

- comparative effectiveness study of peripheral nerve blocks for hip fracture surgery[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(5): 1025–1035
- 4 Zheng X, Tan Y, Gao Y, *et al.* Comparative efficacy of neuraxial and general anesthesia for hip fracture surgery: a Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 162
- 5 Dam M, Hansen CK, Børglum J, *et al.* A transverse oblique approach to the transmuscular Quadratus Lumborum block[J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(5): 603–604
- 6 Bullock WM, Yalamuri SM, Gregory SH, *et al.* Ultrasound-guided suprainguinal fascia iliac technique provides benefit as an analgesic adjunct for patients undergoing total hip arthroplasty[J]. *J Ultrasound Med*, 2017, 36(2): 433–438
- 7 Desmet M, Balocco AL, Van Belleghem V. Fascia iliaca compartment blocks: different techniques and review of the literature[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2019, 33(1): 57–66
- 8 Bali C, Ozmete O, Eker HE, *et al.* Postoperative analgesic efficacy of fascia iliaca block versus periarticular injection for total knee arthroplasty[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 35: 404–410
- 9 Hey HW, Luo N, Chin SY, *et al.* The predictive value of preoperative health-related quality-of-life scores on postoperative patient-reported outcome scores in lumbar spine surgery[J]. *Global Spine J*, 2018, 8(2): 156–163
- 10 Fillingham YA, Hannon CP, Buvanendran A, *et al.* Multimodal analgesia for hip and knee arthroplasty: eliminating opioids as the cornerstone of postoperative pain management[J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(10): 2695–2696
- 11 Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 292–298
- 12 Elsharkawy H, El-Boghdady K, Kolli S, *et al.* Injectate spread following anterior sub-costal and posterior approaches to the quadratus lumborum block a comparative cadaveric study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(9): 587–595
- 13 Bugada D, Bellini V, Lorini LF, *et al.* Update on selective regional analgesia for hip surgery patients[J]. *Anesthesiol Clin*, 2018, 36(3): 403–415
- 14 Dîrzu DS, Dîcu C, Dîrzu N. Urinary retention: a possible complication of unilateral continuous quadratus lumborum analgesia – a case report[J]. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2019, 26(1): 75–78
- 15 Almeida C, Assunção JP. Hypotension associated to a bilateral quadratus lumborum block performed for post-operative analgesia in an open aortic surgery case[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2018, 68(6): 657–660
- 16 La Colla L, Ben-David B, Merman R. Quadratus lumborum block as an alternative to lumbar plexus block for hip surgery: a report of 2 cases[J]. *A A Case Rep*, 2017, 8(1): 4–6
- 17 Ueshima H, Hiroshi O. Incidence of lower-extremity muscle weakness after quadratus lumborum block[J]. *J Clin Anesth*, 2018, 44: 104

(收稿日期: 2020-10-10)

(修回日期: 2020-11-11)

非酒精性脂肪肝患者的 ALT 水平及其影响因素和应用价值分析

桑梦珠 吴克俭 李平静 王慧颖

摘要 目的 探讨体检人群中非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liverdisease, NAFLD)患者丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)水平的特点及其影响因素,评估 ALT 水平对 NAFLD 诊断和病情评估的价值。**方法** 选取 2020 年 5~7 月在徐州医科大学附属医院健康管理中心体检的 4293 例体检者,收集一般情况及体格检查、实验室指标检测、腹部超声检查的资料并进行统计分析。NAFLD 的诊断及轻中重度分级采用彩超诊断标准,非酒精性脂肪肝纤维化评分(non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NFS)以 0.676 和 -1.455 为界值, $NFS > 0.676$ 为进展期肝纤维化可能, $NFS < -1.455$ 为无进展期肝纤维化。**结果** 体检人群中 NAFLD 发生率为 36.7%, NAFLD 患者中 ALT 水平正常者占 85.1%, Logistic 回归分析显示高 BMI、高 TG、高 LDL 为男性 NAFLD 患者 ALT 升高的独立危险因素,高 TG 为女性患者 ALT 升高的独立危险因素,高 ALT、高 BMI、高 SBP 为重度 NAFLD 的独立预测因子。NAFLD 患者中 ALT 升高组与 ALT 正常组 $NFS > 0.676$ 、 $NFS < -1.455$ 、 $-1.455 < NFS < 0.676$ 者比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。现有 ALT 标准诊断 NAFLD 的敏感度较差,ROC 曲线计算出的 ALT 最佳截断值为女性 13U/L,男性 22U/L,敏感度为 71.26%,特异性为 59.88%,AUROC 为 0.656。**结论** ALT 水平可用于评估 NAFLD 患者的等级,但利用 ALT 诊断 NAFLD 的准确性较差,且无法判断进展期纤维化情况。

关键词 非酒精性脂肪肝 丙氨酸氨基转移酶 甘油三酯 进展期肝纤维化

作者单位 221000 徐州医科大学临床学院(桑梦珠);221000 徐州医科大学附属医院消化内科(吴克俭),健康管理中心(李平静、王慧颖)
通讯作者:吴克俭,主任医师,硕士生导师,电子信箱:Laomike2002@163.com

中图分类号 R575.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.024

Analysis of ALT Level and Its Influencing Factors and Application Value in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Sang Mengzhu, Wu Kejian, Li Pingjing, et al. Clinical College of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the characteristics and influencing factors of alanine aminotransferase (ALT) level in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to evaluate the value of ALT level in the diagnosis and evaluation of NAFLD. **Methods** A total of 4293 people who underwent physical examination in the Health Management Center of the affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from May to July 2020 were selected and the data of general condition and physical examination, laboratory index examination and abdominal ultrasound examination were collected and statistically analyzed. The diagnosis and grading of mild, moderate and severe NAFLD were based on the standard of Color Doppler ultrasonography. The cut-off value of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS) was 0.676 and -1.455. $NFS > 0.676$ was defined as advanced hepatic fibrosis, and $NFS < -1.455$ was defined as no advanced hepatic fibrosis. **Results** The prevalence rate of NAFLD in the physical examination population was 36.7%, and 85.1% of NAFLD patients had normal ALT levels. Logistic regression analysis showed that age, high BMI, high TG and high LDL were the independent risk factors for the increase of ALT in male NAFLD patients. Age and high TG were the independent risk factors for the increase of ALT in female patients. High ALT, high BMI and high SBP were independent predictors of severe NAFLD. There was no significant difference in $NFS > 0.676$, $NFS < -1.455$, $-1.455 < NFS < 0.676$ between ALT elevated group and ALT normal group in patients with NAFLD. The sensitivity of the existing ALT criteria for the diagnosis of NAFLD is poor, and the best cut-off value of ALT calculated by the ROC curve is 13U/L for women and 22U/L for men, with a sensitivity of 71.26%, a specificity of 59.88% and AUROC of 0.656. **Conclusion** The level of ALT can be used to evaluate the grade of patients with NAFLD, but the accuracy of diagnosing NAFLD by ALT is poor, and it is impossible to judge the advanced hepatic fibrosis by ALT.

Key words Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); Alanine aminotransferase (ALT); Triglyceride; Advanced hepatic fibrosis

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生率逐年升高,据相关数据显示,我国每年NAFLD的新发人数比例约为4%^[1]。NAFLD已经取代病毒性肝炎成为全球最常见的慢性肝病^[2,3]。单纯脂肪变性(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、纤维化和最终肝硬化及其并发症是NAFLD的4个阶段。其中NASH已经成为肝移植的第二大适应证,也是肝细胞癌的第二常见病因^[4,5]。NASH患者患心血管疾病、2型糖尿病和慢性肾脏病的风险也显著增加,NAFLD是一种多系统疾病已经成为共识^[3,6]。以上均提示NAFLD的早期诊断和治疗非常重要,不仅能防止NAFLD的进展,还有助于预防多种系统疾病的发生和发展。

NAFLD是肝功能异常的常见原因,特别是丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT),常被很多临床医生认为是评估肝病活动和肝损伤严重程度的指标,也被证明是NAFLD的独立预测因子^[7]。然而ALT作为诊断NAFLD和判断预后的替代标志物有很大的局限性,其诊断NAFLD的敏感度较差,也无法准确评估NAFLD患者的肝损伤程度^[8,9]。本研究旨在通过分析普通体检人群的资料,分析NAFLD患者中

ALT的水平及其影响因素,并对ALT的最佳截断值进行讨论,评估它在NAFLD诊断及病情评估上的价值,为在NAFLD临床诊疗中更合理地使用ALT提供参考。

资料与方法

1. 研究对象:选取2020年5~7月在徐州医科大学附属医院健康管理中心体检的4293例体检者为研究对象。排除标准:(1)大量饮酒者(乙醇摄入量男性 ≥ 140 克/周,女性 ≥ 70 克/周)。(2)病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等其他肝病和可致脂肪肝的特定疾病患者;(3)严重心脑血管、肾脏疾病及感染患者;(4)临床资料不完整者。

2. 诊断标准:(1)ALT正常范围:女性 ≤ 40 U/L,男性 ≤ 50 U/L。(2)NAFLD诊断标准:根据《非酒精性脂肪性肝病防治指南2018年更新版》^[10]中腹部超声诊断脂肪肝的标准,具备以下3项表现中的两项:①肝脏近场回声弥漫性增强,回声强于肾脏;②肝内管道结构显示不清;③肝脏远场回声逐渐衰减。(3)NAFLD等级:资料齐全者根据《NAFLD诊治指南2008版》^[11]中彩超下NAFLD轻中重度分级标准分为轻中度和重度。(4)NAFLD纤维化评分(non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NFS)^[12,13]:

35 ~ 65 岁资料齐全者纳入计算, NFS 评分以 0. 676 和 - 1. 455 为界值, NFS > 0. 676 为进展期肝纤维化 (advanced fibrosis, AF), NFS < - 1. 455 为无 AF, - 1. 455 < NFS < 0. 676 为可疑 AF。 NFS = - 1. 675 + 0. 037 × 年龄 (年) + 0. 094 × 体重指数 (kg/m²) + 1. 13 × 空腹血糖受损或糖尿病 (有 = 1, 无 = 0) + 0. 99 × AST/ALT - 0. 013 × 血小板计数 (× 10⁹/L) - 0. 66 × 人血白蛋白水平 (g/dl)。

3. 资料收集: (1) 一般资料: 由专业医生记录年龄、性别、个人史和既往病史; 体检当日清晨常规测量身高、体重、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 并计算体重指数 (BMI)。(2) 实验室及 B 超检查: 清晨采集被检者空腹静脉血, 统一检测肝功能 [丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶 (glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)]、血脂 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low - density lipoprotein, LDL)]、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 和血尿酸 (serum uric acid, SUA)。被检查者取仰卧位, 充分暴露腹部, 由两名经验丰富的影像学医生负责肝胆超声检查, 详细记录肝脏的形态、大小及回声, 并根据脂肪肝诊断指南对其进行分析。本研究方案经由徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会审批 (批号: XYFY2020 - KLI24)。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 22. 0 和 Medcalc15. 2. 2 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 配对资料采用配对 *t* 检验进行分析; 计数资料

采用频数表示, 组间比较采用 Fisher 精确检验或卡方检验。 Logistic 回归分析用来探索 ALT 升高的独立危险因素、重度 NAFLD 的独立危险因素。采用 Medcalc 计算敏感度、特异性和曲线下面积, 以 *P* < 0. 05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: (1) 总纳入人群共 4293 例, 检出 NAFLD 患者 1576 例, NAFLD 总发生率为 36. 7%。其中男性 2801 例, NAFLD 发生率为 42. 7%, 女性 1492 例, 发生率为 25. 4%, 男性、女性 NAFLD 发生率比较差异有统计学意义 (*P* < 0. 05)。(2) 纳入人群中 ALT 升高者共 316 例, 其中 NAFLD 患者 235 例, 发生率为 74. 4%, 显著高于总发生率 36. 7% (*P* < 0. 05)。(3) NAFLD 患者的 ALT 平均值为 32. 56 ± 25. 18U/L, 无 NAFLD 患者为 19. 98 ± 14. 68U/L, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05)。(4) 1576 例 NAFLD 患者中 ALT 正常者 1342 例, 占 85. 1%, 其中男性 NAFLD 患者中 83. 5% ALT 正常, 女性 NAFLD 患者中 90. 2% ALT 正常, 男性、女性 NAFLD 患者 ALT 比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05)。

2. NAFLD 患者中 ALT 升高危险因素分析: 将男性和女性 NAFLD 患者中 ALT 升高和 ALT 正常者的相关指标纳入统计, 单因素分析中, 男性 ALT 升高者的年龄、HDL 低于 ALT 正常者, BMI、TC、LDL、UA、TG 高于 ALT 正常者。女性 ALT 升高者的年龄低于 ALT 正常者, BMI、TG 高于 ALT 正常者, 详见表 1。 Logistic 回归分析显示 BMI 高、TG 高、LDL 高为男性 NAFLD 患者 ALT 升高的危险因素, TG 高为女性 NAFLD 患者 ALT 升高的危险因素, 年龄大为两性 NAFLD 患者 ALT 升高的保护因素, 详见表 2。

表 1 NAFLD 患者中 ALT 升高组与 ALT 正常组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	男性		女性	
	ALT 正常组	ALT 升高组	ALT 正常组	ALT 升高组
年龄 (岁)	45. 70 ± 12. 75 **	37. 01 ± 10. 39	53. 04 ± 12. 28 **	44. 46 ± 17. 55
BMI (kg/m ²)	26. 97 ± 2. 77 **	28. 94 ± 3. 33	26. 35 ± 2. 97 *	27. 68 ± 3. 15
TC (mmol/L)	4. 64 ± 0. 87 **	4. 88 ± 1. 04	4. 86 ± 0. 94	4. 72 ± 1. 05
TG (mmol/L)	2. 20 ± 1. 55 **	3. 07 ± 2. 41	1. 78 ± 0. 94 **	2. 23 ± 0. 41
HDL (mmol/L)	1. 29 ± 0. 26 *	1. 24 ± 0. 22	1. 46 ± 0. 28	1. 35 ± 0. 24
LDL (mmol/L)	3. 02 ± 0. 61 **	3. 17 ± 0. 68	3. 12 ± 0. 69	3. 14 ± 0. 78
FPG (mmol/L)	5. 76 ± 1. 23	5. 86 ± 1. 45	5. 61 ± 1. 11	5. 70 ± 0. 86
SUA (μmol/L)	396. 22 ± 80. 36 **	435. 76 ± 89. 93	310. 33 ± 69. 54	326. 52 ± 65. 54
DBP (mmHg)	81. 82 ± 11. 46	81. 39 ± 11. 08	78. 03 ± 10. 30	76. 03 ± 10. 71
SBP (mmHg)	131. 49 ± 15. 74	130. 88 ± 14. 02	130. 94 ± 17. 80	130. 09 ± 16. 44

与 ALT 升高组比较, * *P* < 0. 05, ** *P* < 0. 01

表 2 NAFLD 患者 ALT 升高危险因素 Logistic 回归分析

性别	指标	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
男性	年龄	-0.056	0.009	35.461	0.000	0.945	0.928 ~ 0.963
	BMI	0.176	0.031	32.955	0.000	1.193	1.123 ~ 1.267
	TC	-0.764	0.447	2.927	0.087	0.466	0.194 ~ 1.118
	TG	0.293	0.089	10.773	0.001	1.341	1.125 ~ 1.598
	HDL	0.281	0.594	0.224	0.636	1.324	0.414 ~ 4.240
	LDL	1.372	0.539	6.484	0.011	3.943	1.371 ~ 11.333
	SUA	0.001	0.001	1.182	0.277	1.001	0.999 ~ 1.004
女性	年龄	-0.033	0.017	3.895	0.048	0.967	0.936 ~ 1.000
	BMI	0.098	0.063	2.444	0.118	1.103	0.975 ~ 1.248
	TG	0.452	0.169	7.136	0.008	1.571	1.128 ~ 2.188

3. 重度 NAFLD 的危险因素分析:将轻中度 NAFLD 和重度 NAFLD 患者的相关指标纳入统计,单因素分析中,重度 NAFLD 患者的年龄和 HDL 低于轻中度 NAFLD 患者, BMI、ALT、AST、GGT、DBP、SBP、TG、SUA 高于轻中度 NAFLD 患者,详见表 3。Logistic 回归分析显示高 ALT、高 BMI、高 SBP 是重度 NAFLD 的独立预测因子,详见表 4。

4. NAFLD 患者的 NFS 评分:选取 NAFLD 患者中 35 ~ 65 岁且 NFS 公式所需指标完整者 697 例,其中 ALT 正常组 630 例, NFS > 0.676 者 3 例, NFS < -1.455 者 416 例, -1.455 < NFS < 0.676 者 211 例。ALT 升高组 67 例,其中 NFS > 0.676 者 0 例, NFS < -1.455 者 41 例, -1.455 < NFS < 0.676 者 26 例。ALT 正常组与 ALT 升高组 NFS > 0.676、NFS < -1.455、-1.455 < NFS < 0.676 者比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 3 轻中度 NAFLD 患者和重度 NAFLD 患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	轻中度 NAFLD	重度 NAFLD
男性	412	23
女性	128	7
年龄(岁)	45.63 ± 13.12	38.83 ± 14.89 **
BMI(kg/m ²)	26.51 ± 2.87	31.53 ± 3.69 **
ALT(U/L)	28.69 ± 18.67	56.62 ± 27.94 **
AST(U/L)	23.08 ± 8.52	33.03 ± 11.94 **
GGT(U/L)	39.62 ± 32.37	61.90 ± 37.46 **
ALP(U/L)	88.10 ± 22.1	97.25 ± 16.55
TC(mmol/L)	4.65 ± 0.91	4.61 ± 0.99
TG(mmol/L)	2.09 ± 1.37	2.64 ± 1.47 *
HDL(mmol/L)	1.34 ± 0.27	1.22 ± 0.18 **
LDL(mmol/L)	3.01 ± 0.66	3.04 ± 0.74
FPG(mmol/L)	5.65 ± 1.13	5.91 ± 1.24
SUA(μmol/L)	383.29 ± 93.57	440.11 ± 89.41 **
SBP(mmHg)	130.07 ± 16.01	143.50 ± 15.69 **
DBP(mmHg)	80.07 ± 11.24	87.93 ± 11.59 **

与轻中度 NAFLD 比较,*P<0.05,**P<0.01

表 4 重度 NAFLD 危险因素的 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	-0.041	0.033	1.563	0.211	0.960	0.900 ~ 1.024
BMI	0.455	0.100	20.704	0.000	1.576	1.296 ~ 1.918
ALT	0.078	0.028	7.475	0.006	1.081	1.022 ~ 1.143
AST	-0.089	0.055	2.661	0.103	0.915	0.822 ~ 1.018
GGT	0.001	0.009	0.021	0.886	1.001	0.984 ~ 1.019
TG	0.250	0.227	1.217	0.270	1.285	0.823 ~ 2.004
HDL	1.068	1.488	0.515	0.473	2.909	0.157 ~ 53.783
SUA	-0.004	0.004	1.068	0.301	0.996	0.989 ~ 1.003
DBP	0.017	0.033	0.267	0.606	1.017	0.953 ~ 1.086
SBP	0.061	0.027	4.973	0.026	1.063	1.007 ~ 1.122

5. ALT 最佳截断值:现有 ALT 标准(女性为 40U/L,男性为 50U/L)诊断 NAFLD 的敏感度为 14.91%,特异性为 97.02%,AUROC 为 0.56。通过

ROC 曲线计算 ALT 诊断 NAFLD 的最佳截断值女性为 13U/L,男性为 22U/L,敏感度为 71.26%,特异性为 59.88%,AUROC 为 0.656,详见图 1。

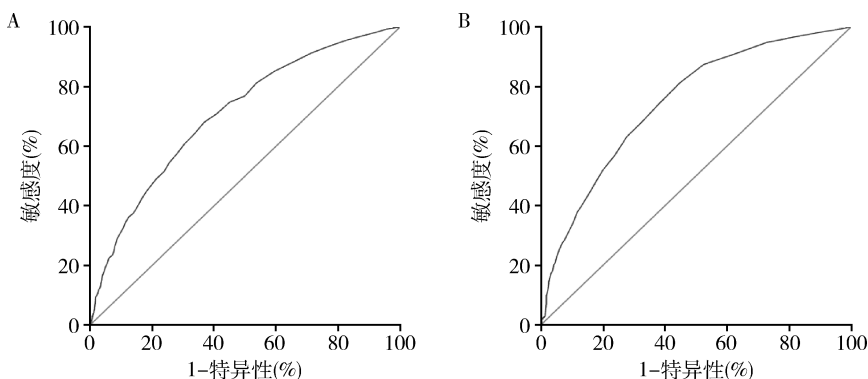


图 1 ALT 诊断 NAFLD 的最佳截断值的 ROC 曲线

A. 男性; B. 女性

讨 论

ALT 是反映各种慢性肝病患者肝脏炎症和肝损伤的一种标准肝功能指标, 主要分布在肝细胞质中, 肝细胞发生凋亡和损伤时, 血清 ALT 值会明显升高。在本研究人群中, NAFLD 总发生率为 36.7%, 男性高于女性, ALT 升高者 NAFLD 发生率显著高于 ALT 正常者, 这些发现和既往研究一致^[8, 14]。但在本研究的 1576 例 NAFLD 患者中, ALT 正常者 1342 例, 占 85.1%, 其中男性 NAFLD 患者 ALT 正常比例为 83.5%, 女性为 90.2%, 与男性和年轻患者比较, 女性及年龄大的 NAFLD 患者更易出现 ALT 正常。这些比例高于很多研究的结果, 如一项纳入 11 项研究的 Meta 分析表明, 有 25% 的 NAFLD 患者 ALT 正常^[14]。而一项涉及近 40000 人的荷兰研究发现, 怀疑 NADLD 组人群中有 80.3% 的人 ALT 正常^[15]。一项美国的研究也证实在 79% 的 NAFLD 中 ALT 正常^[16]。这表明过去对 NAFLD 人群中 ALT 正常的比例可能一直是低估的, 如果仅关注 ALT 升高的 NAFLD 患者可能会导致对肝脏损伤的忽视和治疗的延误。在对 ALT 升高的影响因素进行分析时笔者发现, TG 高为两性 NAFLD 患者 ALT 异常的独立危险因素, BMI 高、LDL 高仅为男性 NAFLD 患者 ALT 异常的独立危险因素。这也提示, 伴 ALT 升高的 NAFLD 患者可以通过减重、降低 TG 及 LDL 水平等方式降低血清 ALT 水平, 防止 NAFLD 病情的继续进展。

纳入的 NAFLD 患者中资料齐全可分级者 570 例, 其中轻中度 NAFLD 占 94.7%, 重度 NAFLD 仅占 5.3%, 考虑这一结果可能和纳入的体检人群具有较高健康意识, 定期体检, 所以 NAFLD 脂肪变性等级较低有关。同时, 重度 NAFLD 患者的 ALT 水平明显高

于轻中度 NAFLD, Logistic 回归分析显示高 ALT、高 BMI、高 SBP 是重度 NAFLD 的独立预测因子, 提示降低 ALT 水平、减重、控制 SBP 水平可能是降低 NAFLD 等级的有效方法。而轻中度 NAFLD 所占的高比例和其与 ALT 的关系, 也可以解释为何本研究中 NAFLD 伴 ALT 正常者高达 85.1%。对于本研究中 ALT 与血清 TG 和肝脏脂肪变性等级的这一关系, 其他人也有相似的研究结果, Maximos 等^[9]研究发现, 肝脏 TG 含量和脂肪组织胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 ALT 升高的主要原因, Hou 等^[17]研究指出, 血清 TG 浓度的增加反映了肝脏 VLDL-TG 的积累和脂肪变性的发展, 即使超声未显示 NAFLD, 也会引起肝脏损伤并导致转氨酶升高, 这些都为笔者的发现提供了有力的支持。除此之外, 脂质过氧化增加导致 ALT 更易从肝细胞中渗出、肝脏胰岛素信号受损的代偿反应等也被一些研究者认为是 NAFLD 患者 ALT 升高的原因^[18]。基于这些研究结果, 针对 IR 和肝内 TG 堆积等发病机制的药物已进入临床试验, 用于改善 ALT 水平、肝脏脂肪变性及延缓病情进展^[19]。

进展期肝纤维化是 NAFLD 不良预后的重要组成部分, 而 NFS 是最常见的评估 NAFLD 肝纤维化严重程度的生物学标志物模型^[1, 20]。研究证实 NFS 取低临界值 (< -1.455) 时可以准确地排除进展期肝纤维化 (advanced fibrosis, AF) (阴性预测值为 88% ~ 93%), 取高临界值 (> 0.676) 时能准确检测出 AF (阳性预测值为 82% ~ 90%)^[12, 20]。应用该 NFS 标准 NAFLD 患者 ALT 升高组与 ALT 正常组中有 AF、无 AF 及可疑 AF 者比较差异均无统计学意义。Maximos 等^[9]的研究也表明, NAFLD 患者中 ALT 正常与升高者的 NASH 严重程度相似。这些发现很重要, 因

为在临床工作中,许多医生更关注伴 ALT 水平升高的 NAFLD 患者发生 NASH 和纤维化的风险,往往会忽视 ALT 水平正常的患者,然而这不是一个很低的比例,Verma 等^[21]研究发现,NAFLD 伴 ALT 正常组中有 37.5% 的患者有 NASH 或晚期纤维化。这些结果都表明了 ALT 应用于 NAFLD 诊疗的局限性,虽然 ALT 水平是 NAFLD 发生的独立危险因素,和 NAFLD 的脂肪变性等级有关,但无法预测 NASH 和晚期纤维化,无法评估 NAFLD 的预后^[7]。

目前大部分单位使用的 ALT 水平上限为 40U/L (范围 30 ~ 50U/L),这些阈值大多是在 20 世纪 80 年代计算,所谓的“参考”人群可能包括很多 NAFLD 患者,因此,多项研究对 ALT 新健康范围进行了计算和讨论。Prati 等^[22]的研究建议将 ALT 的标准调整,男性为 30U/L,女性为 19U/L,用此标准诊断 NAFLD 的敏感度为 44.73%,特异性为 82.81%,AUROC 为 0.638。根据国内一项针对汉族人的研究建议的 ALT 健康范围(男性为 35U/L,女性为 23U/L)诊断 NAFLD 的敏感度为 33.44%,特异性为 89.73%,AUROC 为 0.616^[23]。而笔者用 ROC 曲线计算出的诊断 NAFLD 的最佳 ALT 截断值为男性为 22U/L,女性为 13U/L,敏感度为 71.26%,特异性为 59.88%,AUROC 为 0.656。该最佳截断值和另一项研究中建议的 ALT 的更新阈值(男性为 21U/L,女性为 17U/L)相近^[24]。虽然这些截断值用于诊断 NAFLD 的敏感度均高于现有 ALT 标准,但准确性仍不够令人满意,ALT 似乎不是诊断 NAFLD 的最好指标,只能用于辅助诊断,而且较低的截断值在带来高敏感度的同时,也会增加无症状 ALT 异常患者数量,造成医疗资源的浪费。但是考虑到 NAFLD 可能会带来的纤维化、肝硬化及其多系统并发症,在诊断中使用较低的 ALT 临界值虽然会增加筛查成本,但是最终可能会降低治疗成本,而治疗费用比筛查成本高得多,所以降低 ALT 临界值有一定的临床价值。而这个最佳范围,未来仍然需要开展大型综合研究予以进一步证实结论。

综上所述,ALT 水平和 NAFLD 的脂肪变性等级有关,但与进展期纤维化无明显相关,且应用于 NAFLD 的诊断时准确性欠佳,故应该客观看待 ALT 水平对于 NAFLD 的诊断及病情评估的价值,并合理应用。本研究也存在一定的局限性,NAFLD 的诊断建立在超声的基础上,而不是它的金标准——活检,所以纳入人群中 NAFLD 的实际发生率可能高于笔者的研究结果,同时也使得研究者无法直接获得

NAFLD 患者的组织学严重程度。

参考文献

- 1 吴挺丰, 廖献花, 钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪肝病的流行情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1370-1373
- 2 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta – analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84
- 3 朱德斌, 吴金明, 董金玲. 非肥胖型与肥胖型非酒精性脂肪肝临床特点比较分析[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(11): 61-65
- 4 Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, *et al.* Epidemiology and natural history of non – alcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1017-1025
- 5 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3): 547-555
- 6 Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease – a multisystem disease? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(43): 9488-9505
- 7 张宇恒, 丁素英. 转氨酶水平与非酒精性脂肪肝的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2019, 54(6): 916-918
- 8 Ulasoglu C, Enc FY, Kaya E, *et al.* Characterization of patients with biopsy – proven non – alcoholic fatty liver disease and normal aminotransferase levels [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28(4): 427-431
- 9 Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, *et al.* The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 153-160
- 10 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 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
- 11 Zeng MD, Fan JG, Lu LG, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases [J]. *J Dig Dis*, 2008, 9(2): 108-112
- 12 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD [J]. *Hepatology*, 2007, 45(4): 846-854
- 13 Vilar – Gomez E, Chalasani N. Non – invasive assessment of non – alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood – based biomarkers [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 305-315
- 14 Ma X, Liu S, Zhang J, *et al.* Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and Meta – analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 10
- 15 van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, *et al.* Prevalence and determinants of non – alcoholic fatty liver disease in lifelines: a large Dutch population cohort [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171502
- 16 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity [J]. *Hepatology*, 2004, 40(6): 1387-1395

- 17 Hou XH, Zhu YX, Lu HJ, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 722-730
- 18 Klisic A, Kavacic N, NinicA. Predictive values of serum uric acid and alanine-aminotransferase for fatty liver index in montenegrin population [J]. Med Biochem, 2019, 38(4): 407-417
- 19 张文斌, 张海月, 焦方舟, 等. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(3): 149-152
- 20 田宏扬, 鲁晓岚, 夏智红. 无创评估 NAFLD 肝纤维化的研究及其与肝细胞癌的相关性[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(8): 846-851
- 21 Verma S, Jensen D, Hart J, *et al.* Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Liver Int, 2013, 33(9): 1398-1405
- 22 Prati D, Taioli E, Zanella A, *et al.* Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(1): 1-10
- 23 Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, *et al.* Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e43736
- 24 Wu WC, Wu CY, Wang YJ, *et al.* Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(6): 560-568
- (收稿日期: 2020-10-13)
(修回日期: 2020-12-04)

儿童骨龄与体重指数的相关分析研究

叶静萍 刘 芳 唐曹丽 王军陵 姚宝珍

摘 要 目的 测定儿童骨龄(bone age, BA)和体重指数(body mass index, BMI),分析 BA 与 BMI 的相关性。方法 纳入 366 例于 2019 年 4~8 月至笔者医院儿童保健门诊就诊的儿童,采用康娃娃婴幼儿身高体重仪和儿童身高体重测量仪 HW-2000 测量儿童的身高(身长)及体重,并计算 BMI;根据左手腕部 X 线正位片,采用 TW3 法判定 BA。采用分组、分层及偏相关分析探讨儿童 BA 与 BMI 之间的相关性。结果 366 例儿童年龄为 8.62 ± 2.74 岁,29.5% 的儿童(108 例)BA 落后,17.5% (64 例)BA 超前,53.0% (194 例)BA 正常。不同性别、年龄、不同 BMI 分组的 BA/CA、BA 分布比较,差异均有统计学意义($P=0.000$),女童 BA 超前率高于男童, ≥ 8 且 <10 岁儿童的 BA 超前率高于其余 3 组,超重或肥胖组的 BA 超前率高于消瘦组和正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$),消瘦组和正常组的 BA 分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。按性别、年龄分层分析,男童和女童的 BMI3 组 BA 均值、BA/CA、BA 分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),男童中超重或肥胖组 BA 超前率显著高于消瘦组和正常组,女童中超重或肥胖组 BA 落后率显著低于消瘦组和正常组; ≥ 6 且 <8 岁、 ≥ 8 且 <10 岁、 ≥ 10 且 <16 岁儿童 BMI 3 组的 BA 均值比较以及 ≥ 8 且 <10 岁、 ≥ 10 且 <16 岁儿童的 BA/CA、BA 分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$), ≥ 8 且 <10 岁、 ≥ 10 且 <16 岁儿童超重或肥胖组的 BA 均值、BA/CA、BA 超前率均显著高于其余两组。控制性别、年龄变量后,偏相关分析显示,BA 与 BMI 呈正相关($r=0.345$, $P=0.000$)。结论 儿童 BA 和 BMI 之间呈正相关,8 岁以上的超重或肥胖的男女童均更容易出现骨龄超前。

关键词 骨龄 体重指数 儿童

中图分类号 R729

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.025

Association between Bone Age and Body Mass Index in Children. Ye Jingping, Liu Fang, Tang Caoli, *et al.* Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To analyze the correlation between bone age (BA) and body mass index (BMI) in children. **Methods** A total of 366 children who attended the child health clinic of our hospital from April 2019 to August 2019 were included in the study. The height or length and weight of the children were measured by Kangwa infant height and weight meter and child height and weight meter HW-2000, then BMI was calculated. BA was determined by TW3 method according to the left wrist X-ray orthotopic result. Grouping, stratification and partial correlation analysis were used to explore the correlation between BA and BMI in children. **Results** The age of 366 children was 8.62 ± 2.74 years. 29.5% of children (108 cases) had backward BA, 17.5% (64 cases) had advanced BA, and

作者单位:430060 武汉大学人民医院儿科(叶静萍、刘芳、王军陵、姚宝珍);430061 武汉大学健康学院(唐曹丽)

通讯作者:叶静萍,电子邮箱:2452734823@qq.com