

· 内分泌专栏 ·

# 代谢相关脂肪性肝病伴2型糖尿病患者内脏脂肪与肝纤维化的关系

贺佳, 魏枫\*, 刘美岚, 周坤

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院内分泌科, 内蒙古 包头 014000)

**[摘要]** **目的** 探讨代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)伴2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者内脏脂肪(visceral fat, VFA)与肝纤维化的关系。**方法** 纳入T2DM患者418例,依据腹部超声分为T2DM组( $n=136$ ),T2DM+MAFLD组( $n=282$ ),依据肝纤维化评分(non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NFS)将T2DM+MAFLD组分为肝纤维化低危组( $n=94$ )、中危组( $n=154$ )、高危组( $n=34$ ),测定上述患者VFA及相关血清学指标。**结果** 与T2DM组相比,T2DM+MAFLD组患者体重指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、腹围(hip circumference, HC)、VFA、皮下脂肪(subcutaneous fat area, SFA)、三酰甘油(triglyceride, TG)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、白蛋白(albumin, Alb)显著升高,而病程、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)显著降低;T2DM+MAFLD各亚组血小板(platelet, PLT)比较:高危组>中危组>低危组,肝纤维化高危组BMI、VFA显著升高,TC、LDL-C、ALT显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );T2DM+MAFLD患者VFA及SFA与体重(weight, W)、BMI、白细胞(white blood cell, WBC)、ALT、AST呈正相关,与病程、HDL-C呈负相关;Logistic回归显示,BMI、VFA、PLT、ALT、Alb是T2DM+MAFLD患者发生肝纤维化的影响因素。**结论** T2DM合并MAFLD患者肝纤维化风险与BMI、VFA、PLT、ALT、Alb具有相关性。

**[关键词]** 糖尿病, 2型; 代谢相关脂肪性肝病; 肝纤维化 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.013

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0566-07

## Between visceral fat and liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

HE Jia, WEI Feng\*, LIU Mei-lan, ZHOU Kun

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia, Baotou 014000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between visceral fat area (VFA) and liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** In total, 418 patients with T2DM were included, and divided into T2DM group ( $n=136$ ) and T2DM + MAFLD group ( $n=282$ ) based on abdominal ultrasound. According to non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS), T2DM-MAFLD group was subdivided into low-risk subgroup ( $n=94$ ), moderate-risk subgroup ( $n=154$ ), and high-risk subgroup ( $n=34$ ). VFA and related serological indexes of those patients were

[收稿日期] 2023-02-03

[基金项目] 内蒙古草原英才计划(2013144); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202202235)

[作者简介] 贺佳(1994-), 女, 蒙古族, 内蒙古包头人, 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医师, 医学学士, 从事内分泌代谢疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: 1135172562@qq.com

determined. **Results** Compared with the T2DM group, patients in the T2DM+MAFLD group had significantly increased body mass index (BMI), waist circumference(WC), hip circumference (HC), VFA, subcutaneous fat area (SFA), triglyceride (TG), alanine transaminase(ALT), and albumin (Alb) but significantly shorter course of disease and significantly reduced high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Comparison of platelet (PLT) in T2DM+MAFLD subgroups showed the highest PLT in high-risk subgroup, followed by moderate-risk subgroup and low-risk subgroup; high-risk subgroup had significantly increased BMI and VFA, and significantly decreased TC, LDL-C and ALT, suggesting a significant difference ( $P<0.05$ ). VFA and SFA in T2DM+MAFLD groups were positively correlated with weight (W), BMI, white blood cell (WBC), ALT and AST, and negatively correlated with the course of disease and HDL-C. Logistic analysis showed that BMI, VFA, PLT, ALT, and Alb were the influencing factors for developing liver fibrosis in patients with T2DM+MAFLD. **Conclusion** The findings of this study show that the risk of liver fibrosis in patients with T2DM and MAFLD is associated with BMI, VFA, PLT, ALT, and Alb.

**[Key words]** diabetes mellitus, type 2; metabolic associated fatty liver disease; hepatic fibrosis

目前全球最常见的慢性肝脏疾病已不再是病毒性肝炎,而是代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD),约占全球人口 25.2%,至 2018 年我国发病率已高达 32.9%<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是常见的慢性代谢性疾病,常与 MAFLD 共存,流行病学调查显示,全球约 55.5% T2DM 患者合并 MAFLD,同时 T2DM 患者中非酒精性脂肪型肝炎(non alcoholic steato hepatitis, NASH)的患病率为 37.3%,两者共存患者晚期纤维化的患病率为 17.0%<sup>[2]</sup>,进一步增加了肝硬化和肝癌的发生,然而目前尚未有批准治疗该疾病的药物,仅仅是通过控制相关疾病的进展以及调整饮食、运动疗法,其相关并发症的发生不仅影响个人及家庭,同时也给社会和国家带来负担。相关文献指出,内脏脂肪面积(visceral fat, VFA)与 MAFLD 的肝脏炎症和纤维化严重程度直接相关<sup>[3]</sup>,但是研究较少。目前纤维化诊断金标准仍然是肝穿刺,但因其有创及并发症的出现,目前国际上对多采用无创筛查:NAFLD 纤维化评分(non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NFS)来评估肝脏纤维化程度<sup>[4]</sup>,本研究旨在利用 NFS 评分分析 T2DM 合并 MAFLD 肝纤维化与 VFA 的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月就诊内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院的 T2DM 患者 418 例,纳入标准:T2DM 符合(2020 年

出版的中国 2 型糖尿病防治指南)<sup>[5-6]</sup>。排除标准:妊娠期糖尿病、1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、感染性及免疫性疾病、肿瘤疾病等;严重肝、肾功能不全;近 3 个月服用过影响肝功能、血脂等药物。

本研究获得内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 分组方法 由同一名经验丰富超声医生根据指南<sup>[7]</sup>筛选出脂肪肝患者,将入组病例分为 T2DM 组( $n=136$ ),T2DM+MAFLD 组( $n=282$ ),使用  $NFS=-1.675+0.037\times\text{年龄}+0.094\times\text{BMI}+1.13\times\text{空腹血糖调节受损或者糖尿病}(是=1,否=0)+0.99\times\text{AST/ALT}-0.013\times\text{PLT}(\times 10^9/\text{L})-0.66\times\text{Alb}(\text{g/L})$ 评分将 T2DM+MAFLD 组分为肝纤维化低危组( $NFS<-1.455/\text{年龄}\geq 65\text{岁}<0.12$ ,  $n=94$ ),中危组( $-1.455\leq NFS\leq 0.676/\text{年龄}\geq 65\text{岁}$ ,  $0.120\leq NFS\leq 0.676$ ,  $n=153$ ),高危组( $NFS>0.676$ ,  $n=35$ )。

1.2.2 资料收集 本研究收集患者均来自国家标准化代谢性疾病管理中心(national metabolic center, MMC)系统,记录糖尿病病程,身高(height, H)、体重(weight, W)、腰围(waist circumference, WC)、腹围(hip circumference, HC)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。实验指标收集:白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙

氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(Gamma-Glutamyltransferase, $\gamma$ -GGT)、三酰甘油(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose,2 hPG)、空腹 C 肽(fasting C-peptide,FCP)、餐后 2 hC 肽(2-hour postprandial C-peptide,2 hCP)、糖化血红蛋白(hemoglobin A<sub>1c</sub>,HbA<sub>1c</sub>)、白蛋白(albumin,Alb)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1,apoA1)、载脂蛋白 B(apoprotein B,apoB)、尿素氮(urea nitrogen,BUN)、肌酐(creatinine,Cre)、尿酸(serum uric acid,SUA)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine,FT4)等指标,用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistant,HOMA-IR)=1.5 + FPG × FCP /2800<sup>[8]</sup>。使用生物电阻抗方法<sup>[9]</sup>(欧姆龙 DUALSCANHDS-2000)测量 VFA 和 SFA 以及内脏脂肪/皮下脂肪(visceral fat area to subcutaneous fat area ratio,

VSR)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布资料用中位数及四分位数间距表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,VFA 及 SFA 与各代谢指标相关性运用 Spearman 分析,多元有序 Logistic 回归分析肝纤维化的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 T2DM 组与 T2DM+MAFLD 组临床资料及生化指标比较 共选取 T2DM 组 136 例,T2DM+MAFLD 组 282 例进行比较;与 T2DM 组相比,T2DM+MAFLD 组 W、BMI、WC、HC、WHR、VFA、SFA、VSR 显著升高,而病程显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05);生化指标比较:与 T2DM 患者相比,T2DM+MAFLD 组 TG、HGB、ALT、AST、 $\gamma$ -GGT、UA、Alb、FT3、FT4、FCP、2hCP、Home-IR 显著升高,HDL-C、LDL-C、apoA1、Urea 显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),2 组在性别、年龄、H、SBP、DBP、TC、apoB、WBC、PLT、ALP、Cre、TSH、FPG、2 hPG、HbA<sub>1c</sub> 等指标比较差异无统计学无意义(*P* > 0.05),见表 1。

表 1 T2DM 组与 T2DM+MAFLD 组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between T2DM group and T2DM+MAFLD group

(M,QR)

组别	例数	性别(例数)		年龄(岁)	病程(个月)	H(cm)	W(kg)	BMI
		男性	女性					
T2DM 组	136	82	54	58(17.75)	113(133.00)	168(12.00)	66.1(15.00)	24.37(4.02)
T2DM+MAFLD 组	282	157	125	58(16.00)	84(152.25)	168(13.00)	73.9(17.05)	26.70(4.16)
$\chi^2/Z$ 值		0.683		1.262	2.415	0.295	5.642	7.309
<i>P</i> 值		0.495		0.207	0.016	0.768	<0.001	<0.001
组别	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	WC(cm)	HC(cm)	WHR	VFA(cm <sup>2</sup> )	
T2DM 组	136	130(25.00)	80(25.00)	90(12.75)	98(10.75)	0.93(0.08)	89.00(49.50)	
T2DM+MAFLD 组	282	130(21.25)	80(11.25)	96(12.00)	102(10.00)	0.95(0.07)	125.10(50.90)	
$\chi^2/Z$ 值		0.333		0.796	6.035	5.572	3.016	8.841
<i>P</i> 值		0.739		0.426	<0.001	<0.001	0.003	<0.001
组别	例数	SFA(cm <sup>2</sup> )	内脏/皮下	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	
T2DM 组	136	168.55(74.30)	0.51(0.23)	1.45(1.05)	4.63(2.42)	1.13(0.41)	3.00(1.35)	
T2DM+MAFLD 组	282	210.00(78.02)	0.57(0.18)	2.00(1.73)	4.53(1.48)	1.02(0.34)	2.84(1.16)	
$\chi^2/Z$ 值		6.953	4.606	5.523	0.408	4.308	2.403	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.683	<0.001	0.016	
组别	例数	apoA1(g/L)	apoB(g/L)	HGB(g/L)	WBC( $\times 10^9/L$ )	PLT( $\times 10^9/L$ )	ALT(U/L)	
T2DM 组	136	1.33(0.28)	1.04(0.38)	146.00(24.50)	6.97(2.40)	232.50(89.50)	15.00(12.00)	
T2DM+MAFLD 组	282	1.25(0.29)	0.99(0.33)	151.00(23.00)	7.06(3.34)	216.50(79.25)	22.00(17.00)	
$\chi^2/Z$ 值		2.759	1.320	2.772	0.618	1.909	6.342	
<i>P</i> 值		0.006	0.187	0.006	0.537	0.056	<0.001	

表1 (续)

组别	例数	AST(U/L)	ALP(U/L)	$\gamma$ -GGT(U/L)	BUN(mmol/L)	Cre( $\mu$ mol/L)	SUA( $\mu$ mol/L)
T2DM组	136	16.00(8.00)	81.00(43.50)	21.00(17.75)	6.05(2.60)	67.50(27.75)	294.50(126.75)
T2DM+MAFLD组	282	19.00(11.25)	83.00(33.00)	33.00(29.25)	5.55(2.23)	66.00(21.00)	327.50(130.75)
$\chi^2/Z$ 值		4.847	0.025	5.480	3.226	0.982	3.302
$P$ 值		<0.001	0.980	<0.001	0.001	0.326	0.001

  

组别	例数	Alb(g/L)	TSH(mU/L)	FT3(ng/L)	FT4(pmol/L)	FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
T2DM组	136	40.90(5.87)	2.19(2.09)	2.78(0.52)	14.68(3.47)	8.95(4.48)	13.80(4.37)
T2DM+MAFLD组	282	42.45(5.03)	2.17(1.75)	3.00(0.59)	15.57(3.37)	9.00(4.70)	13.70(4.53)
$\chi^2/Z$ 值		3.290	0.302	4.467	2.010	1.127	0.018
$P$ 值		0.001	0.762	<0.001	0.044	0.260	0.986

  

组别	例数	HbA <sub>1c</sub> (%)	FCP( $\mu$ g/L)	2 hCp( $\mu$ g/L)	HOMA-IR
T2DM组	136	9.30(2.70)	1.06(0.83)	2.00(1.75)	2.57(0.95)
T2DM+MAFLD组	282	9.70(2.82)	1.41(1.10)	3.34(2.18)	3.06(1.39)
$\chi^2/Z$ 值		0.767	5.005	7.892	5.183
$P$ 值		0.443	<0.001	<0.001	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa

2.2 T2DM+MAFLD组中各亚组资料比较 将T2DM+MAFLD按肝纤维化评分分为:肝纤维化低危组( $n=94$ )、中危组( $n=154$ )、高危组( $n=34$ ),分析各组资料得出,3组间PLT差异有统计学意义,高危组>中危组>低危组。与肝纤维化高危组相比,低危组与中危组年龄、BMI、WC、HC、VFA显著降低,而TC、LDL-C、apoB、WBC、ALT显著增

高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );低危组患者较高危组的W、SFA显著下降,HGB显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与低危组相比,中危组及高危组Alb显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),3组在性别、病程、H、SBP、DBP、WHR、VSR、TG、HDL-C、apoA1、AST、HbA<sub>1c</sub>、FCP、2 hCp等指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 T2DM+MAFLD组各亚组资料比较

Table 2 Data comparison of T2DM+MAFLD subgroups

(M,QR)

组别	例数	性别(例数)		年龄(岁)	病程(个月)	H(cm)	W(kg)	BMI
		男性	女性					
低危组	94	50	44	56.00(29.25)	71.50(135.25)	167.50(13.00)	70.00(15.28)	26.20(4.54)
中危组	154	88	66	57.00(12.00)	84.50(163.75)	168.00(15.00)	75.00(15.25)	26.50(3.93)
高危组	34	20	14	61.50(13.00)	112.50(185.25)	170.00(16.00)	79.00(17.75)	28.42(3.22)
$\chi^2/H/F$ 值		0.493		9.682	4.388	7.868	7.868	15.733
$P$ 值		0.782		0.008	0.111	0.831	0.020	<0.001

  

组别	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	WC(cm)	HC(cm)	WHR	VFA( $\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$ )
低危组	94	130.00(20.25)	82.00(61.00)	95.00(10.00)	100.50(10.25)	0.95(0.06)	123.50 $\pm$ 43.35
中危组	154	130.00(21.25)	80.00(12.00)	96.00(10.00)	100.00(10.00)	0.95(0.08)	125.30 $\pm$ 38.75
高危组	34	132.00(26.25)	81.50(10.50)	102.00(8.25)	106.00(9.20)	0.96(0.06)	145.26 $\pm$ 40.67
$\chi^2/H/F$ 值		0.441	0.638	16.711	12.314	2.921	3.928
$P$ 值		0.802	0.727	0.000	0.002	0.232	0.021

  

组别	例数	SFA( $\text{cm}^2$ )	内脏/皮下	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C( $\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$ )
低危组	94	200.00(95.40)	0.58(0.18)	2.00(1.99)	4.66(1.24)	1.01(0.34)	2.95 $\pm$ 0.80
中危组	154	208.50(68.40)	0.56(0.18)	2.00(1.51)	4.60(1.88)	1.04(0.34)	2.92 $\pm$ 1.07
高危组	34	234.50(70.75)	0.59(0.20)	1.97(1.43)	4.27(1.58)	0.96(0.35)	2.33 $\pm$ 0.88
$\chi^2/H/F$ 值		9.161	1.040	0.292	8.072	2.621	5.492
$P$ 值		0.010	0.595	0.864	0.018	0.270	0.005

  

组别	例数	apoA1(g/L)	apoB(g/L)	HGB(g/L)	WBC( $\times 10^9/L$ )	PLT( $\times 10^9/L$ )	ALT(U/L)
低危组	94	1.23(0.27)	1.00(0.30)	156.00(25.00)	7.86(2.25)	268.50(70.75)	23.00(17.50)
中危组	154	1.25(0.28)	1.00(0.38)	149.50(23.25)	6.70(2.21)	205.50(50.50)	22.50(17.25)
高危组	34	1.21(0.36)	0.94(0.32)	146.50(18.25)	6.05(2.51)	167.50(46.50)	17.50(9.25)
$\chi^2/H/F$ 值		1.972	9.753	8.378	38.017	104.379	11.673
$P$ 值		0.373	0.008	0.015	<0.001	<0.001	0.003

表2 (续)

组别	例数	AST(U/L)	ALP(U/L)	γ-GGT(U/L)	BUN(mmol/L)	Cre(μmol/L)	SUA(μmol/L)
低危组	94	19.50(11.00)	83.00(37.00)	35.00(31.00)	5.30(2.10)	63.00(20.50)	325.00(122.50)
中危组	154	19.00(11.00)	84.00(31.25)	32.00(28.50)	5.65(2.20)	67.00(20.25)	325.50(147.50)
高危组	34	20.50(16.25)	77.00(35.75)	34.50(33.25)	5.10(3.25)	67.00(21.75)	349.50(153.50)
χ <sup>2</sup> /H/F 值		2.080	1.471	0.379	2.920	4.127	0.922
P 值		0.353	0.479	0.827	0.232	0.127	0.631

  

组别	例数	Alb(g/L)	TSH(mU/L)	FT3(ng/L)	FT4(pmol/L)	FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
低危组	94	44.10(4.68)	2.06(2.28)	3.02(0.40)	15.62±2.79	9.40(4.52)	14.02±3.37
中危组	154	42.40(4.62)	2.21(1.60)	2.95(0.72)	15.37±3.06	8.70(3.87)	13.84±3.34
高危组	34	40.75(4.28)	2.20(1.58)	2.94(0.48)	14.87±3.03	10.85(6.32)	14.08±3.57
χ <sup>2</sup> /H/F 值		16.095	0.552	1.266	0.799	3.532	0.123
P 值		0.000	0.759	0.531	0.451	0.171	0.884

  

组别	例数	HbA <sub>1c</sub> (%)	FCP(μg/L)	2 hCP(μg/L)	HOMA-IR
低危组	94	9.75(2.82)	1.36(1.11)	3.44(2.27)	3.04(1.15)
中危组	154	9.70(2.90)	1.49(1.23)	3.38(2.23)	3.09(1.54)
高危组	34	10.10(2.70)	1.42(0.95)	3.04(1.52)	3.08(1.39)
χ <sup>2</sup> /H/F 值		1.713	0.571	0.894	0.115
P 值		0.425	0.871	0.639	0.944

2.3 T2DM 合并 MAFLD 患者 VFA 及 SFA 与各临床指标的相关性分析 Spearman 相关性分析显示, T2DM 合并 MAFLD 患者 VFA 及 SFA 与 W、BMI、WBC、ALT、AST 呈正相关, 与病程、HDL-C 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), VFA 与 TG 呈正相关, 与 apoA1 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

2.4 多元 Logistic 回归分析 为进一步探讨 T2DM 合并 MAFLD 患者发生肝纤维化的影响因素, 以肝纤维化高危组为因变量(肝纤维化低危组 = 1, 肝纤维化中危组 = 2, 肝纤维化高危组 = 3), BMI、VFA、PLT、ALT、Alb(均为连续变量)为自变量进行多元有序 Logistic 回归分析, 结果显示: PLT、ALT、Alb 是 T2DM 合并 MAFLD 患者发生肝纤维化的保护因素, 而 BMI、VFA 是 T2DM 合并 MAFLD 患者发生肝纤维化的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表3 VFA 及 SFA 与 T2DM 合并 MAFLD 患者各临床指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of each clinical index between VFA and SFA and patients with T2DM and MAFLD

指标	VFA		SFA	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Age	-0.056	0.166	-0.017	0.008
病程	-0.115	0.005	-0.107	0.008
SBP	0.056	0.168	0.038	0.347
DBP	0.029	0.487	0.030	0.461
W	0.452	<0.001	0.448	<0.001
BMI	0.481	<0.001	0.558	<0.001
HbA <sub>1c</sub>	-0.006	0.881	-0.039	0.340
FPG	0.015	0.716	-0.004	0.913
2 hPG	-0.020	0.741	-0.020	0.627
FCP	0.061	0.126	0.078	0.053
2 hCP	0.052	0.197	0.068	0.088
WBC	0.081	0.044	0.084	0.035
PLT	-0.024	0.545	-0.013	0.747
ALT	0.160	<0.001	0.156	<0.001
AST	0.187	<0.001	0.179	<0.001
TG	0.092	0.021	0.038	0.342
TC	-0.023	0.559	-0.006	0.890
HDL-C	-0.116	0.004	-0.086	0.033
LDL-C	-0.002	0.978	0.005	0.898
apoA1	-0.118	0.004	-0.063	0.120
apoB	0.036	0.383	0.036	0.281
HOMA-IR	0.065	0.107	0.107	0.282

表4 T2DM 合并 MAFLD 患者发生肝纤维化的影响因素

Table 4 Factors affecting liver fibrosis in T2DM patients with MAFLD

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ <sup>2</sup> 值	P 值	OR 值	95%CI
BMI	0.085	0.030	8.028	0.005	1.089	1.026~1.155
VFA	0.006	0.003	4.000	0.046	1.006	1.000~1.012
PLT	-0.029	0.003	93.444	<0.001	0.971	0.966~0.977
ALT	-0.015	0.006	6.250	0.012	0.985	0.974~0.996
Alb	-0.079	0.024	10.835	0.001	0.924	0.882~0.968

### 3 讨 论

目前 MAFLD 已经代替慢性肝炎成为全球最常见的慢性肝脏疾病<sup>[10]</sup>,研究表明它与许多因素密切相关,最常见的是 T2DM、肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、脂代谢紊乱等,并被认为是“代谢综合征的肝脏表现”<sup>[11-12]</sup>,其发病机制较为复杂,现最被人们所接受并承认的是多重打击学说,即不良的饮食习惯、不佳的生活方式以及环境和遗传等因素导致了 IR、肥胖,代谢紊乱、氧化应激、线粒体功能障碍,它们共同作用导致了肝细胞损伤和纤维化,甚至可以进展为肝硬化。早期的肝纤维化是可逆的,所以早期识别肝纤维化并进行干预非常重要。

本研究发现,与单纯糖尿病患者相比 T2DM+MAFLD 组患者的糖尿病病程更短,表明早期的 T2DM 患者易出现 MAFLD,可能由于早期高糖血症可引起脂代谢异常,而肝脏无法代偿,从而造成脂肪蓄积,另外还有可能是后期 T2DM 患者在诊疗时应用降脂、保肝等药物逆转了肝脏脂肪蓄积。因此,临床上对于早期确诊的 T2DM 应该及早明确是否合并 MAFLD,并尽早干预防止肝脏的不可逆损伤,这与 Du 等<sup>[13]</sup>研究的 T2DM 合并 MAFLD 患者较单纯糖尿病患者病程更短的结论相符。

另外本研究还发现与 T2DM 患者相比, T2DM+MAFLD 组患者 ALT、Alb 显著升高, HDL-C 显著降低,提示合并 MAFLD 的患者肝酶、脂代谢更加异常,这与唐敏等研究结果相符<sup>[14]</sup>,而本研究发现 T2DM+MAFLD 组 LDL-L 显著降低,这与李英等<sup>[15]</sup>在 T2DM+MAFLD 及 T2DM 组中的显示 LDL-C 差异无统计学意义,存在不一致,考虑其原因可能是由于入组患者存在不同程度的糖尿病并发症的影响,另外可能由于 T2DM+MAFLD 的样本量明显多与单纯 T2DM,而造成抽样误差大有关。

本研究运用逻辑回归分析显示 ALT、Alb 是肝纤维化发生的独立影响因素,提示低 ALT、低 Alb 是 T2DM+MAFLD 患者发生肝纤维化的独立危险因素,文琼花等<sup>[16]</sup>研究发现 ALT、Alb、25(OH)D 是进展肝纤维化的独立危险因素。本研究还发现 PLT 下降也是发生肝纤维化的独立危险因素,PLT 随肝纤维化程度的加重而逐渐降低。国内外相关研究发现肝脏可以产生血小板生成素 (thrombopoietin, TPO),在 MAFLD 病理过程中,线粒体功能发生损害,可以影响 TPO 合成,从而使

PLT 减少,且有学者在多变量分析中,发现血小板计数每减少 50 K,肝硬化的概率增加 1.3 倍,认为 PLT 可能在更早的临床前阶段就可以预测晚期纤维化或肝硬化的发展<sup>[17-18]</sup>,这与本研究结果也基本一致。因此 T2DM+MAFLD 患者定期检测 PLT、ALT、Alb 对其预后具有重要意义。

本研究还发现与单纯 T2DM 组相比, T2DM+MAFLD 组患者 W、BMI、WC、HC、WHR、VFA、SFA、VSR、FCP、2 hCP、HOMA-IR 显著升高,表示 T2DM+MAFLD 患者的脂肪蓄积、IR 及糖脂代谢异常更为严重,考虑体重增加及腹型肥胖可能增加单纯 T2DM 人群患 MAFLD 的风险。通过 Spearman 相关性分析显示, VFA 及 SFA 与 W、BMI、WBC、ALT、AST 呈正相关,与病程、HDL-C 呈负相关,提示 T2DM+MAFLD 患者早期 VFA 较高,而随着病程时间的延长, VFA 反而下降,考虑可能是由于患者对 MAFLD 及其并发症的深入了解,从而开始改变生活习惯及调节饮食结构,以及在诊疗过程中使用了二甲双胍、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂等降糖制剂及降脂药物,影响 VFA<sup>[19-20]</sup>。本研究还发现 T2DM+MAFLD 肝纤维化高危组患者的 BMI、WC、HC、VFA 也显著升高,且通过逻辑回归发现, VFA 是发生肝纤维化的独立危险因素,提示 VFA 越大,发生肝纤维化的风险越高,陈思劼<sup>[3]</sup>研究也发现内脏脂肪组织是进展肝纤维化的独立危险因素,本研究与之基本一致。

本研究尚有一些不足,如许多降糖药对 VFA、MAFLD 有一定作用,影响复杂,分析较为困难,故未分析降糖药物对 VFA 及 MAFLD 的影响;另外, NFS 是评估肝纤维化的一种无创方式,未经病理验证,故可能存在误差。

综上所述,本研究结果显示 T2DM 合并 MAFLD 患者肝纤维化风险与 BMI、VFA、PLT、ALT、Alb 具有相关性。

#### [参考文献]

- [1] Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. Epidemiological features of NAFLD From 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5):1851-1864.
- [2] Kumar S, Dsuan Q, Wu R, et al. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 176:113869.
- [3] 陈思劼. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的临床特点及其肝纤维化的危险因素分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [4] Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M, et al. Low accuracy of FIB-4 and NAFLD fibrosis scores for screening for liver

- fibrosis in the population[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022,20(11):2567–2576.e6.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J].*中国实用内科杂志*,2021,41(8):668–695.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(下)[J].*中国实用内科杂志*,2021,41(9):757–784.
- [7] Eslam M,Newsome PN,Sarin SK,et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*, 2020,73(1):202–209.
- [8] Ren W, Feng Y, Feng Y, et al. Relationship of liver fat content with systemic metabolism and chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Lipids Health Dis*,2023,22(1):11.
- [9] Xu Z,Liu Y, Yan C, et al. Measurement of visceral fat and abdominal obesity by single-frequency bioelectrical impedance and CT: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(10):e048221.
- [10] Catanzaro R,Sciuto M, He F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease; correlation with hyperuricemia in a European Mediterranean population[J]. *Acta Clin Belg*, 2022, 77(1): 45–50.
- [11] Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity[J]. *Arch Dis Child*,2021, 106(1):3–8.
- [12] Tilg H,Adolph TE,Dudek M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease; the interplay between metabolism, microbes and immunity[J]. *Nat Metab*,2021,3(12):1596–1607.
- [13] Du YJ,Liu NN,Zhong X, et al. Risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and the correlation with bone mineral density at different locations[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022,15:1925–1934.
- [14] Tang M,Wei XH,Cao H, et al. Association between Chinese visceral adiposity index and metabolic-associated fatty liver disease in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2022;13:935980.
- [15] 李英,张洁,余红艳,等.2 型糖尿病合并脂肪肝患者的心肺耐力情况及其影响因素分析[J].*天津医药*,2022,50(12): 1320–1323.
- [16] 文琼花,唐敏云,魏玉.血清 25(OH)D 判断糖尿病合并 NAFLD 患者继发进展性肝纤维化的应用价值[J].*肝脏*, 2020,25(8):810–812.
- [17] Zijlstra MK,Gampa A,Joseph N, et al. Progressive changes in platelet counts and Fib-4 scores precede the diagnosis of advanced fibrosis in NASH patients[J]. *World J Hepatol*, 2023,15(2):225–236.
- [18] Gotlieb N, Schwartz N, Zelber-Sagi S, et al. Longitudinal decrease in platelet counts as a surrogate marker of liver fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*,2020,26:5849–5862.
- [19] Cai H, Chen Q, Duan Y, et al. Short-term effect of polyethylene glycol loxenate on weight loss in overweight or obese patients with type 2 diabetes: An open-label, parallel-arm, randomized, metformin-controlled trial [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2023,14:1106868.
- [20] Liu F, Yang Q, Zhang H, et al. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on adipose tissues in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *PLoS One*,2022,17(7):e0270899.

(本文编辑:刘斯静)