

## 非酒精性脂肪肝患者 ALT 升高相关危险因素分析\*

顾熙东<sup>a</sup>, 章晓鹰<sup>a</sup>, 孙学华<sup>b</sup> (上海中医药大学附属曙光医院 a. 检验科; b. 肝炎科, 上海 201203)

**摘要:**目的 分析非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD) ALT 升高相关危险因素。方法 选择非酒精性脂肪肝 ALT 升高患者 56 例(男性 25 例, 女性 31 例)与 ALT 正常患者 153 例(男性 64 例, 女性 89 例), 正常人群 160 例(男性 80 例, 女性 80 例)。应用速率法测定 ALT, 酶法测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA), 比浊法测定游离脂肪酸(FFA)。将 ALT 与 TC, TG, LDL-C, HDL-C, UA, FFA 进行 spearman 相关分析, 并利用二元 Logistic 回归分析 ALT 升高的危险因素。结果 尽管男性与女性非酒精性脂肪肝患者(包括 ALT 升高与 ALT 正常组)TC, TG, LDL-C, UA, FFA 水平明显高于正常组, HDL-C 明显低于正常组, 差异具有统计学意义。但是, Logistic 回归分析与 Spearman 相关分析显示只有 UA 与 FFA 为 ALT 升高的危险因素, 并与 ALT 呈显著的正相关。男性 UA, FFA 异常分别可使 ALT 升高危险性增加 3.96 倍(95CI%=1.40~11.22, P=0.010)与 3.27 倍(95%CI=1.14~9.40, P=0.028), 二者与 ALT 相关系数分别为 0.40(P=0.000), 0.29(P=0.006); 女性 UA, FFA 升高, ALT 升高 Exp(B)值则分别为 4.49 (95CI%=1.79~11.28, P=0.001)与 3.17 (95CI%=1.25~8.04, P=0.015), 相关系数分别为 0.34(P=0.000), 0.27(P=0.003)。结论 非酒精性脂肪肝 ALT 升高并非与血脂异常相关而是与 UA, FFA 水平相关, 二者可以作为预测肝损程度的候选指标。

**关键词:**非酒精性脂肪肝; 谷氨酸氨基转移酶; 尿酸; 游离脂肪酸

中图分类号: R575.5; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)03-140-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.039

## Analysis of the Related Risk Factors for Elevated ALT Level in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases

GU Xi-Dong<sup>a</sup>, ZHANG Xiao-ying<sup>a</sup>, SUN Xue-hua<sup>b</sup>

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Hepatology, Shanghai University  
of Traditional Chinese Medical Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China)

**Abstract: Objective** To analysis the risk factors for elevated ALT level in patients with Non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD). **Method** Fifty-six (male 25, female 31) NAFLD patients with elevated ALT and 153 NAFLD patients (male 64, female 89) with normal ALT and 160 (male 80, female 80) health subjects were selected. ALT was detected by rate assay, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density cholesterol (HDL-C) and uric acid (UA) were detected by enzymatic method. Free fatty acid (FFA) was detected by immunoturbidimetry assay. Spearman correlation was used to analysis the relation between ALT and TC, TG, LDL-C, HDL-C, UA and FFA. Logistic regression was used to analyses the risk factor for elevated ALT level. **Results** TC, TG, LDL-C, UA and FFA levels were significantly higher in NAFLD group (including normal ALT group and elevated ALT group) than those in health group no matter male and female, HDL-C was significantly lower in these two groups when compared to control group, but binary logistic regression and spearman analysis showed that only UA and FFA were the risk factors for elevated ALT level and significantly positively correlated with ALT level, abnormal UA and FFA for male were associated with 3.96-fold(95CI%=1.40~11.22, P=0.010) and 3.27-fold(95%CI=1.14~9.40, P=0.028) of increased risk of elevated ALT level respectively, correlation coefficient were 0.40(P=0.000), 0.29(P=0.006), Meanwhile Exp(B) of elevated ALT level for female with abnormal UA, FFA were 4.49 (95CI%=1.79~11.28, P=0.001) and 3.17 (95CI%=1.25~8.04, P=0.015), correlation coefficient were 0.34(P=0.000), 0.27(P=0.003). **Conclusion** Elevated ALT level was not associated with dyslipidemias, but related to UA and FFA. They can be used as candidate markers for predicting severity of liver damage.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver diseases; ALT; uric acid; Free fatty acid

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)可以分为单纯性脂肪肝(nonalco-

\* 作者简介: 顾熙东(1985—), 男, 大学本科, 检验师, 从事临床医学检验, E-mail: 2102164288@qq.com。

通讯作者: 章晓鹰, 主任技师, E-mail: zhangxy\_10@126.com。

holic simple fatty liver, NAFL), 脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 与肝纤维化<sup>[1,2]</sup>。其中, 脂肪性肝炎为疾病的进展形式<sup>[1]</sup>, 10~15年内肝硬化发生率高达15%~25%<sup>[2]</sup>。而目前NAFLD组织学病变进展程度主要取决于肝活检组织检查, 即NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS), 当NAS>4分则可诊断为NASH<sup>[2]</sup>。由于肝活检为创伤性检查, 临床可操作性较差, 人们正试图建立非侵害性常规检测指标替代肝活检以监测或预测病情发展。已有研究提示: 肝酶指标ALT与肝脏内三酰甘油含量平行<sup>[3]</sup>, 并被认为与超声波评估的肝内病变等级结果具有独立的相关性<sup>[4]</sup>, 比AST, GGT更适合作为NAFLD病变程度的预测指标<sup>[3]</sup>。为此, 我们在常规生化指标TC, TG, LDL-C, HDL-C, UA, FFA中, 寻找与ALT具有良好关联性的指标并探讨其临床应用价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 2014年6月~2016年2月上海中医药大学附属曙光医院脂肪肝病病房及门诊初诊患者, 其中男性89例, 女性120例, 诊断标准与排除标准参照2010年中华医学会肝病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》<sup>[2]</sup>。正常对照组为健康体检者, 其中, 男性80例, 女性80例。

1.2 试剂和仪器 ALT为贝克曼原装配套试剂; UA为世诺科技有限公司试剂; TC与TG为上海执诚生物科技有限公司试剂; HDL-C与LDL-C为积水医疗科技(中国)有限公司试剂; FFA为北京九强生物技术有限公司试剂。贝克曼AU5800生化仪检测。

1.3 方法 ALT为速率法; UA, TC, TG, HDL-C

与LDL-C为酶法; FFA为免疫比浊法。

1.4 统计学分析 采用SPSS 16.0统计软件, 非正态分布计量数据采用中位数(M)、百分位数P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>表示。多组间采用非参数秩和(kruskal-wallis H)检验后, 再进行Mann-Whitney U检验; 相关分析采用Spearman相关分析; ALT升高危险因素分析采用Logistic回归分析, 以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 男性与女性正常组、男性与女性NAFLD患者ALT正常组、ALT升高组6项生化指标比较

见表1, 表2。无论男性还是女性NAFLD(包括ALT正常组、ALT升高组)TC, TG, LDL-C, UA与FFA水平均明显高于正常对照组, HDL-C则明显低于正常对照组; ALT升高组UA, FFA水平明显高于ALT正常组, 差异均具有统计学意义(P<0.01)。

2.2 男性与女性NAFLD患者6项生化指标与ALT相关性分析 见表3。男性组UA及FFA与ALT相关系数(r)为0.40, 0.29; 女性组为0.34, 0.27, 差异均具有统计学意义(P<0.05)。

2.3 男性与女性NAFLD患者ALT升高相关危险因素分析 见表4。以ALT为因变量Y, 正常参考值范围内为0, 大于正常参考值为1; 其它指标作为自变量, 赋值均为正常参考值内范围为0, 大于正常参考值为1。采用Logistic回归分析的Backward wald分析模式。结果表明男女性ALT升高危险因素均为UA与FFA, 男性UA与FFA异常的ALT升高Exp(B)值为3.96, 3.27; 女性则为4.49, 3.17, 差异均具有统计学意义(P<0.05)。

表1 男性正常组、非酒精性脂肪肝患者ALT正常组、ALT升高组6项生化指标比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	正常组(n=80)	ALT正常组(n=64)	ALT升高组(n=25)	$\chi^2$	P
年龄(岁)	47.00(36.00, 56.50)	50.00(41.25, 59.75)	45.00(38.50, 53.50)	3.67	0.160
TC(mmol/L)	4.56(4.03, 5.02)	6.06(5.93, 6.32) <sup>a</sup>	6.16(5.08, 6.51) <sup>b</sup>	85.51	0.000
TG(mmol/L)	1.06(0.86, 1.32)	2.07(1.83, 2.43) <sup>c</sup>	2.23(1.99, 2.73) <sup>d</sup>	121.91	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.58(2.20, 2.99)	3.63(3.44, 3.86) <sup>e</sup>	3.67(3.49, 4.23) <sup>f</sup>	116.15	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.22(1.06, 1.40)	1.10(1.00, 1.21) <sup>g</sup>	1.05(0.98, 1.14) <sup>h</sup>	18.48	0.000
UA( $\mu$ mol/L)	361.00(324.50, 396.75)	436.50(395.25, 480.00) <sup>i</sup>	483.00(434.00, 516.00) <sup>z, k</sup>	61.76	0.000
FFA(mmol/L)	0.38(0.33, 0.42)	0.47(0.39, 0.61) <sup>l</sup>	0.59(0.56, 0.75) <sup>m, n</sup>	69.06	0.000

注: 用药前肝酶指标ALT与AST, GGT均在正常范围内患者为ALT正常组, ALT高于正常范围(ALT与GGT两者或其一大于正常范围, 或者二者均正常)为ALT升高组。a: 与正常组相比, Z=8.60, P=0.000; b: 与正常组相比, Z=6.00, P=0.000; c: 与正常组相比, Z=10.16, P=0.000; d: 与正常组相比, Z=7.30, P=0.000; e: 与正常组相比, Z=10.03, P=0.000; f: 与正常组相比, Z=6.96, P=0.000; g: 与正常组相比, Z=3.37, P=0.001; h: 与正常组相比, Z=3.62, P=0.000; i: 与正常组相比, Z=6.51, P=0.000; z: 与正常组相比, Z=6.01, P=0.000; k: 与ALT正常组相比, Z=2.59, P=0.010; l: 与正常组相比, Z=5.65, P=0.000; m: 与正常组相比, Z=7.39, P=0.000; n: 与ALT正常组相比, Z=3.89, P=0.000。

表2 女性正常组、非酒精性脂肪肝患者 ALT 正常组、ALT 升高组 6 项生化指标比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	正常组(n=80)	ALT 正常组(n=89)	ALT 升高组(n=31)	$\chi^2$	P
年龄(岁)	49.00(44.00,56.75)	52.00(45.50,57.00)	48.00(41.00,56.00)	1.70	0.427
TC(mmol/L)	4.49(3.94,4.95)	6.14(5.77,6.46) <sup>a</sup>	6.27(5.40,7.01) <sup>b</sup>	107.25	0.000
TG(mmol/L)	0.86(0.66,1.02)	2.09(1.75,2.55) <sup>c</sup>	2.40(1.82,2.91) <sup>d</sup>	133.40	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.49(2.18,2.83)	3.66(3.38,4.00) <sup>e</sup>	3.75(3.60,4.37) <sup>f</sup>	131.64	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.49(1.34,1.65)	1.26(1.14,1.44) <sup>g</sup>	1.23(1.07,1.53) <sup>h</sup>	28.49	0.000
UA( $\mu$ mol/L)	268.50(234.25,301.50)	315.00(271.00,341.12) <sup>i</sup>	388.00(315.00,435.00) <sup>z,k</sup>	56.35	0.000
FFA(mmol/L)	0.31(0.27,0.35)	0.42(0.33,0.69) <sup>l</sup>	0.61(0.44,0.89) <sup>m,n</sup>	69.07	0.000

注:用药前肝酶指标 ALT 与 AST,GGT 均在正常范围内患者为 ALT 正常组,ALT 高于正常范围(ALT 与 GGT 两者或其一大于正常范围,或者二者均正常)为 ALT 升高组。a:与正常组相比,Z=9.69,P=0.000;b:与正常组相比,Z=7.02,P=0.000;c:与正常组相比,Z=10.70,P=0.000;d:与正常组相比,Z=7.95,P=0.000;e:与正常组相比,Z=10.58,P=0.000;f:与正常组相比,Z=8.01,P=0.000;g:与正常组相比,Z=5.23,P=0.000;h:与正常组相比,Z=3.14,P=0.002;i:与正常组相比,Z=4.96,P=0.000;z:与正常组相比,Z=6.62,P=0.000;k:与 ALT 正常组相比,Z=4.38,P=0.000;l:与正常组相比,Z=6.18,P=0.000;m:与正常组相比,Z=7.47,P=0.000;n:与 ALT 正常组相比,Z=3.08,P=0.002。

表3 男性与女性非酒精性脂肪肝患者 6 项生化指标与 ALT 相关性分析

项目	男 性		女 性	
	r	P	r	P
TC	0.00	0.978	0.07	0.466
TG	0.17	0.121	0.18	0.052
LDL-C	0.18	0.095	0.08	0.415
HDL-C	-0.11	0.295	-0.01	0.875
UA	0.40	0.000	0.34	0.000
FFA	0.29	0.006	0.27	0.003

表4 男性与女性非酒精性脂肪肝患者 ALT 升高相关危险因素

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	Exp(B)	95%CI
UA(男)	1.38	0.53	6.72	0.010	3.96	1.40~11.22
FFA(男)	1.19	0.54	4.84	0.028	3.27	1.14~9.40
UA(女)	1.50	0.47	10.20	0.001	4.49	1.79~11.28
FFA(女)	1.16	0.47	5.92	0.015	3.17	1.25~8.04

3 讨论 非酒精性脂肪肝多与高脂肪、高热量膳食结构等有关<sup>[2]</sup>。从我们的观察数据中也可以看出非酒精性脂肪肝患者(包括 ALT 正常组与 ALT 升高组)TC,TG,LDL-C,UA 及 FFA 水平均明显高于正常对照组,HDL-C 水平则低于正常对照组,然而 Logistic 回归却未显示 TC,TG,LDL-C,HDL-C 这 4 个血脂指标为 ALT 升高的危险因素,此结果与 Ghamar-Chehreh 等<sup>[4]</sup>的研究结论基本吻合。Logistic 回归分析最终入选的 ALT 升高危险因素为 UA 与 FFA,由此提示同血脂 4 项指标相比较,UA,FFA 与 ALT 更具有关联性。

目前,UA 在 NAFLD 中的升高原因及其参与肝损害的机理研究越来越受到重视,有国外研究提示:非酒精性脂肪肝 UA 的升高与果糖代谢有关,果糖激酶在催化果糖快速磷酸化至 1-磷酸果糖的过程中,平行伴随着 ATP 的消耗与 UA 的增

加<sup>[5]</sup>。UA 可以通过氧化应激<sup>[5]</sup>与内质网应激<sup>[6]</sup>等途径,参与肝脏的脂肪积聚变性与炎症反应。因此,有研究学者认为 UA 已不再是非酒精性脂肪肝等疾病的旁观者,而是一个重要参与者<sup>[7]</sup>。Zelber-Sagi 等<sup>[8]</sup>对以色列 NAFLD 研究的结果也表明 UA 与 ALT 升高具有独立的相关性,可以作为一个替代指标来监测肝脏损伤的严重程度。此外,Sirota 等<sup>[9]</sup>对美国人的研究也提示增高的 UA 水平与超声波检查的肝脏严重程度相一致,这些均与我们对中国人群的研究结论基本吻合。

除了 UA 之外,我们还发现 FFA 也是 ALT 升高的主要危险因素,根据 NAFLD“两重打击”<sup>[1]</sup>及“多重打击”理论<sup>[10]</sup>,单纯性脂肪肝转变为脂肪性肝炎,胰岛素抵抗为关键因素之一,胰岛素抵抗不仅可使肝脏脂质重新生成(denovo lipogenesis,DNL),而且还使抗脂解作用降低,由此产生的大量游离脂肪酸进入肝脏,进一步引起线粒体氧化应激、内质网应激等,这些因素又可以通过炎症因子、活性氧与激活的未折叠蛋白(UFR)等致病因子,最终引起肝脏脂肪合成的增加与炎症的加重。由此,我们推测 FFA 可能和胰岛素抵抗互为因果,在肝脏病理损伤机制中扮演了一个重要角色。

总之,与血脂 4 项相比,UA,FFA 与非酒精性脂肪肝 ALT 升高具有更好关联性,可以作为良好的候选指标用于脂肪肝病情严重程度、进展及预后的判断与监测。

#### 参考文献:

- [1] Periasamy S,Chien SP,Chang PC,et,al. Sesame oil mitigates nutritional steatohepatitis via attenuation of oxidative stress and inflammation: a tale of two-hit hypothesis[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(2): 232-240.

- [2] 中华医学会肝病分会脂肪性和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6): 483-487.
- The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Diseases for the Chinese Liver Diseases Association. Guidelines for management of non-alcoholic fatty liver disease, an updated and revised edition[J]. Chinese J Gastroenterol Hepatol, 2010, 19(6): 483-487.
- [3] Chen Z, Han CK, Pan LL, et al. Serum alanine aminotransferase independently correlates with intrahepatic triglyceride contents in obese subjects[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(10): 2470-2476.
- [4] Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease[J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2012, 2(9): 702-706.
- [5] Lanaspá MA, Sánchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and-independent fatty liver[J]. J Biol Chem, 2012, 287(48): 40732-40744.
- [6] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes[J]. Lab Invest, 2014, 94(10): 1114-1125.
- [7] Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player[J]. Eur J Intern Med, 2016(29): 3-8.
- [8] Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L, et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort[J]. Liver Int, 2015, 35(11): 2408-2415.
- [9] Sirota JC, McFann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Metabolism, 2013, 62(3): 392-399.
- [10] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048.
- 收稿日期: 2016-08-10 修回日期: 2017-03-06
- 
- (上接 139 页)
- Gao JH, Zhang PP, Fu XY, et al. Effect of blood sample lipid concentration on test results in occupational health examination[J]. Occupational Health and Emergency Rescue, 2016, 34(1): 16-18, 46.
- [3] 朱如月, 柯敏. 稀释液置换法在 HmX 血细胞分析仪血脂检测中的应用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(22): 3000-3001, 3003.
- Zhu RY, Ke M. Exploratory development on the dilution displacement method of lipemia by HmX cytoanalyze analyzer[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2013, 10(22): 3000-3001, 3003.
- [4] 张时民, 张麟. 乳糜血对血常规测定的影响及排除方法探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(5): 72-75.
- Zhang SM, Zhang L. Influence of chylemia on hematology analysis and its preclusion measures[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2010, 25(5): 72-75.
- [5] 陈坦. 常见的分析前因素对临床生化日常检验项目的观察[J]. 中国保健营养, 2014, 10(6): 3567.
- Chen T. Effect of common factors on clinical and biochemical analysis before routine inspection project[J]. China Health Care & Nutrition, 2014, 10(6): 3567.
- [6] 刘洁. 不合格检验标本的原因分析及对策[J]. 医学前沿, 2012(26): 143-144.
- Liu J. Unqualified test specimen causes analysis and countermeasures[J]. Health World, 2012(26): 143-144.
- [7] 张翠, 毕宇, 马晓云. 高速离心法和稀释法处理乳糜血对光学法凝血指标检测结果的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(15): 2342-2344.
- Zhang C, Bi Y, Ma XY. The effect of high speed centrifugation and dilution method processing chyle blood on blood coagulation indicator test results by optical method[J]. International Medicine and Health Guidance News, 2016, 22(15): 2342-2344.
- [8] 廖萍, 周文杰, 张霞, 等. Sysmex Cs-5100 全自动血凝仪的抗干扰性能研究[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(1): 5-9.
- Liao P, Zhou WJ, Zhang X, et al. The anti-interference function of CS-5100 automatic hemostasis analyzer[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2015, 21(1): 5-9.
- 收稿日期: 2016-11-08 修回日期: 2017-03-23