

· 临床研究 ·

总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值与肝脏脂肪变的相关性研究

赵晨曦¹, 龚颖芸¹, 潘瑞蓉¹, 李 仲¹, 梁 辉¹, 周红文^{1,2*}¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; ²中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的:探讨总胆固醇(total cholesterol, TC)与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)比值(TC/HDL-C)与肥胖患者肝脏脂肪变病理分级之间的关系。方法:选取2018—2019年在南京医科大学第一附属医院进行减重外科手术,且经腹部B超检查诊断为非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的肥胖住院患者98例为研究对象,测量其身高、体重、血压,空腹取血行肝肾功能、血脂、血糖等相关指标检查。按照肝脏脂肪变病理分级结果将其分为轻、中、重3组;用Spearman相关性分析及Logistic回归模型分析TC/HDL-C等相关指标与脂肪变病理分级间的关系。结果:①中、重度脂肪肝患者的TC/HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇、体重指数、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶等均高于轻度脂肪肝患者($P < 0.05$),而中度与重度脂肪肝患者相比以上指标均无显著性差异;②Spearman相关分析发现,TC/HDL-C与轻、中度脂肪肝患者的脂肪变严重程度、TC、甘油三酯等因素呈正相关($P < 0.05$),与HDL-C呈负相关($P < 0.05$);③Logistic回归分析显示,轻中度脂肪肝患者TC/HDL-C与脂肪变病理分级有显著相关性($P < 0.05$)。结论:肥胖伴中度脂肪变患者的TC/HDL-C高于轻度患者($P < 0.05$),且TC/HDL-C与肝脏脂肪变程度存在显著的相关性。

[关键词] 肥胖;非酒精性脂肪肝;肝脏脂肪变;TC/HDL-C**[中图分类号]** R589.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)07-986-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200710

Correlation between total cholesterol to high - density lipoprotein cholesterol ratio and hepatic steatosis severity

ZHAO Chenxi¹, GONG Yingyun¹, PAN Ruirong¹, LI Zhong¹, LIANG Hui¹, ZHOU Hongwen^{1,2*}¹Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TC/HDL-C) and hepatic steatosis severity in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Methods:** From 2018 to 2019, a total of 98 obese patients hospitalized in our hospital were recruited. Based on the severity of hepatic steatosis diagnosed with pathological grade, patients were divided into groups with mild-grade (group A), moderate-grade (group B), and severe-grade (group C) hepatic steatosis. The correlation between general clinical characteristics and pathological grade of hepatic steatosis were analyzed by Spearman correlation analysis and logistic regression. **Results:** ① Compared to group A, TC/HDL - C, body mass index (BMI), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels of group B and group C were significantly higher. There was no significant difference in the above indicators between group B and group C. ② Using Spearman correlation analysis, we found that TC/HDL-C was positively correlated with severity of hepatic steatosis, TC, triglyceride and other related factors, while negatively correlated with HDL-C in group A and group B ($P < 0.05$). ③ Logistic regression analysis showed that there was a significant correlation between TC/HDL-C and pathological grade of hepatic steatosis in group A and group B ($P < 0.05$). **Conclusion:** TC/HDL-C was significantly higher in patients with moderate steatosis than with mild steatosis, and was significantly correlated with the degree of hepatic steatosis.

[Key words] obesity; NAFLD; hepatic steatosis; TC/HDL-C

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(07):986-990]

[基金项目] 国家重点研发计划专项(2018YFA0506904);国家自然科学基金(91854122, 81670723);江苏省科教强卫工程医学重点人才(ZDRCA2016017);中国药科大学国家重点实验室开放课题(SKLNMKF201702)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

随着经济的发展,我国肥胖、糖尿病及非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等代谢性疾病的患病率正逐年上升,2014年一项meta分析研究结果显示NAFLD平均患病率在2000—2006年为18.2%,2007—2009年上升至20.0%,到2010—2013年上升至20.9%^[1-2]。目前暂无批准治疗NAFLD的药物,所以早期诊断和防治十分重要。肝活检是NAFLD诊断和分型的金标准,但由于肝活检费用高、有并发症风险,人们也在不断寻找简洁方便且相对准确的脂肪肝诊断和分型方法。Framingham心脏病研究中心建立了用总胆固醇(total cholesterol, TC)与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)比值(TC/HDL-C)来作为评价个体冠心病风险性的综合血脂指标。TC/HDL-C是高敏感性C反应蛋白最重要的决定因素,C反应蛋白是心血管疾病风险的生物标志物,因此TC/HDL-C可能成为心血管疾病预测因子^[3-4]。在成人和儿童中,NAFLD的发生常伴随着心血管疾病的高发病率。2019年的一项研究中,用B超将大型人群分为NAFLD组和非NAFLD组,并进行生化指标检测,发现TC/HDL-C可作为NAFLD的预测因子^[5];但其用于观测NAFLD脂肪变严重程度国内目前鲜有研究。因此,本研究将南京医科大学第一附属医院行代谢手术的肥胖患者按肝脏脂肪变性病理分级分为轻、中、重3组,并对其生理生化指标进行数据分析,以探讨TC/HDL-C与肝脏脂肪变病理分级之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2018—2019年在南京医科大学第一附属医院普外科住院行代谢手术的肥胖且超声结果提示NAFLD患者98例,年龄16~60岁。排除标准:①大量饮酒者(乙醇摄入量男性 ≥ 140 g/周,女性 ≥ 70 g/周);②病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可致脂肪肝的特定疾病患者;③严重心脑血管疾病及感染者;④临床资料不完整者。本研究通过医院伦理委员会批准(批号2016-SR-220),患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 体检

对每位患者进行规范病史采集,录入的内容包括个人信息(年龄、性别等)。所有患者入院第1天进行身高、体重、腹部B超、心电图及血压等检查,并

计算体重指数(body mass index, BMI)。NAFLD的诊断根据中华医学会肝脏病学分会脂肪肝2010年诊断标准^[6]:①无饮酒史或饮酒折合酒精量 < 140 g/周(女性 < 70 g/周);②除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝窦状核变性、自身免疫性肝病及可导致脂肪肝的特定疾病;③B超检查表明 $> 5\%$ 的肝细胞中有过多的肝脂肪积聚和脂肪变性。

1.2.2 实验室检查

所有受试者于入院次日清晨抽空腹静脉血,检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹C肽、餐后2 h C肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、TC、甘油三酯(triglyceride, TG)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、TC/HDL-C等指标,计算胰岛素抵抗指数HOMA-IR=FPG \times INS/22.5。

1.2.3 肝脏病理检查

于手术中取患者肝脏病理标本送南京医科大学第一附属医院病理科行病理检查,通过病理检查结果诊断NAFLD并对肝脏脂肪变进行分级,分级标准为脂肪变 $> 5\% \sim 33\%$ 为轻度;脂肪变 $> 33\% \sim 66\%$ 为中度;脂肪变 $> 66\%$ 为重度。

1.3 统计学方法

利用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析,连续性计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较使用单因素方差分析。在检验方差齐性后对方差不齐的变量进行LSD分析,方差不齐的变量进行Tamhane's T2分析进行多重比较。相关分析采用Spearman分析,多因素分析使用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度脂肪肝患者生化指标比较

共纳入患者98例,其中男33例,女65例,平均年龄(32.06 \pm 9.36)岁。其中轻度脂肪肝27(男5/女22)例,中度脂肪肝41(男14/女27)例,重度脂肪肝30(男14/女16)例。

使用单因素方差分析对3组患者的各指标进行比较,发现BMI、FPG、ALT、AST、LDL-C、TC/HDL-C在3组间差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。在检验方差齐性后对方差不齐的变量进行LSD分析,方差不齐的变量进行Tamhane's T2分析进行多重比较,发现与轻度脂肪肝患者相比,中、重度脂肪肝患者

的BMI、FPG、ALT、AST、LDL-C、TC/HDL-C显著升高,差异有统计学意义。而中度与重度脂肪肝患者相比,各指标均无显著变化($P < 0.05$,表1)。

2.2 影响TC/HDL-C的相关因素分析

使用 Spearman 相关分析,可得TC/HDL-C与轻度脂肪肝患者脂肪变分组、TC、TG、LDL-C等因素呈正相关($P < 0.05$);TC/HDL-C与HDL-C呈负相关($P < 0.05$,表2)。

表1 轻中重度脂肪肝患者各临床指标比较

指标	轻度脂肪肝(n=27)	中度脂肪肝(n=41)	重度脂肪肝(n=30)	F值	P值
年龄(岁)	34.15 ± 9.69	32.37 ± 10.24	29.70 ± 7.58	1.653	0.197
BMI(kg/m ²)	35.19 ± 6.14	40.36 ± 6.91**	40.15 ± 6.39**	5.869	0.004
FPG(mmol/L)	5.40 ± 1.49	6.71 ± 2.58*	7.10 ± 2.75**	3.917	0.023
FINS(pmol/L)	178.63 ± 129.87	254.87 ± 182.56	227.67 ± 128.38	2.002	0.141
HOMA-IR	43.37 ± 34.66	78.92 ± 87.52	69.24 ± 49.13	2.446	0.092
空腹C肽(pmol/L)	1 290.83 ± 439.50	1 540.36 ± 642.55	1 647.67 ± 640.39*	2.700	0.072
餐后2 hC肽(pmol/L)	3 591.50 ± 1 508.54	3 905.58 ± 1 851.83	3 982.90 ± 2 261.78	0.338	0.714
HbA1c(%)	6.29 ± 1.55	6.72 ± 1.75	6.83 ± 1.71	0.808	0.449
ALT(U/L)	27.85 ± 15.96	53.40 ± 30.58**	58.92 ± 38.43**	8.603	<0.001
AST(U/L)	22.66 ± 9.09	37.25 ± 17.43**	37.45 ± 21.18**	7.322	0.001
TC(mmol/L)	4.49 ± 1.18	4.90 ± 1.07	4.91 ± 1.39	1.113	0.333
TG(mmol/L)	1.44 ± 0.71	1.98 ± 1.19*	1.91 ± 1.04	2.387	0.097
HDL-C(mmol/L)	1.11 ± 0.26	1.05 ± 0.27	1.04 ± 0.19	0.809	0.448
LDL-C(mmol/L)	2.71 ± 0.90	3.20 ± 0.80*	3.31 ± 0.88**	3.997	0.022
TC/HDL-C	4.08 ± 0.95	4.84 ± 1.13*	4.82 ± 1.53*	3.719	0.028

与轻度脂肪肝比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.3 Logistic 回归分析

以患者肝脏脂肪变程度为因变量,在轻中度患者中差异显著的因素为自变量,进行Logistic回归分析,结果显示,FPG、AST、TC/HDL-C指标与NAFLD脂肪变严重程度有显著相关性,说明TC/HDL-C同样影响NAFLD脂肪变的严重程度(表3)。

3 讨论

随着我国社会和经济的发展,饮食、生活习惯的改变,肥胖人口不断增加。2010年一项调查研究显示我国成人超重人口达30.6%^[7],与此同时NAFLD患病率也在逐年升高。NAFLD是引发慢性肝病的重要因素,且常伴随着糖脂代谢紊乱、糖尿病、心血管疾病、代谢相关性肿瘤的发生,在我国已经成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。对现有流行病学数据的详细分析表明,我国NAFLD的危险因素与西方和亚洲其他地区相似,主要包括肥胖、血脂异常、糖尿病前期、2型糖尿病、胰岛素抵抗等^[8-9]。目前,对肥胖导致NAFLD的认识正不断加深,前期临床试验显示,一些脂肪肝患者的血生化指标与其脂肪肝病情可能存在一些联系,如血尿酸、TC、TG、

表2 轻中度脂肪肝患者TC/HDL-C的相关因素分析

Table 2 Correlation analysis of TC/HDL-C in patients with mild and moderate NAFLD

因素	TC/HDL-C	
	r值	P值
年龄	-0.114	0.354
NAFLD脂肪变分组	0.347	0.004
BMI	0.256	0.035
FPG	0.207	0.091
FINS	0.248	0.041
HOMA-IR	0.255	0.036
空腹C肽	0.198	0.106
餐后2 hC肽	0.191	0.120
HbA1c	0.199	0.103
ALT	0.067	0.584
AST	0.122	0.320
TC	0.539	<0.001
TG	0.456	<0.001
HDL-C	-0.435	<0.001
LDL-C	0.685	<0.001

HDL-C等^[10]。近年来有学者发现,仅观察单项血脂指标容易低估或忽视血脂异常对人群健康的威胁,

表3 轻中度患者肝脏脂肪变程度与各指标的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of hepatic steatosis severity and general clinical characteristics in mild and moderate NAFLD

指标	B	标准误	P值	Exp(B)	95%CI
BMI	0.117	0.075	0.119	1.124	0.970~1.303
HbA1c	-0.894	0.474	0.059	0.409	0.161~1.036
FPG	0.957	0.473	0.043	2.603	1.030~6.578
FINS	0.004	0.009	0.630	1.004	0.986~1.023
HOMA-IR	-0.007	0.030	0.817	0.993	0.937~1.053
ALT	0.012	0.029	0.666	1.012	0.957~1.071
AST	0.102	0.052	0.048	1.107	1.001~1.225
TG	0.732	0.568	0.197	2.080	0.684~6.328
LDL-C	-1.219	0.765	0.111	0.296	0.066~1.324
TC/HDL-C	1.711	0.769	0.026	5.535	1.225~25.009

并提出血脂指标比值如TC/HDL-C相比于以往单纯的TC与HDL-C的指标水平,敏感性更高,更能反映脂质代谢的综合水平,具有更高的临床应用价值,并对其在心脑血管疾病中的作用展开了深入研究,多数研究结果显示NAFLD的严重程度与心脑血管疾病的风险相关^[11-13]。本研究进一步对南京医科大学第一附属医院减重外科行代谢手术的肥胖伴脂肪肝患者进行研究,分析并比较TC/HDL-C比值及血脂指标等与NAFLD脂肪变病理分级的相关性,结果提示,中、重度肝脏脂肪变性患者的TC/HDL-C水平(4.84±1.13、4.84±1.13)显著高于轻度患者(4.08±0.95)($P < 0.05$),Logistic回归分析显示,TC/HDL-C水平与轻、中度患者的肝脏脂肪变性程度呈显著正相关。有研究表明,低水平的HDL-C是NAFLD的危险因素^[2,9],也有研究表明高TC是NAFLD的危险因素^[9]。此外,多个研究指出NAFLD的严重程度与心脑血管疾病的风险相关,TC/HDL-C比值升高增加心脑血管疾病的患病风险^[3,14]。因此TC/HDL或可做为NAFLD轻、中度脂肪变性程度的分级标准。

之前研究结果显示,胰岛素抵抗是NAFLD的重要标志,胰岛素抵抗可导致肝脏细胞变性,最终发生NAFLD,胰岛素抵抗水平越高,肝脏脂肪变性可能越严重。在NAFLD病理分级为轻度和中度的患者间,FPG、INS、HOMA-IR等指标存在统计学意义,与之前的研究结果相符。

同样,在肥胖伴NAFLD病程中,随着脂肪肝病情加重,肝酶的水平也随之增高。先前的研究也发现血清AST增高与NAFLD进展性肝纤维化相关^[15-16]。本

研究发现血清ALT,AST在中重度脂肪肝患者中显著高于轻度脂肪肝,与之前的研究相符。但是,TC/HDL-C和其他血脂、肝酶等生化指标在中度和重度肝脏脂肪变性患者间差异并无统计学意义,提示中度肝脏脂肪变性已经存在和重度患者相同的生化指标改变。因此建议NAFLD患者在发病初期应及时诊断治疗,避免病情的恶化。

医疗技术日新月异的发展,为诊断疾病提供了越来越多的方法,临床医生在选择诊断方法时,除了要追求诊断的准确性,也必须同时考虑诊断方法的可操作性、安全性、诊断效率等。目前,临床上诊断NAFLD、定性肝脏脂肪变严重程度的金标准是肝脏穿刺活检,该方法是有创检查,可能对患者产生伤害,医学界一直在探寻代替肝穿刺活检的诊断方法。本研究发现TC/HDL-C与肝脏脂肪变性严重程度存在显著相关性。影像学与生化指标相结合,将为脂肪肝的诊断提供新思路。

本研究仍存在一些不足之处:用B超手段作为筛选NAFLD入组标准,可能不够精确;B超只对肝脏脂肪变超过20%的NAFLD较为敏感,可能会忽视些脂肪变较少的人群。本研究得出的结论可能并不一定适合所有的人群,还需要大量样本及多中心研究。本研究未设立无脂肪肝的正常组,在今后的研究中我们将对这部分人群进行比较。

[参考文献]

- [1] LI Z Z, XUE J, CHEN P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: A meta-analysis of published studies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(1):42-51
- [2] 邵幼林, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1):10-13
- [3] AGIRBASLI M, TANRIKULU A, SEVIN B A, et al. Total cholesterol - to - high - density lipoprotein cholesterol ratio predicts high-sensitivity C-reactive protein levels in Turkish children[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2):195-200
- [4] KAPPELLE P J W H, GANSEVOORT R T, HILLEGE J L, et al. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(2):232-242
- [5] REN X Y, SHI D, DING J, et al. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: Jinchang cohort study [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):47

- [6] 中华医学会肝脏病分会脂肪肝和酒精性脂肪肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(3): 275-278
- [7] 李晓燕, 姜勇, 胡楠, 等. 2010年我国成年人超重及肥胖流行特征[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(8): 683-686
- [8] FAN J G, FARRELL G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210
- [9] FAN J G, SAIBARA T, CHITTURI S, et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(6): 794-800
- [10] 夏振华, 范能光, 张丽娟. 2型糖尿病患者血尿酸与非酒精性脂肪肝的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(1): 51-54, 72
- [11] AHMED M H, BARAKAT S, ALMOBARAK A O. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? [J]. J Obes, 2012, 2012: 483135
- [12] LEE S H, YUN S J, KIM D H, et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease on sonography and risk of coronary heart disease [J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(7): 391-399
- [13] GASTALDELLI A, KOZAKOVA M, HØJLUND K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population [J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1537-1544
- [14] DAVIDSON M H, ABATE N, BALLANTYNE C M, et al. Ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin or rosuvastatin in lowering to specified levels both LDL-C and each of five other emerging risk factors for coronary heart disease: non-HDL-cholesterol, TC/HDL-C, apolipoprotein B, apo-B/apo-A-I, or C-reactive protein [J]. J Clin Lipidol, 2008, 2(6): 436-446
- [15] TSAI C H, LI T C, LIN C C. Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease [J]. South Med J, 2008, 101(9): 900-905
- [16] BALLESTRI S, NASCIMBENI F, ROMAGNOLI D, et al. The independent predictors of NASH and its individual histological features. Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, ALT and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment [J]. Hepatol Res, 2016, 46(11): 1074-1087
- [收稿日期] 2020-01-08

(上接第968页)

- tRNA synthetases with cancer [J]. Top Curr Chemistry, 2013, 344: 207-245
- [14] HONG H J, LIM H X, SONG J H, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein 1 suppresses tumor growth in breast cancer-bearing mice by negatively regulating myeloid-derived suppressor cell functions [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(1): 61-72
- [15] MARSDEN C G, DRAGON J A, WALLACE S S, et al. Base excision repair variants in cancer [J]. Method Enzymol, 2017, 591: 119-157
- [16] PHILIPPE I, HUBERT L. The reduced concentration of citrate in cancer cells: an indicator of cancer aggressiveness and a possible therapeutic target [J]. Drug Resist Update, 2016, 29: 47-53
- [17] PATRA KC, HAY N. The pentose phosphate pathway and cancer [J]. Trends in Biochem Sci, 2014, 39(8): 347-354
- [收稿日期] 2020-03-01