· 流行病学研究 ·

新疆维吾尔族农村居民肝纤维化评分与心血管疾病发病关系前瞻性队列研究

刘听潮[1]，张示杰[2,3]，杨婧[2,3]，彭心宇[2,3]，马儒林[1]，郭恒[1]，张向辉[1]，何佳[1]，郭淑霞[1,2]

1. 石河子大学医学院预防医学系，石河子 832000；
2. 国家卫生健康委中亚高发病防治重点实验室，石河子 832000；
3. 石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科，石河子 832000
通信作者：郭淑霞，E-mail：2320100252@qq.com

【摘　要】目的 了解新疆维吾尔族农村居民肝纤维化评分（LFS）与心血管疾病（CVD）发病的关系，为 CVD 的早期识别和预防提供参考依据。**方法** 采用前瞻性队列研究方法，于 2016 年 8—9 月采用典型抽样方法在新疆生产建设兵团第三师 51 团招募 13 464 名≥18 岁维吾尔族农村居民进行基线调查，分别于 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 8 月、2022 年 6 月和 2023 年 6 月对 11 863 名基本信息完整且基线调查无 CVD 的非孕妇和频繁流动居民进行了 5 次随访调查；采用 Kaplan-Meier 法估计纤维化 4 项评分（FIB-4 评分）、巴德评分（BARD 评分）和福恩斯指数（Forns 指数）3 种 LFS 分组的 CVD 累积发生率，应用 Cox 比例风险回归模型评估 3 种 LFS 与 CVD 发病的关系，并采用弗雷明汉 CVD 风险评分模型（Framingham 模型）评价 LFS 对 CVD 发病风险的预测价值。**结果** 截至 2023 年 6 月，11 863 名新疆维吾尔族农村居民中失访 423 人，失访率为 3.57%；最终纳入分析的 11 440 名维吾尔族农村居民共随访 72 662.30 人年，平均随访（6.35±1.28）人年，随访期间 CVD 共发病 1 280 例，发病密度为 17.62/1 000 人年，CVD 累积发病率为 11.19%；FIB-4 评分低（<1.30 分）、中（1.30～2.67 分）和高（>2.67 分）3 组农村居民的 CVD 累积发病率分别为 9.10%、19.28% 和 27.71%，BARD 评分低（<2 分）、中（2～3 分）和高（>3 分）3 组农村居民的 CVD 累积发病率分别为 7.19%、16.45% 和 33.81%，Forns 指数低（<4.2）、中（4.2～6.9）和高（>6.9）3 组农村居民的 CVD 累积发病率分别为 1.42%、9.89% 和 26.88%，3 种评分不同组别新疆维吾尔族农村居民 CVD 累积发病率差异均有统计学意义（均 P<0.001）；在调整了性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、是否高血压、是否糖尿病、是否肥胖、腰围、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和估计肾小球滤过率（eGFR）等混杂因素后，多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，FIB-4 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 FIB-4 低评分组维吾尔族农村居民的 1.26 倍（HR=1.26，95%CI=1.09～1.45）和 1.91 倍（HR=1.91，95%CI=1.59～2.30），BARD 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 BARD 低评分组维吾尔族农村居民的 1.57 倍（HR=1.57，95%CI=1.24～1.97）和 2.47 倍（HR=2.47，95%CI=1.51～4.04），Forns 中和高指数组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 Forns 低指数组维吾尔族农村居民的 3.00 倍（HR=3.00，95%CI=2.12～4.24）和 4.95 倍（HR=4.95，95%CI=3.44～7.11）；Framingham 模型的 C 指数（95%CI）为 0.805（0.794～0.815），加入 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数后的 C 指数（95%CI）分别为 0.809（0.799～0.820）、0.810（0.800～0.821）和 0.810（0.799～0.820）（均 P<0.001），加入 BARD 评分和 Forns 指数后的净重新分类指数（95%CI）分别为 0.239（0.206～0.269）和 0.105（0.070～0.137）（均 P<0.001）、综合判别改善指数（95%CI）分别为 0.007（0.003～0.011）和 0.005（0.002～0.010）（均 P<0.001），3 种 LFS 的加入可改善 Framingham 模型对 CVD 发病风险的预测能力。**结论** LFS 水平的升高可增加新疆维吾尔族农村居民 CVD 的发病风险，加入 LFS 可提高 Framingham 模型对 CVD 发病风险的预测能力。

【关键词】 心血管疾病（CVD）；发病；肝纤维化评分（LFS）；关系；农村居民；维吾尔族；前瞻性队列研究

Associations of liver fibrosis scores with cardiovascular disease incidence among adult rural Uyghurs in Xinjiang Uyghur Autonomous Region: a 6-year prospective follow-up study

LIU Tingchao[1], ZHANG Shijie[2,3], YANG Jing[2,3], PENG Xinyu[2,3], MA Rulin[1], GUO Heng[1], ZHANG Xianghui[1], HE Jia[1], GUO Shuxia[1,2] (*1. Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi* 832000, *China*; *2. National Health Commission Key Laboratory of Prevention and Treatment of Central Asia High Incidence Diseases, Shihezi* 832000, *China*; *3. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical School, Shihezi* 832000, *China*)
Corresponding author: GUO Shuxia, E-mail: 2320100252@qq.com

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0 DOI：10.11847/zgggws1144530
基金项目：新疆生产建设兵团重点领域科技攻关项目（2018AB022）
第一作者：刘听潮（1995—），硕士在读，研究方向：慢性病流行病学。
收稿日期：2024-03-22 修回日期：2024-08-21 录用日期：2024-12-05
利益冲突：不存在 伦理审查：已获取 出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the relationship between liver fibrosis score (LFS) and the incidence of cardiovascular disease (CVD) in rural Uyghur residents in Uyghur Autonomous Region (Xinjiang), and to provide a reference for the early detection and prevention of CVD. **Methods** Using a typical sampling, we recruited 13 464 rural Uyghur residents aged ≥18 years in the 51st Regiment of the Third Division of the Xinjiang Production and Construction Corps and conducted a baseline survey in August-September 2016. Five follow-up surveys were conducted in July 2019, July 2020, August 2021, June 2022, and June 2023 among 11 863 non-pregnant and non-frequent migrant participants with complete information and no CVD at baseline. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative incidence of CVD in three groups with different grades of LFS, including fibrosis-4 score (FIB-4 score), body mass index (BMI)-aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase(AST/ALT) ratio-diabetes score (BARD score) , and Forns index. The Cox proportional hazards regression model was used to assess the relationship between the three LFSs and CVD incidence. The Framingham CVD risk score model (Framingham model) was used to assess the predictive value of LFS for CVD risk. **Results** At the end of the surveys, 423 (3.57%) of the 11 863 participants were lost to follow-up and 1 280 CVD events were identified in the 11 440 participants finally included in the analysis, with an incidence density of 17.62/1 000 person-years and a cumulative incidence of 11.19% for the total follow-up of 72 662.30 person-years and an average of 6.35±1.28 person-years for per participant. The cumulative incidences of CVD were 9.10%, 19.28%, and 27.71% for the low (<1.30), moderate (1.30–2.67), and high (>2.67) FIB-4 score groups; 7.19%, 16.45%, and 33.81% for the low (<2), moderate (2–3), and high (>3) BARD score groups; and 1.42%, 9.89%, and 26.88% for the low (<4.2), moderate (4.2–6.9), and high (>6.9) Forns index groups, respectively, with statistically significant differences in the cumulative CVD incidence among groups with different LFS of three types (all P<0.001). After adjustment for sex, age, smoking status, alcohol consumption, hypertension, diabetes, obesity, waist circumference, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and estimated glomerular filtration rate (eGFR), the multifactorial Cox proportional hazards regression model showed that the risk of CVD was higher in the moderate and high FIB-4 score groups (hazard risk [*HR*]=1.26, 95% confidence interval [95%*CI*]: 1.09–1.45 and *HR*=1.91, 95%*CI*: 1.59–2.30) than those in the low score group; the risk of CVD was also higher in the moderate and high BARD score groups (*HR*=1.57, 95%*CI*: 1.24–1.97) and *HR*=2.47, 95%*CI*: 1.51–4.04) and Forns index groups (*HR*=3.00, 95%*CI*: 2.12–4.24 and *HR*=4.95, 95%*CI*: 3.44–7.11) than those in the low BARD score and Forns index groups, respectively. The concordance index (C-index) (95%*CI*) of the Framingham model analysis was 0.805 (0.794–0.815). The C-index (95%*CI*) after adding the FIB-4 score, BARD score, and Forns index was 0.809 (0.799–0.820), 0.810 (0.800–0.821), and 0.810 (0.799–0.820), respectively (all P<0.001). The net reclassification index (95%*CI*) after adding the BARD score and the Forns index was 0.239 (0.206–0.269) and 0.105 (0.070–0.137), respectively (all P<0.001). The integrated discrimination improvement index (95%*CI*) was 0.007 (0.003–0.011) and 0.005 (0.002–0.010), respectively (all P<0.001). The addition of the three LFSs may improve the predictive ability of the Framingham model for CVD risk. **Conclusions** Elevated LFS levels may increase the risk of CVD in rural Uyghur residents in Xinjiang. The addition of LFS may improve the predictive ability of the Framingham model for CVD risk.

【**Keywords**】 cardiovascular disease; incidence; liver fibrosis score; relationship; rural residents; Uyghur; prospective cohort study

心血管疾病（cardiovascular diseases，CVD）是全球最常见的死亡原因，据报道，全球近 1/3 的人群死于该疾病[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2022》指出，中国 CVD 患病率处于持续上升阶段，推算现患人数为 3.3 亿[2]。CVD 是非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）患者的主要死亡原因[3]，研究表明有 25%～40% 的 NAFLD 患者合并 CVD，我国 NAFLD 患者中的 CVD 患病率可高达 55%[4]。Angulo P 等[5] 研究表明，肝纤维化是 NAFLD 患者临床预后不良的重要危险因素，且与 CVD 的发生和死亡风险密切相关。目前，肝活检仍然是诊断肝纤维化的金标准[6]，然而有创性活检并不适合一般人群，因此由常规变量组成的无创性肝纤维化评分（liver fibrosis score，LFS）被建议作为肝活检的替代方法用于评估肝纤维化[7]，目前常用的 LFS 有纤维化 4 项评分（fibrosis-4 score，FIB-4 Score）、巴德评分 [body mass index（BMI）、aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase（AST/ALT）ratio、diabetes，BARD score] 和福恩斯指数（Forns index）[8]。研究表明，LFS 不仅可以评估肝纤维化，还可以预测普通人群的中风风险[9]。为了解新疆维吾尔族农村居民 LFS 与 CVD 发病的关系，为 CVD 的早期识别和预防提供参考依据，本研究采用前瞻性队列研究方法于 2016 年 8—9 月采用典型抽样方法在新疆生产建设兵团第三师 51 团招募 13 464 名≥18 岁维吾尔族农村居民进行基线调查，分别于 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 8 月、2022 年 6 月和 2023 年 6 月对 11 863 名基本信息完整且基线调查无 CVD 的非孕妇和频繁流动居民进行了 5 次随访调查，采用 Kaplan-Meier 法估计 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数 3 种 LFS 分组的 CVD 累积发生率，应用 Cox 比

例风险回归模型评估 3 种 LFS 与 CVD 发病的关系，并采用弗雷明汉 CVD 风险评分模型（Framingham 模型）评价 LFS 对 CVD 发病风险的预测价值。结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象 采用前瞻性队列研究方法，于 2016 年 8—9 月采用典型抽样方法在新疆生产建设兵团第三师 51 团招募 13 464 名≥18 岁维吾尔族农村居民进行基线调查。本研究经石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会批准（批号：KJ2023–386–01），且所有调查对象均签署了知情同意书。

1.2 方法 （1）问卷调查：采用自行设计调查问卷，由经过统一培训的调查员进行面访调查，内容包括性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、是否高血压和是否糖尿病等。其中，吸烟指截止调查时累计吸烟≥100 支[10]；饮酒指连续饮酒≥2 次/月[11]。（2）体格检查：由经过统一培训的体检人员采用标准化方法测量身高、体重、腰围和血压，并计算体质量指数（body mass index，BMI）=体重（kg）/[身高（m）]^2。其中，血压的测量采用 HBP-9020 电子血压计 [欧姆龙（中国）有限公司] 在体检者坐下休息≥5 min 后测量 2 次取平均值作为最终的血压值，收缩压≥140 mmHg（1 mmHg=0.133 3 kPa）和/或舒张压≥90 mmHg，或经县级及以上医院确诊，或近 2 周内服用过抗高血压药物者可定义为高血压[12]；根据《中国居民健康体重管理之减重行动 20 条：基于科学循证的专家共识》[13]，≥18 岁中国成人 BMI≥28.0 为肥胖，男性腰围≥90 cm、女性腰围≥85 cm 为中心性肥胖。（3）实验室检测：抽取调查对象晨起空腹≥8 h 肘静脉血 5 mL，分离血清置于 –20 ℃ 冰箱内冷冻保存，低温运送至石河子大学医学院第一附属医院检验科采用 OLYMPUS2007 全自动生化仪（德国奥林巴斯公司）进行天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、血小板（platelet，PLT）、血肌酐（serumcreatinine，Scr）、γ–谷氨酰转移酶（gamma-glutamyl transferase，γ-GGT）、空腹血糖（fasting blood glucose，FPG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）和高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）的检测。其中，FPG≥7.0 mmol/L 或已被明确诊断为糖尿病并使用控制血糖的药物可定义为糖尿病[14]。《中国成人血脂异常防治指南》将 HDL-C< 1.04 mmol/L 定义为低 HDL-C 血症[15]。采用慢性肾脏病流行病学合作研究（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration，CKD-EPI）公式估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）：对于男性，当 Scr≤0.9 mg/dL 时，eGFR=$141\times(\mathrm{Scr}/0.9)^{-0.411}\times0.993^{年龄}$；当 Scr>0.9 mg/dL 时，eGFR=$141\times(\mathrm{Scr}/0.9)^{-1.209}\times0.993^{年龄}$。对于女性，当 Scr≤0.7 mg/dL 时，eGFR=$144\times(\mathrm{Scr}/0.7)^{-0.329}\times0.993^{年龄}$；当 Scr>0.7 mg/dL 时，eGFR=$144\times(\mathrm{Scr}/0.7)^{-1.209}\times0.993^{年龄}$。当 eGFR<90（mL/min/1.73 m^2）提示 eGFR 正在降低，意味着肾功能存在不同程度的损伤[16]。（4）随访调查：分别于 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 8 月、2022 年 6 月和 2023 年 6 月进行了 5 次随访调查，排除 238 名频繁流动者、孕妇和无法参与调查者，413 名基本信息不完整者以及基线调查 950 例 CVD 患者后，共对 11 863名维吾尔族农村居民进行了随访调查。随访结局为随访过程中首次发生 CVD 事件（冠心病和脑卒中等），根据《疾病和有关健康问题的国际统计分类第十次修订本》（the international classification of diseases-10th Revision，ICD-10）[17]，冠心病编码为 I20～I25，脑卒中编码为 I60～I64、I69。CVD 事件通过 2016—2023 年的住院信息、社保数据和随访中调查对象的自我报告记录进行收集，其中自我报告需附带县级及以上医院的诊断证明，若研究对象多次发生 CVD 事件，则以首次发生为准。截尾数据指在随访过程中由于某种原因未能观察到研究对象的明确结局。

1.3 统计分析 采用 SPSS 28.0 和 R 4.3.2 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法估计 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数各组 CVD 的累积发病率，并用 log-rank 检验进行组间比较；采用 Cox 比例风险回归模型分析各 LFS 与 CVD 发病风险的关系；通过 C 指数、净重新分类指数和整体鉴别指数评价 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数对 Framingham 模型的增量预测价值。FIB-4 评分=年龄（岁）×AST（mmol/L）/PLT 计数（10^9/L）×$\sqrt{\mathrm{ALT}}$），评分低、中、高组分别为<1.30、1.30～2.67、>2.67 分；BARD 评分=肥胖（1 分）+AST（mmol/L）/ALT（mmol/L）≥0.8（2 分）+患糖尿病（1 分），评分低、中、高组分别为<2、2～3、>3 分；Forns 指数=7.811（3.131×ln[血小板计数（10^9/L）]）+0.781×ln[γ-GGT（IU/L）]+3.467×ln[年龄（岁）]–0.014×TC（mg/dL），指数低、中、高组分别为<4.2、4.2～6.9、>6.9）[8]。检验水准为双侧检验 α=0.05。

2 结 果

2.1 研究人群基线特征 截至 2023 年 6 月，11 863 名新疆维吾尔族农村居民中失访 423 人，失访率为 3.57%。最终纳入分析的 11 440 名新疆维吾尔族农村居民中，男性 5 871 人（51.32%），女性 5 569 人（48.68%）；年龄 18～98 岁，平均年龄（38.49±13.99）岁，其中 18～39 岁 6 574 人（57.47%），40～

64 岁 4 291 人（37.51%），≥65 岁 575 人（5.03%）；不吸烟 9 185 人（80.29%），吸烟 2 255 人（19.71%）；不饮酒 10 761 人（94.06%），饮酒 679 人（5.94%）；非高血压 8 059 人（70.44%），高血压 3 381 例（29.55%）；非糖尿病 10 510 人（91.87%），糖尿病 930 例（8.13%）；体质指数中非肥胖 7 242 人（63.30%），肥胖 4 198 例（36.70%）；腰围正常 4 131 人（36.11%），异常 7 309 人（63.89%）；HDL-C 正常 10 199 人（89.15%），异常 1 241 人（10.85%）；eGFR 正常 8 964 人（78.36%），异常 2 476 人（21.64%）；FIB-4 低评分组 9 505 人（83.09%），中评分组 1 437 人（12.56%），高评分组 498 人（4.35%）；BARD 低评分组 7 415 人（64.82%），中评分组 3 537 人（30.92%），高评分组 488 人（4.27%）；Forns 低指数组 2 609 人（22.81%），中指数组 6 655 人（58.17%），高指数组 2 176 人（19.02%）。

2.2 新疆维吾尔族农村居民随访期间 CVD 发病情况（表 1） 最终纳入分析的 11 440 名新疆维吾尔族农村居民共随访 72 662.30 人年，平均随访（6.35±1.28）人年，随访期间 CVD 发病 1 280 例，发病密度为 17.62/1 000 人年，CVD 累积发病率为 11.19%。新疆不同特征维吾尔族农村居民比较，不同性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、腰围、HDL-C、eGFR、FIB-4 评分、BARD 评分、Forns 指数及是否高血压、糖尿病、肥胖的维吾尔族农村居民的 CVD 累积发病率不同，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。

表 1 新疆不同特征维吾尔族农村居民随访期间 CVD 发病情况比较

Table 1 Participants, identified cases and cumulative incidence rates of cardiovascular disease among 11 440 rural Uyghur adults (≥ 18 years) in the Xinjiang Uyghur Autonomous Region during a 7-year follow-up from 2016 to 2023 by baseline characteristics including gender, age, smoking, alcohol consumption, hypertension, diabetes, obesity, waist circumference, HDL-C, eGFR, and grades of three liver fibrosis scores (fibrosis-4/ BARD score/ Forns index)

特征	项目	调查人数	CVD发病例数	CVD累积发病率/%	χ^2值	P值
性别	男性	5 871	478	8.14	112.06	<0.001
	女性	5 569	802	14.40		
年龄/岁	18～39	6 574	192	2.92	1 198.20	<0.001
	40～64	4 291	877	20.44		
	≥65	575	211	36.70		
吸烟情况	不吸烟	9 185	1 115	12.14	41.89	<0.001
	吸烟	2 255	165	7.32		
饮酒情况	不饮酒	10 761	1 225	11.38	6.60	0.010
	饮酒	679	55	8.10		
高血压	否	8 059	507	6.29	656.59	<0.001
	是	3 381	773	22.86		
糖尿病	否	10 510	1 051	10.00	182.41	<0.001
	是	930	229	24.62		
肥胖	否	7 242	520	7.18	328.02	<0.001
	是	4 198	760	18.10		
腰围	正常	4 131	193	4.67	275.31	<0.001
	异常	7 309	1 087	14.87		
HDL-C	正常	10 199	1 108	10.86	9.69	0.002
	异常	1 241	172	13.86		
eGFR	正常	8 964	724	8.08	402.22	<0.001
	异常	2 476	556	22.46		
FIB-4评分	低	9 505	865	9.10	274.11	<0.001
	中	1 437	277	19.28		
	高	498	138	27.71		
BARD评分	低	7 415	533	7.19	469.47	<0.001
	中	3 537	582	16.45		
	高	488	165	33.81		
Forns指数	低	2 609	37	1.42	801.44	<0.001
	中	6 655	658	9.89		
	高	2 176	585	26.88		

2.3 新疆维吾尔族农村居民 LFS 与 CVD 发病的关系（表 2） 单因素 Cox 比例风险回归模型（模型 1）分析结果显示，FIB-4 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 FIB-4 低评分组维吾尔族农村居民的 2.23 和 3.39 倍，BARD 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 BARD 低评分组维吾尔族农村居民的 2.40 和 5.43 倍，Forns 中和高指数组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 Forns 低指数组维吾尔族农村居民的 7.30 和 21.85 倍；在调整性别和年龄混杂因素后，模型 2 分析结果显示，FIB-4 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 FIB-4 低评分组维吾尔族农村居民的 1.45 和 2.18 倍，BARD 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 BARD 低评分组维吾尔族农村居民的 1.49 和 2.61 倍，Forns 中和高指数组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 Forns 低指数组维吾尔族农村居民的 3.38 和 6.39 倍；在调整了性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、是否高血压、是否糖尿病、是否肥胖、腰围、HDL-C 和 eGFR 等混杂因素后，多因素 Cox 比例风险回归模型（模型 3）分析结果显示，FIB-4 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 FIB-4 低评分组维吾尔族农村居民的 1.26 和 1.91 倍，BARD 中和高评分组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 BARD 低评分组维吾尔族农村居民的 1.57 和 2.47 倍，Forns 中和高指数组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 Forns 低指数组维吾尔族农村居民的 3.00 和 4.95 倍。

表 2 新疆维吾尔族农村居民 LFS 与 CVD 发病关系的 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Associations of FIB-4 score, BARD score and Forns index with cardiovascular disease incidence among rural Uyghur adults (≥18 years) in Xinjiang Uyghur Autonomous Region – Cox proportional risk regression model I (unadjusted), model Ⅱ (adjusted for gender and age), and model Ⅲ (adjusted for 10 confounders considered) based on a 7-year follow-up data from 11 440 participants

类别	分类	模型1			模型2			模型3		
		*HR*值	95%*CI*	*P*值	*HR*值	95%*CI*	*P*值	*HR*值	95%*CI*	*P*值
FIB-4评分	低	1.00			1.00			1.00		
	中	2.23	1.95～2.56	<0.001	1.45	1.26～1.67	<0.001	1.26	1.09～1.45	0.001
	高	3.39	2.83～4.06	<0.001	2.18	1.82～2.62	<0.001	1.91	1.59～2.30	<0.001
BARD评分	低	1.00			1.00			1.00		
	中	2.40	2.14～2.70	<0.001	1.49	1.32～1.68	<0.001	1.57	1.24～1.97	<0.001
	高	5.43	4.56～6.47	<0.001	2.61	2.18～3.12	<0.001	2.47	1.51～4.04	<0.001
Forns指数	低	1.00			1.00			1.00		
	中	7.30	5.24～10.16	<0.001	3.38	2.39～4.79	<0.001	3.00	2.12～4.24	<0.001
	高	21.85	15.67～30.47	<0.001	6.39	4.45～9.15	<0.001	4.95	3.44～7.11	<0.001

注：模型1：未调整混杂因素；模型2：调整了性别和年龄混杂因素；模型3：调整了性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、是否高血压、是否糖尿病、是否肥胖、腰围、HDL-C和eGFR等混杂因素。

2.4 LFS 对 CVD 发病风险的预测价值 Framingham 模型的 C 指数（95%*CI*）为 0.805（0.794～0.815），加入 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数后的 C 指数（95%*CI*）分别为 0.809（0.799～0.820）、0.810（0.800～0.821）和 0.810（0.799～0.820）（均 *P*<0.001），加入 BARD 评分和 Forns 指数后的净重新分类指数（95%*CI*）分别为 0.239（0.206～0.269）和 0.105（0.070～0.137）（均 *P*<0.001）、综合判别改善指数（95%*CI*）分别为 0.007（0.003～0.011）和 0.005（0.002～0.010）（均 *P*<0.001），3 种 LFS 的加入可改善 Framingham 模型对 CVD 发病风险的预测能力。

3 讨 论

多项研究表明，肝纤维化与 CVD 发病风险密切相关且独立于传统心血管危险因素[18–20]。肝活检为有创性检查，其潜在风险、并发症以及较高的费用等均可导致患者依从性受限，从而限制了其临床应用[21]。基于庞大 NAFLD 患者群体，越来越多研究聚焦于利用非侵入性的诊断模型来对 NAFLD 患者进行肝纤维化程度及风险的评估[22]。LFS 评估肝纤维化具有简单、经济和无创的特点，能广泛应用于初步诊疗筛查[7]。简乐瑶等[23] 调查结果显示，新疆农村居民 CVD 发病风险较高（153.73/万人年），高于中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测研究（Prediction for ASCVD Risk in China，China-PAR）项目报道的 5.08/1 000 人年[24] 和开滦队列报道的 5.17/1 000 人年[25]，鉴于 CVD 发病趋势的上升，应用非心血管评分系统预测心血管风险可能是一种新的策略。

本研究结果显示，基线 FIB-4 评分低、中和高 3 组农村居民的 CVD 累积发病率分别为 9.10%、19.28% 和 27.71%，BARD 评分低、中和高 3 组农

村居民的 CVD 累积发病率分别为 7.19%、16.45% 和 33.81%，Forns 指数低、中和高 3 组农村居民的 CVD 累积发病率分别为 1.42%、9.89% 和 26.88%，3 种评分不同组别新疆维吾尔族农村居民 CVD 累积发病率差异均有统计学意义（均 P<0.001），基线 LFS 水平较高与 CVD 发病风险显著相关。Saito Y 等[26] 研究表明，FIB-4 评分可预测普通人群中 CVD 的结局，且随 FIB-4 评分水平的升高 CVD 事件发生风险明显上升（*HR*=1.72，95%*CI*=1.31～2.20）；东北一项纳入 9 088 名参与者随访 4.66 年的队列研究结果显示，BARD 评分较高组发生脑卒中的风险为评分较低组的 1.40 倍（*HR*=1.40，95%*CI*=1.04～1.89），脑卒中发病率随 LFS 水平的升高而升高[9]；一项纳入 4 003 例接受冠状动脉介入手术治疗的稳定性冠心病患者的前瞻性研究发现，FIB-4 评分和 BARD 评分较高组的不良预后发生风险分别为低水平组的 1.77 倍（*HR*=1.77，95%*CI*=1.34～2.35）和 1.57 倍（*HR*=1.57，95%*CI*=1.17～2.12）[27]；Xiong S J 等[28] 研究结果表明，FIB-4 评分和 BARD 评分 LFS 高水平组高血压患者的心血管风险较低水平组增加了 1.36～3.13 倍；最近的一项基于医院的前瞻性队列（广东冠状动脉疾病队列）研究亦发现，在 3 263 例冠心病患者中，Forns 指数高水平组为低水平组的 2.43 倍（*HR*=2.43，95%*CI*=1.28～4.61）[29]。分析其原因可能与 LFS 的组成成分有关，LFS 不仅包括传统的危险因素（年龄、BMI、TC），还纳入了肝酶指标（AST 和 ALT），AST/ALT 比值包含在 FIB-4 和 BARD 评分的组成公式中，多项研究表明，AST/ALT 比值升高是 CVD 发病率和死亡率升高的独立危险因素[30–32]。此外，FIB-4 评分中还包括 PLT，Li J 等[33] 研究表明 PLT 可通过改变同型半胱氨酸来影响 CVD 的发生风险。本研究在调整了性别、年龄、吸烟情况、饮酒情况、是否高血压、是否糖尿病、是否肥胖、腰围、HDL-C 和 eGFR 等混杂因素后，多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数均为 CVD 发病的独立危险因素，其中 FIB-4 高评分组、BARD 高评分组和 Forns 高指数组维吾尔族农村居民 CVD 发病风险分别为 FIB-4 低评分组、BARD 低评分组和 Forns 低指数组维吾尔族农村居民的 1.91 倍（*HR*=1.91，95%*CI*=1.59～2.30）、2.47 倍（*HR*=2.47，95%*CI*=1.51～4.04）和 4.95 倍（*HR*=4.95，95%*CI*=3.44～7.11），均高于以上研究结果，这可能是因为新疆维吾尔族农村居民的独特基因和饮食习惯致使其具有较高的肥胖发生率[34]，Polyzos S A 等[35] 研究表明肥胖会导致肝脏脂肪变性和炎症的发展，从而促进肝脏纤维化及肝硬化的发生发展。

Framingham 模型是世界范围内被广泛使用的 CVD 风险预测工具[36]。本研究将 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数分别添加到 Framingham 模型中后发现，加入 FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数后的 C 指数（95%*CI*）分别为 0.809（0.799～0.820）、0.810（0.800～0.821）和 0.810（0.799～0.820）（均 P<0.001），加入 BARD 评分和 Forns 指数后的净重新分类指数（95%*CI*）分别为 0.239（0.206～0.269）和 0.105（0.070～0.137）（均 P<0.001）、综合判别改善指数（95%*CI*）分别为 0.007（0.003～0.011）和 0.005（0.002～0.010）（均 P<0.001），3 种 LFS 的加入可改善 Framingham 模型对 CVD 发病风险的预测能力。

综上所述，FIB-4 评分、BARD 评分和 Forns 指数与新疆维吾尔族农村居民 CVD 发病风险显著相关，在大规模流行病学调查工作中监测 LFS 对早期识别 CVD 高风险人群具有重要意义。但本研究仍存在一定的局限性：首先，CVD 是一种多病因、发病时间漫长的疾病，后期需延长随访时间对本研究结果进一步加以验证；其次，LFS 仅根据基线获得的指标进行计算，未充分利用多次随访获得数据进行肝纤维化变化的评估，这可能会导致分类错误；最后，本研究分析范围仅局限于新疆维吾尔族农村居民，应慎重将研究结论外推。因此在今后的研究中可对此人群进行进一步随访，收集 LFS 连续变化的数据来研究 LFS 变化与 CVD 发病风险的关系。

参考文献

[1] Al-Mallah M H, Sakr S, Al-Qunaibet A. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease prevention: an update[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2018, 20(1): 1.

[2] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 3975-3994.

[3] Powell E E, Wong V W S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. The Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.

[4] Cai J J, Zhang X J, Ji Y X, et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases[J]. Circulation Research, 2020, 126(5): 679-704.

[5] Angulo P, Kleiner D E, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2015, 149(2): 389-397. e10.

[6] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1264-1281. e4.

[7] Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, et al. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(1): 200-214.

[8] 刘宇鹏. 心血管疾病的风险预测模型的构建及与肝脏疾病的相关研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.

[9] Xiong S J, Yin S Z, Deng W S, et al. Impact of liver fibrosis score on the incidence of stroke: a cohort study[J]. Liver International, 2022, 42(10): 2175-2185.

[10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults – United States, 1992, and changes in the definition of current cigarette smoking[J]. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 1994, 43(19): 342-346.

[11] Sun K, Ren M, Liu D, et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies[J]. Clinical Nutrition, 2014, 33(4): 596-602.

[12] 王增武, 王文. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) 解读 [J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(3): 193-197.

[13] 中国营养学会肥胖防控分会专家组. 中国居民健康体重管理之减重行动 20 条: 基于科学循证的专家共识 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(12): 881-888.

[14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.

[15] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.

[16] 郭小青, 邵银宝, 郭恒, 等. 新疆南部维吾尔族人群肾功能损伤现状及影响因素 [J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(7): 800-806.

[17] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类: ICD-10: 第十次修订本. 第一卷 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[18] Henson J B, Simon T G, Kaplan A, et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2020, 51(7): 728-736.

[19] Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 36(10): 2960-2966.

[20] 郭彦伯. 新疆兵团维吾尔族人群代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病关联的队列研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2023.

[21] 吴方雄, 高保华, 牛春燕, 等. APRI 评分对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的诊断及预测价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1483-1486.

[22] 沈颖筱, 施惠海, 罗家乐, 等. 非酒精性脂肪性肝病肝纤维化风险预测模型的应用与进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(9): 131-136, 142.

[23] 简乐瑶, 马儒林, 郭淑霞, 等. 新疆农村居民住宅绿地暴露与心血管疾病发病关系前瞻性队列研究 [J]. 中国公共卫生, 2023, 39(8): 996-1000.

[24] Han C, Liu F C, Yang X L, et al. Ideal cardiovascular health and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease among Chinese adults: the China-PAR project[J]. Science China Life Sciences, 2018, 61(5): 504-514.

[25] 马一涵, 李兴雨, 韩旭, 等. 动脉硬化与原发性高血压对心脑血管疾病发病的影响及联合作用: 基于 8 年的随访研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2907-2913.

[26] Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, et al. Impact of the fibrosis-4 index on risk stratification of cardiovascular events and mortality in patients with atrial fibrillation: findings from a Japanese multicenter registry[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(2): 584.

[27] Liu H H, Cao Y X, Jin J L, et al. Liver fibrosis scoring systems as novel tools for predicting cardiovascular outcomes in patients following elective percutaneous coronary intervention[J]. Journal of the American Heart Association, 2021, 10(3): e018869.

[28] Xiong S J, Yin S Z, Deng W S, et al. Predictive value of liver fibrosis scores in cardiovascular diseases among hypertensive population[J]. Journal of Hypertension, 2023, 41(5): 741-750.

[29] Chen Q, Li Q, Li D, et al. Association between liver fibrosis scores and the risk of mortality among patients with coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2020, 299: 45-52.

[30] Rief P, Pichler M, Raggam R, et al. The AST/ALT (De-Ritis) ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(24): e3843.

[31] Gao F, Chen C, Lu J, et al. De Ritis ratio (AST/ALT) as an independent predictor of poor outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2017, 13: 1551-1557.

[32] Katzke V, Johnson T, Sookthai D, et al. Circulating liver enzymes and risks of chronic diseases and mortality in the prospective EPIC-Heidelberg case-cohort study[J]. BMJ Open, 2020, 10(3): e033532.

[33] Li J, Zhang J N, Chen Y, et al. Mean platelet volume modifies the contribution of homocysteine to cardiovascular disease: a real-world study[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2023, 33(1): 194-202.

[34] 郑聪毅, 王增武, 陈祚, 等. 新疆、西藏地区居民肥胖类型与 10 年冠心病发病风险关系的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(6): 721-726.

[35] Polyzos S A, Kountouras J, Mantzoros C S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics[J]. Metabolism, 2019, 92: 82-97.

[36] D'Agostino R B, Vasan R S, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(6): 743-753.