFLD 患者进展期纤维化的预测价值,结果同样提示 BMI 是 NAFLD 患者发生进展期肝脏纤维化的危险因素,认为 BMI 可用于临床预测进展期肝脏纤维化的发生。但也有研究持不一样的观点,赵壮志^[23]的研究中发现 BMI 并不是 LSM 值的影响因素,BMI 不能用于诊断慢性乙型病毒性肝炎患者的肝纤维化。王一^[24]在研究中发现,肥胖 NAFLD 患者的 LSM 明显偏高,当 BMI > 24 时,患者 LSM 明显升高。此外 Fraquelli 等^[25]在一项研究中发现,当 BMI > 25 时,肝硬度结果与肝脏纤维化程度的相关性显著降低;另外其在针对健康受试者的研究中发现随着 BMI 的升高,肝硬度检测失败率也随之上升,当 BMI > 40 时,检测失败率高达 88%,这可能与超重或肥胖患者皮下脂肪较厚有关,从而导致肝硬度检测失败或结果不准确。本研究与现有的大部分研究结果相一致,发现 BMI 与 LSM 值有显著相关性,NAFLD 患者肝纤维化进展对 BMI 有一定影响。积极控制 NAFLD 患者肝纤维化,对于改善肥胖、代谢异常有积极意义。

有研究发现在 2 型糖尿病患者中,NAFLD 发病率高达 50%~75%,且表现出更高的 NASH 发生率和明显的纤维化^[17,26]。2 型糖尿病影响 NAFLD 向纤维化的发展速度,决定 NAFLD 的严重程度^[27-28]。肝脏是血糖代谢的重要器官之一,肝纤维化的进展得不到有效控制,会进一步导致肝功能受损引起血糖代谢异常。孙涛等^[29]发现慢性乙型病毒性肝炎患者肝纤维化情况与血糖和血脂代谢异常存在密切关系,糖代谢的异常很大程度上会引起肝细胞受损,促进肝脏纤维化进展。刘瑜

等^[30]报道称,慢性乙型病毒性肝炎患者糖代谢水平对肝脏纤维化有一定影响,肝纤维化越重,糖代谢异常率越高。本研究结果与这些研究结果一致,本研究认为血糖与 NAFLD 的 LSM 值有一定相关性,肝纤维化的进一步发生、发展可以影响血糖值;NAFLD 患者除了需要监测肝脏纤维化进展、及时抗纤维化治疗外,对于同时发生糖代谢异常的患者,必要时应注意及时降糖治疗,以阻止肝纤维化进展造成代谢系统功能的紊乱。

综上所述,本研究提示 NAFLD 肝纤维化进展与 BMI、血糖明显相关,NAFLD 肝纤维化进展可能对 BMI、血糖产生影响,这一研究结论提示积极控制 NAFLD 患者肝纤维化进展,或许对于改善机体肥胖、糖代谢异常有积极的意义,可为将来疾病的诊治提供参考。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学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] Seokhun Y, Soongu K, Jeong-hoon L, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Early Predictor of Metabolic Diseases in a Metabolically Healthy Population[J]. PloS One, 2019, 14(11):224626.
- [3] Adriana S, Luis H, Martha L, et al. New Gene Therapy Strategies for Hepatic Fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13):3813-3825.
- [4] 邓超文,龚正华,胡国信.《2016 年亚太肝病学会共识指南:肝纤维化的侵入性和非侵入性评估》摘译[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(3):413-416.
- [5] Monica L, Diana F, Horia S, et al. Diagnostic Accuracy of Controlled Attenuation Parameter Measured By Transient Elastography for the Non-invasive Assessment of Liver Steatosis: a Prospective Study [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2015, 24(1):35-42.
- [6] Zeng J, Cai S, Liu J, et al. Dynamic Changes in Liver Stiffness Measured By Transient Elastography Predict Clinical Outcomes Among Patients with Chronic Hepatitis B[J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(2):261-268.
- [7] Soholm J, Thiele MS, Christensen PB. Controlled Attenuation Parameter Is a Novel Technique in Screening for Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J]. Ugeskr Laeger, 2018, 18(5):281-286.
- [8] 李军祥,陈喆,王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11):805-811.
- [9] Sung KJ. New Perspectives in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Natural History[J]. Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutri, 2019, 22(6):501-510.
- [10] Zhou F, Zhou J, Wang W, et al. Unexpected Rapid Increase in the Burden of Nafld in China From 2008 to

- 2018: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 70(4):1119-1133.
- [11] Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective Evaluation of the Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis in a Large Middle-aged Us Cohort[J]. *J Hepatol*, 2021.
- [12] Zhu J, Zhou Q, Wang Y, et al. Prevalence of Fatty Liver Disease and the Economy in China; a Systematic Review [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 21 (18): 5695-5706.
- [13] Zhou J, Cai J, She Z, et al. Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Practice [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(11): 1307-1326.
- [14] Gomez EV, Bertot LC, Wong VWS, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-specific Mortality in Patients with Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2):443-457.
- [15] 刘旭东, 吕萍, 赵壮志, 等. 非酒精性脂肪性肝病对全身多系统的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25 (11):951-957.
- [16] Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Vascular Complications of Diabetes Mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 14 (2):99-114.
- [17] Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1096-1108.
- [18] Won LH, Kyung KB, Up KS, et al. Prevalence and Predictors of Significant Fibrosis Among Subjects with Transient Elastography-defined Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Dige Dis Sci*, 2017, 62 (8): 2150-2158.
- [19] Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review [J]. *JAMA*, 2015, 313 (22): 2263-2273.
- [20] Ludovica FA, Salvatore P, Rosa L, et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients with Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association with Visceral Obesity [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (10):1604-1611.
- [21] 刘容, 刘旭东, 黎宝珍, 等. 体重指数对评估非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化的意义 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2020, 20(53):128-130, 136-136.
- [22] 梁倩玉. BMI、AST 及 TBIL 对非酒精性脂肪性肝病进展期纤维化的预测价值 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [23] 赵壮志. 瞬时弹性成像技术 (FibroTouch) 诊断慢乙肝患者肝纤维化的影响因素分析 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [24] 王一. 慢性乙型病毒性肝炎患者肝脏炎症与肝脏瞬时弹性检测值关系的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [25] Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of Transient Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease [J]. *Gut*, 2007, 56(7):968-973.
- [26] Rhee EJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: an Epidemiological Perspective [J]. *Endocrinol Metab (seoul)*, 2019, 34(3):226-233.
- [27] Mcpherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of Nafld Progression From Steatosis to Fibrosing-steatohepatitis Using Paired Biopsies: Implications for Prognosis and Clinical Management [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5):1148-1155.
- [28] Jessica B, Michele D, Neuschwandertetri BA, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (7):1347-1355.
- [29] 孙涛, 杜凤梅, 戴立娟. 恩替卡韦治疗对慢性乙型肝炎患者血糖和血脂的影响 [J]. *肝脏*, 2019, 24(6):680-683.
- [30] 刘瑜, 张静. 慢性乙型肝炎患者糖代谢水平对肝脏炎症及纤维化的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2019, 24 (2):14-16.

(收稿日期:2021-03-22)