

· 论著 ·

血清同型半胱氨酸在非酒精性脂肪肝炎的诊断中的探索与应用*

王亚刚¹ 黄 融² 林嘉裕³ 陈 诚³ 胡国信^{4,*}

1.广东省深圳市福田区慢性病防治院门诊部(广东 深圳 518104)

2.中山大学数学学院(广东 广州 510006)

3.中山大学附属第八医院消化内科(广东 深圳 518000)

4.北京大学深圳医院感染科(广东 深圳 518000)

【摘要】目的 研究血清同型半胱氨酸水平与非酒精性脂肪肝炎的相关性,分析评价同型半胱氨酸与脂肪肝的相关性,并构建脂肪肝的临床诊断模型。**方法** 选择2020至2021年在深圳市福田区医疗体进行体检的10871例体检者为研究对象,将研究对象分为脂肪肝组和非脂肪肝组。通过分析体检者的检测数据,评价血清同型半胱氨酸水平对脂肪肝的诊断效能,并构建脂肪肝的诊断模型。**结果** HCY的脂肪肝组均高于非脂肪肝组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。进而构建非酒精性脂肪肝炎诊断模型的AUC值为0.779,当模型的Cut-off值为0.3951时,其诊断脂肪肝的灵敏度为75.2%,特异度为66.5%。**结论** 本次研究建立的非酒精性脂肪肝炎诊断模型具有较好的诊断效能,具有一定的临床应用性。

【关键词】 同型半胱氨酸;非酒精性脂肪肝;诊断模型

【中图分类号】 R322.4+7

【文献标识码】 A

【基金项目】 深圳市福田区卫生公益性科研项目(FTWS2020055)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.022

Exploration and Application of Serum Homocysteine in the Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis*

WANG Ya-gang¹, HUANG Rong², LIN Jia-yu³, CHEN Cheng³, HU Guo-xin^{4,*}

1.Outpatient Department of Chronic Disease Prevention and Treatment Hospital, Shenzhen 518104, Guangdong Province, China

2.School of Mathematics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, Guangdong Province China

3.Digestive Internal Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

4.Department of Infectious Diseases, Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To study the correlation between serum homocysteine level and nonalcoholic steatohepatitis, analyze and evaluate the correlation between homocysteine and steatohepatitis, and construct a clinical diagnostic model of steatohepatitis. **Methods** 10871 physical examinees who underwent physical examination in Futian District of Shenzhen from 2020 to 2021 were selected as the research objects. The research objects were divided into fatty liver group and non fatty liver group. By analyzing the test data of physical examinees, the diagnostic efficacy of serum homocysteine level in fatty liver was evaluated, and the diagnostic model of fatty liver was constructed. **Results** The fatty liver group of Hcy was significantly higher than that of non fatty liver group ($P<0.01$). Then the diagnostic model of nonalcoholic steatohepatitis was constructed. The AUC value of the model is 0.779. When the cut-off value of the model is 0.3951, the sensitivity and specificity for the diagnosis of fatty liver are 75.2% and 66.5%. **Conclusion** The diagnostic model of nonalcoholic steatohepatitis established in this study has good diagnostic efficacy and certain clinical applicability.

Keywords: Homocysteine, Nonalcoholic Hatty Liver Disease, Diagnostic Model

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫基的非必须氨基酸,其代谢是人体内一种基础而又复杂的代谢过程,涉及多种酶和营养物质,该过程几乎发生在人体的所有细胞中,因此Hcy代谢障碍与包括脑卒中、糖尿病、代谢等多种临床疾病相关^[1-3]。既往研究中,Hcy升高一直被认为是心脑血管疾病的相关指标。目前研究显示Hcy与心血管、肿瘤、肾脏、精神病等多种疾病都具有相关性,且已经广泛应用于上述疾病的监测及预后评估,临床上血清Hcy检测也因此被不断推广,逐渐常规化。

脂肪肝病是一组表现为肝细胞脂肪病理理性积累、脂肪变性为临床特点的综合征,是一种广泛的代谢综合征的肝脏表现。王亚刚等^[4]通过分析国内外较多文献发现同型半胱氨酸通过多种机制参与了脂肪肝的发生发展。近年来关于脂肪肝与血清Hcy关系的研究热度逐渐升高。多个研究显示脂肪肝人群血清Hcy水平显著高于非脂肪肝人群^[5-9]。既往研究多侧重于血清Hcy水平与脂肪肝的相关性,探究和评价血清Hcy水平对脂肪肝诊断效能的研究却少见报道。在Hcy临床检测得到大幅推广的背景下,评估Hcy能否作为脂肪肝诊断指标,具有重要的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择2020-2021年在深圳市福田区医疗体进行体检的10871例体检者为研究对象。

1.2 方法 各变量根据其分布特征选择合适的描述方法和统计分析方法,正态检验采用经Kolmogorov-Smirnov检验。不符从正态分布连续性变量的采用中位数和上下四分位数M(P25, P75)表示,组间比较采用Mann-whitney U检验;服从正态分布的使用均数和标准差表示,组间比较采用F检验;分类变量采用率来表示,组间比较采用卡方检验。并对脂肪肝相关指标进行因子分析、多因素Logistic回归分析,调采用向前条件法进行变量筛选(引入: $P<0.05$,剔除 $P>0.1$)。利用筛选变量构建脂肪肝的诊断模型,通过受试者工作特征曲线(ROC)寻找最佳cutoff值,并计算最佳cutoff值对应的灵敏度、特异度、准确率来评价诊断模型的效能,DeLong 法进行受试者特征工作曲线下面积(AUROC)比较。统计显著性检验为双侧检验,检验水准 α 取0.05。分析和制图使用的统计软件为SPSS 24.0、R 3.6.3、和MedCalc(15.8.1)。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况 体检者年龄中位数和上下四分位数为69(66, 74),男性体检者2792例(43.85%)。体检共筛查出脂肪肝

【第一作者】王亚刚,男,主治医师,主要研究方向:脂肪肝的诊疗、神经系统疾病的治疗与康复。E-mail: 2074516002@qq.com

【通讯作者】胡国信,男,主任医师,主要研究方向:肝病。E-mail: huguoxin8228@sina.com

患者2650例(41.7%)，其中轻度脂肪肝2231例；中度脂肪肝361例；重度脂肪肝58例。

2.2 脂肪肝组和非脂肪肝组差异性分析 经Kolmogorov-Smirnov检验，所有连续变量都不符合正态分布。不符从正态分布连续性变量的采用中位数和上下四分位数M(P25, P75)表示，组间比较采用Mann-whitney U检验；分类变量采用率来表示，组间比较采用卡方检验。基本信息类别中：性别、年龄、身体质量指数、收缩压、舒张压脂肪肝组高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.001$)；血常规组中：红细胞等11个指标的脂肪肝组高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义

($P<0.01$)；肝功能指标组中：总蛋白等3项指标的脂肪肝组高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.01$)；脂代谢指标组中：低密度脂蛋白等3项指标的脂肪肝组高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.01$)；高密度脂蛋白的脂肪肝组低于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.01$)；肾功能指标组中：尿素等3项指标的脂肪肝组均高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.01$)；肿瘤血清学指标组中：癌胚抗原等的脂肪肝组高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.05$)；其他指标：血糖、HCY的脂肪肝组均高于非脂肪肝组，差异具有统计学意义($P<0.01$)，见表1。

表1 脂肪肝组和非脂肪肝组各指标差异性分析

	脂肪肝 (n=3705)	轻度脂肪肝(n=2231)	中度脂肪肝(n=361)	重度脂肪肝(n=58)			Z/F/ χ^2	P
Age(y)	69(66,74)	69(66,73)	69(67,73)	66	68	71.25	8.203	0.046
Gender(Male, %)	47.7%	38.7%	37.5%	45.5%			52.314	<0.001
收缩压(mmHg)	135(123,149)	137(126.5,149.5)	142(134,150)	133	140	150	22.719	<0.001
舒张压(mmHg)	76(69,83.5)	77.5(69.75,84.5)	80(72,85.75)	72	78	88	31.128	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.67(24.38,27.58)	24.7(23.05,26.5)	25.9(24.25,27.8)	24	25	29	960.869	<0.001
尿蛋白(1,%)	4.2%	5.5%	6.1%	12.7%			14.566	0.002
尿糖(10 ⁻⁹ /L)	3.4%	5.9%	8.2%	10.9%			35.313	<0.001
同型半胱氨酸	17.44(14.76,20.82)	18.44(15.76,20.99)	17.58(14.59,20.77)	14	18	20	1.519	0.678
脉率(次/分钟)	75(68,82)	75(69,82)	76(70,83)	75	86	11.004	0.012	
呼吸频率(次/分钟)	17(17,17)	17(17,17)	17(17,17)	17	18	0.886	0.829	
血红蛋白(g/L)	139(129,148)	140(132,149)	139(129,149.75)	135	144	154	45.006	<0.001
白细胞(10 ⁹ /L)	5.6(4.78,6.57)	6(5.1,7.08)	6(5.1,7.08)	5.86	6.8	7.67	162.078	<0.001
血小板(10 ⁹ /L)	204(171,240)	213(181,250)	216(188,251)	194	234	266	70.430	<0.001
红细胞(10 ⁹ /L)	4.47(4.18,4.78)	4.53(4.28,4.83)	4.6(4.34,4.94)	4.43	4.665	5.005	76.474	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.4(5,5.99)	5.71(5.23,6.60)	6(5.4,7.09)	5.4	6.35	7.65	332.869	<0.001
尿微量白蛋白	11.90(6.30,26.3)	14(7.7,32.65)	20.3(9.3,51.2)	7.2	16.1	50.05	82.654	<0.001
糖化血红蛋白(%)	5.7(5.4,6.1)	5.9(5.5,6.5)	6.1(5.7,6.9)	5.7	6.3	7.1	298.131	<0.001
血清谷丙转氨酶(U/L)	15.85(12.45,20.94)	17.89(14,23.74)	22.78(16.98,73.37)	23	31.02	41.21	340.814	<0.001
血清谷草转氨酶(U/L)	22(19,25.28)	21.74(18.56,25.02)	23.3(19.87,28.07)	22	28.98	33.3025	66.280	<0.001
总胆红素(μ mol/L)	13.2(10.5,16.4)	13.1(10.7,16.4)	10.7 13.2 16.3	10.85	13.9	16.9	3.387	0.336
血清肌酐(μ mol/L)	75(64,87.92)	72(61.57,84.96)	62.265 71.26 86.51	62.9	72.93	87.07	38.739	0.000
血尿素(mmol/L)	5.7(4.8,6.7)	5.6(4.8,6.6)	4.7 5.5 6.5	4.575	5.5	6.5	6.959	0.073
尿酸(mmol/L)	331(227.85,392)	348.67(297,407)	326.115 377.75 440.24	342.845	405.3	485.5425	147.272	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.26(4.49,5.98)	5.32(4.53,6.19)	4.645 5.37 6.24	4.2825	5.58	6.6025	16.841	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.17(0.9,1.58)	1.53(1.15,2.03)	1.34 1.89 2.58	1.445	2.175	2.76	610.175	<0.001
血清低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.44(2.71,3.93)	3.42(2.76,4.08)	2.845 3.52 4.115	2.66	3.54	4.2425	24.626	<0.001
血清高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.37(1.18,1.62)	1.28(1.11,1.48)	1.09 1.25 1.42	1.04	1.155	1.35	201.235	<0.001
甲胎蛋白-定量(ng/mL)	2.8(2.1,3.6)	2.8(2.15,3.6)	2.26 2.8 3.8	2.4775	3.125	3.725	5.985	0.112
脑血管疾病	17.44(14.76,20.82)	17.44(14.76,20.82)	24.25 25.9 27.8	24.275	25.95	29.5	0.599	0.897
其他肾脏疾病	17.44(14.76,20.82)	17.44(14.76,20.82)	0.91 1.04 1.19	7.2	16.1	50.05	5.479	0.140
胱抑素C(CYSc)	1.02(0.9,1.16)	1.01(0.9,1.14)	0.91 1.04 1.19	0.92	1.01	1.15	1.701	0.637

2.3 因子分析 由于自变量数量较多，为了解决自变量之间共线性问题，对自变量进行因子分析。并进行多因素Logistic回归分析，共得到11个脂肪肝独立相关因素，见表2。

基于11个脂肪肝独立相关因素此构建脂肪肝诊断方程， $\logit P=1/[1+\exp(- (0.857 \times \text{Gender} + 0.008 \times \text{血红蛋白} + 0.086 \times \text{白细胞} + 0.225 \times \text{糖化血红蛋白} + 0.021 \times \text{总胆红素} + 0.003 \times \text{尿素} + 0.276 \times \text{甘油三酯} + 0.092 \times \text{血清低密度脂蛋白胆固醇} - 0.789 \times \text{血}$

清高密度脂蛋白胆固醇 $+0.193 \times \text{BMI} + 0.595 \times \text{HCY} - 8.658$)]。

2.4 各变量脂肪肝诊断效能比较 通过受试者工作特征曲线下面积、灵敏度、特异度三个指标来比较11个变量以及诊断模型对脂肪肝的诊断效能，发现11个因子的曲线下面积均小于模型的曲线下面积。模型的AUC值为0.779，当模型的Cut-off值为0.3951时，其诊断脂肪肝的灵敏度为75.2%，特异度为66.5%，见表3和图1。

表2 单因素和多因素Logistic回归分析

	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age(y)	0.445(0.374,0.772)	0.207		
Gender(Male, %)	0.592(0.173,2.032)	0.000	2.3(1.968,2.687)	<0.001
收缩压(mmHg)	0.999(0.995,1.003)	0.523		
舒张压(mmHg)	1.000(1,1)	0.83		
BMI(kg/m ²)	0.856(0.277,2.644)	0.000	1.199(1.174,1.224)	<0.001
尿蛋白(1,%)	0.81(0.567,1.158)	0.248		
尿糖(10 ⁻⁹ /L)	0.987(0.708,1.376)	0.937		
同型半胱氨酸	0.996(0.989,1.004)	0.635	0.995(0.989,1.004)	<0.001
脉率(次/分钟)	0.999(0.995,1.003)	0.553		
呼吸频率(次/分钟)	1.084(1.009,1.163)	0.084		
血红蛋白(g/L)	1.005(0.999,1.012)	0.089	1.006(1.001,1.011)	0.007
白细胞(10 ⁹ /L)	1.076(1.032,1.122)	0.001	1.096(1.054,1.14)	<0.001
血小板(10 ⁹ /L)	1.001(1,1.002)	0.049		
红细胞(10 ⁹ /L)	1.089(0.929,1.276)	0.293		
空腹血糖(mmol/L)	1.054(0.989,1.124)	0.107		
尿微量白蛋白	1(1,1.001)	0.073		
糖化血红蛋白(%)	1.161(1.062,1.269)	0.001	1.237(1.172,1.305)	<0.001
血清谷丙转氨酶(U/L)	1.02(1.012,1.028)	0.000		
血清谷草转氨酶(U/L)	0.976(0.966,0.987)	0.000		
总胆红素(μmol/L)	1.023(1.011,1.035)	0.000	1.023(1.012,1.035)	<0.001
血清肌酐(μmol/L)	0.999(0.995,1.003)	0.617		
血尿素(mmol/L)	1.018(0.974,1.064)	0.427		
尿酸(mmol/L)	1.003(1.002,1.004)	0.000	1.003(1.002,1.004)	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	0.903(0.738,1.104)	0.32		
甘油三酯(mmol/L)	1.331(1.22,1.452)	0.000	1.302(1.211,1.4)	<0.001
血清低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.229(0.974,1.552)	0.082	1.11(1.039,1.187)	0.002
血清高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.526(0.392,0.707)	0.000	0.476(0.377,0.6)	<0.001
甲胎蛋白-定量(ng/mL)	0.984(0.951,1.018)	0.363		
脑血管疾病	0.992(0.921,1.069)	0.834		
其他肾脏疾病	0.919(0.829,1.018)	0.105		
胱抑素C(CYSc)	0.525(0.357,0.772)	0.001		

表3 各指标和模型的脂肪肝诊断效能比较

	AUC (95%CI)	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)
血红蛋白(g/L)	0.639(0.625,0.654)	134.5	68.7	39.3
白细胞(10 ⁹ /L)	0.588(0.624,0.706)	5.985	51.9	61.3
糖化血红蛋白(%)	0.620(0.605,0.634)	5.95	51.1	68
总胆红素(μmol/L)	0.608(0.594,0.622)	9.65	84.8	18
尿酸(mmol/L)	0.679(0.664,0.692)	307.51	72.5	39.5
甘油三酯(mmol/L)	0.673(0.660,0.686)	1.275	68	42.4
血清低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.534(0.520,0.549)	3.735	38	68.3
血清高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.498(484,0.412)	-0.39	1	1
BMI	0.718(0.705,0.730)	20.85	94.3	25.4
同型半胱氨酸	0.791(0.677,0.706)	9.70	98.7	11.6
性别(1)	0.774(0.763,0.786)	0.50	50.0	56.1

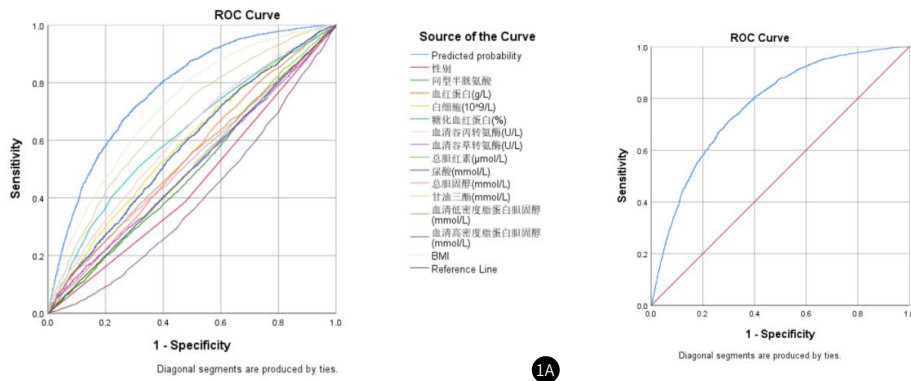


图1 各指标和模型的脂肪肝诊断效能比较

3 讨论

目前非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是最常见的慢性肝病,已成为全球严重的公共卫生问题并带来沉重的经济负担,2018年美国疾病分析中心(CDA)^[11]对中国、法国、德国、意大利、日本、西班牙、英国和美国2016~2030年NAFLD疾病负担进行建模预测分析,结果显示:我国2016年约有NAFLD患者2.44亿,其中NAFL患者有高达2.11亿、NASH患者达3260万,并且预计这一负担将会不断增加。

由于脂肪肝的可防可控,因此改进脂肪肝筛查方法,提高人群脂肪肝筛查率,实现脂肪肝的早发现、早诊断、早干预、早治疗显得尤为重要。目前脂肪肝诊断的“金标准”仍然是肝脏穿刺组织学检查,由于该检测为有创性且风险高难度大,故其临床使用受限。因此探索血清Hcy对脂肪肝的诊断效能,尝试利用血清Hcy联合其他检测指标构建脂肪肝诊断模型,并将该模型用于大量的血清Hcy检测患者的脂肪肝风险评估,将会使广大的人群受益。

国内外有较多的研究^[12-15]显示性别是脂肪肝的一个有统计学差异的危险因素,这与我们的结果不相符,考虑可能存在样本选择的偏差及地域、饮食文化及运动习惯有关。国内外多个研究^[14]结果发现并证实了身体质量指数(BMI)是脂肪肝的独立患病风险因素,在我们的研究中,也发现脂肪肝组的BMI显著高于非脂肪肝组。

研究中我们发现血常规中白细胞等均与脂肪肝亦具有明确的相关性,这些相关性结论于国内外研究报道相符:Lee等人^[16]通过一项横断面研究发现,白细胞计数越高的组,NAFLD的患病率越高。Alkhoury等人^[17]发现中性粒细胞与淋巴细胞的比率(N/L)是脂肪变性和脂肪肝相关肝纤维化的预测指标,详细机制有待进一步探究。Hcy是脂肪肝的独立危险因素,这与国内外多个研究^[18]结果相一致。在本次研究中,我们发现尿素与脂肪肝的发生不具有密切的相关性且有统计学差异,这与国外的研究报道^[19]尿酸在脂肪肝组和非脂肪肝组间无统计学差异结论一致。国内一些研究^[20]结果还报道低密度脂蛋白在脂肪肝组和非脂肪肝组之间无统计学差异,这与我们的研究结论不相符,我们考虑造成这些研究结果不同的原因可能与对方样本量偏小、我们的研究对象特定的体检人群特点等因素有关,以上这些研究有待我们进一步去探索。

通过多因素分析我们得到了11个与非酒精性脂肪肝炎相关的独立危险因素,并用这些因子构建了脂肪肝的诊断模型,当模型的Cut-off值为0.779时,其诊断非酒精性脂肪肝的灵敏度为75.29%,特异度为66.5%,其脂肪肝的诊断效能明显高于临床上常见的各个检查检验指标,并优于既往文献所报道的同类指标及模型。

随着计算机和人工智能的发展,我们计划将该诊断模型开发为能与医院病历系统结合的计算软件,该软件能通过自然语言处理(NLP)自动从病理记录中提取这六个指标然后通过计算评估患者的脂肪肝患病风险。因此我们的模型具无创性、检验指标易获取、费用低、易操作、易广泛推广^[18-21]等特点,它的临床应用将会使广大Hcy检测患者在脂肪肝患病风险评估和筛查中受益。

综上所述:血清同型半胱氨酸对非酒精性脂肪肝炎有一定的诊断效能,我们构建的脂肪肝诊断模型和诊断方程: $\logit P=1/$

$[1+\exp-(0.857 \times \text{Gender}+0.008 \times \text{血红蛋白}+0.086 \times \text{白细胞}+0.225 \times \text{糖化血红蛋白}+0.021 \times \text{总胆红素}+0.003 \times \text{尿素}+0.276 \times \text{甘油三酯}+0.092 \times \text{血清低密度脂蛋白胆固醇}-0.789 \times \text{血清高密度脂蛋白胆固醇}+0.193 \times \text{BMI}+0.595 \times \text{Hcy}-8.658)]$ 具有非常好的诊断效能。并且该模型具有一定的临床应用性,可以对于Hcy检测人群进行脂肪肝患病风险评估及预测。从而能够对脂肪肝进行早期预警、早期筛查、早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] 谢宁芳. 血同型半胱氨酸与动脉硬化型缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(3): 33-34, 37.
- [2] 谢琴, 姜艳华, 黄红丽, 等. 妊娠期糖尿病与同型半胱氨酸、叶酸、维生素B12及血脂的相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(5): 52-55.
- [3] 梁军超, 胡碧英, 许冠杰. 叶酸代谢基因多态性及Hcy水平与新生儿早产、出生体重的关系[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(3): 86-87+112.
- [4] 王亚刚, 胡国信. 同型半胱氨酸在肝纤维化和肝硬化发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 1146-1149.
- [5] 王春阳, 庄小捷, 张增萍. 原发性肝癌患者检测血清同型半胱氨酸的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2017(5): 695-696.
- [6] Medici V, Pearson J M, Stabler SP, et al. Impaired homocysteine transsulfuration is an indicator of alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2010, 53(3): 551-557.
- [7] Vander Graaff D, Kwanten W J, Francque S M. The potential role of vascular alterations and subsequent impaired liver blood flow and hepatic hypoxia in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Med Hypotheses, 2019, 122: 188-197.
- [8] Kalhan S C, Guo L, Edmison J, et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism: Clinical and experimental, 2011, 60(3): 404-413.
- [9] Dai Y, Zhu J, Meng D, et al. Association of homocysteine level with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. J Clin Biochem Nutr, 2016, 58(1): 76-83.
- [10] Graif M, Yanuka M, Baraz M, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: Correlation with histology in diffuse liver disease[J]. Invest Radiol, 2000, 35(5): 319-324.
- [11] Estes C, Anstee Q M, Arias-Loste M T, 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 Hepatology, 2018, 69(4): 896-904.
- [12] 张海玉, 刘自华. LDH浓度及估计肾小球滤过率与NAFLD关联性的性别差异[J]. 中国医学科学杂志, 2018, 46(5): 538-539.
- [13] 闵香, 杨燕, 王凯, 等. 健康体检人群中脂肪肝发病率与年龄的相关性分析[J]. 中外医疗, 2019, 38(18): 67-69.
- [14] 蔡鹤, 郑杨. 性别对非酒精性脂肪肝、内脏脂肪与冠心病关系的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10): 2702-2703.
- [15] 蔡美娟, 孔祥楠, 赵晓云. 性别及年龄对非酒精性脂肪肝患病情况及伴发疾病的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(4): 499-505.
- [16] Lee Y J, Lee H R, Shim J Y, et al. Relationship between white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(12): 888-894.
- [17] Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: A new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2012, 32(2): 297-302.
- [18] Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta analysis[J]. Hepatology, 2017, 66(5): 1486-1501.
- [19] Herrero J I, Quiroga J, Sangro B, et al. Hyperhomocysteinemia in liver transplant recipients: Prevalence and multivariate analysis of predisposing factors[J]. Liver Transplant, 2000, 6(5): 614-618.
- [20] 古丽斯亚·海力力, 姚华, 王淑霞. 乌鲁木齐市某区全体体检人群代谢综合征组分聚集性与非酒精性脂肪肝关系[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(11): 1358-1363.
- [21] McPherson S, Stewart S F, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2010, 59(9): 1265-1269.

(收稿日期: 2019-04-25)

(校对编辑: 何镇喜)