

- kinson's disease: an update on preclinical studies of induced pluripotent stem cells[J]. *Neurologia*, 2021, 11(5): 178-185
- 3 Ge P, Dawson VL, Dawson TM. PINK1 and parkin mitochondrial quality control: a source of regional vulnerability in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 201-203
- 4 左进红, 卢静敏, 陈婧, 等. 镇肝熄风汤治疗帕金森病的 Meta 分析与 GRADE 评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(9): 196-201
- 5 顾超, 袁灿兴. 帕金森病的中医证型分布和用药规律探析[J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(7): 12-14
- 6 Liu H, Yu C, Xu T, *et al.* Synergistic protective effect of paeoniflorin and β -ecdysterone against rotenone-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Apoptosis*, 2016, 21(12): 1354-1365
- 7 苗明三, 马瑞娟, 魏荣瑞, 等. 组分中药配比研究方法及思考[J]. *河南大学学报: 医学版*, 2011, 30(1): 1-5
- 8 李晓明, 张红宇, 蔡艳秋, 等. 镇肝熄风汤对帕金森病肝阳上亢证大鼠脑组织氧化应激的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11): 2588-2590
- 9 Ro Jas P, Ruiz-Sánchez E, Ro Jas C, *et al.* Ginkgo biloba extract (EGb 761) modulates the expression of dopamine-related genes in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine induced Parkinsonism in mice[J]. *Neuroscience*, 2012, 223(30): 246-257
- 10 荣华, 蔡艳秋, 孙影, 等. 镇肝熄风汤对帕金森病大鼠易激惹程度和结膜充血及 NQO-1, TH 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 119-123
- 11 Lim HS, Moon BC, Lee J, *et al.* The insect molting hormone 20-hydroxyecdysone protects dopaminergic neurons against MPTP-induced neurotoxicity in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 9(16): 147-159
- 12 Chou Tc. Theoretical basis, experimental design and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies[J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 621-681
- 13 Chou Tc. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 440-446
- 14 张诗敏, 胡玉英, 韦晓芸, 等. 中医药治疗帕金森病的研究进展[J]. *广西医学*, 2020, 42(10): 1303-1305
- 15 胡婷婷, 张振凌. 中药牛膝化学成分、药理作用及储藏保管[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(13): 3321-3322
- 16 Jin YS, Chen MY, Tao J. Advances in studies on chemical constituents and pharmacological effects of *Paeonia lactiflora* Pall [J]. *Chin Pharmacol Toxicol*, 2013, 27(8): 745-750
- 17 Lim H, Moon B, Lee J, *et al.* The insect molting hormone 20-hydroxyecdysone protects dopaminergic neurons against MPTP-induced neurotoxicity in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159(16): 23-36
- 18 Mullin S, Schapira AH. Pathogenic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson disease [J]. *Neurol Clin*, 2015, 33(1): 1124-1139

(收稿日期: 2021-04-29)

(修回日期: 2021-05-18)

非肥胖人群中 HDL-C 水平与 NAFLD 关系的前瞻性队列研究

蔡昕添 陈 梦 王梦茹 刘莎莎 朱 晴 木拉力别克·黑扎提 李南方

摘 要 **目的** 探究中国非肥胖人群中 HDL-C 与 NAFLD 发病之间的关系。**方法** 本研究是一项前瞻性队列研究。共有 16173 例入组时无 NAFLD 的非肥胖参与者并完成了其 5 年的随访。通过对缺失值数据的筛选与插补,最终获得 12128 例参与者。采用 COX 比例风险回归模型研究 HDL-C 对 NAFLD 风险的预测价值。根据 STROBE 声明的建议,本研究同时展示了未经调整、经过微调整和经过完全调整的回归分析的结果。本研究还将 HDL-C 转换为分类变量,并计算趋势性检验的 P 值。由于 HDL-C 是一个连续变量,本研究使用广义加性模型来识别其是否存在非线性关系,并采用递推法自动计算阈值效应拐点。**结果** COX 比例风险回归模型中调整各种可能存在影响的因素后,结果显示 HDL-C 可作为 NAFLD 事件发生的保护因素($HR=0.47, 95\% CI: 0.40 \sim 0.55$)。HDL-C 与 NAFLD 的发病之间存在非线性关系,且 HDL-C 阈值效应的拐点为 1.09 mmol/L 。当基线 HDL-C $< 1.09 \text{ mmol/L}$ 时, HDL-C 可作为 NAFLD 事件发生的危险因素($HR=2.76, 95\% CI: 1.51 \sim 5.05$)。当基线 HDL-C $\geq 1.09 \text{ mmol/L}$ 时, HDL-C 可作为 NAFLD 事件发生的保护因素($HR=0.17, 95\% CI: 0.14 \sim 0.20$)。**结论** HDL-C 可

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2019D01C147)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗研究中心、新疆高血压研究所、国家卫生健康委员会高血压诊疗研究重点实验室(蔡昕添、陈梦、王梦茹、刘莎莎、朱晴、木拉力别克·黑扎提、李南方);830011 乌鲁木齐,新疆医科大学研究生院(蔡昕添)

通讯作者:李南方,教授,博士生导师,电子信箱:lnanf2016@sina.com

作为 NAFLD 事件发生的保护因素, HDL - C 与 NAFLD 发病之间存在非线性关系和阈值饱和效应。

关键词 HDL - C 非酒精性脂肪肝病 中国非肥胖人群 前瞻性队列研究 非线性关系

中图分类号 R589.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.014

Relationship between HDL - C Level and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in non Obese Population: A Prospective Cohort Study. Cai Xintian, Chen Meng, Wang Mengru, et al. Hypertension Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To explore the relationship between HDL - C and the incidence of NAFLD in Chinese non - obese population. **Methods** This study was a retrospective cohort study. A total of 16173 non - obese participants without NAFLD at the time of enrollment completed their 5 - year follow - up. Through the screening and imputation of missing value data, 12128 participants were finally obtained. The COX proportional hazard regression model was used to study the predictive value of HDL - C for NAFLD risk. In accordance with the recommendations of the STROBE statement, this study also showed the results of unadjusted, slightly adjusted and fully adjusted regression analysis. This study also converted HDL - C into categorical variables and calculated the *P* value of the trend test. Since HDL - C was a continuous variable. This study used a generalized additive model to identify whether there was a nonlinear relationship, and used the recursion method to automatically calculate the threshold effect inflection point. **Results** After adjusting various possible influencing factors in the COX proportional hazards regression model, the results showed that HDL - C could be used as a protective factor for NAFLD events (HR = 0.47, 95% CI: 0.40 - 0.55). There was a non - linear relationship between the incidence of HDL - C and NAFLD, and the inflection point of the threshold effect of HDL - C was 1.09mmol/L. When baseline HDL - C < 1.09mmol/L, HDL - C could be used as a risk factor for NAFLD events (HR = 2.76, 95% CI: 1.51 - 5.05). When baseline HDL - C ≥ 1.09mmol/L, HDL - C could be used as a protective factor for NAFLD events (HR = 0.17, 95% CI: 0.14 - 0.20). **Conclusion** HDL - C can be used as a protective factor for NAFLD events. There is a non - linear relationship and threshold saturation effect between HDL - C and NAFLD.

Key words HDL - C; Non - alcoholic fatty liver disease; Chinese non - obese population; Prospective cohort study; Non - linear relationship

非酒精性脂肪性肝病 (non - alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的慢性代谢性疾病^[1]。伴随着肥胖和代谢综合征患病人群的增长, NAFLD 目前已成为我国常见的慢性代谢性疾病之一^[2]。近年来,越来越多的证据表明 NAFLD 与 2 型糖尿病、心血管疾病、慢性肾脏疾病以及结直肠恶性肿瘤等疾病的发生、发展密切相关^[3]。目前,已经证实肥胖是促使 NAFLD 患病的一个独立危险因素,然而大量证据表明,非肥胖人群中 NAFLD 的发生率同样较高^[4]。

此外,越来越多的研究证明高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL - C) 与 NAFLD 的发生、发展关系密切。但这些研究主要为横断面研究,无法评估 HDL - C 水平与 NAFLD 发生之间的因果关系。因此,为深入了解非肥胖人群中 HDL - C 水平与 NAFLD 发生之间的因果关系,笔者基于一项中国非肥胖人群的前瞻性队列研究数据开展了本研究。

资料与方法

1. 研究对象:本研究中所涉及全部资料来自于 Sun 等^[5]于 2010 年 1 月开展的一项前瞻性队列研究。在参加本研究之前,所有参与者均签署知情同意

书。所有参与者均在 2010 年 1 月 ~ 2014 年 12 月于温州市人民医院体检中心进行健康体检后被纳入本研究。排除标准:①缺乏基本资料或失访;②自我报告过量饮酒 (男性每天 > 20g, 女性每天 > 10g); ③既往明确诊断患有肝病;④体重指数 (body mass index, BMI) ≥ 25kg/m²;⑤低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL - C) > 3.12mmol/L;⑥正在服用降压药、降糖药或降脂药。最终共纳入 16173 例初次体检时无 NAFLD 的非肥胖参与者,并对其完成了为期 5 年的定期随访。上述 16173 例合格参与者中,共有 2322 例非肥胖参与者在随访过程中被诊断为 NAFLD 患者。

2. NAFLD 的诊断标准:NAFLD 的诊断依据中国肝病协会超声诊断指南进行评估^[6]。

3. 数据收集:所有参与者的血压测量均在安静的环境中进行,参与者取坐姿,使用自动血压计测量。所有生化指标均采用自动测量分析仪 (雅培 AxSYM) 按标准方法进行分析。主要收集并观察以下指标:年龄、性别、γ - 谷氨酰转肽酶 (γ - glutamyl transpeptidase, GGT)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin,

ALB)、球蛋白 (globulin, GLB)、总胆红素 (total bilirubin, TB)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿酸 (uric acid, UA)、LDL - C、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C)、BMI、随访时间以及随访过程中 NAFLD 的患病情况。

4. 统计学方法:采用 R 3.6.3 统计学软件对数据进行统计分析,原始数据中缺失值 >15% 的指标被排除在本次分析之外。缺失值 ≤15% 的指标,均利用多重插补法进行填补,并对插补前后数据进行敏感度分析。所有参与者按 HDL - C 的四分位数进行分层。连续变量用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) (正态分布) 或中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] (偏态分布) 表示,分类变量用频率或百分比表示。采用方差分析 (正态分布)、Kruskal - wallish 检验 (偏态分布) 和 χ^2 检验 (分类变量) 来评估各组平均值和比例之间是否存在显著差异。采用 COX 比例风险回归模型研究 HDL - C 对 NAFLD 风险的预测价值,并用 95% 可信区间

(confidence interval, CI)、校正危险比 (hazard ratio, HR) 来评估 NAFLD 风险大小。根据 STROBE 声明的建议,本研究同时展示了未经调整、经过微调整和经过完全调整的回归分析的结果^[7]。本研究还将 HDL - C 转换为分类变量,并计算趋势性检验的 P 值。由于 HDL - C 是一个连续变量,笔者还尝试使用广义加性模型来识别其是否存在非线性关系。如果存在非线性相关,则采用分段线性回归模型计算 HDL - C 与 NAFLD 发病风险之间的阈值效应,并采用递推法自动计算阈值效应拐点。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究人群的特征:通过对原始数据进行检查、评估和删除缺失值超过 15% 的数据后,共有 12128 例参与者被纳入本次分析。多重插补前后的敏感度分析结果显示,各指标在插补前后差异均无统计学意义。在 12128 例参与者中,NAFLD 的总体发生率为 17.7%。进入队列时参与者平均年龄为 42.5 岁,其 BMI 均值为 21.1kg/m²。根据 HDL - C 四分位数水平分为 4 组,各组基线生化指标和临床特征详见表 1。

表 1 参与者的四分位数分组的基线特征 [n (%), $\bar{x} \pm s$, M (Q1, Q3)]

项目	Q1 (≤1.17mmol/L)	Q2 (1.18 ~ 1.40mmol/L)	Q3 (1.41 ~ 1.66mmol/L)	Q4 (≥1.67mmol/L)	P
n	2928	3076	3032	3029	
GGT (U/L)	25.00 (6.00, 124.00)	22.00 (4.00, 123.00)	21.00 (4.00, 124.00)	19.00 (6.00, 123.00)	<0.01
ALT (U/L)	19.00 (2.00, 69.00)	17.00 (3.00, 68.00)	15.00 (2.00, 69.00)	15.00 (1.00, 69.00)	<0.01
AST (U/L)	22.99 ± 5.83	22.42 ± 5.88	21.92 ± 5.90	22.05 ± 5.92	<0.01
TP (U/L)	74.03 ± 4.00	73.87 ± 4.04	73.81 ± 4.09	73.62 ± 4.08	<0.01
ALB (U/L)	44.60 ± 2.72	44.57 ± 2.77	44.57 ± 2.77	44.55 ± 2.82	0.93
GLB (U/L)	29.39 ± 3.70	29.30 ± 3.71	29.24 ± 3.74	29.04 ± 3.68	<0.01
TB (mmol/L)	12.20 ± 4.60	12.16 ± 4.50	12.06 ± 4.54	12.04 ± 4.51	0.47
BUN (mmol/L)	4.67 ± 1.23	4.49 ± 1.23	4.44 ± 1.19	4.49 ± 1.27	<0.01
Scr (μmol/L)	85.78 ± 16.70	84.99 ± 17.18	81.28 ± 17.33	78.12 ± 16.64	<0.01
UA (μmol/L)	328.52 ± 77.84	303.76 ± 83.50	280.78 ± 86.66	257.11 ± 84.10	<0.01
FPG (mmol/L)	5.21 ± 0.58	5.15 ± 0.55	5.11 ± 0.53	5.09 ± 0.51	<0.01
TC (mmol/L)	4.39 ± 0.73	4.53 ± 0.70	4.60 ± 0.68	4.86 ± 0.69	<0.01
TG (mmol/L)	1.77 ± 0.80	1.38 ± 0.62	1.15 ± 0.50	0.98 ± 0.39	<0.01
HDL - C (mmol/L)	1.02 ± 0.11	1.29 ± 0.07	1.53 ± 0.07	1.90 ± 0.19	<0.01
LDL - C (mmol/L)	2.26 ± 0.46	2.33 ± 0.45	2.29 ± 0.46	2.24 ± 0.48	<0.01
SBP (mmHg ^Δ)	125.33 ± 15.53	122.44 ± 16.00	120.43 ± 16.22	119.73 ± 16.34	<0.01
DBP (mmHg)	75.58 ± 10.10	74.12 ± 10.10	72.91 ± 10.18	72.18 ± 10.06	<0.01
年龄 (岁)	43.95 ± 15.17	42.96 ± 14.51	42.83 ± 14.78	43.26 ± 15.14	0.02
BMI (kg/m ²)	22.41 ± 1.76	21.90 ± 1.90	21.37 ± 2.05	20.85 ± 2.02	<0.01
性别					<0.01
女性	1239 (42.32)	1365 (44.38)	1430 (47.16)	1416 (46.75)	
男性	1689 (57.68)	1711 (55.62)	1602 (52.84)	1613 (53.25)	
NAFLD					<0.01
无	2036 (69.54)	2428 (78.93)	2647 (87.30)	2814 (92.90)	
有	892 (30.46)	648 (21.07)	385 (12.70)	215 (7.10)	

^Δ1mmHg = 0.133kPa

2. 单因素分析:单因素分析结果详见表 2。HDL - C、GGT、ALT、AST、TP、GLB、TB、BUN、Scr、UA、FPG、TC、TG、LDL - C、SBP、舒张压、年龄、BMI 与 NAFLD 的发生密切相关。

表 2 单因素分析的结果

项目	HR (95% CI)	P
HDL - C	0.29 (0.25 ~ 0.33)	<0.01
GGT	1.01 (1.01 ~ 1.01)	<0.01
ALT	1.01 (1.01 ~ 1.01)	<0.01
AST	1.01 (1.01 ~ 1.01)	<0.01
TP	1.01 (1.00 ~ 1.02)	0.04
ALB	0.99 (0.97 ~ 1.00)	0.12
GLB	1.02 (1.01 ~ 1.03)	<0.01
TB	0.99 (0.98 ~ 0.99)	<0.01
BUN	0.87 (0.85 ~ 0.90)	<0.01
Scr	1.00 (1.00 ~ 1.00)	<0.01
UA	1.00 (1.00 ~ 1.00)	<0.01
FPG	1.22 (1.19 ~ 1.25)	<0.01
TC	1.30 (1.23 ~ 1.36)	<0.01
TG	1.19 (1.17 ~ 1.20)	<0.01
LDL - C	1.73 (1.57 ~ 1.91)	<0.01
SBP	1.01 (1.01 ~ 1.02)	<0.01
DBP	1.03 (1.03 ~ 1.04)	<0.01
性别		
女性	-	-
男性	1.06 (0.97 ~ 1.15)	0.19
年龄	1.01 (1.00 ~ 1.01)	<0.01
BMI	1.67 (1.62 ~ 1.72)	<0.01

3. HDL - C 与 NAFLD 发病关系的研究:本研究中使用 COX 比例风险回归模型来评估 HDL - C 与 NAFLD 发病的关系。在表 3 中展示了原始模型和调整后的模型结果。在原始模型中,HDL - C 可作为 NAFLD 事件发生的保护因素 (HR = 0.28,95% CI: 0.24 ~ 0.32, $P < 0.01$)。在模型 1 中 (调整因素:性别、年龄、BMI、SBP、DBP),结果无明显变化 (HR = 0.44,95% CI:0.39 ~ 0.51, $P < 0.01$)。在模型 2 中 (调整因素:性别、年龄、BMI、SBP、DBP、GGT、ALT、AST、TP、GLB、TB、BUN、Scr、UA、FPG、TC、TG、LDL - C),其结果仍然稳定 (HR = 0.47,95% CI:0.40 ~ 0.55, $P < 0.01$)。将 HDL - C 作为分类变量后,与 Q1 比较,Q4 的 NAFLD 风险显著降低,并且 Q1 至 Q4 间的趋势是显著的 ($P < 0.01$)。

4. 平滑曲线拟合与阈值效应分析:在本研究中,采用广义加性模型来评估 HDL - C 与 NAFLD 发病之间的非线性关系 (图 1)。在调整了性别、年龄、BMI、SBP、DBP、GGT、ALT、AST、TP、GLB、TB、BUN、Scr、UA、FPG、TC、TG、LDL - C 后,发现 HDL - C 与 NAFLD 发病之间存在阈值效应,且阈值效应的拐点为 1.09mmol/L。当基线 HDL - C < 1.09mmol/L 时,HDL - C 可作为 NAFLD 事件发生的危险因素 (HR = 2.76,95% CI: 1.51 ~ 5.05, $P < 0.01$)。当基线 HDL - C $\geq$ 1.09mmol/L 时,HDL - C 可作为 NAFLD 事件发生的保护因素 (HR = 0.17,95% CI:0.14 ~ 0.20, $P < 0.01$,表 4)。

表 3 不同回归模型中 HDL - C 与 NAFLD 发病的关系

项目	原始模型	P	模型 1	P	模型 2	P
	HR(95% CI)		HR(95% CI)		HR(95% CI)	
HDL - C	0.28 (0.24 ~ 0.32)	<0.01	0.44 (0.39 ~ 0.51)	<0.01	0.47 (0.40 ~ 0.55)	<0.01
HDL - C 四分位数分组						
Q1	-		-		-	
Q2	0.81 (0.73 ~ 0.90)	<0.01	0.93 (0.84 ~ 1.03)	0.14	0.92 (0.83 ~ 1.03)	0.16
Q3	0.50 (0.44 ~ 0.56)	<0.01	0.65 (0.57 ~ 0.73)	<0.01	0.68 (0.59 ~ 0.77)	<0.01
Q4	0.27 (0.23 ~ 0.31)	<0.01	0.42 (0.36 ~ 0.49)	<0.01	0.46 (0.39 ~ 0.55)	<0.01
趋势性检验 P	<0.01		<0.01		<0.01	

模型 1 调整因素:性别、年龄、BMI、SBP、DBP;模型 2 调整因素:性别、年龄、BMI、SBP、DBP、GGT、ALT、AST、TP、GLB、TB、BUN、Scr、UA、FPG、TC、TG、LDL - C

表 4 HDL - C 水平与非酒精性脂肪肝
风险的阈值效应分析

HDL - C 水平的拐点 (mmol/L)	HR (95% CI)	P
<1.09	2.76 (1.51 ~ 5.05)	<0.01
$\geq$ 1.09	0.17 (0.14 ~ 0.20)	<0.01

讨 论

本研究中,为期 5 年的随访期内 NAFLD 的累积

发生率为 17.70%。调整其他协变量后,HDL - C 水平与 NAFLD 的发生呈负相关。本研究还发现 HDL - C 水平与 NAFLD 发病存在非线性关系。HDL - C 阈值效应拐点左右两侧的效应大小趋势存在显著差异,其中当基线 HDL - C < 1.09mmol/L 时,HDL - C 与 NAFLD 发生率呈正相关 (HR = 2.76, $P < 0.01$);而当基线 HDL - C $\geq$ 1.09mmol/L 时,HDL - C

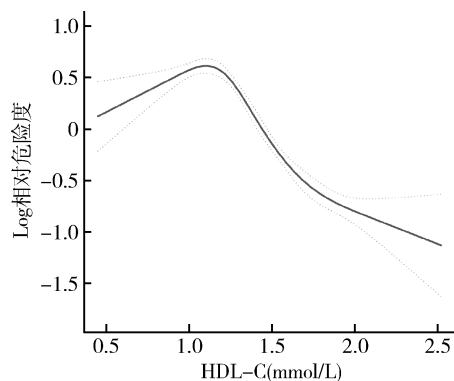


图1 HDL-C与NAFLD发病风险的平滑曲线拟合图

与NAFLD发生率呈负相关($HR = 0.17, P < 0.01$)。这一结果提示HDL-C与NAFLD发病之间的独立关联存在阈值饱和效应。当基线HDL-C水平为 1.09 mmol/L 时,中国非肥胖人群的NAFLD患病风险最大,而随着HDL-C水平的升高NAFLD患病风险逐渐降低。

HDL-C是胰岛素抵抗的标志物之一,而胰岛素抵抗在NAFLD的发病机制中发挥着重要作用^[8]。虽然HDL-C与NAFLD之间的关联机制尚未完全阐明,但有研究表明胰岛素抵抗是其一种潜在的介导因素^[9]。当HDL-C水平较低时,随着脂肪分解的加速,游离脂肪酸水平大幅升高。游离脂肪酸水平的升高会导致胰岛素敏感度的降低,随着抗氧化和抗炎能力的降低,组织氧化应激的诱导会导致组织胰岛素抵抗逐渐增强。而胰岛素抵抗可通过诱导脂肪组织中甘油三酯的分解加速和肝脏中甘油三酯的从头合成增强来促进NAFLD的发生^[10-12]。因此,胰岛素抵抗可能是HDL-C与NAFLD发生相关的原因之一。由于缺乏血清胰岛素水平资料,本研究未探讨HDL-C与胰岛素抵抗间的关系。另外,脂联素可能是HDL-C与NAFLD之间的另一种潜在的介导因素。既往的研究表明,脂联素可增加血清HDL-C水平,因此脂联素减少可能导致HDL-C的降低^[13-15]。对于NAFLD,低血清脂联素已被证明是其进展的一个预测因子。因此另一种可能的机制为,脂联素信号的降低通过腺苷单磷酸活化蛋白激酶的失活、线粒体的生物生成和 β -氧化的减少来促进NAFLD的发生^[16-18]。

本研究也存在一定的局限性。首先,原始数据中缺乏关于中枢性肥胖、生活方式和饮食因素的人体测量学参数。其次,尽管非肥胖参与者的胰岛素抵抗可能与NAFLD密切相关,但本研究原始设计中并未检

查胰岛素水平和胰岛素抵抗情况。最后,尽管肝脏超声具备安全性、经济性和实用性等优点,且在NAFLD的流行病学调查中被广泛使用,但超声检查无法确定NAFLD的严重程度。

综上所述,本队列研究结果表明中国非肥胖人群中HDL-C可作为NAFLD事件发生的保护因素,且HDL-C水平与NAFLD发病存在非线性关系与阈值饱和效应。

参考文献

- Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(8): 1541-1558
- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, *et al*. The Liver as an endocrine organ - linking NAFLD and insulin resistance[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1367-1393
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, *et al*. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2672-2682
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, *et al*. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904
- Sun DQ, Wu SJ, Liu WY, *et al*. Association of low-density lipoprotein cholesterol within the normal range and NAFLD in the non-obese Chinese population: a cross-sectional and longitudinal study[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(12): e013781
- 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
- Sharp MK, Hren D, Altman DG. The STROBE extensions: considerations for development[J]. *Epidemiology*, 2018, 29(6): e53-e56
- Young KA, Maturu A, Lorenzo C, *et al*. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance, β -cell function, and diabetes in Hispanics and African Americans[J]. *J Diabetes Complicat*, 2019, 33(2): 118-122
- Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(12): 127
- Behiry EG, El Nady NM, Abdel Haie OM, *et al*. Evaluation of TG-HDL ratio instead of HOMA ratio as insulin resistance marker in overweight and children with obesity[J]. *Endocr Metab Immun Disord Drug Targets*, 2019, 19(5): 676-682
- Lin D, Qi Y, Huang C, *et al*. Associations of lipid parameters with insulin resistance and diabetes: a population-based study[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(4): 1423-1429
- Behiry EG, El Nady NM, Abdel Haie OM, *et al*. Evaluation of TG-HDL ratio instead of HOMA ratio as insulin resistance marker in overweight and children with obesity[J]. *Endocr Metab Immun Disord Drug Targets*, 2019, 19(5): 676-682

(下转第74页)

- 8 Rittirsch D, Huber – Lang MS, Flierl MA, *et al.* Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31 – 36
 - 9 Tian T, Yao D, Zheng L, *et al.* Sphingosine kinase 1 regulates HMGB1 translocation by directly interacting with calcium/calmodulin protein kinase II – δ in sepsis – associated liver injury[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12): 1037
 - 10 Liu AD, Wang WJ, Fang HS, *et al.* Baicalein protects against polymicrobial sepsis – induced liver injury via inhibition of inflammation and apoptosis in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 748: 45 – 53
 - 11 Liu LJ, Xu M, Zhu J *et al.* Adiponectin alleviates liver injury in sepsis rats through AMPK/MTOR pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24: 10745 – 10752
 - 12 DeJager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, *et al.* Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? [J]. Trends Microbiol, 2011, 19(4): 198 – 208
 - 13 兰戴天, 何力, 李茂德, 等. 松果菊苷改善脓毒症大鼠的肝损伤和炎症反应与激活 Nrf 通路相关[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(4): 428 – 432, 438
 - 14 Yang J, Zhu A, Xiao S, *et al.* Anthraquinones in the aqueous extract of Cassiae semen cause liver injury in rats through lipid metabolism disorder[J]. Phytomedicine, 2019, 64: 153059
 - 15 Xiao J, Liong EC, Ching YP, *et al.* Lycium barbarum polysaccharides protect mice liver from carbon tetrachloride – induced oxidative stress and necroinflammation [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 462 – 470
 - 16 Iracheta – Vellve A, Calenda CD, Petrsek J, *et al.* FXR and TGR5 agonists ameliorate liver injury, steatosis, and inflammation after binge or prolonged alcohol feeding in mice[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(11): 1379 – 1391
 - 17 Xiong X, Ren Y, Cui Y, *et al.* Obeticholic acid protects mice against lipopolysaccharide – induced liver injury and inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 1292 – 1298
 - 18 Yu Y, Wu X, Pu J, *et al.* Lycium barbarum polysaccharide protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation – induced apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in primary cultured hippocampal neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 1187 – 1194
 - 19 Xiao J, Liong EC, Ching YP, *et al.* Lycium barbarum polysaccharides protect rat liver from non – alcoholic steatohepatitis – induced injury[J]. Nutr Diabetes, 2013, 3(7): e81
 - 20 Wei J, Zhang L, Liu J, *et al.* Protective effect of Lycium barbarum polysaccharide on ethanol – induced injury in human hepatocyte and its mechanism[J]. J Food Biochem, 2020: e13412
 - 21 Du B, Gong LL, Cai WW. 合欢皮乙醇提取物通过调控 NF – κ B 通路减轻四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1323 – 1327
 - 22 Yao Y, Sun F, Lei M. miR – 25 inhibits sepsis – induced cardiomyocyte apoptosis by targetting PTEN[J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171511
 - 23 党琳, 宋亮, 张晓芹, 等. 柴芩承气汤通过抑制 TLR4/NF – κ B p65 通路 减轻小鼠重症急性胰腺炎并发肝损伤[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 134 – 139
 - 24 张娜, 赵良友, 毛迪, 等. 刺五加多糖调控炎症因子对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2947 – 2952
 - 25 Peng Q, Liu H, Shi S, *et al.* Lycium ruthenicum polysaccharide attenuates inflammation through inhibiting TLR4/NF – κ B signaling pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2014, 67: 330 – 335
- (收稿日期: 2021 – 04 – 22)
(修回日期: 2021 – 05 – 28)
-
- (上接第 68 页)
- 13 Hayashi R, Tamada D, Murata M, *et al.* Glucocorticoid replacement affects serum adiponectin levels and HDL – C in patients with secondary adrenal insufficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12): 5814 – 5822
 - 14 Ahmad A, Ali T, Kim MW, *et al.* Adiponectin homolog novel osmotin protects obesity/diabetes – induced NAFLD by upregulating AdipoRs/PPAR α signaling in ob/ob and db/db transgenic mouse models [J]. Metabolism, 2019, 90: 31 – 43
 - 15 Ishtiaq SM, Rashid H, Hussain Z, *et al.* Adiponectin and PPAR; a setup for intricate crosstalk between obesity and non – alcoholic fatty liver disease[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(3): 253 – 261
 - 16 Xie X, Yan D, Li H, *et al.* Enhancement of adiponectin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via inhibition of FoxO1 in type 1 diabetic rats[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 6254340
 - 17 Bao L, Yin J, Gao W, *et al.* A long – acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non – alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21 – adiponectin – IL17A pathway[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(16): 3379 – 3393
 - 18 Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2014, 15(2): 137 – 147
- (收稿日期: 2021 – 03 – 23)
(修回日期: 2021 – 03 – 28)