

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH251114

SH2B1 rs7359397 基因多态性对北京地区年龄 ≥ 65 岁代谢功能障碍相关脂肪性肝病患者肝纤维化的影响

陈思彤¹, 张爽², 赵锦涵¹, 卫小蝶¹, 李雅宁¹, 仇丽霞¹, 张晶¹

1 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心三科, 北京 100069

2 北京京煤集团总医院门矿医院住院病区, 北京 100069

通信作者: 张晶, zjyouan@cmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3082-8330)

摘要: **目的** 探讨SH2B1 rs7359397 (C>T)基因多态性与北京地区老年人群代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)患者肝纤维化进展的关系,为我国老年MASLD患者的精准分型、预后评估及个体化治疗提供重要的遗传学依据。**方法** 纳入2020年11月—2021年9月在北京京煤集团总医院门矿医院参与定期体检且经腹部超声检查诊断为MASLD的老年患者(年龄 ≥ 65 岁)为MASLD组($n=505$),对照组为在同一时期、同一社区参与体检,且经腹部超声检查未发现脂肪肝的老年人群($n=381$)。使用FibroScan检测肝脏脂肪含量和肝纤维化分期。采用96孔微流控芯片技术检测SH2B1 rs7359397基因多态性。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用单因素和多因素Logistic回归分析确定MASLD及其相关合并症的独立预测因素。**结果** 与对照组相比,MASLD组患者年龄更小,腰围、臀围、腰臀比、BMI、ALT、AST、TG和PLT均较高,HDL-C水平较低(P 值均 <0.05)。对照组381例研究对象中CC型264例(69.29%),CT+TT型117例(30.71%);MASLD组505例患者中CC型317例(62.77%),CT+TT型188例(37.23%)。MASLD组的CT+TT基因型占比显著高于对照组($\chi^2=4.09, P=0.043$)。在MASLD患者中,与基因型CC组相比,CT+TT组FIB-4 ≥ 2 的比例和动脉粥样硬化性心血管疾病的占比更低(P 值均 <0.05);进一步多因素Logistic回归分析结果显示,校正年龄、性别和BMI后,携带T等位基因是进展期肝纤维化的保护因素($OR=0.481, 95\%CI: 0.249 \sim 0.929, P=0.029$)。在合并高血压、代谢综合征及肥胖亚组中,CT+TT基因型与进展期肝纤维化风险显著降低相关联(高血压: $OR=0.27, 95\%CI: 0.09 \sim 0.77, P=0.014$;代谢综合征: $OR=0.30, 95\%CI: 0.11 \sim 0.79, P=0.015$;肥胖: $OR=0.11, 95\%CI: 0.03 \sim 0.48, P=0.003$)。校正年龄、性别和BMI后,MASLD患者中,CT+TT基因型比CC基因型患者动脉粥样硬化性心血管疾病患病率显著降低($OR=0.506, 95\%CI: 0.336 \sim 0.761, P=0.001$)。**结论** SH2B1 rs7359397 (C>T)基因多态性与MASLD患者的肝纤维化和动脉粥样硬化性心血管疾病风险降低有关。

关键词: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 肝纤维化; 疾病遗传易感性; 心血管疾病**基金项目:** 国家科技重大专项(2023ZD0508703); 首都卫生发展科研专项(2022-2Z-2187); 北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目(北京市医院管理中心03-23)

Influence of SH2B1 rs7359397 polymorphism on hepatic fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease aged ≥ 65 years in Beijing, China

CHEN Sitong¹, ZHANG Shuang², ZHAO Jinhan¹, WEI Xiaodie¹, LI Yaning¹, QIU Lixia¹, ZHANG Jing¹

1. Third Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Inpatient Ward, Mentougou Kuangshan Hospital, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZHANG Jing, zjyouan@cmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3082-8330)

Abstract: Objective To investigate the association of SH2B1 rs7359397 (C>T) polymorphism with the progression to hepatic fibrosis in the elderly patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in Beijing, China, and to

provide an important genetic basis for the precise subtyping, prognostic evaluation, and individualized treatment of elderly MASLD patients in China. **Methods** A total of 505 elderly patients (aged ≥65 years) who participated in regular physical examination in Mentougou Kuangshan Hospital of Beijing Jingmei Group General Hospital from November 2020 to September 2021 and were diagnosed with MASLD by abdominal ultrasound were enrolled as MASLD group, and 381 elderly population who underwent physical examination in the same community hospital during the same period of time and were not found to have MASLD by abdominal ultrasound were enrolled as control group. FibroScan was used to measure liver fat content and determine fibrosis stage. The 96-well microfluidic chip technique was used to identify SH2B1 rs7359397 polymorphism. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between the two groups, and the chi-square test or the adjusted chi-square test was used for comparison of categorical data between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify the independent predictive factors for MASLD and its comorbidities. **Results** Compared with the control group, the MASLD group had a significantly younger age and significantly higher levels of waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio, body mass index (BMI), alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, triglyceride, platelet count, and fibrosis-4 (FIB-4) index, as well as a significantly lower level of high-density lipoprotein cholesterol (all $P < 0.05$). Among the 381 patients in the control group, 264 (69.29%) had genotype CC and 117 (30.71%) had genotype CT+TT, while among the 505 patients in the MASLD group, 317 (62.77%) had genotype CC and 188 (37.23%) had genotype CT+TT, suggesting that the MASLD group had a significantly higher proportion of patients with genotype CT+TT compared with the control group ($\chi^2=4.09$, $P=0.043$). In the MASLD group, compared with the genotype CC group, the genotype CT+TT group had a significantly lower proportion of patients with FIB-4 ≥2 or atherosclerotic cardiovascular diseases ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that after adjustment for age, sex, and BMI, carrying T allele was a protective factor against progressive hepatic fibrosis (odds ratio [OR]=0.481, 95% confidence interval [CI]: 0.249—0.929, $P=0.029$). In the subgroups of comorbidities with hypertension, metabolic syndrome, and obesity, genotype CT+TT was associated with a significant reduction in the risk of progressive hepatic fibrosis (hypertension: OR=0.27, 95%CI: 0.09—0.77, $P=0.014$; metabolic syndrome: OR=0.30, 95%CI: 0.11—0.79, $P=0.015$; obesity: OR=0.11, 95%CI: 0.03—0.48, $P=0.003$). After adjustment for age, sex, and BMI, in the patients with MASLD, the patients with genotype CT+TT had a significant reduction in the prevalence rate of atherosclerotic cardiovascular diseases compared with those with genotype CC (OR=0.506, 95%CI: 0.336—0.761, $P=0.001$). **Conclusion** SH2B1 rs7359397 (C>T) polymorphism is associated with the reduction in the risk of hepatic fibrosis and atherosclerotic cardiovascular diseases in MASLD patients.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Hepatic Fibrosis; Genetic Predisposition to Disease; Cardiovascular Diseases

Research funding: National Science and Technology Major Project of China (2023ZD0508703); Capitalss Funds for Health Improvement and Research (2022-2Z-2187); Beijing High-Level Public Health Technical Talent Construction Project (Beijing Municipal Hospital Administration 03-23)

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)是目前全球流行率最高的肝病,也是欧美国家65岁以上人群及女性肝移植的主要病因^[1-2]。MASLD不仅会导致肝硬化和肝细胞癌,还显著增加2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和心血管疾病等多种代谢性疾病风险,严重影响患者的整体健康及生活质量,给个人健康和社会经济带来了沉重负担^[3-6]。

遗传因素已被证实在MASLD的发生发展中起重要作用^[7]。多个基因的单核苷酸多态性(single nucleotide

polymorphism, SNP),包括PNPLA3 rs738409、MBOAT7 rs641738、HSD17B13 rs72613567等已被证实对MASLD的易感性和进展具有重要影响^[8-12]。然而,MASLD的许多遗传易感位点仍有待发现。

SH2B1基因位于人类16号染色体上,长度约为10 kb,包含9个外显子,编码一种关键的代谢调节因子——Src同源性2B衔接蛋白1(Src homology 2B adaptor protein 1, SH2B1)。SH2B1在脂肪组织、脑、肝脏、心脏和骨骼肌中广泛表达,并参与多种细胞信号通路,包括胰岛素和瘦素信号通路,与肥胖、胰岛素抵抗等代谢紊乱相关^[13]。这些

均是 MASLD 的重要危险因素。既往两项欧美人群的研究发现了 SH2B1 rs7359397 与 MASLD 之间的关联。Perez-Diaz-Del-Campo 等^[14]对 110 例超重/肥胖 MASLD 患者的研究显示,携带 SH2B1 rs7359397 T 等位基因的 MASLD 患者肝脏脂肪含量和代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)风险更高。另一项针对 86 例超重/肥胖 MASLD 患者的研究表明,携带 T 等位基因的患者在生活方式干预后,其肝脏脂肪含量和血清铁蛋白水平下降幅度更大^[15]。

然而,这两项针对欧美人群的研究样本量相对较少,因此,尚不能确定 SH2B1 rs7359397 变异的临床意义。本研究旨在针对北京地区 65 岁及以上老年患者,评估 SH2B1 rs7359397 (C>T) 变异与 MASLD 进展的关系,以及与 MASLD 相关合并症的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2020 年 11 月—2021 年 9 月在北京京煤集团总医院门矿医院参与定期体检且经腹部超声检查诊断为 MASLD 的老年患者(年龄≥65 岁)为研究对象(MASLD 组)。MASLD 的诊断标准依据 2024 年 6 月欧洲肝病学会、欧洲糖尿病学会和欧洲肥胖症学会联合发布的 MASLD 管理临床实践指南^[1]。排除标准:(1)过量饮酒者(酒精摄入量:男性≥30 g/d,女性≥20 g/d);(2)缺乏完整病史或实验室检查结果的患者;(3)因特殊原因无法获得可靠腹部超声检查结果的患者;(4)患有恶性肿瘤、HIV 或其他可能影响营养状况或器官功能的严重疾病的患者;(5)合并其他肝脏疾病(如病毒性肝炎和自身免疫性肝炎)的患者。对照组为在同一时期、同一社区参与体检,且经腹部超声检查未发现脂肪肝的居民。

1.2 研究方法 收集所有参与者的基线信息,包括病史、人体测量学参数、实验室检验指标和临床并发症。所有实验室检测均在门矿医院或北京京煤集团总医院的中心实验室进行。使用 FibroScan 检测肝脏受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)以评估肝脏脂肪含量,并检测肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)以评估肝纤维化分期。根据 MASLD 管理临床实践指南^[1],CAP 用于定义肝脂肪变性程度:≥248 dB/m ~ 268 dB/m 为显著脂肪变性(S1 期);≥268 dB/m ~ 280 dB/m 为中度脂肪变性(S2 期);≥280 dB/m 为重度脂肪变性(S3 期)。非侵入性肝纤维化评估采用纤维化-4 指数(fibrosis-4, FIB-4),FIB-4<1.30 分可基本排除进展期肝纤维化(F3 期),FIB-4 在 1.30 ~ 2.67 分的患者,提示进展期肝纤维化风险不确定,需结合其他检查

进一步评估。对于>65 岁的老年人群,采用年龄调整的切点值,FIB-4≥2.0 分即提示进展期肝纤维化风险增加。

1.3 合并症诊断标准 合并症包括高血压、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、T2DM 及代谢综合征。(1)高血压:收缩压≥130 mmHg 或舒张压≥85 mmHg,或正在服用降压药物。(2)ASCVD:当冠状动脉造影显示左主干动脉、左前降支、左回旋支、右冠状动脉或其任何主要分支存在≥50%的狭窄,或有心肌梗死病史时。(3)T2DM:空腹血糖≥7.0 mmol/L,糖化血红蛋白≥6.5%,口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖≥11.1 mmol/L,或正在服用降糖药物。(4)代谢综合征:诊断需至少满足以下 5 项标准中的 3 项:①超重/肥胖: BMI≥24.0 kg/m²或腰围≥90 cm(男性)和 85 cm(女性),或体脂肪含量和体脂百分比超标;②动脉血压增高/高血压病:动脉血压≥130/85 mmHg,或在接受降血压药物治疗;③糖耐量异常或 T2DM:空腹血糖≥6.1 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖≥7.8 mmol/L 或糖化血红蛋白≥5.7%,或者 T2DM 史,或稳态模型评估胰岛素抵抗指数≥2.5;④高甘油三酯血症:空腹血清甘油三酯(TG)≥1.70 mmol/L,或正在接受降血脂药物治疗;⑤血液高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降[血清 HDL-C<1.0 mmol/L(男性)和 1.3 mmol/L(女性)],或正在应用降血脂药物治疗。

1.4 基因组 DNA 提取与基因分型 基因组 DNA 从患者血液样本中提取,该步骤由中国深圳华大基因完成。使用分光光度计(Nanodrop 2000, Thermo Scientific, Wilmington, DE, 美国)测定 DNA 的浓度和质量,并在基因分型前稀释至约 50 ng/μL。随后,使用 96 孔微流控芯片技术,配合定制的 SNP 分型检测(customized SNP-type assays),在 Juno™ 系统(Fluidigm, South San Francisco, CA, 美国)上对基因组 DNA 进行基因分型。扩增产物的定量检测在 Biomark™ 系统(Fluidigm, South San Francisco, CA, 美国)上进行。所有操作均严格遵循制造商提供的操作说明。SH2B1 rs7359397 基因分型分为 CC 基因型(野生型纯合子)、CT 基因型(杂合子)和 TT 基因型(突变纯合子)。

1.5 统计学方法 本研究使用哈迪-温伯格平衡检验来评估 SH2B1 rs7359397 基因多态性的基因型分布是否符合理论预期。数据分析使用 SPSS 29.0.2.0 统计软件和 R 语言(版本 4.4.1)。对于符合正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析确定 MASLD 以及相关合并症的独立预测因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共收集 MASLD 组患者 505 例,对照组 381 例。886 例参与者的平均年龄为 (70.31 ± 4.97) 岁,以女性为主。MASLD 人群合并代谢性疾病(高血压、T2DM、代谢综合征)的比例较高,与患者为老年人有关。与对照组相比,MASLD 组患者年龄更小,腰围、臀围、腰臀比、BMI、ALT、AST、TG 和 PLT 均较高,HDL-C 水平较低(*P* 值均 < 0.05)(表 1)。

2.2 SH2B1 基因多态性与 MASLD 患者肝脂肪变性的关系 本研究中,SH2B1 rs7359397 基因多态性的基因型分布符合哈迪-温伯格平衡(*P* > 0.05)。对照组 381 例研究对象中 CC 型 264 例(69.29%),CT+TT 型 117 例(30.71%);MASLD 组 505 例患者中 CC 型 317 例(62.77%),CT+TT 型 188 例(37.23%),MASLD 组的 CT+TT 基因型占比显著高于对照组($\chi^2=4.09, P=0.043$)。多因素 Logistic 回归校正年龄、性别和 BMI 后,两组间差异无统计学意义(*P* >

0.05)。进一步分析显示,不同肝脂肪变性严重程度(CAP ≥ 268 dB/m vs CAP < 268 dB/m; CAP ≥ 280 dB/m vs CAP < 280 dB/m)组间 SH2B1 基因多态性未显示出统计学差异(*P* 值均 > 0.05)。

2.3 SH2B1 基因多态性与 MASLD 患者肝纤维化的关系 在 MASLD 组患者中,与基因型 CC 组相比,CT+TT 组 FIB-4 ≥ 2 分的比例和 ASCVD 占比更低(*P* 值均 < 0.05)(表 2)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,携带 T 等位基因是进展期肝纤维化的保护因素(*OR* = 0.481, 95%*CI*: 0.249 ~ 0.929, *P* = 0.029)。在加性模型中,与 CC 基因型相比,CT 基因型为进展期肝纤维化的保护因素(*OR* = 0.474, 95%*CI*: 0.235 ~ 0.955, *P* = 0.037)(表 3)。

2.4 MASLD 不同亚组中 SH2B1 rs7359397 基因多态性与进展期肝纤维化的关联 在合并高血压的亚组中,CT+TT 基因型与进展期肝纤维化风险显著降低相关联(*OR* = 0.27, 95%*CI*: 0.09 ~ 0.77, *P* = 0.014);在代谢综合征亚组中同样观察到显著保护效应(*OR* = 0.30, 95%*CI*: 0.11 ~

表 1 MASLD 组和对照组患者基本资料

Table 1 Basic characteristics of patients in the MASLD group and the control group

项目	总计(<i>n</i> =886)	对照组(<i>n</i> =381)	MASLD 组(<i>n</i> =505)	统计值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	70.31 ± 4.97	70.92 ± 5.10	69.85 ± 4.83	<i>t</i> = 3.19	0.001
男[例(%)]	245(27.65)	126(33.07)	119(23.56)	$\chi^2=9.81$	0.002
高血压[例(%)]	681(76.86)	280(73.49)	401(79.41)	$\chi^2=4.27$	0.039
ASCVD[例(%)]	302(34.09)	131(34.38)	171(33.86)	$\chi^2=0.03$	0.081
T2DM[例(%)]	370(41.76)	142(37.27)	228(45.15)	$\chi^2=5.54$	0.019
代谢综合征[例(%)]	761(85.89)	293(76.90)	468(92.67)	$\chi^2=44.57$	<0.001
肥胖[例(%)]	503(56.90)	242(63.85)	261(51.68)	$\chi^2=13.07$	<0.001
身高(cm)	159.41 ± 7.66	159.80 ± 7.72	159.11 ± 7.61	<i>t</i> = 1.32	0.186
体质量(kg)	65.23 ± 10.21	65.57 ± 8.85	67.99 ± 10.30	<i>t</i> = -9.97	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.62 ± 3.16	24.06 ± 2.62	26.79 ± 3.03	<i>t</i> = -14.33	<0.001
腰围(cm)	88.22 ± 8.25	84.82 ± 7.57	90.78 ± 7.81	<i>t</i> = -11.38	<0.001
臀围(cm)	98.07 ± 7.23	95.46 ± 6.62	100.04 ± 7.05	<i>t</i> = -9.83	<0.001
腰臀比	0.90 ± 0.05	0.89 ± 0.05	0.91 ± 0.05	<i>t</i> = -5.77	<0.001
ALT(U/L)	20.30 ± 9.85	18.06 ± 8.31	21.98 ± 10.56	<i>t</i> = -6.19	<0.001
AST(U/L)	18.69 ± 7.95	17.51 ± 6.01	19.58 ± 9.04	<i>t</i> = -4.09	<0.001
TG(mmol/L)	1.63 ± 1.10	1.35 ± 0.81	1.84 ± 1.23	<i>t</i> = -7.08	<0.001
TC(mmol/L)	4.85 ± 1.24	4.80 ± 1.15	4.90 ± 1.30	<i>t</i> = -1.18	0.237
HDL-C(mmol/L)	1.15 ± 0.25	1.21 ± 0.28	1.11 ± 0.22	<i>t</i> = 5.21	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.37 ± 1.13	3.32 ± 1.04	3.41 ± 1.19	<i>t</i> = -1.21	0.228
降脂药物治疗[例(%)]	314(35.44)	141(37.01)	173(34.26)	$\chi^2=0.72$	0.397
TBil(mmol/L)	15.56 ± 6.89	15.23 ± 5.56	15.80 ± 7.74	<i>t</i> = -1.23	0.220
空腹血糖(mmol/L)	7.14 ± 3.30	6.96 ± 4.10	7.28 ± 2.53	<i>t</i> = -1.42	0.155
PLT(× 10 ⁹ /L)	226.54 ± 57.12	216.05 ± 53.32	234.45 ± 58.65	<i>t</i> = -4.87	<0.001
FIB-4(分)	1.42 ± 0.76	1.52 ± 0.93	1.35 ± 0.60	<i>t</i> = 3.35	<0.001
基因分型[例(%)]				$\chi^2=4.09$	0.043
CC	581(65.58)	264(69.29)	317(62.77)		
CT+TT	305(34.42)	117(30.71)	188(37.23)		

注:TC, 总胆固醇;LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇;TBil, 总胆红素。

表2 MASLD人群中CC组和CT/TT组基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics between CC and CT/TT genotype groups in the MASLD population

项目	MASLD组总计(n=505)	CC组(n=317)	CT+TT组(n=188)	统计值	P值
年龄(岁)	69.85 ± 4.83	70.03 ± 4.85	69.53 ± 4.79	t=1.13	0.259
男[例(%)]	119(23.56)	78(24.61)	41(21.81)	$\chi^2=0.51$	0.474
高血压[例(%)]	401(79.41)	252(79.50)	149(79.26)	$\chi^2=0.00$	0.949
ASCVD[例(%)]	171(33.86)	121(38.17)	50(26.60)	$\chi^2=7.06$	0.008
T2DM[例(%)]	228(45.15)	139(43.85)	89(47.34)	$\chi^2=0.58$	0.446
代谢综合征[例(%)]	468(92.67)	293(92.43)	175(93.09)	$\chi^2=0.07$	0.784
肥胖[例(%)]	261(51.68)	169(53.31)	92(48.94)	$\chi^2=0.91$	0.341
ALT(U/L)	21.98 ± 10.56	21.53 ± 10.25	22.76 ± 11.04	t=-1.26	0.207
AST(U/L)	19.58 ± 9.04	19.62 ± 9.24	19.51 ± 8.73	t=0.14	0.886
TBil(mmol/L)	15.80 ± 7.74	16.18 ± 8.94	15.17 ± 5.09	t=1.61	0.107
TG(mmol/L)	1.84 ± 1.23	1.89 ± 1.28	1.75 ± 1.14	t=1.16	0.245
TC(mmol/L)	4.90 ± 1.30	4.97 ± 1.37	4.78 ± 1.18	t=1.61	0.107
HDL-C(mmol/L)	1.11 ± 0.22	1.11 ± 0.22	1.13 ± 0.23	t=-0.94	0.350
LDL-C(mmol/L)	3.41 ± 1.19	3.49 ± 1.26	3.29 ± 1.05	t=1.75	0.081
降脂药物治疗[例(%)]	173(34.26)	110(34.70)	63(33.51)	$\chi^2=0.07$	0.785
空腹血糖	7.28 ± 2.53	7.26 ± 2.59	7.30 ± 2.43	t=-0.19	0.851
CAP(dB/m)	296.10 ± 40.77	296.00 ± 43.11	296.27 ± 36.62	t=-0.07	0.941
LSM(kPa)	5.48 ± 2.01	5.49 ± 1.99	5.45 ± 2.06	t=0.26	0.795
PLT($\times 10^9/L$)	234.45 ± 58.65	232.43 ± 59.24	237.86 ± 57.64	t=-1.01	0.315
FIB-4(分)	1.35 ± 0.60	1.39 ± 0.62	1.29 ± 0.56	t=1.81	0.071
FIB-4 ≥ 2 分[例(%)]	45(8.91)	35(11.04)	10(5.32)	$\chi^2=5.56$	0.018

表3 MASLD患者中SH2B1 rs7359397与进展期肝纤维化的关系

Table 3 Analyzing the association of SH2B1 rs7359397 with liver fibrosis in MASLD

基因型	模型1		模型2	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
显性模型				
CC	1.000		1.000	
CT+TT	0.461(0.241 ~ 0.880)	0.019	0.481(0.249 ~ 0.929)	0.029
隐性模型				
CC+CT	1.000		1.000	
TT	0.642(0.148 ~ 2.793)	0.555	1.096(0.145 ~ 2.864)	0.563
加性模型				
CC	1.000		1.000	
CT	0.452(0.277 ~ 0.901)	0.024	0.474(0.235 ~ 0.955)	0.037
TT	0.517(0.118 ~ 2.265)	0.381	0.527(0.118 ~ 2.362)	0.402

注:模型1未校正混杂因素;模型2校正年龄、性别和BMI。

0.79, $P=0.015$);在肥胖亚组中保护作用最为显著($OR=0.11$, $95\%CI: 0.03 \sim 0.48$, $P=0.003$)。但在合并ASCVD或T2DM的患者中,该基因多态性与肝纤维化风险无统计学关联(P 值均 >0.05)(表4)。

2.5 SH2B1 rs7359397基因多态性与合并症风险的关联分析 校正年龄、性别和BMI后,在MASLD患者中,相比CC基因型,CT+TT基因型ASCVD患病风险显著降低($OR=0.506$, $95\%CI: 0.336 \sim 0.761$, $P=0.001$)(表5)。

3 讨论

既往研究发现,SH2B1 rs7359397基因多态性与肥胖、胰岛素抵抗等代谢紊乱相关,但其在MASLD中的作用相关研究较少。本研究发现,SH2B1 rs7359397变异可以减少肝纤维化进展,并降低ASCVD患病率。进一步揭示了新的MASLD遗传易感位点,为个体化诊断和治疗提供了新的线索。

表4 SH2B1 rs7359397 基因多态性在不同亚组 MASLD 患者中对进展期肝纤维化的影响

Table 4 Effect of SH2B1 rs7359397 polymorphism on advanced liver fibrosis in different subgroups of MASLD patients

分组	例数	FIB-4<2分/CC(例)	FIB-4≥2分/CT+TT(例)	OR(95%CI)	P值
高血压					
否	104	7/65	3/39	0.90(0.07 ~ 12.21)	0.936
是	401	37/252	10/149	0.27(0.09 ~ 0.77)	0.014
ASCVD					
否	334	22/196	8/138	0.53(0.17 ~ 1.70)	0.286
是	171	22/121	5/50	0.34(0.05 ~ 2.30)	0.269
T2DM					
否	277	29/178	7/99	0.27(0.07 ~ 1.01)	0.051
是	228	15/139	6/89	0.69(0.17 ~ 2.85)	0.612
代谢综合征					
否 ¹⁾	37	4/24	1/13		
是	468	40/293	12/175	0.30(0.11 ~ 0.79)	0.015
肥胖					
否	244	17/148	5/96	0.57(0.04 ~ 7.71)	0.671
是	261	27/169	8/92	0.11(0.03 ~ 0.48)	0.003

注:以SH2B1 rs7359397 CC基因型为参照。1)数据过小,未进行统计分析。

表5 SH2B1 rs7359397 基因多态性与 MASLD 合并症风险分析

Table 5 Association analysis of SH2B1 rs7359397 polymorphism with risk of MASLD complications

合并症	MASLD 患者(n=505)		全部人群(n=886)	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
T2DM				
CC	1.000		1.000	
CT+TT	1.050(0.724 ~ 1.522)	0.797	1.178(0.888 ~ 1.562)	0.255
ASCVD				
CC	1.000		1.000	
CT+TT	0.506(0.336 ~ 0.761)	0.001	0.753(0.558 ~ 1.017)	0.064
高血压				
CC	1.000		1.000	
CT+TT	0.938(0.591 ~ 1.489)	0.786	0.971(0.694 ~ 1.358)	0.863
肥胖				
CC	1.000		1.000	
CT+TT	0.839(0.578 ~ 1.219)	0.357	0.864(0.652 ~ 1.144)	0.307
代谢综合征				
CC	1.000		1.000	
CT+TT	1.007(0.473 ~ 2.143)	0.985	1.003(0.642 ~ 1.566)	0.990

本研究人群为中国老年社区人群,年龄均≥65岁, MASLD 患者占 57.00%,这与 MASLD 在老年人中较高的患病率相符。与对照组相比, MASLD 组 ALT、AST 和 TG 均较高(P 值均<0.05),而 HDL-C 水平较低(P<0.05),提示 MASLD 患者存在明显的肝损伤、脂代谢紊乱及肝纤维化风险。此外,本研究人群中老年人合并代谢性疾病的比例较高。

本研究结果表明,SH2B1 rs7359397 基因多态性与老年人进展期肝纤维化风险显著相关。与 SH2B1 rs7359397 CC 基因型的个体相比,CT+TT 基因型个体进

展期肝纤维化的风险显著降低(OR=0.481)。值得注意的是,本研究并未发现该基因多态性与 MASLD 的发生或脂肪变性程度之间存在显著关联,但是影响了肝纤维化进展。既往研究表明,T 等位基因携带者有更高的肝脏脂肪积累风险和 MASH 风险,但本研究结果表明,该 SNP 可能并非直接影响脂肪肝的发生和发展,而是与肝纤维化的进展更为密切相关。这种差异可能源于以下因素:本研究针对的是中国老年人群,而 Perez-Diaz-Del-Campo 等^[15]主要针对超重/肥胖的 MASLD 患者,年龄、代谢状态及遗传背景的差异可能导致了不同的结果。本研究关注的是

进展期肝纤维化,而Perez-Diaz-Del-Campo等^[15]关注的是脂肪积累和MASH,不同疾病阶段可能导致SNP效应的不同。该基因在不同人群或者疾病阶段可能存在不同的作用效应。不同研究的样本量、检测方法也可能导致结果的差异。本研究结果表明,SH2B1 rs7359397基因多态性在中国老年人群中可能对肝纤维化具有保护作用,但并未影响脂肪肝的发生或脂肪变性程度。这一发现进一步强调了该SNP在MASLD病理过程中的复杂性,需要更多的研究来深入探索该SNP与MASLD的具体机制,并评估其在不同人群中的临床意义。

亚组分析结果进一步揭示了SH2B1 rs7359397 (C>T)基因多态性在MASLD患者中的复杂作用。本研究发现,该基因多态性与进展期肝纤维化风险的关联并非在所有MASLD患者中都一致,而是呈现出明显的亚组特异性。在合并高血压的MASLD患者中,携带CT+TT基因型与进展期肝纤维化风险显著降低相关联($OR=0.27, 95\%CI: 0.09 \sim 0.77, P=0.014$),这表明该基因多态性可能在特定的代谢背景下发挥保护作用。高血压通常与胰岛素抵抗、血管内皮功能障碍等多种代谢紊乱相关,这些因素可能与SH2B1基因的信号通路存在复杂的相互作用相关,从而影响肝纤维化的发展。其次,在肥胖的MASLD患者中也观察到携带CT或TT基因型对肝纤维化具有保护作用($OR=0.11, P=0.003$)。此外,在代谢综合征亚组中同样观察到显著的保护效应($OR=0.30, P=0.015$)。肥胖和代谢综合征与肝脏脂肪堆积、炎症反应等密切相关,该SNP可能在特定背景下,通过影响这些病理过程而改变肝纤维化的进展^[16]。然而,在合并ASCVD、T2DM的MASLD患者中并未发现该基因多态性与进展期肝纤维化风险之间存在显著关联。这可能提示该SNP的影响具有高度的代谢特异性,其在不同代谢状态下可能呈现不同的效应。还需考虑的是,该人群使用的某些降糖药物(如胰高血糖素样肽-1受体激动剂)、降脂药、抗血小板药物可能具有改善肝脂肪变性和炎症的作用,从而降低了肝纤维化的风险,掩盖了基因多态性的影响^[17-19]。

SH2B1编码的接头蛋白参与包括胰岛素和瘦素信号通路在内的多种细胞信号通路^[20]。胰岛素抵抗和代谢紊乱是MASLD和ASCVD共同的危险因素^[21],SH2B1基因多态性可能通过影响这些信号通路,从而调节MASLD和ASCVD的风险。本研究结果显示,在MASLD患者中,SH2B1 rs7359397(C>T)基因多态性与ASCVD风险呈负相关。与携带CC基因型的MASLD患者相比,携带CT

或TT基因型MASLD患者的ASCVD患病风险显著降低($OR=0.506, P=0.001$)。这一发现强调了SH2B1基因在MASLD患者心血管风险中的作用,并进一步支持了遗传因素在MASLD相关合并症发生发展中的重要性。其机制可能与SH2B1基因在多种信号通路中的作用有关。然而,该基因在MASLD和ASCVD中的具体机制仍有待进一步研究,推测该突变可能影响了机体对脂质代谢、炎症反应和血管内皮功能的调节,从而降低心血管疾病风险。

本研究也存在一些局限性:(1)本研究参与者主要为中国汉族人群,研究结果可能不完全适用于其他种族或族裔的人群;(2)本研究主要针对老年人群,老年MASLD人群具有患病率高、进展快、症状不典型、合并其他疾病多等特点,因此本研究不能直接用于其他年龄段的人群;(3)本研究的MASLD诊断并非通过肝脏病理学检查确诊,可能影响诊断的准确性;(4)尽管本研究对性别、年龄、BMI等混杂因素进行了校正,但仍有其他潜在的混杂因素可能影响基因多态性与疾病风险之间的关系,如生活方式(高脂饮食、运动等)和环境因素等。

研究结果表明,SH2B1 rs7359397基因多态性与中国老年人群的MASLD进展期肝纤维化风险和ASCVD患病风险均存在显著关联。这些研究结果提示,SH2B1基因可能成为未来MASLD风险评估、分层管理和个体化治疗干预的潜在靶点,具有重要的临床意义。

伦理学声明: 本研究方案于2020年10月28日经由首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会审批,伦理批号:[2020]-233。临床试验注册号:ChiCTR2100043106。所有参与者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈思彤负责设计论文框架,起草论文;张爽、李雅宁、仇丽霞负责数据收集,统计学分析,绘制图表;赵锦涵负责论文修改;卫小蝶负责拟定写作思路;张晶指导撰写文章并最后定稿。陈思彤和张爽对本文贡献等同,同为第一作者。

参考文献:

- [1] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [J]. J Hepatol, 2024, 81(3): 492-542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- [2] GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories,

- 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(3): 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- [3] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- [4] LI M, XIE W. Are there all-cause mortality differences between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes?[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2): e53-e54. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.012.
- [5] QUEK J, CHAN KE, WONG ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(1): 20-30. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- [6] MAHFOOD HADDAD T, HAMDEH S, KANMANTHAREDDY A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1): S209-S216. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.033.
- [7] VALENTI LVC, BASELLI GA. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(38): 4566-4573. DOI: 10.2174/1381612825666190119113836.
- [8] ROMEO S, KOZLITINA J, XING C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(12): 1461-1465. DOI: 10.1038/ng.257.
- [9] LI XY, LIU Z, LI L, et al. TM6SF2 rs58542926 is related to hepatic steatosis, fibrosis and serum lipids both in adults and children: A meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1026901. DOI: 10.3389/fendo.2022.1026901.
- [10] CHERUBINI A, CASIRATI E, TOMASI M, et al. PNPLA3 as a therapeutic target for fatty liver disease: The evidence to date[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(12): 1033-1043. DOI: 10.1080/14728222.2021.2018418.
- [11] ABUL-HUSN NS, CHENG XP, LI AH, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1096-1106. DOI: 10.1056/NEJMoa1712191.
- [12] MERONI M, LONGO M, FRACANZANI AL, et al. MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD [J]. *EBioMedicine*, 2020, 57: 102866. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102866.
- [13] JAMSHIDI Y, SNIEDER H, GE DL, et al. The SH2B gene is associated with serum leptin and body fat in normal female twins[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(1): 5-9. DOI: 10.1038/oby.2007.637.
- [14] PEREZ-DIAZ-DEL-CAMPO N, ABETE I, CANTERO I, et al. Association of the SH2B1 rs7359397 gene polymorphism with steatosis severity in subjects with obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1260. DOI: 10.3390/nu12051260.
- [15] PEREZ-DIAZ-DEL-CAMPO N, MARIN-ALEJANDRE BA, CANTERO I, et al. Differential response to a 6-month energy-restricted treatment depending on SH2B1 rs7359397 variant in NAFLD subjects: Fatty Liver in Obesity (FLiO) Study[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(6): 3043-3057. DOI: 10.1007/s00394-020-02476-x.
- [16] HINNEY A, KÖRNER A, FISCHER-POSOVSZKY P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(10): 623-637. DOI: 10.1038/s41574-022-00716-0.
- [17] LOOMBA R, ABDELMALEK MF, ARMSTRONG MJ, et al. Semaglutide 2.4 Mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 511-522. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00068-7.
- [18] PETIT JM, VERGÈS B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(Suppl 1): S2S28-S2S33. DOI: 10.1016/S1262-3636(17)30070-8.
- [19] IWASAKI S, HAMADA T, CHISAKI I, et al. Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide to characterize its antiobesity effects in diet-induced obese mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 362(3): 441-449. DOI: 10.1124/jpet.117.242651.
- [20] MORRIS DL, CHO KW, RUI LY. Critical role of the Src homology 2 (SH2) domain of neuronal SH2B1 in the regulation of body weight and glucose homeostasis in mice[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(8): 3643-3651. DOI: 10.1210/en.2010-0254.
- [21] ONI ET, AGATSTON AS, BLAHA MJ, et al. A systematic review: Burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 258-267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.

收稿日期: 2025-02-10; 录用日期: 2025-04-07

本文编辑: 林姣

引证本文: CHEN ST, ZHANG S, ZHAO JH, et al. Influence of SH2B1 rs7359397 polymorphism on hepatic fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease aged ≥65 years in Beijing, China[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2286-2293.

陈思彤, 张爽, 赵锦涵, 等. SH2B1 rs7359397 基因多态性对北京地区年龄≥65岁代谢功能障碍相关脂肪性肝病患者肝纤维化的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2286-2293.