·流行病与统计方法·

基于 NHANES 数据库的昼夜节律综合征与代谢功能障碍相关脂肪变性肝病的正相关性分析

黄嘉丽，刘红
首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科，北京 100038

摘要：目的　探讨昼夜节律综合征（circadian syndrome,CircS）与代谢功能障碍相关脂肪变性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD）的相关性。**方法**　基于 2017—2020 年美国国家营养健康调查（National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES）数据，纳入 2 060 名≥20 岁成人。MASLD 依据振动控制瞬态弹性成像（CAP≥274 dB/m）及代谢风险标准诊断。CircS 定义为满足 ≥4 项组分（腹型肥胖、血脂异常、高血压、高血糖、睡眠≤6h/d、抑郁症状）。采用多变量 logistic 回归分析 CircS 及其组分数量与 MASLD 的关联（*OR* 值及 95% *CI*），调整人口学及生活方式等混杂因素。进行亚组分析并构建基于 LASSO 筛选变量的 MASLD 风险预测列线图。**结果**　786 人（38.2%）患 MASLD，839 人（40.7%）存在 CircS。完全调整模型显示 CircS 与 MASLD 患病呈显著正相关（*OR*=3.95, 95% *CI*: 3.19～4.90）。CircS 组分数量与 MASLD 患病呈剂量－反应正相关（$P_{趋势}$<0.05），拥有≥6 个组分者其 MASLD 患病几率最高（*OR*=8.35, 95% *CI*: 5.27～13.50）。亚组分析提示年龄<50 岁人群关联更强（*OR*=5.69, 95% *CI*: 4.12～7.87）。包含 CircS 的列线图预测效能中等（训练集曲线下面积 =0.715）。**结论**　本研究首次揭示 CircS 与 MASLD 患病之间存在独立正相关，尤其在年轻人群中关联显著，且存在剂量－反应关系。CircS 可作为识别 MASLD 的一个潜在关联标志物，提示干预昼夜节律紊乱或为防治新策略。

关键词：昼夜节律综合征；代谢功能障碍相关脂肪变性肝病；NHANES；风险预测模型
中图分类号：R575.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1003-8507（2025）23-4269-08
DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202506454

The positive association between circadian syndrome and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: an analysis of the NHANES database

HUANG Jia-li, LIU Hong
Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract: Objective To investigate the association between circadian syndrome (CircS) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Methods** Utilizing data from the 2017—2020 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2 060 adults aged ≥20 years were included. MASLD was diagnosed based on vibration-controlled transient elastography (CAP ≥274 dB/m) and metabolic risk criteria. CircS was defined as meeting ≥4 components (abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia, sleep duration ≤6 h/day, depressive symptoms). Multivariable logistic regression was used to analyze the association between CircS, the number of CircS components, and MASLD [odds ratio (*OR*) and 95% confidence interval (*CI*)], adjusting for demographic and lifestyle confounders. Subgroup analyses were performed, and a MASLD risk prediction nomogram was constructed using LASSO-selected variables. **Results** Among the participants, 786 (38.2%) had MASLD and 839 (40.7%) had CircS. The fully adjusted model revealed a significant positive association between CircS and MASLD (*OR*=3.95, 95% *CI*: 3.19-4.90). The number of CircS components showed a dose-response relationship with the presence of MASLD (*P* for trend <0.05), with individuals having ≥6 components exhibiting the highest odds of MASLD (*OR*=8.35, 95% *CI*: 5.27-13.50). Subgroup analysis indicated a stronger association in younger adults aged <50 years (*OR*=5.69, 95% *CI*: 4.12-7.87). The nomogram incorporating CircS demonstrated moderate predictive ability (training set AUC=0.715). **Conclusion** This study is the first to reveal an independent positive association between CircS and MASLD, particularly pronounced in younger adults, with a dose-response relationship. CircS may serve as a potential association marker for MASLD, suggesting that interventions targeting circadian rhythm disruption could represent a novel prevention and management strategy.

Keywords: Circadian syndrome; Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NHANES; Risk prediction model

作者简介：黄嘉丽（1999—），女，硕士，医师，研究方向：代谢功能障碍相关脂肪变性肝病与炎症性肠病
通信作者：刘红，E-mail:liuhong_sjt@ccmu.edu.cn

代谢功能障碍相关脂肪变性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)定义为至少存在一种心脏代谢风险因素的情况下肝脏中脂质的过度积累[1]。MASLD 过去称为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD),现已成为全球慢性肝病的主要形式,到 2040 年成人患病率预计将增加到 55%以上[2]。MASLD 的发病机制呈现多因素交互特征,现有证据表明其涉及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、代谢紊乱、氧化应激及肠道菌群失调等多种因素[1,3]。

昼夜节律是一种内在调节机制,对肝脏代谢的调节有着深远的影响。肝脏的生物钟受下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus,SCN)主生物钟的调控,通过调控肝脏自身的基因表达、代谢活动及能量消耗等途径维持局部和全身稳态[4]。自然昼夜节律的破坏对健康产生负面影响,可导致代谢紊乱、炎症、心血管、神经和恶性疾病的风险增加[5-7]。鉴于昼夜节律紊乱与代谢综合征核心组分(如肥胖、血糖异常、血脂异常、高血压)以及睡眠障碍、情绪障碍等存在密切关联,研究者逐渐提出了整合这些因素的新概念——昼夜节律综合征(circadian syndrome,CircS),用以综合评估昼夜节律失调对代谢健康的整体影响[6,8]。肝脏生物钟失调已被证实促进代谢综合征及 MASLD 发生[6,8]。

尽管如此,CircS 作为一个整体性概念,其与 MASLD 患病风险之间的直接关联尚未在人群研究中得到充分探讨。因此,本研究旨在基于 2017—2020 年美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey,NHANES)数据,采用横断面研究设计,探讨 CircS 与 MASLD 之间的关联,以期为 MASLD 的防治提供新思路。

1　材料与方法

1.1　研究人群　我们选定 2017—2020 年周期的连续 NHANES 数据,涉及 15 560 名参与者,排除缺乏 MASLD 诊断数据、缺乏定义 CircS 成分以及协变量的数据,最终纳入了 2 060 人。见图 1。

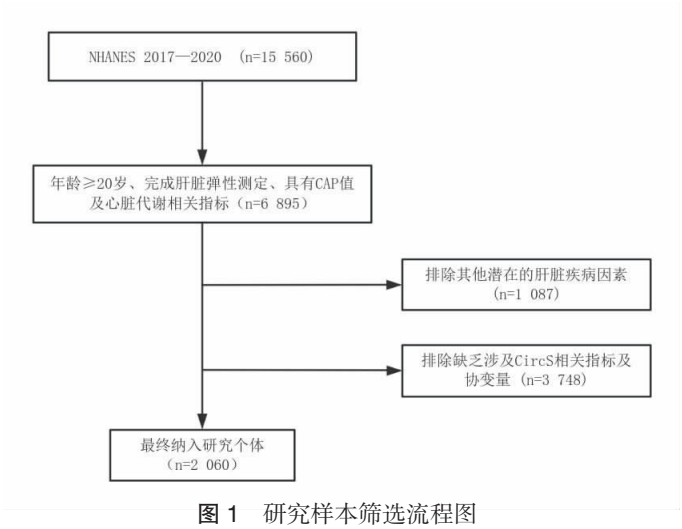


图 1　研究样本筛选流程图

Figure 1　Participant selection flowchart

1.2　研究变量　本研究中的肝脂肪变性通过影像学振动控制瞬态弹性成像(vibration-controlled transient elastography,VCTE)定义,在 2017—2020 周期中,NHANES 技术人员使用带有中型(M)和超大型(XL)探头的 FibroScan ® 502 V2 Touch(Echosens)进行了 VCTE 从而测得控制衰减指数(compensated attenuation parameter,CAP)。MASLD 的定义基于排除大量饮酒、病毒性肝炎等肝脏疾病,满足 CAP≥274 dB/m,且满足以下条件之一[1, 9]:(1)身体质量指数(body mass index,BMI)≥25 kg/m^2 或男性腰围 ≥94 cm、女性腰围≥80 cm 的个体;(2)空腹血糖水平≥100 mg/dl (5.6mmol/L)或糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA1c)水平≥5.7%,或有 2 型糖尿病诊断史或目前正在治疗 2 型糖尿病;(3)血压水平≥130/85 mm Hg 或目前正在治疗高血压;(4)甘油三酯水平≥1.70 mmol/L(150mg/dl)或接受降脂治疗的个体;(5)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平低,男性<1.0 mmol/L(40 mg/dl)、女性<1.3 mmol/L(50 mg/dl),或接受降脂治疗者。

CircS 根据以下诊断标准定义为≥4 个组成部分[5]:(1)女性腰围≥88 cm,男性腰围≥102 cm;(2)甘油三酯≥150 mg/dl 或使用降脂药物;(3)HDL-C 水平降低(男性<40 mg/dl,女性<50 mg/dl)或使用降脂药物;(4)血压升高(收缩压≥130 mm Hg 或舒张压≥85 mm Hg)或使用降压药;(5)空腹血糖≥100 mg/dl 或使用降糖药物;(6)睡眠时间≤6 h/d;(7)抑郁症状(患者健康问卷-9[PHQ-9]评分≥10)。

1.3　协变量　本研究考虑的这些协变量包括年龄、性别、种族、教育程度、收入贫困比(poverty income ratio,PIR)、婚姻状态、BMI、VCTE、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶、尿酸、血清肌酐、总胆固醇、丙型肝炎 RNA、丙型肝炎抗体、乙型肝炎表面抗原、吸烟、饮酒、肝炎、高血压、糖尿病、冠心病、肝病和久坐行为。

1.4　统计方法　连续变量根据正态性检验结果,以(均值±标准差)或中位数(四分位距)描述,组间比较分别采用两独立样本 t 检验或秩和检验。分类变量采用频数(构成比)进行描述,采用 χ^2 检验进行组间差异比较,当期望频数小于 5 时则采用 Fisher 精确检验。构建三个多变量 logistic 回归模型以评估 CircS 与

MASLD 的关联，计算比值比（odds ratio,*OR*）及其 95% 置信区间（confidence interval,*CI*）。模型 1 属于基础模型，未纳入任何调整因素；模型 2 引入性别、年龄、种族作为调整变量；模型 3 则在模型 2 的基础上进一步调整了 PIR、教育水平、婚姻状态、吸烟、久坐行为、剧烈或中等运动量。本文还采用分层因素展开亚组分析与交互作用检验，分层因素涵盖性别、年龄、种族、教育程度、婚姻状态、吸烟状况、久坐行为、剧烈或中等运动量等关键维度。采用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）回归筛选与 MASLD 相关的预测变量（包括所有协变量及 CircS）。通过 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 λ（lambda），设置最大迭代次数为 1 000 次，见图 1A。基于 LASSO 回归筛选出的 6 个显著预测因子（种族、婚姻状态、吸烟状态、久坐行为、中高强度体力活动、CircS），构建预测 MASLD 风险的列线图模型。在训练集中通过绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic,ROC）曲线并计算曲线下面积（area under the curve,AUC）评估列线图模型区分 MASLD 的能力.

所有统计分析均使用 R 软件（版本 4.2.2）进行，主要应用 glmnet 包（LASSO 回归）、rms 包（列线图构建与验证）等。

2　结　果

2.1　研究人群的基线特征　本研究共纳入 2 060 名研究对象，其中 786 名（38.2%）诊断为 MASLD，1 274 名（61.8%）为非 MASLD。参与者年龄≥20 岁，中位年龄 49 岁，男性占 47.7%，女性占 52.3%。基线特征比较见表 1。与非 MASLD 组相比，MASLD 组参与者年龄更大，男性比例更高，且高血压、糖尿病、冠心病患病率以及当前吸烟率均显著更高（$P<0.05$）。此外，MASLD 组 CircS 患病率显著高于非 MASLD 组（$P<0.05$）。按 CircS 状态分组的特征见表 2。总体 CircS 患病率为 40.7%，CircS 患者中 MASLD 患病率显著高于非 CircS 患者（$P<0.05$）。

表 1　MASLD 组与非 MASLD 组的基本特征对比[n(%),$M(P_{25},P_{75})$]

Table 1　Baseline characteristics comparison of the MASLD group versus the non-MASLD group [n(%), $M(P_{25}, P_{75})$]

特征	MASLD（n=786）	非 MASLD（n=1 274）	统计量	P 值
年龄（岁）	53 (40, 64)	46 (32, 61)	−6.304	<0.001
性别			4.875	0.027
男性	399 (50.8)	583 (45.8)		
女性	387 (49.2)	691 (54.2)		
种族			34.977	<0.001
墨西哥裔美国人	134 (17.0)	127 (10.0)		
其他西班牙人	70 (8.9)	131 (10.3)		
非西班牙白人	312 (39.7)	451 (35.4)		
非西班牙黑人	161 (20.5)	349 (27.4)		
非西班牙亚裔	70 (8.9)	142 (11.1)		
其他	39 (5.0)	74 (5.8)		
教育水平			18.524	<0.001
小于 9 年级学历	43 (5.5)	67 (5.3)		
9 ~ 11 年级学历	76 (9.7)	111 (8.7)		
高中毕业生 / 同等学历或以下	200 (25.4)	258 (20.3)		
部分大学教育或副学士学位	287 (36.5)	442 (34.7)		
大学本科及以上学历	180 (22.9)	396 (31.1)		
家庭年收入与贫困比			2.512	0.296
<1.3	187 (23.8)	306 (24.0)		
1.3 ~ 3.5	320 (40.7)	478 (37.5)		
> 3.5	279 (35.5)	490 (38.5)		
婚姻状况			26.616	<0.001
已婚或同居	526 (66.9)	726 (57.0)		
丧偶 / 离婚 / 分居	154 (19.6)	270 (21.2)		
从未结婚	106 (13.5)	278 (21.8)		
高血压			113.865	<0.001
是	454 (57.8)	438 (34.4)		
否	332 (42.2)	836 (65.6)		
糖尿病			157.765	<0.001
是	279 (35.5)	156 (12.2)		
否	507 (64.5)	1 118 (87.8)		

（续表）

特征	MASLD（n=786）	非 MASLD（n=1 274）	统计量	P 值
冠心病			2.425	0.119
是	38 (4.8)	44 (3.5)		
否	748 (95.2)	1 230 (96.5)		
吸烟状况			12.046	<0.001
是	355 (45.2)	477 (37.4)		
否	431 (54.8)	797 (62.6)		
久坐行为			10.788	0.001
轻度	519 (66.0)	928 (72.8)		
中重度	267 (34.0)	346 (27.2)		
高强度或中等强度身体活动			20.893	<0.001
是	49 (6.2)	159 (12.5)		
否	737 (93.8)	1 115 (87.5)		
昼夜节律综合征			220.556	<0.001
是	481 (61.2)	358 (28.1)		
否	305 (38.8)	916 (71.9)		
昼夜节律综合征成分			236.719	<0.001
≤3	305 (38.8)	916 (71.9)		
4	196 (24.9)	189 (14.8)		
5	210 (26.7)	138 (10.8)		
≥6	75 (9.5)	31 (2.4)		
BMI（kg/m^2）	33 (29, 38)	27 (23, 30)	−21.619	<0.001
ALT（U/L）	21 (15, 32)	16 (12, 22)	−12.843	<0.001
AST（U/L）	20 (16, 25)	19 (15, 22)	−4.275	<0.001
UA（μmol/L）	345 (286, 405)	303 (250, 357)	−10.629	<0.001
Cr（μmol/L）	74 (61, 88)	74 (64, 88)	−1.629	0.103
TC（ mmol/L）	4.71 (4.09, 5.48)	4.60 (4.01, 5.33)	−2.162	0.031

注：ALT 为丙氨酸氨基转移酶；AST 为天冬氨酸转氨酶；UA 为尿酸；Cr 肌酐；TC 为总胆固醇。

表 2　CircS 组与非 CircS 组的基线特征对比[$M(P_{25},P_{75})$,n(%)]

Table 2　Baseline characteristics comparison of the CircS group versus the non-CircS group [$M\ (P_{25},\ P_{75})$,\ n(%)]

	CircS（n=839）	非 CircS（n=1 221）	统计量	P 值
年龄（岁）	60 (45, 69)	42 (29, 56)	−18.288	<0.001
性别			0.510	0.475
男	392 (46.7)	590 (48.3)		
女	447 (53.3)	631 (51.7)		
种族			13.597	0.018
墨西哥裔美国人	102 (12.2)	159 (13.0)		
其他西班牙人	83 (9.9)	118 (9.7)		
非西班牙白人	337 (40.2)	426 (34.9)		
非西班牙黑人	210 (25.0)	300 (24.6)		
非西班牙亚裔	65 (7.7)	147 (12.0)		
其他	42 (5.0)	71 (5.8)		
教育水平			25.396	<0.001
小于 9 年级学历	55 (6.6)	55 (4.5)		
9 ~ 11 年级	85 (10.1)	102 (8.4)		
高中毕业生 / 同等学历或以下	204 (24.3)	254 (20.8)		
部分大学教育或副学士学位	308 (36.7)	421 (34.5)		
大学本科及以上学历	187 (22.3)	389 (31.9)		
家庭年收入与贫困比			5.128	0.080
< 1.3	211 (25.1)	282 (23.1)		
1.3 ~ 3.5	339 (40.4)	459 (37.6)		
> 3.5	289 (34.4)	480 (39.3)		
婚姻状况			61.102	<0.001
已婚或同居	514 (61.3)	738 (60.4)		
丧偶 / 离婚 / 分居	225 (26.8)	199 (16.3)		

（续表）

	CircS（n=839）	非 CircS（n=1 221）	统计量	P 值
从未结过婚	100 (11.9)	284 (23.3)		
高血压			529.611	<0.001
是	609 (72.6)	283 (23.2)		
否	230 (27.4)	938 (76.8)		
糖尿病			304.551	<0.001
是	336 (40.0)	99 (8.1)		
否	503 (60.0)	1 122 (91.9)		
冠心病			55.924	<0.001
是	66 (7.9)	16 (1.3)		
否	773 (92.1)	1 205 (98.7)		
吸烟状况			20.999	<0.001
是	389 (46.4)	443 (36.3)		
否	450 (53.6)	778 (63.7)		
久坐行为			2.567	0.109
轻度	573 (68.3)	874 (71.6)		
中重度	266 (31.7)	347 (28.4)		
高强度或中等强度身体活动			22.281	<0.001
是	53 (6.3)	155 (12.7)		
否	786 (93.7)	1 066 (87.3)		
MASLD			220.556	<0.001
是	481 (57.3)	305 (25.0)		
否	358 (42.7)	916 (75.0)		
BMI（kg/m^2）	31 (28, 37)	27 (23, 31)	−16.173	<0.001
ALT（U/L）	19 (14, 28)	16 (12, 24)	−6.191	<0.001
AST（U/L）	19 (16, 24)	19 (16, 23)	−1.483	0.138
UA（μmol/L）	333 (280, 399)	303 (250, 363)	−7.702	<0.001
Cr（μmol/L）	76 (64, 91)	73 (63, 85)	−3.304	<0.001
TC（mmol/L）	4.63 (3.93, 5.48)	4.71 (4.09, 5.35)	−0.801	0.423

注：ALT 为丙氨酸氨基转移酶、AST 为天冬氨酸转氨酶、UA 为尿酸、Cr 肌酐、TC 为总胆固醇。

2.2　Circs 和 MASLD 之间的关系　CircS 与 MASLD 的关联分析结果见表 3。模型 1（未调整）显示 CircS 与 MASLD 患病显著正相关（*OR*=4.04, 95% *CI*: 3.35 ~ 4.88）。调整年龄、性别、种族后（模型 2），关联强度略有上升（*OR*=4.11, 95% *CI*: 3.33 ~ 5.07）。进一步调整社会经济及行为因素后（模型 3），正相关依然显著（*OR*=3.95, 95% *CI*: 3.19 ~ 4.90）。CircS 组分数量与 MASLD 患病呈显著剂量反应关系（$P_{趋势}$<0.05）。与 CircS 组分≤3 个的个体相比，拥有≥6 个组分的个体其 MASLD 患病优势最高（*OR*=8.35, 95% *CI*: 5.27 ~ 13.50）。

表 3　CircS 和 MASLD 之间的关系 logistic 回归分析结果

Table 3　Logistic regression analysis of the association between CircS and MASLD

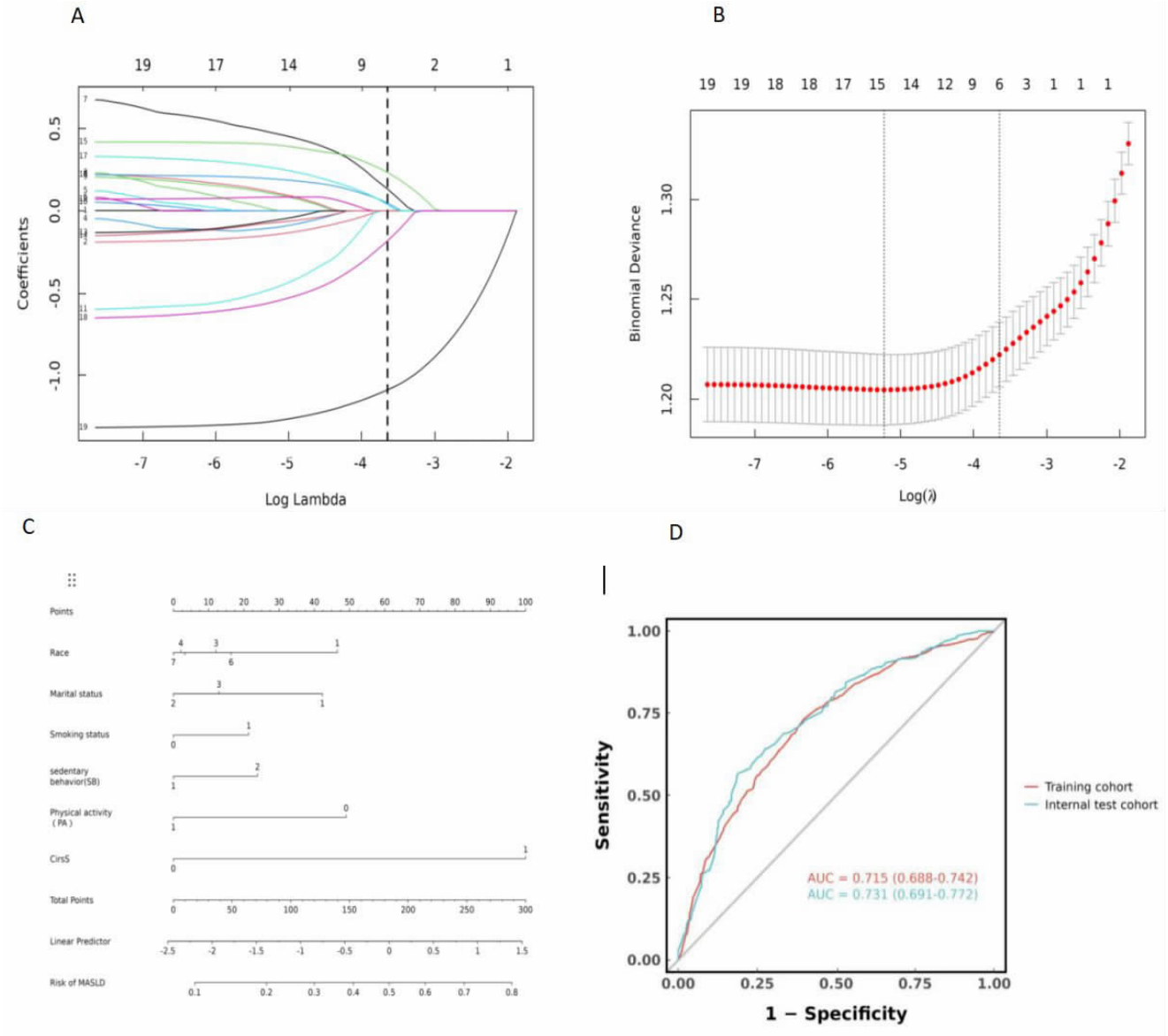
变量	模型 1			模型 2			模型 3		
	OR	95% *CI*	P 值	*OR*	95% *CI*	P 值	*OR*	95% *CI*	P 值
CirsS									
否	—	—		—	—		—	—	
是	4.04	3.35 ~ 4.88	<0.001	4.11	3.33 ~ 5.07	<0.001	3.95	3.19 ~ 4.90	<0.001
CircS 成分（个）									
≤3	—	—		—	—		—	—	
4	3.11	2.46 ~ 3.95	<0.001	3.13	2.43 ~ 4.03	<0.001	2.97	2.30 ~ 3.85	<0.001
5	4.57	3.56 ~ 5.88	<0.001	4.83	3.68 ~ 6.37	<0.001	4.62	3.50 ~ 6.12	<0.001
≥6	7.27	4.73 ~ 11.40	<0.001	7.82	5.00 ~ 12.49	<0.001	8.35	5.27 ~ 13.50	<0.001
$P_{趋势}$值			<0.001			<0.001			<0.001

注：模型 1 未调整变量；模型 2 调整了年龄、性别、种族；模型 3 调整了年龄、性别、种族、教育水平、家庭年收入与贫困比、婚姻状况、吸烟状况、久坐行为以及高强度或中等强度身体活动。

2.3　亚组分析　基于模型 3 进行亚组分析及交互作用检验，见表 4。亚组分析显示，在年龄<50 岁的参与者中，CircS 与 MASLD 的关联最强（*OR*=5.69, 95% *CI*: 4.12 ~ 7.87, *P*<0.001）。交互作用检验表明，年龄分层（<50 岁 vs. ≥50 岁）对 CircS 与 MASLD 的关联存在显著交互效应（$P_{交互}$<0.05）。而在性别、种族、教

育程度、婚姻状态、吸烟状况、久坐行为、中高强度体力活动等分层因素上，未观察到显著的交互作用（$P_{交互}$>0.05），提示 CircS 与 MASLD 的正相关在这些亚组间相对稳定。

2.4　LASSO 回归和列线图模型　将全部样本按 7:3 随机分为训练集（*n*=1 442）和验证集（*n*=618）。采用 LASSO 回归筛选 MASLD 预测变量。LASSO 系数收缩路径见图 2A。通过 10 折交叉验证确定最优惩罚参数 λ（λ=0.0260），其对应的模型平均误差最小，见图 2B。最终筛选出 6 个预测因子：种族、婚姻状态、吸烟状态、久坐行为、中高强度体力活动、CircS。基于这些因子构建 MASLD 风险预测列线图，见图 2C。在训练集中，模型区分 MASLD 的 ROC 的 AUC 为 0.715（95% *CI*: 0.688～0.742），验证集 AUC 为 0.731（95% *CI*: 0.691～0.772），见图 2D。Bootstrap 法（1 000 次重复抽样）内部验证的校准曲线显示预测风险与实际风险具有良好的一致性，见图 3。



注：A 为 LASSO 回归系数图；B 为交叉验证图；C 为基于 LASSO 回归筛选出的关键饮食因素构建的列线图模型；D 为用于评估本研究中列线图模型诊断效能的 ROC 曲线。

图 2　采用 LASSO 回归分析筛选与 MASLD 最相关的因素及基于此构建预测模型

Figure 2　LASSO regression analysis was used to screen the factors most associated with MASLD, and the results of the predictive modeling were based on this

3　讨　论

既往研究多聚焦于 MASLD 与单一风险因素（如代谢综合征、睡眠不足或抑郁）的关联。相比之下，本研究创新性地将代谢综合征核心组分、睡眠障碍及抑郁症状整合于 CircS 这一统一框架内，探讨其与 MASLD 的整体关联。基于美国 NHANES 2017—2020 大样本横断面数据，本研究首次揭示了 CircS 与

表 4　不同亚组中 CircS 和 MASLD 的关系

Table 4　Association between CircS and MASLD in different subgroups

亚组	*OR* (95% *CI*)	*P* 值	$P_{交互}$值
年龄(岁)			0.003
<50	5.69 (4.12 ~ 7.87)	<0.001	
≥ 50	3.00 (2.28 ~ 3.95)	<0.001	
性别			0.496
男性	3.82 (2.81 ~ 5.18)	<0.001	
女性	3.93 (2.88 ~ 5.35)	<0.001	
种族			0.993
墨西哥裔美国人	5.37 (2.74 ~ 10.52)	<0.001	
其他西班牙人	3.04 (1.49 ~ 6.21)	0.002	
非西班牙白人	4.08 (2.88 ~ 5.77)	<0.001	
非西班牙黑人	3.32 (2.13 ~ 5.17)	<0.001	
非西班牙亚裔	4.80 (2.20 ~ 10.48)	<0.001	
其他	3.82 (1.28 ~ 11.44)	0.016	
教育水平			0.856
小于 9 年级学历	5.61 (1.85 ~ 17.07)	0.002	
9 ~ 11 年级学历	5.18 (2.51 ~ 10.69)	<0.001	
高中毕业生 / 同等学历或以下	4.36 (2.69 ~ 7.04)	<0.001	
部分大学教育或副学士学位	4.39 (3.03 ~ 6.36)	<0.001	
大学本科及以上学历	2.97 (1.97 ~ 4.46)	<0.001	
婚姻状况			0.111
已婚或同居	3.54 (2.71 ~ 4.61)	<0.001	
丧偶 / 离婚 / 分居	3.74 (2.33 ~ 6.00)	<0.001	
从未结过婚	6.95 (3.78 ~ 12.78)	<0.001	
吸烟状况			0.407
是	5.08 (3.62 ~ 7.13)	<0.001	
否	3.52 (2.65 ~ 4.67)	<0.001	
久坐行为			0.753
轻度	4.06 (3.13 ~ 5.27)	<0.001	
中重度	3.90 (2.66 ~ 5.74)	<0.001	
高强度或中等强度身体活动			0.212
是	3.82 (3.06 ~ 4.76)	<0.001	
否	6.97 (2.62 ~ 18.53)	<0.001	

MASLD 患病之间存在独立正相关，且这种关联在年龄<50 岁的年轻人群中尤为显著。值得注意的是，CircS 组分数量的增加与 MASLD 患病呈显著剂量反应关系。

昼夜节律紊乱对代谢健康的负面影响已被广泛证实。多种因素，如不良睡眠习惯、夜间人造光(artificial light at night,ALAN)暴露、轮班工作及遗传易感性等,均可导致内源性昼夜节律与外环境光暗周期失同步,引发昼夜节律紊乱[10],其与代谢综合征、糖尿病、抑郁症及心血管疾病等风险的增加密切相关[11-13]。大量研究证实昼夜节律紊乱与代谢综合征及其核心组分(肥胖、高血压、高血糖、血脂异常)密切相关[6-7,14-15]。动物研究表明,ALAN 暴露可扰乱下丘脑

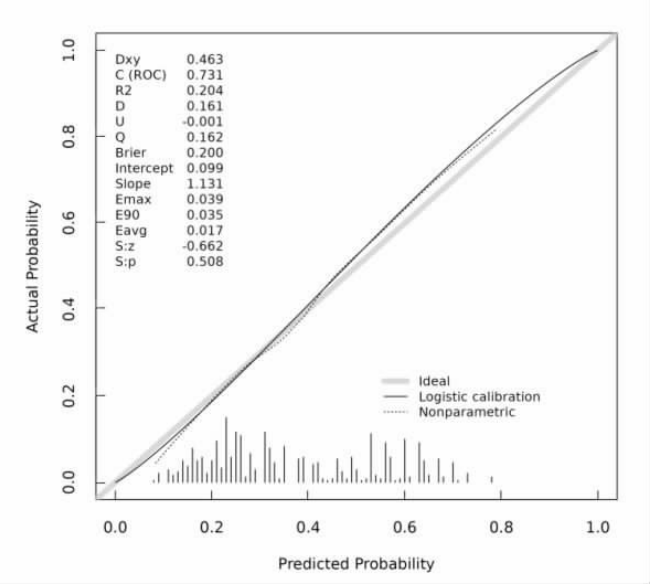


图 3　Bootstrap 法内部验证模型的校准曲线

Figure 3　Calibration curve of the internal validation model using the bootstrap method

SCN 主生物钟及外周(如肝脏、脂肪组织)生物钟节律,改变摄食模式,导致体重增加和代谢紊乱[16]。在人类中，昼夜节律紊乱同样被证实与肝脏脂肪变性、炎症反应激活及纤维化进展密切相关[17]。其潜在的分子机制可能涉及生物钟对肝脏代谢的精细调控:核心时钟基因(如 *CLOCK*, *BMAL*1)通过节律性调控脂质代谢关键转录因子(如 SREBP, PPAR)的表达以维持肝脏脂质稳态[18-20];同时,胆汁酸合成与代谢的关键酶也受时钟基因的节律性调控[21],节律紊乱可致胆汁酸代谢失衡,促进脂肪肝形成。

此外,CircS 与 MASLD 的关联可能部分通过肠道菌群介导。研究显示,睡眠不足等导致昼夜节律紊乱的因素可显著降低肠道菌群多样性,导致厚壁菌门与拟杆菌门比值(F/B)升高,伴有潜在有益菌减少和潜在有害菌增加,加剧肠道炎症及通透性[22-23]。肠道菌群失调已被公认可通过肠 – 肝轴等多种机制促进 MASLD 的发生发展[24-25]。

随着 CircS 概念的提出及其作为评估昼夜节律紊乱综合影响的指标被接受,其与其他疾病的关联研究日益增多。例如,Shi 等[5,26]发现 CircS 在中美人群中预测心血管疾病的价值优于传统代谢综合征;Feng 等[7]报道 CircS 与胆结石风险呈正相关,尤其在女性和体力活动不足者中;Ding 等[27]则发现 CircS 与美国成人慢性腹泻风险增加相关，尤其在高血压患者中。然而,CircS 与 MASLD 的直接关联尚未在人群研究中得到充分探讨。本研究的优势在于利用具有全国代表性的 NHANES 数据库，首次量化了 CircS 与 MASLD 的关联强度及剂量反应模式，提示 CircS 可能作为识别 MASLD 高危人群的一个新颖且简便的

临床指标。但未来需在不同人群(如不同种族、地域)中验证此关联的普适性。

本研究存在一定局限性:首先,横断面设计无法推断 CircS 与 MASLD 的因果关系,仅能揭示二者之间的关联性。其次,睡眠时长依赖自我报告,抑郁症状评估采用 PHQ-9≥10 分(对应中度以上抑郁)而非临床诊断,且未使用体动记录仪等客观监测昼夜节律相位。最后,本研究的 CircS 定义中 PHQ-9 临界值设定为 10 分,可能低估了轻度抑郁障碍的影响。未来研究需结合体动记录仪、暗光褪黑素起始时间等客观昼夜节律标志物以及标准化临床抑郁评估,并通过前瞻性队列进一步探讨 CircS 与 MASLD 的纵向关联及潜在因果方向。

总之,本研究发现 CircS 与 MASLD 存在独立正相关,尤其在年轻人群中关联显著,且存在剂量反应关系。这为 MASLD 的早期筛查提供了新思路,推荐对 CircS 人群(尤其年轻个体)可考虑进行肝脂肪变性评估。基于已有的生物学通路证据,干预昼夜节律紊乱(如限制夜间光暴露、维持规律睡眠 - 觉醒周期)或许可作为防治 MASLD 的潜在策略。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

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]. Annals of Hepatology, 2024, 29(1): 101133.

[2] Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. Clinical and Molecular Hepatology, 2025, 31(Suppl): S32-S50.

[3] Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk[J]. Metabolism, 2021, 119: 154770.

[4] Panda S. The arrival of circadian medicine [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2019, 15(2): 67-69.

[5] Shi ZM, Tuomilehto J, Kronfeld-Schor N, et al. The circadian syndrome is a significant and stronger predictor for cardiovascular disease than the metabolic Syndrome-The NHANES survey during 2005-2016[J]. Nutrients, 2022, 14(24): 5317.

[6] Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! [J]. Journal of Internal Medicine, 2019, 286(2): 181-191.

[7] Feng B, Wang T, Han J, et al. Gender and activity disparities in the relationship between circadian syndrome and gallstone disease [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1439514.

[8] Verdelho machado M. Circadian deregulation: back facing the sun toward metabolic Dysfunction-Associated steatotic liver disease (MASLD) development[J]. Nutrients, 2024, 16(24): 4294.

[9] Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1717-1730.

[10] Duffy JF, Abbott SM, Burgess HJ, et al. Workshop report. Circadian rhythm sleep-wake disorders: gaps and opportunities [J]. Sleep, 2021, 44(5): zsaa281.

[11] Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health[J]. Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(19): e148286.

[12] Morales-Ghinaglia N, He F, Calhoun SL, et al. Circadian misalignment impacts the association of visceral adiposity with metabolic syndrome in adolescents[J]. Sleep, 2024, 47(1): zsad262.

[13] Zhu X, Ding L, Zhang X, et al. Association between physical frailty, circadian syndrome and cardiovascular disease among middle-aged and older adults: a longitudinal study [J]. BMC Geriatrics, 2024, 24 (1): 199.

[14] Staels B. When the clock stops ticking, metabolic syndrome explodes [J]. Nature Medicine, 2006, 12(1): 54-55.

[15] Lo SH, Lin LY, Hwang JS, et al. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women [J]. Chronobiology International, 2010, 27(7): 1454-1468.

[16] Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández OH, et al. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and increases body weight[J]. Journal of Biological Rhythms, 2013, 28(4): 262-271.

[17] Guo X, Zheng J, Zhang SX, et al. Advances in unhealthy nutrition and circadian dysregulation in pathophysiology of NAFLD [J]. Front Clin Diabetes Healthc, 2021, 2: 691828.

[18] Le MG, Claudel T, Gatfield D, et al. REV-ERBalpha participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis [J]. PLOS Biology, 2009, 7(9): e1000181.

[19] Zhang Y, Papazyan R, Damle M, et al. The hepatic circadian clock fine-tunes the lipogenic response to feeding through ROR α / γ [J]. Genes & Development, 2017, 31(12): 1202-1211.

[20] Shirai H, Oishi K, Kudo T, et al. PPAR α is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 357 (3): 679-682.

[21] Ma K, Xiao R, Tseng HT, et al. Circadian dysregulation disrupts bile acid homeostasis[J]. PLOS One, 2009, 4(8): e6843.

[22] Sun J, Fang D, Wang Z, et al. Sleep deprivation and gut microbiota dysbiosis: current understandings and implications [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9603.

[23] Xia J, Guo W, Hu M, et al. Resynchronized rhythmic oscillations of gut microbiota drive time-restricted feeding induced nonalcoholic steatohepatitis alleviation[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2221450.

[24] Chen JZ, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(15): 5214.

[25] Fang J, Yu CH, Li XJ, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 997018.

[26] Shi Z, Tuomilehto J, Kronfeld-Schor N, et al.The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults [J]. Journal of Internal Medicine, 2021, 289 (6): 851-860.

[27] Ding L, Duan J, Yang T, et al. Association between circadian syndrome and chronic diarrhea: a cross-sectional study of NHANES 2005-2010 data[J]. Frontiers in Physiology, 2024, 15: 1301450.

收稿日期:2025-06-25