

尿酸增加肝脏脂肪变性及非酒精性脂肪性肝病风险 ——基于 NHANES 及孟德尔随机化研究

谭杰¹, 曹玉萍², 陈思¹

1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)消化内科, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽理工大学医学院

摘要:目的 探讨尿酸与肝脏脂肪变性及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)风险之间的关系,为 NAFLD 的预防提供新思路。方法 基于 2017—2018 年 NHANES 人群数据及全基因组关联研究汇总数据(GWAS),采用限制性立方样条模型、广义线性模型、二元 logistic 回归模型分析尿酸与肝脏脂肪变性及 NAFLD 风险的关联,运用逆方差加权法作为孟德尔随机化(MR)分析的主要方法,评估尿酸与 NAFLD 之间的因果关系,MR Egger 回归法、加权中位数法、简单模型和加权模型对结果进行补充验证,随后进行敏感性检验。结果 在调整所有协变量后,尿酸与肝脏脂肪变性及 NAFLD 风险均呈线性关系($P_{\text{non-linear}} > 0.05$),且较高尿酸水平的人群,肝脏脂肪变性($\beta=3.559, 95\%CI: 1.722 \sim 5.395, P < 0.001$)及 NAFLD 风险($OR=1.151, 95\%CI: 1.048 \sim 1.265, P=0.003$)更高。MR 分析逆方差加权法显示,尿酸与 NAFLD 之间存在因果关系($OR=1.68, 95\%CI: 1.01 \sim 2.81, P=0.049$),其它四种分析方法提供相同方向的因果推断。敏感性检验提示工具变量间无明显异质性及水平多效性($P > 0.05$),且结果不受单个遗传变异的影响。结论 尿酸与肝脏脂肪变性及 NAFLD 风险呈正线性相关,控制尿酸水平可能在预防和管理 NAFLD 中发挥重要作用。

关键词:尿酸;非酒精性脂肪性肝病;NHANES;孟德尔随机化;因果推断

中图分类号:R575.5 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)03-418-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202409005

Increased uric acid and the risk of hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease based on NHANES and Mendelian randomization studies

TAN Jie*, CAO Yu-ping, CHEN Si

*Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To explore the relationship between uric acid and the risk of hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), providing new insights for the prevention of NAFLD. **Methods** Utilizing data from the 2017–2018 NHANES population and summary data from genome-wide association studies (GWAS), the association between uric acid and the risk of hepatic steatosis and NAFLD was analyzed using restricted cubic spline models, generalized linear models, and binary logistic regression models. The inverse variance weighted method was employed as the primary approach for Mendelian randomization (MR) analysis to assess the causal relationship between uric acid and NAFLD. Additional verification of results was conducted using MR Egger regression, weighted median methods, simple models, and weighted models, followed by sensitivity testing. **Results** After adjusting for all covariates, a linear relationship was observed between uric acid and the risks of hepatic steatosis and NAFLD ($P_{\text{non-linear}} > 0.05$). Populations with higher uric acid levels exhibited increased risks of hepatic steatosis ($\beta=3.559, 95\%CI: 1.722-5.395, P < 0.001$) and NAFLD ($OR=1.151, 95\%CI: 1.048-1.265, P=0.003$). The MR analysis using the inverse variance weighted method indicated a causal relationship between uric acid and NAFLD ($OR=1.68, 95\%CI: 1.01-2.81, P=0.049$), with the other four analytical methods providing similar directional causal inferences. Sensitivity tests suggested no significant heterogeneity or horizontal pleiotropy among instrumental variables ($P > 0.05$), and the results were not influenced by individual genetic variations. **Conclusion** Uric acid is positively linearly correlated with the risk of hepatic steatosis and NAFLD, indicating that controlling uric acid levels may play a crucial role in the prevention and management of NAFLD.

Keywords: Uric acid; Non-alcoholic fatty liver disease; NHANES; Mendelian randomization; Causal inference

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver

disease, NAFLD)是全球最常见的慢性肝病,其患病率逐年上升。截至 2020 年,NAFLD 全球患病率约 25%^[1],低于 10%的患者在诊断后 10~20 年内发展为肝硬化和肝癌^[2],虽然改变生活方式对改善 NAFLD 效果

作者简介:谭杰(1987—),男,硕士在读,主治医师,研究方向:胃肠道及肝脏疾病

通信作者:陈思, E-mail: yangguifei@ustc.edu.cn

显著,但难以长期保持,而且目前没有被批准用于治疗 NAFLD 的药物^[3]。故关注 NAFLD 潜在的风险因素,对于 NAFLD 的预防及控制尤为重要。

尿酸是嘌呤代谢的终产物,在健康和疾病中作用复杂,因为它即是抗氧化剂又是促氧化剂^[4],在肝脏中,尿酸可以通过炎症反应、氧化应激、线粒体应激导致肝脏脂肪变性^[5],同时也能通过清除活性氧发挥抗氧化作用^[6],故尿酸与 NAFLD 的关系仍未定论。高尿酸血症和 NAFLD 作为代谢综合征的表现形式,通常伴有肥胖、血脂异常和胰岛素抵抗。由于混杂因素及中介效应的影响,很难获得尿酸与 NAFLD 之间独立关联的证据。

本研究基于美国国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)人群数据开展观察性研究,并通过孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法在基因层面评估尿酸与 NAFLD 的因果关联。NHANES 是一项针对美国成人及儿童的横断面调查,涵盖多种健康及营养指标。MR 分析是使用遗传变异作为工具变量,调查临床特征与疾病之间因果关系的流行病学统计方法,由于遗传等位基因在减数分裂过程中随机分配,不受环境影响,因此 MR 分析能有效控制混杂因素和反向因果关系^[7]。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究选取 NHANES 2017—2018 周期数据,年龄≥20 岁、完成肝脏弹性检测、具有受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)值、具有血清尿酸值的 4 210 例个体作为研究对象。排除标准:(1)大量饮酒(男性>2 杯/d 或女性>1 杯/d)或缺失饮酒信息^[8];(2)感染乙型或丙型肝炎^[9];(3)过去 1 个月口服影响尿酸药物(别嘌呤醇、非布司他、苯溴马隆、氢氯噻嗪),口服致肝脂肪变性药物(甲氨蝶呤、胺碘酮、他莫昔芬)至少 3 个月。最终共有 1 731 名个体纳入研究。CAP 值与肝脂肪变性程度呈正相关,CAP 大于 285 dB/m 作为 NAFLD 状态的标准,该值因较高的灵敏度和特异性,已用于检测美国人群的肝脂肪变性^[9]。参考以上标准,研究个体分为对照组及 NAFLD 组,流程见图 1。NHANES 研究方案由美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会授权,研究程序符合《赫尔辛基宣言》的要求,已获得所有 NHANES 参与者的知情同意。

1.2 资料收集 参与者的资料由数据库中问卷调查、人口统计学数据、检查及实验室数据得到。

1.3 MR 数据信息及研究设计 本研究使用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量。尿酸与 NAFLD 遗传数据均来自 IEU 开放 GWAS 项目平台 (IEU OpenGWAS project (mrcieu.ac.uk)),数据具体信息见表 1。MR 分析须满足三个条件^[10],条件 1:工具变量与暴露强相关;条件 2:工具变量不能通过混杂因素影响结局;条件 3:工具变量必须仅通过暴露因素,而不是其他途径影响结局。研究方案见图 2。

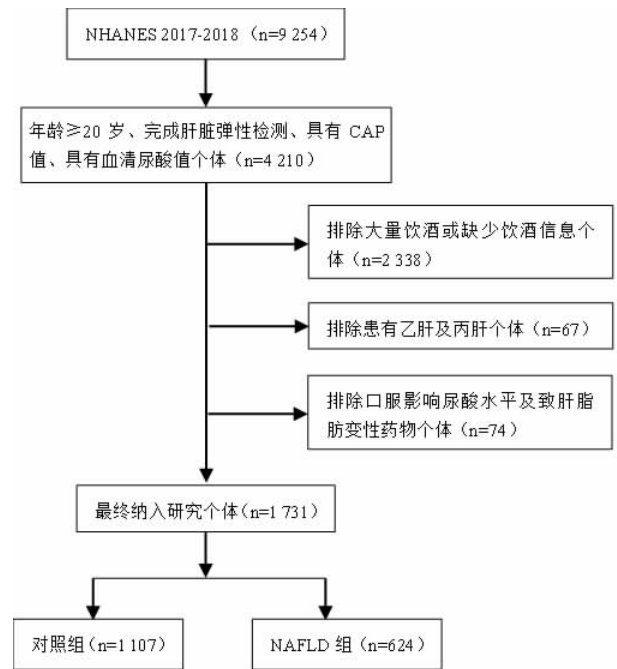


图 1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Flowchart for the screening of research subjects

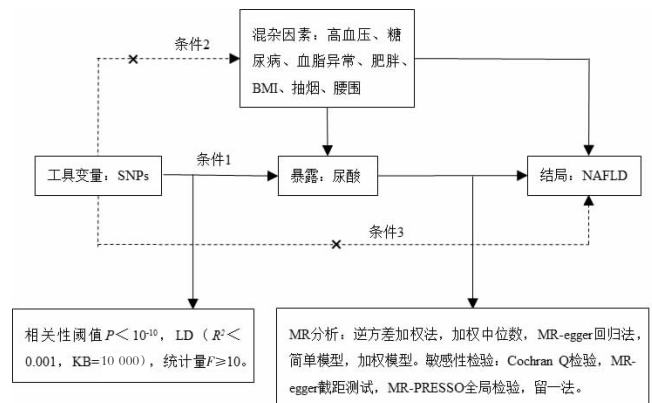


图 2 MR 分析的研究方案

Figure 2 Study protocol for MR analysis

表 1 MR 分析数据具体信息

Table 1 Specific information on MR analysis data

暴露与结局	数据来源	GWAS ID	种族	样本数	纳入 SNPs
尿酸	EBI	ebi-a-GCST90018977	欧洲	343 836	55
NAFLD	FinnGen	finn-b-NAFLD	欧洲	2 179 792	—

1.4 工具变量的筛选 提取暴露数据时,强相关显著水平设置为 $P < 5 \times 10^{-10}$, 连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD) 设置为 $R^2 < 0.001$, KB=10 000kb。剔除统计量 $F < 10$ 的弱工具变量。共获得 194 个有效 SNPs。使用 Ldtrait Tool(<https://ldlink.nih.gov/>)检查并排除 137 个与混杂因素高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖、BMI、抽烟、腰围^[11-12]相关的 SNPs,在提取结局数据时,使用代理 SNPs(rs79896211、rs1967551、rs79464364)替代了缺失的 3 个 SNPs。同时,排除了 2 个具有回文结构的 SNPs(rs12510175、rs7039),最终获得 55 个 SNPs 用于后续分析。

1.5 统计分析 按照 NHANES 提供的权重对 2017—2018 年数据重新加权,分类变量使用 χ^2 检验,数值变量使用 Mann-Whitney U 检验,分别以 $n(\%)$ 及中位数(四分位间距)描述。使用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型、广义线性回归及二元 logistic 回归模型评估尿酸与肝脏脂肪变性及 NAFLD 风险之间的关系。建立以下 3 个模型逐步调整协变量:模型 1 未调整;模型 2 调整性别、年龄、种族、教育水平;模型 3 调整性别、年龄、种族、教育水平、高血压、糖尿病病史、高密度脂蛋白、低密度脂蛋

白、甘油三酯、空腹血糖、体质指数(BMI)。采用“多重插补法”处理缺失的非正态分布数据,此方法可减少偏差并提高统计效能^[13]。使用 R 4.4.0 进行统计分析,结果以回归系数 β 或比值比 [OR, 95% 置信区间(CI)]表示,检验水准 $\alpha=0.05$ 。逆方差加权法作为 MR 分析主要方法,MR Egger 回归法、加权中位数法、简单模型和加权模型作为补充分析^[14]。使用 Cochran Q 检验、MR Egger 截距测试检验异质性和水平多效性,采用孟德尔随机多态性残差和离群值(Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 全局检验进一步检验和校正水平多效性。通过留一法评估每个 SNP 对结果的影响。

2 结果

2.1 研究对象基线特征 与对照组相比,NAFLD 组人群主要为男性、年龄较大、非西班牙裔白人,具有高血压和糖尿病病史,且 CAP 中位数、尿酸、BMI、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、白蛋白 (ALB)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、低密度脂蛋白 (LDL)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖 (GLU)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 均显著升高,而高密度脂蛋白 (HDL)则显著低于对照组。见表 2。

表 2 研究对象基线特征 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

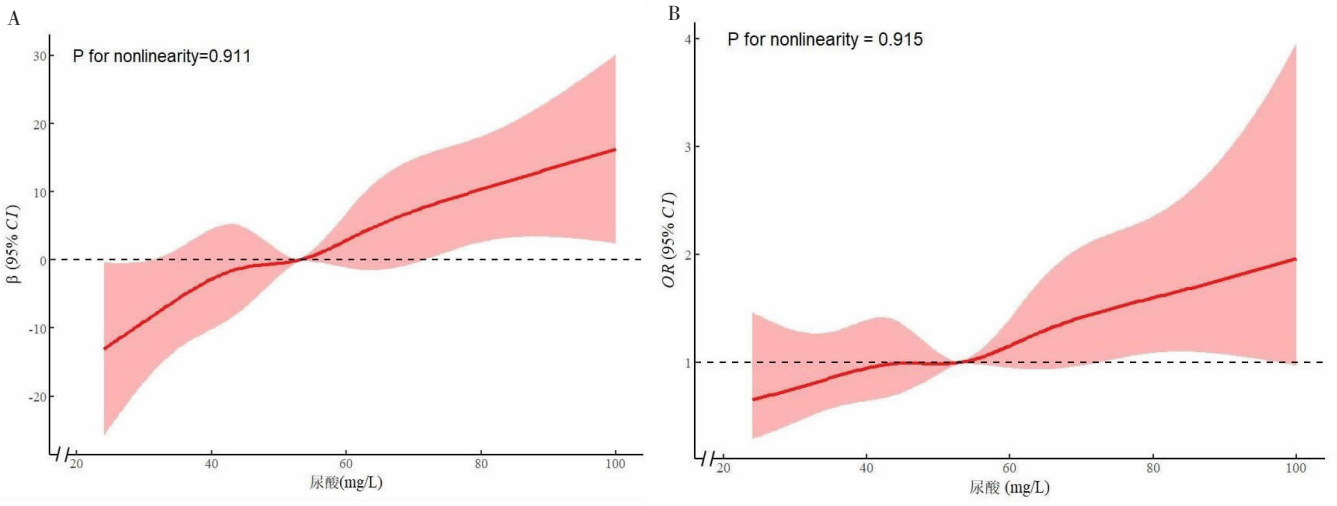
Table 2 Baseline characteristics of study subjects [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

因素	对照组($n=1\ 107$)	NAFLD 组($n=624$)	统计量	P 值
性别			7.674	0.014
男	450(40.7)	332(53.2)		
女	657(59.3)	292(46.8)		
年龄(岁)	48(33.62)	55(43.66)	6.679	<0.001
种族			3.179	0.038
墨西哥裔美国人	107(9.7)	91(14.6)		
其他西班牙裔	104(9.4)	54(8.7)		
非西班牙裔白人	377(34.1)	242(38.8)		
非西班牙裔黑人	288(26.0)	128(20.5)		
其他种族	231(20.8)	109(17.4)		
教育水平			4.067	0.029
高中毕业/同等学历或以下	339(30.6)	218(34.9)		
部分大学教育或副学士学位	372(33.6)	238(38.1)		
大学本科或以上	396(35.8)	167(18.6)		
家庭年收入与贫困比	2.9(1.6,5.0)	2.7(1.6,4.7)	-1.239	0.236
体力活动(d/wk)	3.0(2.0,5.0)	3.0(2.0,5.0)	-0.962	0.352
吸烟状态			0.089	0.884
每天	111(10.0)	61(9.8)		
有时	32(2.9)	17(2.7)		
否	250(22.6)	187(30.0)		
高血压病史			75.798	<0.001
有	285(25.7)	287(46.0)		
无	822(74.3)	337(54.0)		
糖尿病病史			82.103	<0.001
有	76(6.9)	150(24.0)		
无	1003(90.6)	446(71.5)		
CAP 中位数(dB/m)	233.0(202.0, 258.0)	321.5(301.0, 350.0)	69.136	<0.001
BMI(kg/m ²)	26.4(23.3, 30.3)	32.4(28.3, 37.05)	11.707	<0.001
尿酸(mg/L)	50.0(41.0, 59.0)	57.0(49.0, 68.0)	5.666	<0.001
ALT(U/L)	16.0(12.0, 21.0)	22.0(16.0, 31.0)	10.38	<0.001
AST(U/L)	18.0(16.0, 22.0)	20.0(17.0, 25.0)	2.888	0.012
ALP(IU/L)	69.0(58.0, 84.0)	77.0(64.0, 92.3)	4.827	<0.001
ALB(g/L)	44.0(39.0, 43.0)	41.0(38.0, 43.0)	-2.166	0.048
GGT(IU/L)	18.0(13.0, 26.0)	27.0(19.0, 41.0)	12.523	<0.001
TC(mmol/L)	4.8(4.2, 5.5)	4.9(4.2, 5.7)	0.324	0.750
HDL(mmol/L)	1.5(1.2, 1.7)	1.2(1.0, 1.5)	-9.779	<0.001
HbA1c(%)	5.5(5.2, 5.7)	5.8(5.4, 6.4)	12.781	<0.001
GIU(mmol/L)	5.7(5.3, 6.1)	6.1(5.6, 6.9)	9.415	<0.001
LDL(mmol/L)	2.8(2.3, 3.5)	3.1(2.4, 3.7)	2.315	0.036
TG(mmol/L)	0.9(0.6, 1.7)	1.2(0.8, 1.7)	6.081	<0.001

注:家庭年收入与贫困比=家庭(或个人)收入除以调查年份的贫困线收入。

2.2 RCS 模型分析 在调整所有协变量后,尿酸与 CAP 及 NAFLD 风险均呈线性剂量反应关系,尿酸的

非线性效应对 CAP($P=0.911$)及 NAFLD 风险无显著影响($P=0.915$)。见图 3。



注:图 A 调整所有协变量后尿酸与 CAP 的 RCS 曲线;图 B 调整所有协变量后尿酸与 NAFLD 风险 RCS 曲线。

图 3 尿酸与 CAP 及 NAFLD 风险之间 RCS 曲线
Figure 3 RCS plot between uric acid and CAP and NAFLD

2.3 广义线性回归及二元 logistic 回归分析 尿酸与 CAP 在模型 1 ($\beta=12.706, 95\%CI:10.897 \sim 14.515, P<0.001$)、模型 2 ($\beta=11.536, 95\%CI:9.547 \sim 13.524, P<0.001$) 和模型 3 ($\beta=3.559, 95\%CI:1.722 \sim 5.395,$

$P<0.001$)中均显著正相关。尿酸与 NAFLD 风险在 3 个模型中也显著相关,在调整所有协变量后,尿酸每升高 10mg/L,NAFLD 风险增加 15.1% ($OR=1.151, 95\%CI:1.048 \sim 1.265, P=0.003$)。见表 3。

表 3 尿酸与 CAP 及 NAFLD 风险关系回归分析

Table 3 Regression analysis of the relationship between uric acid and CAP and NAFLD

因素	CAP(dB/m)		NAFLD		
	P 值	$\beta(95\%CI)$	P 值	OR(95%CI)	
尿酸	模型 1	<0.001	12.706(10.897 ~ 14.515)	<0.001	1.425(1.330 ~ 1.530)
	模型 2	<0.001	11.536(9.547 ~ 13.524)	<0.001	1.410(1.302 ~ 1.529)
	模型 3	<0.001	3.559(1.722 ~ 5.395)	0.003	1.151(1.048 ~ 1.265)

2.4 MR 分析及敏感性检验 逆方差加权法显示,尿酸与 NAFLD 之间存在因果关系 ($OR=1.68, 95\%CI: 1.01 \sim 2.81, P=0.049$),其它四种补充方法提供相同方向的因果推断,进一步验证了结果的可靠,见图 4、5。敏感性检验显示, Cochran Q 检验 (Cochran $Q=47.982, P=0.704$)未发现工具变量间显著异质性。MR Egger 截距测试 ($P=0.598$)、MR-PRESSO 全局检验 ($P=0.709$)也未检测到水平多效性。在留一法中,剔除任意一个 SNP 后, 剩余 SNPs 均位于无效线右侧,且与总效应区间接近,提示结果不依赖单个遗传变异的影响,见图 6。

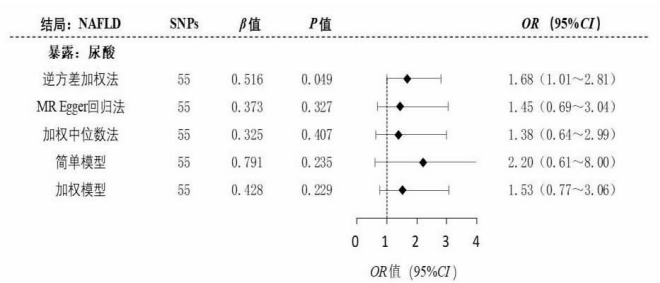


图 4 五种 MR 分析结果
Figure 4 Results of five types of MR analysis

3 讨论

本研究利用 NHANES 人群数据进行观察性研究,并结合 MR 分析方法,发现尿酸与肝脏脂肪变性及 NAFLD 风险之间的正线性关系,为尿酸作为 NAFLD 风险因素提供了新的证据。

NAFLD 是一类临床病理综合征,病理表现为无大量饮酒的情况下,肝实质细胞脂质沉积及肝小叶炎症,NAFLD 包括单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)两个病理阶段,并可能进一步发展为肝硬化及肝细胞癌^[15]。尽管针对 NAFLD 的药物治疗正在研究中,但临床上仍未取得显著突破。同时,美国肝病研究协会的指南建议将药物限制用于 NASH 和伴随

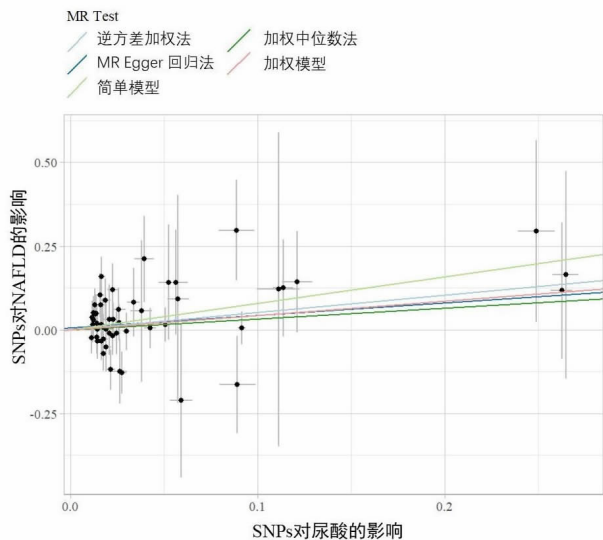
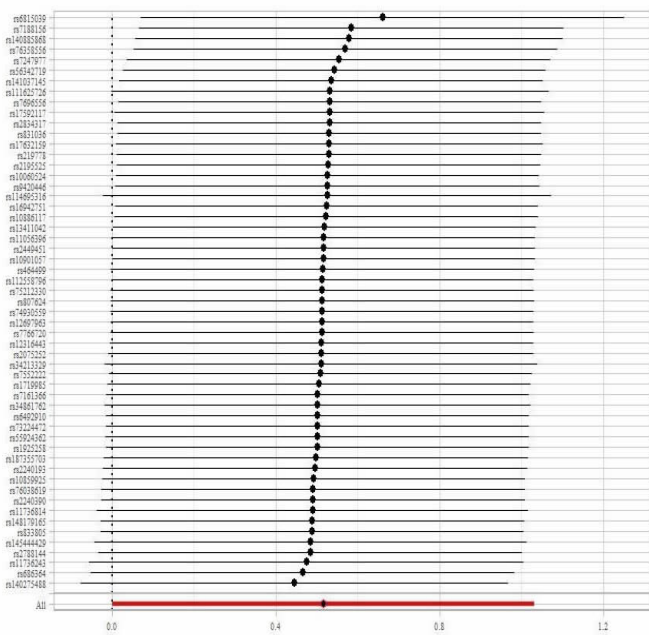


图 5 MR 分析散点图

Figure 5 Scatterplot of MR analyses



留一法敏感性分析

图 6 留一法森林图

Figure 6 Forest plot of the leave-one-out method

纤维化的患者^[16], 这为早期 NAFLD 药物治疗留下了空白。2020 年, 国际专家组将 NAFLD 更名为代谢功能障碍相关脂肪肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD), 新定义更突出代谢异常特征, 使其更适用于临床的识别和疾病的防控。MAFLD 的新诊断标准有望促进早期药物治疗的启动^[1]。本研究表明, 尿酸每升高 10 mg/L, NAFLD 风险增加 15.1%, 提示高尿酸水平是 NAFLD 的独立风险因素。这一发现表明, 通过控制尿酸水平可能有助于降低 NAFLD 的发病风险, 从而为 NAFLD 的预防及早期药物治疗提供了新的方向。

本研究结果与目前研究存在异同之处, 一项基于

中国 2 382 名受试者的前瞻性队列研究表明, 尿酸与 NAFLD 风险呈正相关, 且高尿酸水平可作为 NAFLD 的独立预测指标^[17], 此外, 针对欧洲地中海人群的一项横断面病例对照研究同样显示, 尿酸升高增加 NAFLD 患病风险^[18], 这一结论在 2023 年涵盖 24 个国家或地区的 93 项研究的荟萃分析中得到验证, 且不同亚组分析结果一致^[19]。然而, 另一项针对巴西儿童和青少年的横断面研究表明, 高尿酸水平与代谢综合征和青春期相关, 但与 NAFLD 风险无关^[20]。这些研究结果并不一致, 可能是由于地域、人种、样本量和研究方法等差异所致。

由于尿酸在体内的双向作用, 使其与某些疾病或病理状态呈“U”型关联^[21], 尽管以上文献报道了尿酸与 NAFLD 的相关性^[17-19], 但针对具体关联模式的研究仍然有限, 本研究发现, 尿酸与 NAFLD 风险呈线性相关。由于尿酸在细胞代谢、信号通路中的复杂作用, 从机制上解释这种线性关系较为困难, 可能有如下原因: 在肝细胞中, 尿酸增强黄嘌呤氧化酶 (XO) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶的活性, 增加活性氧的生成^[22-23], 这种促氧化效应是 NAFLD 发病机制中的关键因素之一。而尿酸的抗氧化作用在细胞外更为显著^[6], 由于 NAFLD 的主要病理变化在肝细胞内, 故促氧化效应在病理进程中发挥主导作用。随着尿酸水平的升高, XO 与 NADPH 氧化酶之间相互促进, 形成恶性循环, 促氧化效应不断增强^[6], 导致肝脏脂肪沉积和功能损伤加剧, 而抗氧化效应则相对有限, 故并未出现非线性的阈值效应。

基于尿酸与 NAFLD 的线性相关, 故本研究采用线性 MR 方法进行遗传学层面的因果推断。逆方差加权结果表明尿酸与 NAFLD 存在遗传学因果关联, 这一结论也得到了其他四种补充分析方法的支持。敏感性检验说明结果的稳健与可靠。值得注意的是, Li 等^[24]的尿酸与 NAFLD 的 MR 分析与本研究结果不同, 这可能是排除的混杂因素不同所致。高血压作为 NAFLD 风险因素^[12], 且已发现与 NAFLD 存在遗传关联^[11], 故本研究将高血压作为混杂因素排除。我们应谨慎客观的看待不同的 MR 结果, 并期待未来通过更全面的遗传数据进一步评估两者的因果关系。

本研究具有以下优势: 一方面, 观察性研究数据来源可靠且样本量大, 并通过 MR 方法进行因果关系验证, 结果更可信。另一方面, 根据暴露与结局的关联模式, 采用相应的 MR 分析方法, 研究方法更科学严谨。此外, 严格的纳入及排除标准, 最大程度地减少了数据的缺失及混杂因素引起的偏倚。然而, 本研究也存在一些局限性, 研究数据来源于美国及欧洲人群, 结果能否全面推广仍需论证。尽管调整了多个协

变量,仍无法完全排除所有潜在的混杂因素。

总之,本研究揭示了尿酸增加肝脏脂肪变性及 NAFLD 的风险,支持尿酸作为 NAFLD 风险因素的可能性。这一发现强调了在高尿酸血症人群中 NAFLD 筛查的重要性,提示控制尿酸水平可能在预防和管理 NAFLD 及其并发症方面发挥重要作用,并为 NAFLD 早期药物治疗提供了新的方向。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(1): 8-19.
- [2] Liu JY, Tian Y, Fu X, et al. Estimating global prevalence, incidence, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease from 2000 to 2021: systematic review and meta-analysis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(14): 1682-1691.
- [3] Domingues I, Leclercq IA, Beloqui A. Nonalcoholic fatty liver disease: Current therapies and future perspectives in drug delivery [J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 363: 415-434.
- [4] Zhong J, Cai H, Zhang Z, et al. Serum uric acid and prognosis of ischemic stroke: Cohort study, meta-analysis and Mendelian randomization study[J]. *Eur Stroke J*, 2024, 9(1): 235-243.
- [5] Wan X, Xu C, Lin Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism[J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 64(4): 925-932.
- [6] Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role?[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2022, 103: 4-12.
- [7] 王玉琢,沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 1231-1236.
- Wang YZ, Shen HB. Challenges and factors that influencing causal inference and interpretation, based on Mendelian randomization studies [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41(8): 1231-1236. (In Chinese)
- [8] 陈颖,徐柳红,毛盈颖,等. 生活方式评分与非酒精性脂肪肝的关联性研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(4): 742-747.
- Chen Y, Xu LH, Mao YY, et al. Associations of lifestyle scores with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2024, 51(4): 742-747. (In Chinese)
- [9] Siddiqui MS, Vuppalachani R, Van NM, et al. Vibration-Controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 17(1): 156-163.
- [10] Wang YZ, Shen HB. Challenges and factors that influencing causal inference and interpretation, based on Mendelian randomization studies [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 41(8): 1231-1236.
- [11] Yuan MQ, He J, Hu X, et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017-2018 and Mendelian randomization analyses[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(4): 457-464.
- [12] Díaz LA, Fuentes-López E, Ayares G, et al. The establishment of public health policies and the burden of non-alcoholic fatty liver disease in the Americas[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6): 552-559.
- [13] Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls[J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2009, 338: b2393.
- [14] 李和平,李高桦,张学华,等. 直肠癌炎症蛋白因子的遗传驱动:孟德尔随机化方法在临床预后研究中的应用[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(7): 1361-1369.
- Li HP, Li GH, Zhang XH, et al. Genetic drivers for inflammatory protein markers in colorectal cancer: a Mendelian randomization approach to clinical prognosis study [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2024, 44(7): 1361-1369. (In Chinese)
- [15] Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *The Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [16] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- [17] Wei FJ, Li JX, Chen C, et al. Higher serum uric acid level predicts non-alcoholic fatty liver disease: a 4-Year prospective cohort study [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 179.
- [18] Roberto C, Morena S, Fang H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: correlation with hyperuricemia in a European Mediterranean population[J]. *Acta Clinica Belgica*, 2022, 77(1): 45-50.
- [19] 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.
- [20] Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, et al. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents[J]. *Jornal de Pediatria*, 2013, 89(4): 412-418.
- [21] Wen SJ, Arakawa H, Tamai I. Uric acid in health and disease: From physiological functions to pathogenic mechanisms [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2024, 256: 108615.
- [22] Du L, Zong Y, Li HR, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 212.
- [23] Demiray A, Afsar B, Covic A, et al. The role of uric acid in the acute myocardial infarction: a narrative review [J]. *Angiology*, 2022, 73(1): 9-17.
- [24] Li SW, Fu YH, Liu Y, et al. Serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a 2-Sample bidirectional mendelian randomization study [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, 107(8): e3497-e3503.

收稿日期: 2024-09-01