

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH260212

瘦型代谢相关脂肪性肝病患者肝纤维化程度与颈动脉斑块的相关性分析

章帅¹, 靳寿璐¹, 李晚情¹, 史茜菁¹, 梁好², 董浩³, 陆戴龙⁴, 朱滢¹, 向晓星¹, 刘军¹

1 扬州大学附属苏北人民医院消化内科, 江苏扬州 225001

2 扬州大学附属苏北人民医院心血管内科, 江苏扬州 225001

3 扬州大学附属苏北人民医院肝胆外科, 江苏扬州 225001

4 扬州大学附属苏北人民医院胃肠外科, 江苏扬州 225001

通信作者: 刘军, sbyy_liujun@163.com (ORCID: 0000-0001-8738-6548)

摘要: 目的 通过观察瘦型代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)患者的无创肝纤维化指标,分析其与颈动脉斑块(CP)的关系,为筛查相关高危人群提供依据。方法 以苏北人民医院2021年1月—2023年6月体检的957例瘦型MAFLD患者为观察队列,以是否患有CP为结局,选择肝纤维化-4(FIB-4)指数、非酒精性脂肪肝病纤维化评分(NFS)作为肝纤维化程度评价指标。对于符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。多元Logistic回归、限制性立方样条分析、受试者操作特征曲线和中介效应分析被用于探究肝纤维化程度与CP患病的关系。结果 瘦型MAFLD人群中CP患病率为36.6%。CP组($n=350$)的男性、吸烟、糖尿病、高血压比例,以及年龄、肌酐、血尿素氮、甘油三酯、空腹血糖、天冬氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶、NFS、FIB-4指数均高于非CP组($n=607$),而血小板计数、白蛋白水平则低于非CP组(P 值均 <0.05)。多元Logistic回归显示,在完全校正混杂因素后,FIB-4指数($OR=2.979$, 95% $CI: 2.141 \sim 4.219$)和NFS($OR=1.747$, 95% $CI: 1.499 \sim 2.046$)均与CP患病呈正相关(P 值均 <0.001)。FIB-4指数和NFS均对CP有较好的预测价值。高血压通过影响肝纤维化指标对CP的患病率有显著的间接效应,经NFS和FIB-4指数评估,中介效应分别为40.8%和39.5%(P 值均 <0.001)。结论 在瘦型MAFLD患者中,NFS和FIB-4指数与CP的患病率呈显著正相关。肝纤维化指标可能在高血压与CP的关联中起中介作用。针对高血压和肝纤维化指标的干预措施可能有助于预防和减缓CP进程。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 颈动脉斑块; 肝纤维化**基金项目:** 江苏省基础研究计划(自然科学基金)青年基金项目(BK20240498); 国家自然科学基金青年项目(82400623)

Correlation between liver fibrosis degree and carotid plaque in patients with lean metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

ZHANG Shuai¹, JIN Shoulu¹, LI Wanqing¹, SHI Xijing¹, LIANG Hao², DONG Hao³, LU Dailong⁴, ZHU Ying¹, XIANG Xiaoxing¹, LIU Jun¹

1. Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China;

2. Department of Cardiology, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China;

3. Department of Hepatobiliary, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China;

4. Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China

Corresponding author: LIU Jun, sbyy_liujun@163.com (ORCID: 0000-0001-8738-6548)

Abstract: Objective To investigate the association between noninvasive liver fibrosis markers and carotid plaque (CP) in patients with lean metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), and to provide a basis for screening high-risk

populations. **Methods** A total of 957 patients with lean MAFLD who underwent physical examination in Subei People's Hospital from January 2021 to June 2023 was enrolled as the observation cohort, with the presence or absence of CP as the outcome, and fibrosis-4 (FIB-4) index and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS) were used to assess liver fibrosis degree. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. The multivariate logistic regression analysis, the restricted cubic spline analysis, the receiver operating characteristic curve, and the mediation effect analysis were used to investigate the association between liver fibrosis degree and CP. **Results** The prevalence rate of CP was 36.6% in the lean MAFLD population. Compared with the non-CP group ($n=607$), the CP group ($n=350$) had a significantly higher proportion of male patients, a significantly higher proportion of patients with smoking/diabetes/hypertension, and significantly higher levels of age, creatinine, blood urea nitrogen, triglycerides, fasting blood glucose, aspartate aminotransferase, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, NFS, and FIB-4 index, as well as significantly lower levels of platelet count and albumin (all $P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that after adjustment for confounding factors, FIB-4 index (odds ratio [OR]=2.979, 95% confidence interval [CI]: 2.141—4.219, $P<0.001$) and NFS (OR=1.747, 95% CI: 1.499—2.046, $P<0.001$) were positively correlated with CP. Both FIB-4 index and NFS had a good value in predicting CP. Hypertension had a significant indirect effect on the prevalence rate of CP through its impact on liver fibrosis markers, and its mediating effect accounted for 39.5%—40.8% of the total effect ($P<0.001$). **Conclusion** In patients with lean MAFLD, NFS and FIB-4 index are significantly positively correlated with the prevalence rate of CP, and they can be used as potential epidemiological predictive indicators. Liver fibrosis markers may play a mediating role in the association between hypertension and CP. Interventions targeting hypertension and liver fibrosis markers may help to prevent and delay the progression of CP.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Carotid Plaque; Liver Fibrosis

Research funding: Jiangsu Provincial Basic Research Program (Natural Science Foundation) Youth Fund Project (BK20240498); National Natural Science Foundation of China Youth Project (82400623)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 通常由肝脂肪变性合并糖尿病、高血压和肥胖等心血管疾病高危风险因素组成^[1], 替代了传统的非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 命名。心血管疾病已经成为 MAFLD 患者的主要死因^[2-3], 且主要围绕于超重和肥胖个体展开^[4]。事实上, MAFLD 也影响着大量体重指数正常或偏瘦的个体^[5]。这类人群不但容易被忽视, 而且更容易发生晚期肝纤维化和肝脏相关事件, 甚至可能面临严重的心血管和全因死亡风险^[6]。

颈动脉斑块 (carotid plaque, CP) 的存在是颈动脉粥样硬化的一个重要标志, 不仅与 25% 的缺血性脑卒中相关, 而且是血管损伤的早期反应^[7]。全身炎症、胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱是 CP 和肝纤维化的共同病理机制^[8]。一项大型多中心队列研究根据病情严重程度将 NAFLD 分为单纯脂肪肝、无纤维化脂肪性肝炎、非肝硬化性纤维化和肝硬化, 并发现随着 NAFLD 严重程度的加重, 主要不良心血管事件增加^[9]。因此, 本文引入肝纤维化相关指标, 从而为瘦型 MAFLD 人群中 CP 患者的流行病学研究提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入了 2021 年 1 月—2023 年 6 月于苏北人民医院健康管理中心接受体检且体重正常或低体重的 MAFLD 患者。低体重或体重正常的诊断标准分别为体重指数 (body mass index, BMI) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $18.5 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$ 。腹型肥胖的诊断标准为男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$ 或女性腰围 $\geq 85 \text{ cm}$ ^[10]。排除标准包括: (1) 同时患有急性和慢性感染; (2) 患有可能影响免疫系统功能的全身性疾病, 如血液病、风湿性疾病或恶性肿瘤; (3) 使用可能诱发脂肪肝或干扰血液系统的药物, 如丙硫氧嘧啶、他汀类药物、他莫昔芬、甲硫咪唑和糖皮质激素等; (4) 长期大量饮酒, 定义为男性每日饮酒量 $\geq 40 \text{ g}$ 或女性 $\geq 20 \text{ g}$, 持续超过 5 年^[11]; (5) 患有其他可能诱发脂肪肝的肝脏疾病, 如病毒性肝炎、自身免疫性肝病或遗传性肝病; (6) 有颈部血管手术史; (7) 怀孕; (8) 体检数据不完整。根据是否患有 CP 分为 CP 组和非 CP 组。

肝脂肪变性通过彩色多普勒超声诊断。符合以下 3 项中任意 2 项即可诊断为脂肪肝^[12]: 肝脏近回声增强、

远回声衰减、肝内管道结构显示不清。MAFLD 诊断标准为存在肝脂肪变性以及 ≥ 1 个心脏代谢风险因素。代谢风险因素具体为:2型糖尿病或接受2型糖尿病药物治疗,或空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L,或糖负荷后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L,或糖化血红蛋白 $\geq 5.7\%$,或稳态模型评估胰岛素抵抗指数 ≥ 2.5 ;动脉血压增高(收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,或诊断高血压病接受降血压药物治疗);血脂代谢异常,包括高总胆固醇血症(总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L),高甘油三酯血症[甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L],混合型高脂血症(总胆固醇、TG均升高),低高密度脂蛋白胆固醇血症(男性:高密度脂蛋白胆固醇 ≤ 1.0 mmol/L,女性: ≤ 1.3 mmol/L),高低密度脂蛋白胆固醇血症(低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.4 mmol/L或接受降脂药物治疗^[1])。CP的诊断使用彩色超声多普勒完成,包括颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉和颈动脉分叉。计算颈动脉球部近端和远端血管壁的平均内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)。具有向动脉腔内突出至少0.5 mm的局灶性结构,厚度大于周围cIMT的50%,或cIMT > 1.5 mm的患者被诊断为CP^[13]。

1.2 临床资料收集 回顾性收集患者门诊与住院临床数据,包括人口统计学信息(如年龄、性别、身高和体重)、病史(如高血压、糖尿病、吸烟)及体检结果。体检项目包括体格检查、彩色多普勒超声检查和实验室检测(如全血细胞计数、肝肾功能、血糖和血脂)。根据相关指标计算NAFLD纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)和肝纤维化-4(Fibrosis-4, FIB-4)指数^[14-15]。

1.3 统计学方法 数据分析和绘图使用R 4.4.1软件完成。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验进行两组间比较;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行两组间比较。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。使用多元Logistic回归分析研究肝纤维化指标与瘦型MAFLD人群中CP的关系。限制性立方样条曲线用于可视化肝纤维化指标与CP之间的剂量-反应关系。构建受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)以比较NFS、FIB-4指数对瘦型MAFLD人群CP的预测价值。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入957例瘦型MAFLD患者,其中350例被检出患有CP(36.6%)。CP组的男性、吸烟、糖尿病、高血压比例,以及年龄、血肌酐(serum creatinine,

SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、TG、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、AST/丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)、NFS、FIB-4指数均高于非CP组,而血小板计数(platelet count, PLT)、白蛋白(albumin, Alb)水平则低于非CP组(P 值均 < 0.05)(表1)。

2.2 肝纤维化指标与CP患病的多元Logistic回归分析模型1未调整任何协变量;模型2调整了性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、腹型肥胖、尿酸、SCr、BUN、TG、FPG、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆红素作为协变量。年龄、PLT、ALT和AST由于和NFS/FIB-4之间存在较强的共线性不被纳入协变量。同时,为了进一步减少混杂偏倚,采用倾向性评分匹配法,以年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病为混杂因素进行1:1近邻匹配,为CP中的每一个体,从非CP组中匹配倾向性评分最相近的个体。最终CP组350例,非CP组350例。卡钳值设为0.02,匹配后两组协变量标准化均差均 < 0.1 ,提示均衡良好。结果显示,在瘦型MAFLD人群中,FIB-4指数、NFS均与CP患病风险呈显著正相关(P 值均 < 0.001),且关联性在倾向性评分匹配后的队列中仍显著(P 值均 < 0.001)(表2)。

为验证结果稳健性,将FIB-4指数从连续变量转化为四分类变量(Q1: < 0.553 , Q2: ≥ 0.553 且 < 0.804 , Q3: ≥ 0.804 且 < 1.148 , Q4: ≥ 1.148),相关CP患病率Q1:16.7%(40/240),Q2:30.1%(72/239),Q3:42.7%(102/239),Q4:56.9%(136/239)。不同分组人群中CP患病差异明显($\chi^2 = 300.918, P < 0.001$)。将NFS从连续变量转化为四分类变量(Q1: < -3.647 , Q2: ≥ -3.647 且 < -2.863 , Q3: ≥ -2.863 且 < -2.003 , Q4: ≥ -2.003),相关CP患病率Q1:19.2%(46/240),Q2:24.3%(58/239),Q3:41.0%(98/239),Q4:61.9%(148/239)。CP患病差异同样明显($\chi^2 = 315.717, P < 0.001$)。

限制性立方样条曲线显示,FIB-4指数与CP患病率之间呈先上升后平缓的非线性关系(P for non-linear < 0.05),而NFS则呈线性正相关关系(P for non-linear > 0.05)(图1)。

2.3 肝纤维化指标对CP患病的预测价值分析 与年龄相比,FIB-4指数与NFS对瘦型MAFLD人群CP患病有较好的预测价值(Delong检验, P 值均 < 0.05)。曲线下面积分别为0.699和0.700(图2)。

2.4 肝纤维化指标在高血压和CP患病之间的中介效应 采用自助法1 000次抽样估计中介效应的95%CI,并确定肝纤维化指标介导的总效应的比例。结果发

表1 一般资料比较
Table 1 Comparison of general information

变量	CP组(n=350)	非CP组(n=607)	统计值	P值
性别[例(%)]			$\chi^2=5.652$	0.017
男	247(70.6)	381(62.8)		
女	103(29.4)	226(37.2)		
年龄(岁)	54.29 ± 11.89	42.96 ± 11.15	$t=14.528$	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.74 ± 0.98	22.65 ± 1.10	$t=1.291$	0.197
吸烟[例(%)]	97(27.7)	110(18.1)	$\chi^2=11.491$	0.001
腹型肥胖[例(%)]	30(8.6)	48(7.9)	$\chi^2=0.057$	0.811
糖尿病[例(%)]	74(21.1)	36(5.9)	$\chi^2=49.013$	<0.001
高血压[例(%)]	142(40.6)	125(20.6)	$\chi^2=43.061$	<0.001
SUA(μmol/L)	369.73 ± 77.20	369.09 ± 78.26	$t=1.466$	0.143
PLT(×10 ⁹ /L)	228.53 ± 56.62	241.39 ± 56.01	$t=-3.401$	0.001
Alb(g/L)	44.84 ± 2.22	45.33 ± 2.43	$t=-3.119$	0.002
SCr(μmol/L)	66.86 ± 14.17	64.87 ± 14.12	$t=2.092$	0.037
BUN(mmol/L)	5.49 ± 1.38	5.11 ± 1.25	$t=4.172$	<0.001
TG(mmol/L)	1.86(1.34 ~ 2.66)	1.67(1.28 ~ 2.37)	$Z=3.014$	0.003
FPG(mmol/L)	5.67 ± 1.46	5.23 ± 1.28	$t=4.678$	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.88 ± 0.80	2.87 ± 0.68	$t=0.111$	0.911
HDL-C(mmol/L)	1.150 ± 0.249	1.160 ± 0.234	$t=-0.871$	0.384
TBil(μmol/L)	13.76 ± 5.19	13.81 ± 5.57	$t=-0.134$	0.893
AST(U/L)	19(16 ~ 23)	18(15 ~ 23)	$Z=1.739$	0.039
ALT(U/L)	21(16 ~ 29)	21(15 ~ 32)	$Z=0.112$	0.967
AST/ALT	0.91(0.73 ~ 1.13)	0.87(0.67 ~ 1.08)	$Z=2.071$	0.039
NFS	-2.23(-3.12 ~ -1.52)	-3.21(-3.83 ~ -2.43)	$Z=10.435$	<0.001
FIB-4指数	1.04(0.73 ~ 1.35)	0.71(0.50 ~ 0.96)	$Z=8.535$	<0.001

注:CP,颈动脉斑块;BMI,体重指数;SUA,血清尿酸;PLT,血小板;Alb,白蛋白;SCr,血清肌酐;TG,甘油三酯;FPG,空腹葡萄糖;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;TBil,总胆红素;AST,天冬氨酸氨基转移酶;ALT,丙氨酸氨基转移酶;NFS,非酒精性脂肪性肝病纤维化评分;FIB-4指数,纤维化-4指数。

表2 多元Logistic回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis

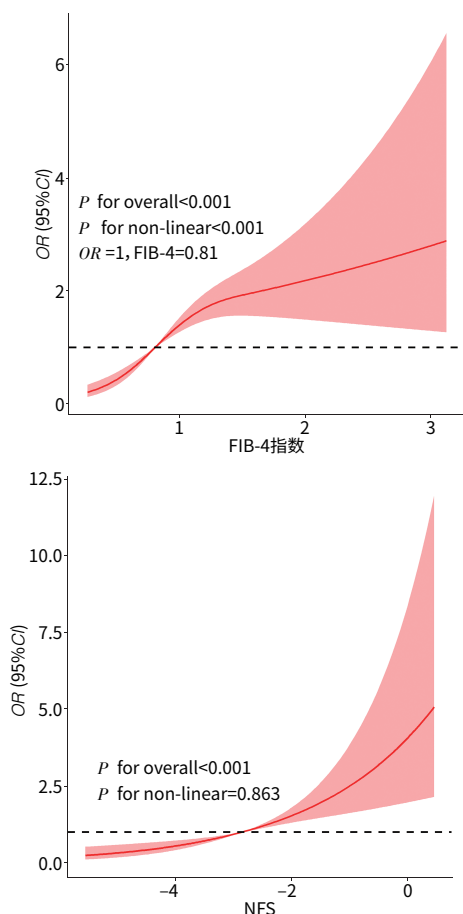
变量	原始队列		倾向性评分匹配后的队列	
	模型1	模型2	模型1	模型2
NFS				
OR	1.917	1.747	1.366	1.295
95%CI	1.659 ~ 2.227	1.499 ~ 2.046	1.199 ~ 1.561	1.124 ~ 1.488
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FIB-4指数				
OR	3.552	2.979	1.736	1.489
95%CI	2.650 ~ 4.836	2.141 ~ 4.219	1.312 ~ 2.342	1.224 ~ 1.895
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:FIB-4指数,纤维化-4指数;NFS,非酒精性脂肪性肝病纤维化评分;OR,比值比;CI,置信区间。

现,高血压通过影响肝纤维化指标(FIB-4指数、NFS)对CP的患病率有显著的间接效应(P 值均<0.001)。此外,高血压与CP之间也存在统计学上的显著关联(P 值均<0.001)。这表明高血压对CP患病既有直接影响,也有通过肝纤维化产生的间接影响,经NFS和FIB-4指数评估,中介效应分别为40.8%和39.5%(图3)。

3 讨论

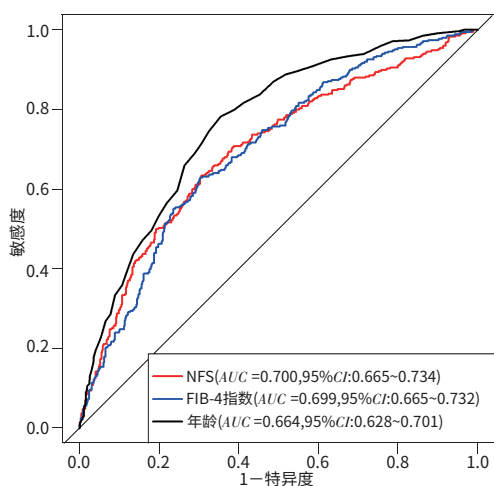
瘦型MAFLD的潜在机制包括饮食因素(例如高果糖或高脂肪摄入)和身体脂肪分布改变(例如内脏肥胖)^[16]。研究表明,与超重或肥胖的NAFLD患者相比,瘦型MAFLD患者可能具有较低的胰岛素抵抗,但其胰



注: FIB-4 指数, 纤维化-4 指数; NFS, 非酒精性脂肪性肝病纤维化评分; OR, 比值比; CI, 置信区间。

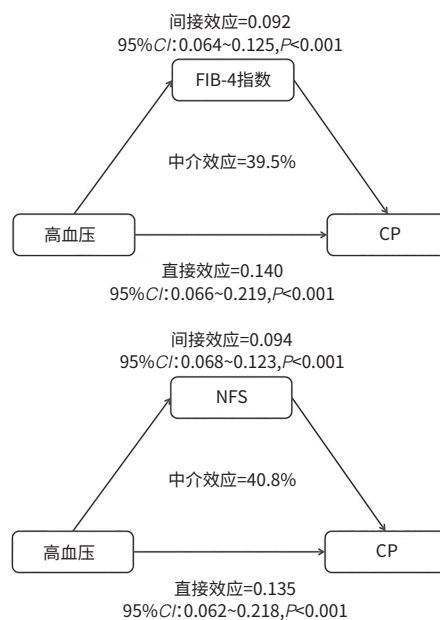
图1 FIB-4 指数和 NFS 与颈动脉斑块患病的限制性立方样条曲线

Figure 1 Restricted cubic spline curves of FIB-4 Index and NFS



注: NFS, 非酒精性脂肪性肝病纤维化评分; AUC, 受试者操作特征曲线下面积; FIB-4 指数, 肝纤维化-4 指数; CI, 置信区间。

图2 肝纤维化指标预测颈动脉斑块的受试者操作特征曲线
Figure 2 Receiver operating characteristic curves for predicting carotid plaque prevalence using liver fibrosis indicators



注: FIB-4 指数, 纤维化-4 指数; NFS, 非酒精性脂肪性肝病纤维化评分; CP, 颈动脉斑块; CI, 置信区间。

图3 FIB-4 指数和 NFS 的中介效应分析

Figure 3 Mediation effect analysis of FIB-4 and NFS

胰岛素抵抗水平仍高于无脂肪肝的健康人群^[17]。而较高的胰岛素抵抗通常与动脉粥样硬化风险增加相关^[18]。先前大量临床研究是针对 NAFLD 人群开展的。一项来自美国体检人群的报告显示, 与肥胖 NAFLD 患者相比, 非肥胖 NAFLD 患者的 15 年累积死亡率显著增加^[19]。另有回顾性研究进一步显示, 与肥胖 NAFLD 患者相比, 瘦型 NAFLD 患者表现出更高的动脉粥样硬化性心血管疾病评分和高心血管疾病风险患病率, 约 30% 的瘦型 NAFLD 参与者同时患有 2 型糖尿病^[20]。因此, 在瘦型 MAFLD 人群中进行 CP 筛查是必要的。

本研究首次证实: 肝纤维化评分升高与 CP 患病呈显著正相关性, 其判别力显著优于单一年龄指标, 与近年临床队列发现高度一致。重庆大样本回顾性研究表明, 瘦型 NAFLD 患者的 CP 发生率显著增高, 且合并 CP 者肝纤维化分期普遍 $\geq F2$ ^[21]; Wang 等^[22]进一步将 NAFLD 人群按代谢健康状态细分, 证实 CP 风险随代谢异常组分(血脂异常、高血压、糖尿病)数量递增, 而与 BMI 表型无显著关联。机制上, 代谢综合征通过“高血糖-脂毒性-免疫失衡”轴持续激活肝星状细胞, 加速纤维化进展^[23]。FIB-4 指数与 NFS 综合了年龄、PLT、肝酶及糖代谢参数, 能系统捕捉这一交叉通路, 从而比单一年龄指标更全面地揭示 CP 的代谢-炎症-退化性本质^[24]。

肝纤维化评分与 CP 之间的确切联系机制比较复杂。首先, 肝纤维化和 CP 有许多共同的病理生理机制,

包括内皮功能障碍、氧化应激、脂质代谢和慢性炎症。其次,肝纤维化可能导致多种促凝因子增加,其中一种是胎球蛋白A。研究表明,胎球蛋白A可在体外刺激人脐静脉内皮细胞中炎症因子的表达^[25]。此外,胎球蛋白A可与清道夫受体结合,增强氧化低密度脂蛋白在巨噬细胞中诱导的泡沫细胞形成^[26]。泡沫细胞的积累是动脉粥样硬化斑块形成的关键步骤。值得注意的是,肝纤维化患者常有凝血因子的变化,如凝血因子Ⅷ水平增加。凝血因子Ⅷ是一种强促凝因子,其水平升高与血栓风险增加密切相关^[27]。这表明肝纤维化不仅通过影响炎症和脂质代谢促进动脉粥样硬化,还可能通过改变凝血因子水平增加血栓风险。

本研究首次揭示了肝纤维化可能在高血压与CP之间起到中介作用。近期一项横断面研究指出,MAFLD和高血压均可引发肝纤维化,且二者并存时,肝纤维化的风险更为显著^[28]。高血压已被公认为是CP发病的独立危险因素。相关研究显示,将收缩压维持在正常范围内可降低CP的发生率^[29]。因此,在患有高血压且合并MAFLD的人群中,定期进行肝纤维化和CP的检测或许能够有效预防与心脏和肝脏相关的代谢性疾病。

本研究具有一定局限性。首先,作为一项横断面研究,它只能探讨特征变量与疾病之间的相关性,而不能深入探讨因果关系。其次,由于本研究针对的是健康检查人群,缺乏收入水平、教育水平和生活习惯等重要变量的信息。然而,本研究的大样本量可以在一定程度上减轻混杂变量的影响。再次,在本研究中,脂肪肝的诊断是基于腹部多普勒超声的结果。然而,超声并不是诊断脂肪肝的“金标准”。特别是在肥胖个体中,超声的诊断效果有一定的局限性。最后,本研究与CP相关的结果变量是定性数据。未来研究如能纳入定量数据,则可分析肝纤维化指数与cIMT或CP进展之间的定量关系。

伦理学声明: 本研究方案于2024年12月16日经由扬州大学附属苏北人民医院伦理审查委员会审批,批号:2024ky342,患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: 章帅负责统计学分析,设计论文框架,起草论文;梁好负责统计学分析,绘制图表;史茜菁、靳寿璐、李晚情、董浩、陆戴龙负责数据收集及分析;朱滢、向晓星负责论文修改;刘军负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [2] WEI YX, ZHOU XD, ZHENG MH. Heart and liver co-management: integrated management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with cardiovascular disease[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2025, 17(3): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.001.
韦艺轩, 周晓东, 郑明华. 心肝共治: 代谢相关脂肪性肝病合并心血管疾病风险的协同管理[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(3): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.001.
- [3] ZHANG C, ZHU PH, HE LL. Research progress on the correlation between metabolic associated fatty liver disease and cardiovascular disease risk[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2025, 17(1): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.003.
张成, 朱平辉, 何玲玲. 代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病风险相关性研究现状[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(1): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.003.
- [4] LEE HH, LEE HA, KIM EJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease[J]. *Gut*, 2024, 73(3): 533-540. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331003.
- [5] CHAN KE, KOH TJL, TANG ASP, et al. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease: A meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(9): 2691-2700. DOI: 10.1210/clinem/dgac321.
- [6] SOUZA M, DIAZ I, AL-SHARIF L. Liver and cardiovascular outcomes in lean non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and meta-analysis of about 1 million individuals[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(5): 1396-1415. DOI: 10.1007/s12072-024-10716-z.
- [7] SABA L, SAAM T, JÄGER HR, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 559-572. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30035-3.
- [8] BADMUS OO, HINDS TD, STEC DE. Mechanisms linking metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) to cardiovascular disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(8): 151-162. DOI: 10.1007/s11906-023-01242-8.
- [9] SIMON TG, ROELSTRAETE B, HAGSTRÖM H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: Results from a nationwide histology cohort[J]. *Gut*, 2022, 71(9): 1867-1875. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325724.
- [10] National Clinical Practice Guideline on Obesity Management Editorial Committee. National clinical practice guideline on obesity management (2024 edition)[J]. *Chin Circ J*, 2025, 40(1): 6-30. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.01.002.
国家卫生健康委员会肥胖症诊疗指南编写委员会. 肥胖症诊疗指南(2024年版)[J]. *中国循环杂志*, 2025, 40(1): 6-30. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.01.002.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 154-181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
- [12] ESLAM M, FAN JG, YU ML, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(2): 261-301. DOI: 10.1007/s12072-024-10774-3.
- [13] MATHIESEN EB, JOHNSEN SH. Ultrasonographic measurements of subclinical carotid atherosclerosis in prediction of ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120: 68-72. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01210.x.
- [14] LEE J, VALI Y, BOURSIER J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review[J]. *Liver Int*, 2021, 41(2): 261-270. DOI: 10.1111/liv.14669.

- [15] TIAN YB, NIU H, XU F, et al. ALBI score combined with FIB-4 index to predict post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8034. DOI: 10.1038/s41598-024-58205-5.
- [16] LIEBE R, ESPOSITO I, BOCK HH, et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1455-1471. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.045.
- [17] YOUNG S, TARIQ R, PROVENZA J, et al. Prevalence and profile of non-alcoholic fatty liver disease in lean adults: Systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(7): 953-972. DOI: 10.1002/hep4.1519.
- [18] ZHU YD, ZHANG ZJ, ZHANG GL, et al. Association of metabolic associated fatty liver disease with carotid atherosclerotic plaque and stenosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1591-1597. DOI: 10.12449/JCH240814.
朱英峰, 张志娇, 张桂林, 等. 代谢相关脂肪性肝病与颈动脉粥样硬化斑块及狭窄的关联分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1591-1597. DOI: 10.12449/JCH240814.
- [19] ZOU B, YEO YH, NGUYEN VH, et al. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999-2016[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 139-151. DOI: 10.1111/joim.13069.
- [20] KIM Y, HAN E, LEE JS, et al. Cardiovascular risk is elevated in lean subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gut Liver*, 2022, 16(2): 290-299. DOI: 10.5009/gnl210084.
- [21] XUE JF, ZHAO L, SHAO L, et al. Higher risk of carotid plaque among lean individuals with non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study[J]. *PLoS One*, 2025, 20(2): e0316997. DOI: 10.1371/journal.pone.0316997.
- [22] WANG YQ, YUAN T, DENG SW, et al. Metabolic health phenotype better predicts subclinical atherosclerosis than body mass index-based obesity phenotype in the non-alcoholic fatty liver disease population[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1104859. DOI: 10.3389/fnut.2023.1104859.
- [23] MEHAL W. Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome[J]. *eGastroenterology*, 2023, 1(1): e100015. DOI: 10.1136/egastro-2023-100015.
- [24] ZHANG J, LI L, LIN L, et al. Prognostic value of FIB-4 and NFS for cardiovascular events in patients with and without NAFLD[J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1): 2747. DOI: 10.1186/s12889-025-23883-x.
- [25] CHEKOL ABEBE E, TILAHUN MUCHE Z, BEHAILE T/MARIAM A, et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 945287. DOI: 10.3389/fcell.2022.945287.
- [26] MI P. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(6): e99. DOI: 10.1038/emmm.2014.38.
- [27] MCMURRY HS, JOU J, SHATZEL J. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 107(4): 383-392. DOI: 10.1111/ejh.13688.
- [28] GAO ZF, DENG H, QIN BW, et al. Impact of hypertension on liver fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Front Med*, 2025, 12: 1539283. DOI: 10.3389/fmed.2025.1539283.
- [29] LI W, LIU ZR, ZHAO JQ, et al. Association of systolic blood pressure time in target range with carotid atherosclerotic plaque and carotid intima-media thickness in hypertensive patients[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 17347. DOI: 10.1038/s41598-025-01217-6.

收稿日期: 2025-09-21; 录用日期: 2025-10-27

本文编辑: 王莹

引证本文: ZHANG S, JIN SL, LI WQ, et al. Correlation between liver fibrosis degree and carotid plaque in patients with lean metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(2): 319-325.
章帅, 靳寿璐, 李晚情, 等. 瘦型代谢相关脂肪性肝病患者肝纤维化程度与颈动脉斑块的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(2): 319-325.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入选“首届期刊深度融合发展创新案例·入库案例”

2025年12月20日,2025年中国期刊协会年会于上海市召开,会上发布了2025年度暨首届全国期刊深度融合发展创新案例评选结果,《临床肝胆病杂志》报送的“《临床肝胆病杂志》以‘瞪羚精神’引领医学期刊融合创新的范式探索”入选“传播融合创新类”入库案例。

2025年度期刊深度融合发展创新案例评选活动由中国期刊协会具体组织开展,共有240个案例参与申报,经过专家组初评、复评,遴选出60个入围案例,经过评审组全体专家线下终评后,最终确定了30个入库案例。入围、入库案例覆盖了中央与地方、大众期刊与垂直领域期刊,涵盖时政、科普、学术、行业等多个细分领域,集中展现了近年来我国期刊在融合创新发展的技术应用、模式创新、价值重构等方面的探索成果。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2026年2月25日