

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 18. 014

成人非酒精性脂肪肝患者早期肾损伤状况及影响因素分析^{*}

任习芳, 张 祎

(三峡大学人民医院消化内科, 武汉 443000)

摘要:目的 研究成人非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者的早期损伤状况及其与早期肾损伤之间的关系和影响因素。方法 根据诊断标准分成 NAFLD 组 ($n=78$)、NAFLD 合并代谢综合征 (NAFLD+MS) 组 ($n=47$)、对照组 ($n=78$)。对 3 组进行肝脏生化、肾脏生化及早期肾损伤指标检测, 并计算肾小球的滤过率 (eGFR)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。结果 NAFLD 组、NAFLD+MS 组与对照组比较, 尿微量清蛋白/肌酐 (ACR)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG)、eGFR 及 HOMA-IR 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。相关分析表明 ACR 与体质指数、腰围、空腹血糖、空腹胰岛素、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、HOMA-IR 呈正相关, 其中 HOMA-IR 对 ACR 的影响最大。结论 NAFLD 及 NAFLD+MS 患者存在早期肾损伤, ACR 和 HOMA-IR 是较 Scr、eGFR、 β_2 -MG 更敏感检测早期肾脏损伤的指标。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 代谢综合征; 单纯性肥胖; 尿微量清蛋白/肌酐; 胰岛素抵抗指数

中图法分类号: R320.24

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)18-2733-04

Analysis of early renal injury status and influencing factors of adult non-alcoholic fatty liver patients^{*}

REN Xifang, ZHANG Yi

(Department of Gastroenterology, People's Hospital of China Three

Gorges University, Wuhan, Hubei 443000, China)

Abstract: Objective To evaluate the early renal injury of adult non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and explore the relationship between NAFLD and early renal injury. **Methods** According to the diagnostic criteria, it was divided into NAFLD group, NAFLD+MS group, and control group S0 group. Routine liver biochemistry, renal biochemical and early renal injury index detection, and the calculation of glomerular filtration rate (eGFR), insulin resistance index (HOMA-IR). **Results** The NAFLD group, NAFLD+MS group and control group were compared. There were statistical differences among urinary trace albumin/creatinine (ACR), β_2 microglobulin (β_2 -MG), glomerular filtration rate (eGFR) and insulin resistance index (HOMA-IR) ($P<0.05$). Correlation analysis of ACR and body mass index, waist circumference, fasting glucose, fasting insulin, cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, insulin resistance index were positively correlated, which had the greatest influence of ACR HOMA-IR. **Conclusion** Patients with NAFLD and NAFLD+MS are existing early renal damage. Compared with Scr, eGFR, and β_2 -MG, ACR and HOMA-IR are more sensitive to early kidney damage index. NAFLD is not only the mark of early kidney damage, but also the early state of chronic kidney disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; metabolic syndrome; simple obesity; urine trace albumin/creatinine; insulin resistance index

随着人们生活方式改变, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发病率逐渐升高, 并与高血压病、2 型糖尿病、冠心病等密切相关。近年来, 国外研究者发现 NAFLD 可增加患慢性肾病 (CKD) 的发病风险, CKD 具有高发病率和病死率特点, 潜在危险因素包括高龄、肥胖、高血压、糖尿病, 及时发现并且治疗早期肾损伤至关重要, CKD 被预防或被延迟将成为可

能^[1-2]。本研究分析 NAFLD 患者早期肾脏损伤状况及其影响因素, 旨在提高肾损伤的诊断率, 为临床上更好地管理 NAFLD 患者, 早期防治 CKD 的发生、发展提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月本院门诊及住院 NAFLD、NAFLD 合并代谢综合征

^{*} 基金项目: 湖北省宜昌市科学研究与开发项目卫生课题 (A13301-29)。

作者简介: 任习芳, 女, 副主任医师, 主要从事肝病研究。

(NAFLD+MS)患者 125 例。其中 NAFLD 患者 78 例,男 55 例、女 23 例,平均年龄 50.8 岁;NAFLD+MS 患者 47 例,男 28 例、女 19 例,平均年龄 51.6 岁;同期体检的单纯性肥胖者 78 例为对照组,男 62 例、女 16 例,平均年龄 51.2 岁。各组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 NAFLD 诊断标准 NAFLD 患者均符合 2010 年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组修订的《非酒精性脂肪性肝病诊断标准》,排除病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病及其他可致脂肪肝的特殊病例,排除合并其他严重疾病患者,以及影像学诊断具备以下 3 项腹部超声表现中的两项者为弥漫性脂肪肝患者:(1)肝脏近场回声弥漫性增强(“明亮肝”),回声强于肾脏;(2)肝内管道结构显示不清;(3)肝脏远场回声逐渐衰减、所有患者均为初次来本院就诊,未接受过任何治疗措施。

1.2.2 公式定义 根据身高及体质量计算体质量指数(BMI);采用肾脏病饮食改良(MDRD)公式计算肾小球滤过率($eGFR=186\times \text{血清肌酐 Scr}-1.154\times \text{年龄}-0.203\times (0.742 \text{ 女性})$)。肾损害被定义为 $eGFR<90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。超重或肥胖诊断依据 2005 年国际糖尿病联盟标准,即腰围 $>90 \text{ cm}$ (男性), $>80 \text{ cm}$ (女性)和(或) $BMI>25 \text{ kg/m}^2$ 。采用稳态模型评估计算法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HMOA-IR=\text{空腹血糖(FBG)}\times \text{空腹胰岛素(FINS)}/22.5$ 。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 (1)收集一般资料:包括年龄、性

别、现病史、既往史、家族史、饮酒史。(2)测量身高、体质量和计算 BMI($BMI=\text{kg/m}^2$)。(3)测量腰围:以 cm 为单位记录,结果精确到 1 mm。

1.3.2 观察指标 采用日立 7600 全自动生化分析仪及其配套试剂检测血生化指标。全部研究对象行生化指标、代谢指标的检测,采血前应禁食 8~10 h,次晨于本院体检中心采集血清检测,(1)肝脏生化指标:天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)。(2)代谢指标:胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、FBG 及尿酸(UA)。(3)肾脏生化及早期肾损指标:尿酸(UA)、血清肌酐(Scr)、尿微量清蛋白/肌酐(ACR)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、FINS。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各个指标间相关性采用 Pearson 相关分析,组间比较采用方差分析;两组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肝脏生化、肾脏生化、早期肾损伤指标比较结果 NAFLD 组、NAFLD+MS 组与对照组肝脏生化和代谢指标比较,ALT、AST、TC、TG、HDL、LDL、FBG、FINS、HOMA-IR 均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。肾脏生化和早期肾脏损伤指标比较,NAFLD 组和 NAFLD+MS 组 FINS、HOMA-IR、Scr、ACR、 β_2 -MG 均升高, $eGFR$ 则降低,NAFLD+MS 组与 NAFLD 组 FINS、HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组肝脏生化、肾脏生化、早期肾损伤指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=78$)	NAFLD 组($n=78$)	NAFLD+MS 组($n=47$)
ALT(U/L)	22.43 $\pm$ 7.46	62.23 $\pm$ 42.31*	62.65 $\pm$ 38.30*
AST(U/L)	25.12 $\pm$ 8.89	50.76 $\pm$ 25.44*	53.17 $\pm$ 30.47*
γ -GGT(U/L)	18.12 $\pm$ 6.56	31.78 $\pm$ 5.65	32.65 $\pm$ 3.85
TC(mmol/L)	4.69 $\pm$ 0.53	5.13 $\pm$ 1.26*	5.65 $\pm$ 1.07*
TG(mmol/L)	1.90 $\pm$ 0.74	1.97 $\pm$ 0.97*	2.85 $\pm$ 1.23*
HDL(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.31	1.15 $\pm$ 0.36*	1.35 $\pm$ 0.66*
LDL(mmol/L)	2.57 $\pm$ 0.72	3.01 $\pm$ 0.78*	2.96 $\pm$ 0.54*
FBG(mmol/L)	5.26 $\pm$ 0.55	5.43 $\pm$ 0.86*	5.63 $\pm$ 0.50*
UA(μ mol/L)	364.26 $\pm$ 82.52	378.50 $\pm$ 72.52*	380.42 $\pm$ 80.32*
FINS(μ U/mL)	6.86 $\pm$ 1.76	9.96 $\pm$ 5.65*	13.14 $\pm$ 3.65* [#]
HOMA-IR	1.42 $\pm$ 0.58	2.42 $\pm$ 2.68*	3.86 $\pm$ 2.76* [#]
Scr(μ mol/L)	62.31 $\pm$ 10.32	71.75 $\pm$ 10.82*	72.68 $\pm$ 14.32*
ACR(μ g/mg)	4.51 $\pm$ 1.24	10.76 $\pm$ 9.56*	11.06 $\pm$ 10.66* [#]
β_2 -MG(mg/L)	1.46 $\pm$ 0.45	2.31 $\pm$ 0.53*	2.51 $\pm$ 0.78* [#]
$eGFR(\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2})$	122.60 $\pm$ 10.68	100.09 $\pm$ 17.1*	86.25 $\pm$ 17.83* [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 NAFLD 组比较,[#] $P<0.05$

2.2 NAFLD 组中 ACR 与各指标相关分析结果

ACR 是预测 CKD 较灵敏,准确率较高的检测指标,且从上述分析结果得出在对照组、NAFLD 组及 NAFLD+MS 之间,ACR 差异有统计学意义($P<0.05$),故将 ACR 与 NAFLD 和 MS 各项相关指标(BMI、腰围、TC、TG、HDL、HOMA-IR、FBG、AST、ALT 及 γ -GGT)进行 Spearman 相关分析。ACR 与 BMI、腰围、FBG、FINS、TG、LDL、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$),与 HDL 呈负相关($P<0.05$),HOMA-IR 对 ACR 的影响最大。见表 2。

表 2 ACR 同 NAFLD 各项指标的 Spearman 相关分析		
项目	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI	0.578	<0.01
腰围	0.416	<0.01
AST	0.082	0.360
ALT	0.052	0.479
γ -GGT	0.093	0.304
TC	0.297	<0.01
TG	0.363	<0.01
HDL	-0.380	<0.01
LDL	0.206	<0.05
FINS	0.421	<0.01
FBG	0.210	<0.05
HOMA-IR	0.984	<0.01

3 讨 论

随着对研究地深入,NAFLD 与 CKD 的相互关系逐渐引起越来越多关注,提出 2 型糖尿病并发 NAFLD 患者可增加 CKD 的发病率,1 型糖尿病患者中 NAFLD 是 CKD 发生、发展的独立危险因素^[3]。前瞻性研究也显示 NAFLD 是 CKD 高发的危险因素,经过对大量的混杂因素进行校正分析后发现,脂肪肝与 CKD 发病率增加显著相关^[4]。

目前针对 NAFLD 与 CKD 的研究主要基于 1 型和 2 型糖尿病患者,且已经合并慢性肾病,以及合并 MS、本研究主要针对性别、年龄基线相同,同时排除糖尿病、高血压病及肾病史等,健康体检成人脂肪肝发生早期肾损伤的危险因素。本研究中,NAFLD 组和 NAFLD+MS 组在 BMI、腰围、TC、TG、HDL、LDL、FBG 差异均无统计学意义($P>0.05$);肾脏生化和早期肾脏损伤指标比较,NAFLD+MS 组与 NAFLD 组的 Scr、ACR、 β_2 -MG 均升高,eGFR 则降低;NAFLD+MS 组的 eGFR 明显低于对照组与 NAFLD 组($P<0.05$)。提示 NAFLD 与早期肾脏损伤或 CKD 密切相关,NAFLD 合并高血压、糖尿病、高脂血症、中心性肥胖患者更早出现肾脏损害,NAFLD 可能是早期肾脏损伤或 CKD 的危险因素。SCHVP-

PAN 等^[5]指出 MS 的特征数量直接与肾脏疾病有关。在国外相关研究证实,肝活检诊断的 NAFLD 患者 eGFR 水平更低或有异常蛋白尿^[6]。

eGFR、 β_2 -MG 是临床上反映肾功能的良好指标,但 eGFR 的计算复杂,且当尿微量清蛋白出现异常时,eGFR 还处于正常范围。目前,研究认为 CKD 患者晨尿 ACR 和 24 h 尿微量清蛋白定量之间有相关性,ACR 替代 24 h 尿微量清蛋白定量来评估肾病患者尿微量清蛋白的排泄情况,预测早期肾脏损伤^[7]。在本研究中,对 ACR 与 NAFLD 相关指标进行 Spearman 分析,发现 ACR 与 BMI、腰围、FBG、FINS、TG、TC、LDL、HOMA-IR 呈正相关,NAFLD+MS 患者 FINS 与 HOMA-IR 明显高于 NAFLD 组,其中 HOMA-IR 对 ACR 的影响最大,提示伴有胰岛素抵抗(IR)的 NAFLD+MS 患者更易出现早期肾损害或 CKD,考虑 IR 可能是 NAFLD 患者发生早期肾损伤的危险因素。NAFLD 慢性炎症反应可导致 IR 加重,研究指出 IR 引起的高胰岛素血症可介导炎症反应及动脉粥样硬化,通过多种途径直接导致肾脏损伤^[8]。同时胰岛素受体分布于所有肾单位细胞上,故 IR 可直接作用于肾组织,如内皮细胞、足细胞、系膜细胞等,导致蛋白尿、肾间质小管损伤及水钠代谢紊乱,最终诱导 CKD 的发生、发展^[9]。罗春华等^[10]调查宜昌市职业人群非酒精性脂肪肝患者,认为治疗 NAFLD 的首要目标就是要改善 IR,干预体质量是重要的病因治疗,有效预防并发症的发生。由此可看出 ACR 和 HOMA-IR 是较 Scr、eGFR、 β_2 -MG 更敏感检测早期肾脏损伤的指标。

NAFLD 是 CKD 独立危险因素,NAFLD+MS 早期肾损伤患病率明显增高,ACR 和 HOMA-IR 是早期发现肾损伤最重要的指标,CKD 也是最重要的转归。因此早期发现潜在危险因素至关重要,并进行早期干预,有效降低 CKD 患病率,提高 NAFLD 患者的生活质量。NAFLD 的严重程度是否会影响 CKD 的进展,未来可能需要更多的研究来阐述 NADLF 与 CKD 的关系。

参考文献

[1] 孙晓威,姜晓艳.非酒精性脂肪肝与慢性肾病关系研究进展[J].检验医学与临床,2016,13(1):128-130.

[2] 曾静,范建高.非酒精性脂肪性肝病对慢性肾病发生发展的潜在影响[J].国际消化病杂志,2015,12(35):394-397.

[3] TARGHER G,MANTOVANI A,PICHIRI I,et al. Non-alcoholic Fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in Patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care,2014,37(6): 1729-1736.

(下转第 2739 页)

变异,提升品质。把 6σ 理念引入到医疗领域是应运而生,前景广阔。

在本次参与评估的 23 个常规生化检测项目中,尽管在京津冀盲样检测中结果均合格,但采用国家标准时,仍有 26.09% (6/23) 的检测项目 $\sigma < 3$,使用更严格的卫生行业标准时,没有达到 6σ 水平的检验项目, $\sigma < 3$ 的检测项目占比 43.48% (10/23),仍有很大的改进与提升空间。因此, 6σ 质量管理是一种高标准的管理方法。它能够对检测性能进行定量评估,提供一个简单统一的评价标准,便于实验室客观衡量自身检验水平,发现问题并实现质量改进。根据质量目标指数提供的改进方向,7 个项目需要优先改进精密度,5 个项目需要优先改进正确度,4 个项目精密度和正确度可进一步提高。两种标准下 σ 水平具有显著性差异,实验室应根据自身能力与实际状况来选择合适的质量规范。

临床检验质量控制环节包括检验全过程,即检验前、检验中及检验后阶段。本文所分析的实例为定量检测项目的检验中阶段,将偏倚、变异系数及允许总误差代入 σ 计算公式获得 σ 质量水平^[8]。此外,针对很多非定量的临床检验质量指标,如检验前过程中的标本不合格率,检验后环节的报告不正确率、危急值回报率等,不能套用公式。但可计数流程中产生的缺陷率,利用缺陷率与 σ 水平转换表获得 σ 值来进行评估^[1]。

传统的质量评价采用百分数表示合格率等,单凭数字大小作主观判断,缺乏统一标准,而且结果往往表面很乐观。但检验过程由数十个环节构成,每个环节的缺陷累积起来,最后总的质量水平并不高^[9]。 σ 质量管理克服了传统的这些缺点,对质量水平提出了更高的要求^[10]。它可以应用于检验过程的各个阶段,便于发现问题、提出改进措施并对改进效果进行评

价,以达到质量持续改进的目的,是行之有效的现代临床实验室质量管理手段,值得推广。

参考文献

- [1] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 554-567.
- [2] NEVALAINEN D, BERTE L, KRAFT C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4): 516-519.
- [3] 赵海建, 张传宝, 周伟燕, 等. 应用六西格玛管理方法评价脂类检验项目质量水平[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 311-314.
- [4] 肖亚玲, 王薇, 赵海建, 等. 用西格玛性能验证图评价中国血糖监测项目[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(3): 223-225.
- [5] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 临床实验室室间质量评价要求: GB/T 20470-2006[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2006.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验指标分析质量指标: WS/T 403-2012[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [7] PARRY D M. The quality goal index-its use in benchmarking and improving sigma quality performance of automated analytic test[EB/OL]. (2016-03-21) [2018-02-07]. <http://www.westgard.com/guest34.htm>.
- [8] 王治国. 临床检验 6σ 质量设计与控制[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 18-20.
- [9] 李廷廷. 临床医学检验环节的质量控制分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(5): 180-181.
- [10] 罗伟, 周学文, 谌树清, 等. 六西格玛质量管理在临床定量检测中的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(17): 2531-2536.

(收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-04-18)

(上接第 2735 页)

- [4] THOMAS G, SEHGAL A R, KASHYAP S R, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(10): 2364-2373.
- [5] SCHUPPAN D, SCHATTEBERG J M. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013(1): 68-76.
- [6] MACHADO M V, GONCALVES S, CAREPA F, et al. Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Liver Int, 2012, 32(2): 241-248.
- [7] 宋新文, 申保生, 王宏伟. 非酒精性脂肪性肝病患者血清脂联素和瘦素水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16

(2): 141-143.

- [8] TARGHER G, PICHIRI I, ZOPPINI G, et al. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver[J]. Diabet Med, 2012, 29(2): 220-226.
- [9] BYRNE C D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management[J]. Diabet Med, 2012, 29(9): 1098-1107.
- [10] 罗春华, 李国静, 周军. 宜昌市职业人群非酒精性脂肪性肝病流行病学调查及其与代谢综合症相关性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(3): 390-392.

(收稿日期: 2018-01-11 修回日期: 2018-03-25)