

肾功能指标异常与非酒精性脂肪肝的关联研究

阿合叶尔克·哈冷别克^{1,2}, 佟超³, 曹腾瑞^{1,2}, 倪雪桐^{1,2}, 汤建敏^{1,2}, 王璇^{1,2}, 杨兴华^{1,2}

1. 首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069; 2. 临床流行病学北京市重点实验室; 3. 北京市疾病预防控制中心

摘要:目的 评估肾功能指标——血尿酸(Serum uric acid, SUA)和肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, eGFR)异常与非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关联。方法 以2017—2021年的北京健康管理队列人群为研究对象,基于交叉滞后面板模型探讨血尿酸(SUA)和肾小球滤过率(eGFR)异常与NAFLD发病的因果时序关系。结果 (1)SUA升高与NAFLD:①在总人群($\beta = 0.018$, 95% CI: 0.003 ~ 0.032)和BMI ≥ 24 kg/m²的人群($\beta = 0.051$, 95% CI: 0.032 ~ 0.070)中,从基线SUA到随访肝脂肪变性指数(HSI)的路径系数均有统计学意义,反之则无统计学意义;②在BMI < 24 kg/m²的人群中,从基线SUA到随访HSI($\beta = 0.048$, 95% CI: 0.028 ~ 0.068)和基线HSI到随访SUA($\beta = 0.023$, 95% CI: 0.005 ~ 0.041)的路径系数均有统计学意义。(2)eGFR异常与NAFLD:①在总人群($\beta = 0.024$, 95% CI: 0.012 ~ 0.036)和BMI ≥ 24 kg/m²的人群($\beta = 0.035$, 95% CI: 0.018 ~ 0.052)中,从基线HSI到随访eGFR的路径系数均有统计学意义,反之则均无统计学意义。②在BMI < 24 kg/m²的人群中,从基线eGFR到随访HSI和基线HSI到随访eGFR的路径系数均无统计学意义。结论 在总人群和BMI ≥ 24 kg/m²人群中,SUA异常的发生早于NAFLD的发病,NAFLD的发病会对后续的肾小球滤过率有影响。在BMI正常人群中,NAFLD发病与血尿酸升高相互影响,而与肾小球滤过率异常无关联。

关键词:非酒精性脂肪肝;血尿酸;肾小球滤过率;交叉滞后面板模型

中图分类号:R575.5 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)02-354-06

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202309303

Correlations between abnormal renal function and nonalcoholic fatty liver

AHEYERKE Ha-leng-bie-ke*, TONG Chao, CAO Teng-rui, NI Xue-tong,

TANG Jian-min, WANG Xuan, YANG Xing-hua

* School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Objective To evaluate the association between abnormal renal function indicators (SUA and eGFR) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Based on 2017-2021 Beijing Health Management Cohort, the cross-lagged panel model was used to investigate the causal temporal relationship between abnormal SUA and glomerular filtration rate and the onset of NAFLD. **Results** (1) Increased SUA and NAFLD: ① Path coefficients from baseline SUA to follow-up HSI were statistically significant in both the general population ($\beta = 0.018$, 95% CI: 0.003-0.032) and BMI ≥ 24 kg/m² ($\beta = 0.051$, 95% CI: 0.032-0.070), but not the other way around. ② Path coefficients from baseline SUA to follow-up HSI ($\beta = 0.048$, 95% CI: 0.028-0.068) and baseline HSI to follow-up SUA ($\beta = 0.023$, 95% CI: 0.005-0.041) were statistically significant in BMI < 24 kg/m². (2) eGFR abnormalities and NAFLD: ① Path coefficients from baseline HSI to follow-up eGFR were statistically significant in both the general population ($\beta = 0.024$, 95% CI: 0.012-0.036) and BMI ≥ 24 kg/m² population ($\beta = 0.035$, 95% CI: 0.018-0.052), but not the other way around. ② In BMI < 24 kg/m², the path coefficients from baseline eGFR to follow-up HSI and baseline HSI to follow-up eGFR were not statistically significant.

Conclusion In the general population and BMI ≥ 24 kg/m², the abnormal SUA is earlier than the incidence of NAFLD, and the incidence of NAFLD may affect the subsequent glomerular filtration rate. In people with normal BMI, the onset of NAFLD is associated with elevated SUA, but not with abnormal glomerular filtration rate.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; Uric acid; Glomerular filtration rate; Cross-lagged panel model

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全球最常见的慢性肝病,全球流行率约25%,中东地区和南美洲NAFLD患病率最高,非洲最低,包括中国在内的亚洲多数国家NAFLD患病率处于中上水平($> 25%$)^[1]。中国

基金项目:北京市自然科学基金(7202010)

作者简介:阿合叶尔克·哈冷别克(1997—),女,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学

通信作者:杨兴华, E-mail: xinghuayang@ccmu.edu.cn

NAFLD 患病率为 29.2%^[2]。NAFLD 与慢性肾病^[3]、高尿酸血症^[4]等疾病的发生发展密切相关。逐年上升的 NAFLD 患病率给医疗保健系统带来沉重的负担。由于 NAFLD 可进一步演化为肝硬化和肝癌等疾病,已成为全球性的公共卫生亟待解决的问题^[5]。尽管 NAFLD 已成为全球范围流行病,但目前尚无有效的预防和治疗药物。

目前常见的肾功能指标有尿酸(Uric acid, UA)和肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, eGFR)。尿酸是内源性和外源性来源嘌呤代谢的最终产物。血清尿酸(Serum uric acid, SUA)水平由尿酸产生和排泄之间的平衡维持,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是由这种平衡的破坏引起的^[6]。目前关于 HUA 与 NAFLD 的关联尚存争议。Sun 等^[4]对 50 项观察性研究进行的荟萃分析显示,高 SUA 水平者发生 NAFLD 的风险是低 SUA 水平者的 1.88 倍(95% CI: 1.76 ~ 2.00)。但另一方面,有国内研究表明,调整协变量后,基线患有 NAFLD 是 HUA 发生的危险因素,HR 为 1.920(95% CI: 1.261 ~ 2.922)^[7]。

此外,肾小球滤过率与 NAFLD 发病的关联也尚存争议。Cen 等研究^[8]发现在中国非肥胖人群中 eGFR 与 NAFLD 发病呈负相关和非线性关系。肾小球高滤过(glomerular hyperfiltration, GHF)定义为:高于第 95 百分位的 eGFR。在基于 147 162 名韩国人的 8 年队列研究发现基线时患有 GHF 的受试者患 NAFLD 的危险比为 1.21(95% CI: 1.14 ~ 1.29),纤维化进展的危险比为 1.42(95% CI: 1.11 ~ 1.82)。基线 eGFR 百分位数越高,NAFLD 和纤维化的风险越高^[9]。但另一方面,涉及 7 个国家的 11 项队列研究的荟萃分析表明,NAFLD 与慢性肾病(Chronic kidney disease, CKD)的发病相关,其 RR 为 1.39(95% CI: 1.27 ~ 1.52)^[10]。

由上可见,目前有关肾功能指标异常与 NAFLD 发病的研究结果之间存在分歧,二者的时序关联仍不清楚。本研究基于北京健康体检队列,采用交叉滞后面板分析的研究方法,探索肾功能指标(SUA 及 eGFR)与成年人 NAFLD 的时序关联,探讨和确证二者之间是否存在因果关系,为成年人肾功能异常及发生 NAFLD 的预估和延缓提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选择 2017—2021 年的北京健康管理队列人群为研究对象。北京健康管理队列是通过整群抽样来选取固定功能单位人员。本研究以 2017 年始首次参加体检人员为基线,以 2021 年为结局。本次研究最长随访是 4.87 年,最短随访时间

为 3.02 年,中位随访时间为 4.04 年(95% CI: 4.036 ~ 4.044)。纳入标准为参与 2017 年及 2021 年的体检且体检数据完整的成年人。排除标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)乙醇摄入量男性 > 140 g/周,女性 > 70 g/周;(3)存在其他可引起脂肪肝的疾病;患有恶性肿瘤;患有肾脏疾病;(4)服用降低尿酸药物;(5)重要信息缺失;(6)无随访。本研究经首都医科大学伦理委员批准(编号:2019SY088),本研究的所有受试者均对调查提供了知情同意书。

本研究收集了如下信息:(1)问卷调查:基本情况、生活行为方式、用药史、疾病史等;(2)体格检查:身高、体重;(3)实验室检查:甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿酸(SUA)、血肌酐(serum creatinine, SCr)等。

1.2 诊断标准及定义 以连续性变量 SUA、eGFR 和 HSI 代替血尿酸异常、肾小球滤过率异常和非酒精性脂肪肝。

肾小球滤过率(eGFR)的计算使用 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率。

女性(1) $SCr \leq 7 \text{ mg/L}$, $eGFR = 144 \times 0.993^{age} \times (SCr/7)^{-0.329}$

(2) $SCr > 7 \text{ mg/L}$, $eGFR = 144 \times 0.993^{age} \times (SCr/7)^{-1.209}$

男性(1) $SCr \leq 9 \text{ mg/L}$, $eGFR = 141 \times 0.993^{age} \times (SCr/9)^{-0.411}$

(2) $SCr > 9 \text{ mg/L}$, $eGFR = 141 \times 0.993^{age} \times (SCr/9)^{-1.209}$

age 代表年龄,SCr 代表血清肌酐(mg/L)。

肝脂肪变性指数(HSI)的计算: $HSI = 8 \times (ALT/AST) + BMI$ (如果为女孩,+2;如果为糖尿病,+2)。

血脂异常的诊断:参照《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》,满足 $TC \geq 6.2 \text{ mmol/L}$ 、 $TG \geq 2.3 \text{ mmol/L}$ 、 $LDL-C \geq 4.1 \text{ mmol/L}$ 、 $HDL-C < 1.0 \text{ mmol/L}$ 中任意一条即可诊断为血脂异常。

1.3 统计处理 本研究拟采用交叉滞后面板模型对肾功能指标(SUA、eGFR)异常与 NAFLD 之间的双向因果关联进行研究。由于交叉滞后面板模型需纳入连续型变量,因此我们采用 SUA、eGFR 和肝脂肪变性指数(hepatic steatosis index, HSI)代替二分类变量

HUA、肾小球滤过率异常和 NAFLD,来探讨肾功能指标异常与 HSI 的因果时序的关联。

交叉滞后面板模型也称为交叉滞后路径模型,是一种可以探索相互关联的变量间的时间顺序关系的分析方法。公式如下:

$$y_2 = \beta_1 x_1 + \alpha_1 y_1 + \varepsilon_1$$

$$x_2 = \beta_2 y_2 + \alpha_2 x_2 + \varepsilon_2$$

公式中 β_1 和 β_2 为交叉滞后路径系数, α_1 和 α_2 为自相关系数, ε_1 和 ε_2 为残差。自相关系数是指同一变量不同时间点的相关系数;同步相关系数是指同一时间点不同变量之间的相关系数;交叉滞后路径系数是指不同时间点不同变量间的相关系数。在控制变量之间的自相关和同步相关后,通过比较交叉滞后路径系数的大小来判断时间顺序关系^[11]。

本研究计数资料以例数和百分比[$n(\%)$]表示,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 SUA、eGFR 和 NAFLD 测量指标分别构建交叉滞后面板模型,在进行交叉滞后分析之前,利用残差分析方法构建研究变量与基线和随访时的性别、年龄、BMI、血脂异常、尿酸/肾小球滤过率的回归方程,并保留相应的残差进行标准化处理。采用均方根残差(Root mean square residual, RMR)和比较拟合优度指数(Comparative fitness index, CFI)对模型进行评价,当 $RMR < 0.05$, $CFI > 0.90$ 时,表示模型拟合较好。此外,按照 BMI 进行分层,探索不同人群中变量之间的

时序关系。

以上所有的统计分析采用 SPSS 26.0 及 R 4.2.0。采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基线特征描述 在 2017 年共 19 586 人参与体检,共有符合纳入排除标准的 13 930 名研究对象纳入本研究,研究对象筛选流程图见图 1。本次研究的人群平均年龄为 (41.83 \pm 12.42) 岁。基线患 NAFLD 的人为 4 652 人(患病率 33.4%),男性 3 098 人(患病率 44.6%),女性 1 554 人(患病率 22.2%)。研究人群的基线信息见表 1。

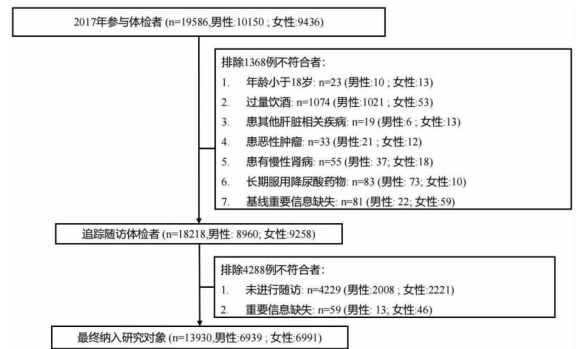


图 1 研究对象筛选流程图

Fig. 1 Flowchart for Screening Research Subjects

表 1 研究对象的基本特征

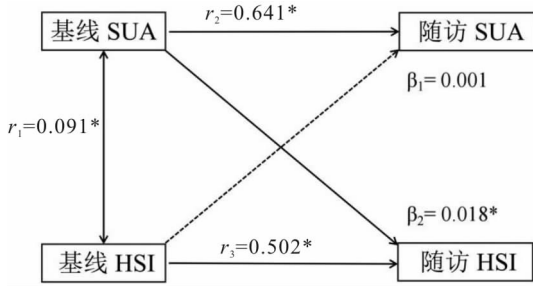
Table 1 Basic characteristics of research objects

变量	总体 (n = 13 930)	男性 (n = 6 939)	女性 (n = 6 991)	P 值
非酒精性脂肪肝(n,%)	4 652(33.40)	3 098(44.60)	1 554(22.20)	<0.001
血脂异常(n,%)	3 489(25.00)	2 462(35.50)	1 027(14.70)	<0.001
年龄(岁)	41.83(12.42)	42.00(12.68)	41.67(12.17)	0.119
ALT(U/L)	20.95(18.52)	26.56(21.53)	15.39(12.70)	<0.001
AST(U/L)	18.79(9.47)	20.43(10.74)	17.16(7.69)	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.76(0.77)	2.82(0.76)	2.71(0.79)	<0.001
TC(mmol/L)	4.74(0.92)	4.75(0.91)	4.73(0.93)	0.430
TG(mmol/L)	1.42(1.13)	1.71(1.36)	1.14(0.75)	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.35(0.34)	1.20(0.27)	1.50(0.33)	<0.001
SCr(μmol/L)	67.80(13.90)	77.76(10.94)	57.90(8.36)	<0.001
HSI	33.80(5.91)	35.73(6.13)	31.89(5.00)	<0.001
SUA(μmol/L)	326.21(92.01)	382.54(82.42)	270.31(62.07)	<0.001
eGFR(mL/min/1.73m ²)	106.35(13.72)	104.09(13.49)	108.60(13.59)	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.36(3.72)	25.71(3.56)	23.01(3.38)	<0.001
FPG(mmol/L)	5.50(1.14)	5.68(1.32)	5.33(0.89)	<0.001

2.2 SUA 异常与 NAFLD 发病的关联性研究 SUA 与 HSI 分别替代二值分类变量 SUA 升高与 NAFLD 发病拟合交叉滞后面板模型,结果显示,在校正基线和随访的性别、年龄、BMI、eGFR、血脂异常后,在总人

群中,SUA 与 HSI 两次测量的自相关系数分别为 0.641 和 0.502,基线同步相关系数为 0.091,均有统计学意义。从基线 SUA 到随访 HSI 的交叉滞后路径系数($\beta_{\text{基线SUA} \rightarrow \text{随访HSI}}$)为 0.018(95% CI: 0.003 ~

0.032),具有统计学意义,从基线 HSI 到随访 SUA 升高的交叉滞后路径系数($\beta_{\text{基线 HSI} \rightarrow \text{随访 SUA}}$)为 0.001(95% CI: -0.011 ~ 0.014),无统计学意义,这提示 SUA 单向影响 NAFLD 发病,SUA 的变化在脂肪肝之前,即存在由 SUA 升高到 NAFLD 的时间顺序关系。模型评价指标 RMR 值为 0.017,小于 0.050,CFI 值为 0.992,大于 0.900,表明模型拟合情况较好。见图 2 和表 2。



注:SUA, 尿酸;HSI, 肝脂肪变性指数; r_1 为同步相关系数; r_2 、 r_3 为自相关系数; β_1 , 即 $\beta_{\text{基线 HSI} \rightarrow \text{随访 SUA}}$, β_2 , 即 $\beta_{\text{基线 SUA} \rightarrow \text{随访 HSI}}$, 均为交叉滞后路径系数;*, $P < 0.05$ 。实线表示该方向结果具有统计学意义;虚线则表示该方向结果无统计学意义。模型校正了基线和随访的性别、年龄、BMI、eGFR、血脂异常。

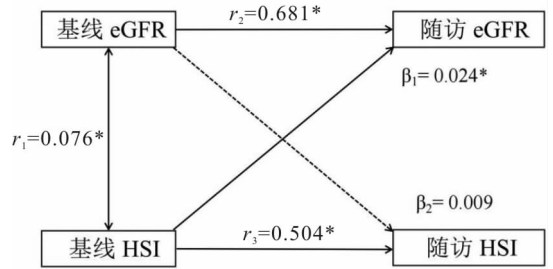
图 2 SUA 异常与 NAFLD 发病的交叉滞后分析

Fig. 2 Cross-lagged panel analysis of SUA abnormalities and NAFLD

2.3 eGFR 异常与 NAFLD 发病的关联性研究

eGFR 与 HSI 分别替代二值分类变量 eGFR 异常与 NAFLD 发病拟合交叉滞后面板模型,结果显示,在校正基线和随访的性别、年龄、BMI、SUA、血脂异常后,在总人群中,eGFR 与 HSI 两次测量的自相关系数分

别为 0.681 和 0.504,基线同步相关系数为 0.076,均有统计学意义。从基线 HSI 到随访 eGFR 的交叉滞后路径系数($\beta_{\text{基线 HSI} \rightarrow \text{随访 eGFR}}$)为 0.024(95% CI: 0.012 ~ 0.036),具有统计学意义,从基线 eGFR 到随访 HSI 的交叉滞后路径系数($\beta_{\text{基线 eGFR} \rightarrow \text{随访 HSI}}$)为 0.009(95% CI: -0.006 ~ 0.023),无统计学意义,这提示 NAFLD 单向影响 eGFR,肾小球滤过率异常发生在脂肪肝之后。模型评价指标 RMR 值为 0.013,小于 0.050,CFI 值为 0.995,大于 0.900,表明模型拟合情况较好。见图 3 和表 2。



注:eGFR, 肾小球滤过率;HSI, 肝脂肪变性指数; r_1 为同步相关系数; r_2 、 r_3 为自相关系数; β_1 , 即 $\beta_{\text{基线 HSI} \rightarrow \text{随访 eGFR}}$, β_2 , 即 $\beta_{\text{基线 eGFR} \rightarrow \text{随访 HSI}}$, 均为交叉滞后路径系数;*, $P < 0.05$ 。实线表示该方向结果具有统计学意义;虚线则表示该方向结果无统计学意义。模型校正了基线和随访的性别、年龄、BMI、尿酸、血脂异常。

图 3 eGFR 异常与 NAFLD 发病的交叉滞后分析

Fig. 3 Cross-lagged panel analysis of eGFR abnormalities and NAFLD

2.4 分层分析 由于本研究纳入的均为中国人,因此按照《中国成人超重和肥胖预防和控制指南》,BMI 以 24 为分界点进行分层分析。(1) 在 BMI \geq

表 2 NAFLD 发病与 SUA、eGFR 异常的交叉滞后分析

Table 2 Cross-lagged panel analysis of the incidence of NAFLD and abnormal SUA and eGFR

模型	SUA 升高与 NAFLD 发病 1			
	交叉滞后路径系数(95% CI)		模型拟合	
	$\beta_{\text{基线 SUA} \rightarrow \text{随访 HSI}}$	$\beta_{\text{基线 HSI} \rightarrow \text{随访 SUA}}$	RMR	CFI
总人群($n = 13\ 930$)	0.018 ^a (0.003,0.032)	0.001(-0.011,0.014)	0.017	0.992
分层分析—BMI				
BMI ≥ 24 kg/m ² ($n = 6\ 965$)	0.051 ^a (0.032,0.070)	0.014(-0.004,0.033)	0.039	0.961
BMI < 24 kg/m ² ($n = 6\ 965$)	0.048 ^a (0.028,0.068)	0.023 ^a (0.005,0.041)	0.034	0.971
模型	eGFR 异常与 NAFLD 发病 2			
	交叉滞后路径系数(95% CI)		模型拟合	
	$\beta_{\text{基线 eGFR} \rightarrow \text{随访 HSI}}$	$\beta_{\text{基线 HSI} \rightarrow \text{随访 eGFR}}$	RMR	CFI
总人群($n = 13\ 930$)	0.009(-0.006,0.023)	0.024 ^a (0.012,0.036)	0.013	0.995
分层分析—BMI				
BMI ≥ 24 kg/m ² ($n = 6\ 965$)	0.012(-0.007,0.031)	0.035 ^a (0.018,0.052)	0.016	0.993
BMI < 24 kg/m ² ($n = 6\ 965$)	-0.003(-0.023,0.017)	0.004(-0.014,0.021)	0.016	0.993

a $P < 0.05$ 。SUA: 尿酸;NAFLD: 非酒精性脂肪肝;eGFR: 肾小球滤过率;BMI: 体质指数。1 总人群建模调整了基线和随访的性别、年龄、体质指数、肾小球滤过率、血脂异常;分层分析中除分层因素外,其他协变量同总人群。2 总人群建模调整了基线和随访的性别、年龄、体质指数、尿酸、血脂异常;分层分析中除分层因素外,其他协变量同总人群。

24 kg/m²的人群中,SUA 的变化在 HSI 的改变之前,结果与总人群一致,这提示 SUA 与 HSI 之间为单向关系,即存在由 HUA 到 NAFLD 发病的时间顺序关系。在 BMI < 24 kg/m²的人群中,SUA 升高与 NAFLD 发病存在双向关联,无法分辨其时序关系;(2)在 BMI ≥ 24 kg/m²的人群中,HSI 的变化在 eGFR 的改变之前,结果与总人群一致,这提示 NAFLD 发病对后续肾小球滤过率有影响。在 BMI < 24 kg/m²的人群中,eGFR 异常与 NAFLD 发病无时序关系。见表 2。

3 讨论

我们的研究发现在总人群和 BMI ≥ 24 kg/m²的人群中,SUA 的变化在 HSI 的改变之前,即存在由 HUA 到 NAFLD 发病的时间顺序关系;eGFR 的异常发生在 NAFLD 发病之后,即存在 NAFLD 发病到 eGFR 降低的时间顺序关系。在 BMI < 24 kg/m²的人群中,NAFLD 发病与高尿酸血症存在双向关联;而 NAFLD 的发病与 eGFR 降低无关联。

目前,关于 HUA 与 NAFLD 之间关联的研究多基于单向,而未考虑双向时序关联。国内纳入 21 798 名健康体检者的一项研究表明,SUA 与 NAFLD 发病风险独立相关^[12]。在日本人群队列中也得到了同样的结果^[13]。一项涉及 2 079 710 名参与者的队列研究和横断面研究的荟萃分析表明,SUA 高水平组较低水平组,更易发生 NAFLD^[4]。此外,韩国大型队列研究发现脂肪肝与 HUA 发病风险有关,风险比为 1.13 (95% CI: 1.02 ~ 1.25)^[14]。基于中国人群的大型队列也表明 NAFLD 会影响 HUA 的发生 (OR = 1.609, 95% CI: 1.129 ~ 2.294)^[7]。以上研究都只考虑了 SUA 异常到 NAFLD 发病或者是否存在 NAFLD 与 SUA 异常的单向关系,而缺少二者的双向时序关联分析。

我们的研究基于交叉滞后面板模型探讨二者的双向关联,发现在总人群中 HUA 发生早于 NAFLD 发病,其与 Ma 等人的研究一致^[15]。但是我们的研究还发现,在 BMI 正常人群中,NAFLD 和 HUA 间存在双向关联。Yang 等人的研究表明高尿酸血症与代谢相关性脂肪肝 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 之间存在双向关系^[16]。在 Wang 等人的研究中确定了脂肪肝与非肥胖人群高尿酸血症相关^[17]。SUA 通过氧化应激,促进肝脏脂肪的合成和积累^[18];通过胰岛素抵抗,导致细胞毒性物质的增加^[4];此外,研究发现尿酸可以直接刺激肝脏脂肪堆积^[19]。这是对 SUA 所致 NAFLD 发病机制的良好补充。而关于 NAFLD 增加高尿酸血症的风险,是通过黄嘌呤氧化酶在 NAFLD 细胞和小鼠模型中的表达和活性显著增加来解释的^[4]。

目前关于 NAFLD 与 eGFR 的研究多基于慢性病发生之后,而对其早期识别与预防甚少。在一个无 CKD 的韩国成人队列研究中,CKD 定义为肾小球滤

过率低于 60 ml/min/1.73 m²,该研究表明是否存在 NAFLD 与 CKD 发病风险增加相关,其风险比为 1.22 (95% CI: 1.04 ~ 1.43)。CKD 的风险随着 NAFLD 严重程度的增加而逐渐增加^[20]。在韩国 CKD 患者中研究了 NAFLD 及其严重程度与肾功能纵向下降的关联表明,NAFLD 患者与非 NAFLD 的患者相比,eGFR 年百分比变化的平均差异为 -1.09% (P = 0.009)^[21]。本研究中,我们发现在总人群和 BMI ≥ 24 kg/m²人群中 NAFLD 发生早于 eGFR 的异常,这与上述研究结果一致,即患有 NAFLD 会增加 eGFR 异常的风险。在 BMI < 24 kg/m²人群中,NAFLD 与 eGFR 异常之间不存在关联。这可能是肥胖似乎会引发肝脏和肾脏脂肪细胞之间通过 AMP 依赖的蛋白激酶 [Adenosine 5' - monophosphate (AMP) - activated protein kinase, AMPK]、胎球蛋白 A 和脂联素引发炎症级联反应,导致终末器官损伤有关^[22]。

本研究存在一些局限性,首先,我们只使用了两种肾功能指标 (SUA 和 eGFR) 来探讨其与 NAFLD 的关联;其次,我们的研究基于北京市健康体检队列,研究人群限于固定功能单位的在职或离退休人员,不是全人群的样本,研究结果不可外推到全人群。

综上所述,本研究发现 HUA 的发生早于 NAFLD 的发病,NAFLD 的发病会对后续的肾小球滤过率有影响。在 BMI 正常人群中,NAFLD 发病与高尿酸血症相互影响。因此,在高尿酸血症患者或非酒精性脂肪肝患者中,应考虑进行筛查和干预,以降低 NAFLD 或高尿酸血症的发病风险。在肾功能异常的防治中,应重视 NAFLD 患者,积极筛查和干预,防止肾功能的进一步损害。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Lu R, Liu Y, Hong T. Epidemiological characteristics and management of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in China: A narrative review [J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2023, 25 Suppl 1: 13 - 26.
- [3] Ciardullo S, Ballabeni C, Trevisan R, et al. Liver stiffness, albuminuria and chronic kidney disease in patients with NAFLD: A systematic review and Meta - Analysis [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 105.
- [4] Sun QJ, Zhang TJ, Manji L, et al. Association between serum uric acid and Non - Alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and Meta - Analysis [J]. *Clinical Epidemiology*, 2023, 15: 683 - 693.
- [5] 张澍,钟明,张俊慧.非酒精性脂肪性肝炎预防与干预的研究进展 [J]. *现代预防医学*, 2023, 50(14): 2676 - 2682.
- [6] Zhang S, Zhong M, Zhang JH. Prevention and intervention of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2023, 50(14): 2676 - 2682.
- [6] Wei X, Zhang M, Huang S, et al. Hyperuricemia: a key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases

- [J]. *FASEB Journal*, 2023, 37(7): e23012.
- [7] Xu CF, Wan XY, Xu L, et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia; One stone hits two birds[J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 62(6): 1412-1419.
- [8] Cen J, Han Y, Liu Y, et al. Evaluated glomerular filtration rate is associated with non-alcoholic fatty liver disease; a 5-Year longitudinal cohort study in Chinese non-obese people [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 916704.
- [9] Koo DJ, Lee MY, Jung I, et al. Increased risk of NAFLD in adults with glomerular hyperfiltration; an 8-Year cohort study based on 147,162 Koreans[J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2022, 12(7): 1142.
- [10] Cai X, Sun L, Liu X, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of chronic kidney disease [J]. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2021, 12: 20406223211024361.
- [11] 周广帅, 范冰冰, 王春霞, 等. 交叉滞后路径分析在变量因果时序关系研究中的应用[J]. *中国卫生统计*, 2020, 37(6): 813-817.
- Zhou GS, Fan BB, Wang CX, et al. Application of cross-lagged path analysis in studying temporal relationship between intercorrelated variables[J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2020, 37(6): 813-817.
- [12] Liang J, Pei Y, Gong Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults; the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015, 19(2): 305-311.
- [13] Jensen T, Niwa K, Hisatome I, et al. Increased serum uric acid over five years is a risk factor for developing fatty liver [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 11735.
- [14] Ryu S, Chang Y, Zhang Y, et al. A cohort study of hyperuricemia in middle-aged South Korean men [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2012, 175(2): 133-143.
- [15] Ma ZM, Zhang JB, Kang XP, et al. Hyperuricemia precedes non-alcoholic fatty liver disease with abdominal obesity moderating this unidirectional relationship; Three longitudinal analyses [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 311: 44-51.
- [16] Yang C, He Q, Chen Z, et al. A bidirectional relationship between hyperuricemia and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 821689.
- [17] Wang JH, Chen YS, Chen SH, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricaemia in non-obese Chinese; a single-centre cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(6): e048574.
- [18] He J, Ye JZ, Sun YH, et al. The additive values of the classification of higher serum uric acid levels as a diagnostic criteria for metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3587.
- [19] Xing YL, Chen JH, Liu J, et al. Relationship between serum uric acid-to-Creatinine ratio and the risk of Metabolic-Associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2022, 15: 257-267.
- [20] Sinn DH, Kang D, Jang HR, et al. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(6): 1274-1280.
- [21] Jang HR, Kang D, Sinn DH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 4718.
- [22] Roderburg C, Krieg S, Krieg A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD) [J]. *European Journal of Medical Research*, 2023, 28(1): 153.

收稿日期:2023-09-15

(上接第 313 页)

- [15] 樊萌语, 吕筠, 何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(8): 961-964.
- Fan MY, Lv J, He PP. Chinese guidelines for data processing and analysis concerning the International Physical Activity Questionnaire [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2014, 35(8): 961-964.
- [16] Fu M, Martínez-Sánchez JM, Agudo A, et al. Association between time to first cigarette after waking up and salivary cotinine concentration[J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2011, 13(3): 168-172.
- [17] Branstetter SA, Mercincavage M, Muscat JE. Time to first cigarette predicts 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) in adolescent regular and intermittent smokers, National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 2007-10[J]. *Addiction*, 2014, 109(6): 1005-1012.
- [18] Grainge MJ, Shahab L, Hammond D, et al. First cigarette on waking and time of day as predictors of puffing behaviour in UK adult smokers [J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 101(3): 191-195.
- [19] Rubinstein ML, Shiffman S, Moscicki AB, et al. Nicotine metabolism and addiction among adolescent smokers [J]. *Addiction*, 2013, 108(2): 406-412.
- [20] Herath P, Wimalasekera S, Amarasekara T, et al. Effect of cigarette smoking on smoking biomarkers, blood pressure and blood lipid levels among Sri Lankan male smokers [J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2022, 98(1165): 848-854.
- [21] Kayali S, Demir F. The effects of cigarette smoking on ventricular repolarization in adolescents [J]. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 2017, 15(3): 251-255.
- [22] Li Y, Dai YL, Guo YM. The pulmonary damage caused by smoking: A longitudinal study [J]. *Technology and Health Care*, 2018, 26(S1): 501-507.
- [23] Zhou XM, Ye QQ, Zheng JL, et al. IMP3 promotes re-endothelialization after arterial injury via increasing stability of VEGF mRNA [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(7): 2023-2037.
- [24] Dikalov S, Itani H, Richmond B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension [J]. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2019, 316(3): H639-H646.
- [25] Mercincavage M, Branstetter SA, Muscat JE, et al. Time to first cigarette predicts cessation outcomes in adolescent smokers [J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2013, 15(12): 1996-2004.
- [26] Xue W, Lopez-Quintero C, Anthony JC. 'Time to first tobacco cigarette soon after waking' occurs more often among underage newly incident smokers in the United States, 2004-2017 [J]. *Addictive Behaviors*, 2020, 111: 106535.

收稿日期:2023-06-01