

ALT、AST、UA 与非酒精性脂肪肝病的相关性研究

龚先琼 李珊珊 陈少彬 王 敏

摘 要 **目的** 探讨临床指标和非酒精性脂肪肝的病理的相关性。**方法** 回顾性分析 94 例非酒精性脂肪肝患者的临床资料 and 肝组织病理资料,通过单因素分析和 Logistic 多元回归分析临床指标与 NAFLD 活动度积分 (NAS) 和纤维化分期的相关性。**结果** 在单因素分析中,年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、尿酸 (uric acid, UA) 水平在非酒精性脂肪性肝炎 (non alcoholic steatohepatitis, NASH) 组和非 NASH 组差异有统计学意义,ALT、AST、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AKP) 水平在 S₀₋₁ 组明显高于 S₂₋₄ 组,差异有统计学意义。Logistic 多因素回归分析提示,AST、UA 水平与 NAS 有相关性,AST 水平与肝组织纤维化程度有相关性。**结论** AST、UA 水平与 NAFLD 活动度积分,AST 水平与肝纤维化分期独立相关。

关键词 非酒精性脂肪肝 非酒精性脂肪性肝炎 肝组织病理

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.024

Relationship Between ALT, AST and UA Levels and Liver Histology in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gong Xianqiong, Li Shanshan, Chen Shaobin, et al. Hepatology Unit, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian 361009, China

Abstract **Objective** To explore the association between clinical parameters and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 94 patients with NAFLD were retrospectively enrolled. Univariate analysis and logistic analysis were used to investigate the relationship between clinical parameters and NAFLD activity score (NAS) and fibrosis stage. **Results** Significant differences were found in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and uric acid (UA) levels between the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) group and without NASH group. In addition, significantly higher ALT, AST and alkaline phosphatase (AKP) levels were found in NAFLD patients with no/mild fibrosis in comparison with significant fibrosis. There was correlation between ALT and UA levels and NAS. Furthermore, AST level was correlated with fibrosis stage. **Conclusion** AST and UA were independently associated with NAS and AST was independently associated with significant fibrosis in NAFLD patients.

Key words NAFLD; NASH; Liver histology

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外乙醇和其他明确的肝损害因素所致的、以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。NAFLD 的疾病谱包括单纯性脂肪肝及由其演变的非酒精性脂肪性肝炎 (non alcoholic steatohepatitis, NASH) 和 NASH 相关性肝纤维化、肝硬化、肝癌^[1,2]。单纯性脂肪肝是良性疾病,而 NASH 却可进一步发展、恶化成为终末期肝病^[3]。1/3 的早期 NASH 患者在 5~10 年内纤维化程度可进一步进展到 3~4 级,其中约 20% 的 NASH 患者发展

成肝硬化^[4]。因此,NASH 被认为是 NAFLD 疾病进展的分水岭。目前我国 NAFLD 的诊断主要依靠影像学检查,但是血清学及影像学检查并不能区分单纯性脂肪肝及 NASH,不能判断肝纤维化程度,肝组织穿刺活检仍然是诊断 NASH 及判断 NAFLD 疾病严重程度的金标准,因此本研究回顾性分析了 94 例病理学诊断明确的非酒精性脂肪肝患者的临床与病理特点,以期能为该病的临床诊断及预后提供信息。

对象与方法

1. 研究对象:2010 年 1 月~2015 年 10 月厦门市中医院肝病中心住院行肝组织活检的 NAFLD 患者 94 例,其中,男性 72 例,女性 22 例,患者中位年龄 34 岁,符合以下纳入标准及排除标准。(1) 纳入标准:①就诊前 1 个月未接受免疫调节治疗及护肝、降脂治疗;②无饮酒史或饮酒折合乙醇量 < 140 克/周 (女性 < 70 克/周);③诊断符合 2010 年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病组制订的《非

基金项目:福建省卫生厅青年课题 (2013-2-96);福建省医学创新课题项目 (NO. 2014-CXB-45);厦门市科技计划项目 (3502Z20134022);福建中医药大学课题 (xm2014051)

作者单位:361009 福建中医药大学附属厦门中医院肝病中心 (龚先琼、王敏);363100 福州,福建中医药大学肝病中心中西医结合系 (李珊珊、陈少彬)

通讯作者:王敏,电子信箱:wangmin775@163.com

酒精性脂肪性肝病诊疗指南》中的诊断标准^[5]。(2)排除标准:①除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病、炎症性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、 β 脂蛋白缺乏血症以及一些与 IR 相关的综合征(脂质萎缩性糖尿病、Mauriac 综合征)等可导致脂肪肝的特定疾病;②排除各种急慢性感染、各种肿瘤、胆管疾病及自身免疫性疾病、妊娠哺乳期妇女。

2. 实验室检查:收集 94 例患者的基本信息包括性别、年龄、身高、体重、家族史、饮酒史及用药史。血常规、肝功能、血脂和空腹血糖采用日本贝克曼库尔特公司的 Unicel DXC 800 全自动生物化学分析仪及配套试剂检测。主要检测指标包括血小板(PLT)、空腹血糖(GLU)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(AKP)、胆汁酸(TBA)、尿酸(UA)。体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)

3. 肝组织病理学检查:彩色多普勒超声引导下,16G 巴德活检针行经皮肝脏穿刺活组织检查术。取得的肝组织经 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋切片、HE、网状纤维染色,由笔者医院同一位病理学专家独立阅片,参照美国国立卫生研究院 NASH 临床研究网病理工作组指南,判定 NAFLD 的活动度积分(NAFLD activity score, NAS)和肝纤维化分期^[6]。NAS 积分(0~8 分):①肝细胞脂肪变:0 分(<5%);1 分(5%~33%);2 分(34%~66%);3 分(>66%);②小叶内炎症(20 倍镜计数坏死灶):0 分,无;1 分(<2 个);2 分(2~4 个);3 分(>4 个);③肝细胞气球样变:0 分,无;1 分,少见;2 分,多见。NAS 为半定量评分系统而非诊断程序,NAS<3 分可排除 NASH,NAS>4 分则可诊断 NASH,介于两者之间者为临界 NASH。肝纤维化分期(S₀~S₄):S₀:无纤维化;S_{1a}:肝腺泡 3 区轻度窦周纤维化;S_{1b}:肝腺泡 3 区中度窦周纤维化;S_{1c}:仅有门脉周围纤维化;S₂:腺泡 3 区窦周纤维化合并门脉周围纤维化;S₃:桥接纤维化;S₄:高度可疑或确诊肝硬化,包括 NASH 合并肝硬化、脂肪性肝硬化以及隐源性肝硬化(因为肝脂肪变和炎症随着肝纤维化进展而减轻)。

4. 统计学方法:使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,连续型变量若呈正态分布且方差齐性则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并使用 *t* 检验对两个独立样

本做显著性检验;若呈偏态分布或虽若呈正态分布但不满足方差齐性则使用中位数(范围)表示,并以 Mann-Whitney *U* 检验对两个独立样本做显著性检验。分类变量以频数和百分比或构成比表示,并以 Pearson χ^2 检验(必要时使用连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确概率 χ^2 检验)做显著性检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料和肝组织病理学结果:94 例 NAFLD 患者中,男性 72 例,女性 22 例,患者中位年龄 34 岁,根据 NAS 积分分组:0~2 分 10 例,3~4 分 34 例,5~8 分 50 例,根据纤维化分期分组:S₀ 8 例,S₁ 70 例,S₂ 10 例,S₃ 4 例,S₄ 2 例(表 1)。

表 1 研究对象的临床和肝组织病理学特点

项目	NAFLD (n = 94)
年龄	34 (26.75 ~ 43.00)
性别(男性)	72 (76.60%)
BMI(kg/m ²)	26.49 ± 3.36
PLT(/mm ³)	239.31 ± 66.30
GLU(mg/dl)	5.50 (5.20 ~ 6.03)
TG(mmol/L)	1.63 (1.17 ~ 2.29)
TC(mmol/L)	5.36 ± 1.01
HDL-C(mmol/L)	1.04 (0.93 ~ 1.24)
LDL-C(mmol/L)	3.34 ± 0.94
ALT(U/L)	96.00 (60.75 ~ 129.25)
AST(U/L)	48.00 (31.00 ~ 69.75)
GGT(U/L)	46.00 (30.00 ~ 86.25)
AKP(U/L)	71.00 (59.00 ~ 91.00)
TBA(μmol/L)	6.00 (5.00 ~ 9.25)
UA(μmol/L)	411.70 (346.70 ~ 470.70)

2. 94 例 NAFLD 患者,根据 NAS 积分分为 NASH 组和非 NASH 组,两组相关指标对比:两组患者性别、PLT、GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C、GGT、AKP、TBA 差异无统计学意义(*P*>0.05,表 2)。两组年龄、BMI、ALT、AST、UA 差异有统计学意义(*P*<0.05) *g*。Logistic 多因素回归分析提示,AST、UA 与 NAS 活动度有相关性(*P*<0.05,表 3)。

3. 全部 NAFLD 患者,根据纤维化程度分为 S₀₋₁ 组和 S₂₋₄ 组,两组相关指标对比情况:两组患者年龄、性别、BMI、PLT、GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、GGT、TBA、UA 差异无统计学意义(*P*>0.05,表 4)。在 95% 的置信区间,ALT、AST、AKP 水平在 S₂₋₄ 组明显高于 S₀₋₁ 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 不同 NAS 积分患者相关临床指标对比

项目	非 NASH 组 (n = 44)	NASH 组 (n = 50)	P
年龄	38.86 ± 13.24	32.66 ± 12.10	0.020
性别 (男性)	30 (68.19%)	42 (84.00%)	0.071
BMI (kg/m ²)	25.66 ± 2.71	27.22 ± 3.72	0.036
PLT (/mm ³)	227.66 ± 67.57	249.56 ± 64.09	0.110
GLU (mg/dl)	5.50 (5.20 ~ 6.00)	5.50 (5.10 ~ 6.10)	0.767
TG (mmol/L)	1.62 (1.12 ~ 2.40)	1.66 (1.17 ~ 2.30)	0.730
TC (mmol/L)	5.50 ± 1.13	5.23 ± 0.88	0.201
HDL - C (mmol/L)	1.09 ± 0.29	1.04 (0.93 ~ 1.28)	0.903
LDL - C (mmol/L)	3.45 ± 1.10	3.25 ± 0.77	0.259
ALT (U/L)	76.00 (45.00 ~ 106.50)	119.50 (79.25 ~ 154.25)	0.000
AST (U/L)	35.00 (28.25 ~ 52.25)	57.00 (43.50 ~ 84.00)	0.000
GGT (U/L)	42.00 (29.00 ~ 94.00)	49.50 (34.75 ~ 75.50)	0.817
AKP (U/L)	69.00 (59.00 ~ 94.00)	73.50 (58.50 ~ 87.00)	0.488
TBA (μmol/L)	5.00 (4.25 ~ 7.00)	7.00 (5.00 ~ 11.00)	0.050
UA (μmol/L)	371.31 ± 88.25	437.50 (370.33 ~ 499.85)	0.001

表 3 NAS 活动度相关因素的 Logistic 回归分析

项目	回归系数	SE	P	OR (95% CI)
AST	0.044	0.013	0.001	1.044 (1.019 ~ 1.071)
UA	0.010	0.004	0.005	1.010 (1.003 ~ 1.018)

Logistic 多因素回归分析提示 AST 与肝组织纤维化程度有相关性 ($P < 0.05$), AST 回归系数为 0.024, SE 为 0.010, 95% CI: 1.004 ~ 1.045。

表 4 不同纤维化分期患者相关临床指标对比

项目	S _{0~1} (n = 78)	S _{2~4} (n = 16)	P
年龄	34.27 ± 11.78	34.50 (27.00 ~ 61.25)	0.205
性别 (男性)	62 (79.49%)	10 (62.5%)	0.255
BMI (kg/m ²)	26.52 ± 3.43	26.35 ± 3.13	0.859
PLT (/mm ³)	241.12 ± 69.14	230.50 ± 51.14	0.562
GLU (mg/dl)	5.50 (5.20 ~ 6.03)	5.75 (5.05 ~ 6.38)	0.593
TG (mmol/L)	1.66 (1.18 ~ 2.53)	1.60 ± 0.48	0.427
TC (mmol/L)	5.32 ± 1.01	5.54 ± 1.04	0.431
HDL - C (mmol/L)	1.04 (0.93 ~ 1.24)	1.13 (0.92 ~ 1.59)	0.305
LDL - C (mmol/L)	3.29 ± 0.96	3.60 ± 0.81	0.230
ALT (U/L)	84.00 (55.00 ~ 126.25)	122.50 (101.25 ~ 153.00)	0.018
AST (U/L)	43.50 (30.00 ~ 62.25)	64.50 (49.50 ~ 128.00)	0.003
GGT (U/L)	46.00 (30.00 ~ 80.75)	58.50 (28.75 ~ 101.00)	0.594
AKP (U/L)	69.50 (57.00 ~ 86.50)	94.88 ± 28.71	0.017
TBA (μmol/L)	6.00 (4.00 ~ 9.00)	8.50 (5.00 ~ 11.00)	0.261
UA (μmol/L)	418.65 (350.90 ~ 487.40)	383.09 ± 68.69	0.212

讨 论

NAFLD 是目前慢性肝病最常见的原因之一,在我国仅次于病毒性肝炎,且发生率逐年上升^[7]。肝组织穿刺活检是 NAFLD 疾病诊断及判断病情严重程度的金标准,本研究根据肝组织的病理结果,将 94 例 NAFLD 患者按照 NAS 积分及肝纤维程度分组,分析各组中临床资料的特点,以期找出能够判断 NAS 活动度及纤维化程度的临床指标。

本研究结果发现,年龄、BMI、ALT、AST、UA 在

NASH 组和非 NASH 组两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。NASH 组 ALT、AST 水平明显高于非 NASH 组,与 Kashyap 等^[8]报道一致。多因素 Logistic 回归分析提示 ALT 与 NAS 活动度相关。Harrison 等^[9]研究结果表明 ALT 是 NAS 活动度的独立危险因素。其升高程度越高,NASH 可能性越大。ALT 与 NAS 活动度密切相关,但一项大的回顾性研究表明,ALT 并不能作为区分 NASH 与单纯性脂肪肝的单独筛查指标,其特异性只有 62%,但包括 ALT 在内的多种指标来

预测 NAS 活动度需要进一步的探讨^[10]。UA 是嘌呤代谢的终产物,既往研究表明高尿酸血症与 2 型糖尿病、代谢综合征及心血管疾病的发病直接相关^[11-13]。近年来高尿酸血症与 NAFLD 与之间的关系逐步为人们所重视,但其与 NAS 活动度的关系研究少见^[14,15]。本研究与 Sertoglu 等^[16]发现高尿酸血症与 NASH 显著相关,提示高尿酸血症可能在 NASH 发病过程中发挥着重要作用,推测其原因可能是尿酸有促炎作用,可以促进炎症因子的合成,最终导致 NAFLD 疾病的进展^[17]。

本研究根据 NAFLD 患者的纤维化程度分为 S_{0-1} 组和 S_{2-4} 组, S_{2-4} 组中 ALT、AST、AKP 较 S_{0-1} 组明显升高,差异有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析提示,AST 与肝组织纤维化程度相关,苟运浩等研究也发现仅血清 AST 增高与 NAFLD 进展性肝纤维化相关,AST 水平增高是 NAFLD 出现进展性肝纤维化的重要预测因素^[18]。目前用于判断慢性乙型肝炎、丙型肝炎患者的纤维化程度的包含 AST 的肝纤维化无创诊断模型 APRI 等已在临床上广泛使用^[19,20]。因此,AST 与 NAFLD 的纤维化关系值得进一步的研究,以期能缩小 NAFLD 患者中行肝组织穿刺的范围。

综上所述,本研究初步探讨了临床指标与非酒精性脂肪肝病理的相关性,初步发现了一些血清学指标与 NAFLD 的 NAS、纤维化进展密切相关,有一定的特异性,但这些指标对 NASH 的诊断及纤维化程度的判断的意义尚需进一步探讨。

参考文献

- de Alwis NM, Day CP. Non - alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears [J]. J Hepatol, 2008, 48 (Suppl 1): 104 - 112
- Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, *et al.* Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106 (3): 460 - 468, quiz 469
- Vos MB, Barve S, Joshi - Barve S, *et al.* Cytokeratin 18, a marker of cell death, is increased in children with suspected nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008, 47 (4): 481 - 485
- Zelber - Sagi S, Ratzin V, Zvibel I, *et al.* The association between adipocytokines and biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease - induced liver injury: a study in the general population [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24 (3): 262 - 269
- 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 胃肠病学, 2010, 15 (11): 676 - 680
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2005, 41 (6): 1313 - 1321
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non - alcoholic fatty liver disease in China [J]. J Hepatol, 2009, 50 (1): 204 - 210
- Kashyap SR, Diab DL, Baker AR, *et al.* Triglyceride levels and not adipokine concentrations are closely related to severity of nonalcoholic fatty liver disease in an obesity surgery cohort [J]. Obesity: Silver Spring, 2009, 17 (9): 1696 - 1701
- Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, *et al.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease [J]. Gut, 2008, 57 (10): 1441 - 1447
- Torres DM, Harrison SA. NAFLD: Predictive value of ALT levels for NASH and advanced fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10 (9): 510 - 511
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia [J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25 (2): 210 - 216
- Kushiya A, Tanaka K, Hara S, *et al.* Linking uric acid metabolism to diabetic complications [J]. World J Diabetes, 2014, 5 (6): 787 - 795
- Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, *et al.* Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and Meta - analysis [J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54 (1): 7 - 15
- Gong S, Song J, Wang L, *et al.* Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta - analysis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28 (2): 132 - 138
- Cho HC. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Korean population [J]. Gut Liver, 2016, 10 (1): 117 - 125
- Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, *et al.* The relationship of serum uric acid with non - alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Biochem, 2014, 47 (6): 383 - 388
- Baldwin W, McRae S, Marek G, *et al.* Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2011, 60 (4): 1258 - 1269
- 苟运浩,施军平,胡晨波,等. 血清 AST 水平与非酒精性脂肪性肝病的进展性肝纤维化有关[J]. 肝脏, 2010, 15 (3): 160 - 163
- Snyder N, Gajula L, Xiao SY, *et al.* APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C [J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40 (6): 535 - 542
- Teshale E, Lu M, Rupp LB, *et al.* APRI and FIB - 4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHACS) [J]. J Viral Hepat, 2014, 21 (12): 917 - 920

(收稿日期: 2015 - 12 - 10)

(修回日期: 2016 - 01 - 22)