

非肥胖型代谢功能障碍相关脂肪性肝病诊断模型的建立与验证



王玉丰¹, 胡旻萱¹, 李云涛¹, 朱可欣², 季国忠¹, 袁源²

1. 南京医科大学第二附属医院全科医学科 (南京 210000)
2. 南京医科大学第二附属医院健康管理中心 (南京 210000)

【摘要】目的 分析非肥胖型代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 的预测指标并构建诊断模型。**方法** 回顾性分析 2022 年 8 月至 2024 年 7 月南京医科大学第二附属医院健康管理中心体检人群的相关资料, 根据体检时间将 2022 年 8 月至 2024 年 5 月完成体检的人群设为建模组, 2024 年 6 月至 2024 年 7 月完成体检的人群设为验证组, 采用 Lasso 回归筛选潜在预测指标, 二元 Logistic 回归分析确定指标并构建列线图, 采用混淆矩阵、受试者工作特征 (ROC) 曲线及其曲线下面积 (AUC)、校准曲线分析 (CCA)、决策曲线分析 (DCA) 评价模型效能。**结果** 共纳入 791 例体检对象, 其中建模组 607 例, 验证组 184 例; 非肥胖型 MASLD 292 例, 患病率为 36.92%。多因素 Logistic 回归分析显示, 体重指数 [OR=1.860, 95%CI (1.559, 2.219)]、空腹血糖 [OR=1.415, 95%CI (1.174, 1.707)]、甘油三酯 [OR=1.308, 95%CI (1.021, 1.675)]、 γ -谷氨酰转氨酶 [OR=1.012, 95%CI (1.005, 1.020)]、尿酸与高密度脂蛋白胆固醇比值 [OR=1.004, 95%CI (1.002, 1.007)] 为非肥胖型 MASLD 的预测指标, 建模组和验证组的准确率分别为 74.0% 和 72.8%, 精确率分别为 67.7% 和 72.7%, AUC 分别为 0.814 [95%CI (0.780, 0.848)] 和 0.819 [95%CI (0.755, 0.883)], 建模组和验证组 Hosmer-Lemeshow 检验均无统计学意义 ($P > 0.05$), 拟合优度较好, CCA 分析显示模型“预测概率”和“实际概率”的一致性较好, DCA 显示模型具有较好的净收益。**结论** 本研究构建的诊断模型对非肥胖型 MASLD 具有良好诊断能力, 可用于 BMI 正常人群的早期筛查。

【关键词】 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 非肥胖; 诊断模型; Logistic 回归; 预测模型

【中图分类号】 R 575.5 **【文献标识码】** A

Construction and validation of the diagnostic model for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among the non-obese population

WANG Yufeng¹, HU Minxuan¹, LI Yuntao¹, ZHU Kexin², JI Guozhong¹, YUAN Yuan²

1. Department of General Practice, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

2. Health Management Centre, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding authors: YUAN Yuan, Email: eftyjzx@163.com; JI Guozhong, Email: jgzl@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202410125

基金项目: 江苏省卫健委面上项目 (M2022045)

通信作者: 袁源, 副主任医师, Email: eftyjzx@163.com

季国忠, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师; Email: jgzl@163.com

【Abstract】Objective To analyze the predictive indicators of non-obese metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and construct a diagnostic model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on data from individuals who underwent health examinations at the Health Management Center of the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between August 2022 and July 2024. The study population was divided into a modeling group (those who completed examinations between August 2022 and May 2024) and a validation group (those who completed examinations between June 2024 and July 2024). Lasso regression was used to screen potential predictive indicators, and binary Logistic regression was employed to identify key indicators and construct a nomogram. Model performance was evaluated using a confusion matrix, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis with area under the curve (AUC), calibration curve analysis (CCA), and decision curve analysis (DCA). **Results** A total of 791 physical examination subjects were included, with 607 cases in the modeling group and 184 cases in the validation group. Among them, 292 cases were non-obese MASLD, with a prevalence of 36.92%. Multivariate Logistic regression analysis identified body mass index (BMI) [OR=1.860, 95%CI(1.559, 2.219)], fasting blood glucose [OR=1.415, 95%CI(1.174, 1.707)], triglyceride [OR=1.308, 95%CI(1.021, 1.675)], gamma-glutamyl transferase [OR=1.012, 95%CI(1.005, 1.020)], and the uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio [OR=1.004, 95%CI(1.002, 1.007)] as predictive indicators for non-obese MASLD. The accuracy rates for the modeling and validation groups were 74.0% and 72.8%, respectively, while the precision rates were 67.7% and 72.7%, respectively. The AUC values were 0.814[95%CI(0.780, 0.848)] for the modeling group and 0.819[95%CI(0.755, 0.883)] for the validation group. The Hosmer-Lemeshow test showed no statistical significance ($P>0.05$) for both groups, indicating good model fit. CCA demonstrated strong agreement between predicted and actual probabilities, and DCA indicated favorable net benefits of the model. **Conclusion** The diagnostic model developed in this study exhibits good diagnostic performance for non-obese MASLD and can be used for early screening in individuals with a normal BMI.

【Keywords】 Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Non-obese; Diagnostic model; Logistic regression; Predictive model

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 既往称为非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是一种与胰岛素抵抗、营养过剩和遗传易感密切相关的慢性代谢应激性肝病, 疾病谱包括代谢相关脂肪肝、代谢相关脂肪性肝炎、代谢相关脂肪性肝纤维化、代谢相关脂肪性肝硬化和肝细胞癌^[1-4]。MASLD 已经成为全球慢性肝病的主要原因, 普通成人患病率为 6.3%~45%, 包括中国在内的亚洲多数国家 MASLD 患病率处于中上水平 (> 25%)^[5-6]。非肥胖 MASLD 通常是指体重指数 (body mass index, BMI) < 25 kg/m² 的人群出现 MASLD, 且多发生在亚洲^[7-8]。我国非肥胖 MASLD 患病率为 4.2%~19.33%, 占 MASLD 患者的 15%~56%^[9]。可视化瞬时弹性成像 (visualized transient elastography, ViTE) 是瞬时弹性成像的进一步优化, 可用于诊断肝脂肪变性及肝脏纤维化^[10]。相

较于肥胖型 MASLD 患者, 非肥胖型 MASLD 患者 BMI 正常, 通常体形正常, 体表脂肪分布较均匀, 外表看似正常^[11], 但同样具有与肥胖型 MASLD 患者类似的代谢异常问题, 且易被忽视, 进而进展恶化。因此, 寻找无创、准确、简便的血清学诊断依据显得尤为重要。本研究旨在分析非肥胖型 MASLD 的预测指标并构建诊断模型, 为 BMI 正常人群的 MASLD 早期筛查提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究, 以 2022 年 8 月至 2024 年 7 月于南京医科大学第二附属医院健康管理中心进行健康体检的人群为研究对象。纳入标准: ①体检期间完成血压、身高体重、血常规、肝肾功能、血脂、血糖、肝脏 ViTE 检查者; ②无过量饮酒史 (过去 12 个月每周饮用酒精, 男性 < 210 g, 女性 < 140 g);

③ BMI < 25 kg/m²。排除标准：①伴有肝脏其他疾病如病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌等；②合并其他重大器质性疾病或因本身疾病需要药物治疗从而影响本研究结果者；③一般资料及既往病史不全者。本研究已获得南京医科大学第二附属医院伦理委员会批准（批号：2024-KY-249-01），并获患者知情同意。

1.2 资料收集

收集指标包括年龄、身高、体重、血压、饮酒史、既往疾病史（高血压病史、糖尿病病史）和服药史。此外，要求体检人员禁食禁水至少 8 h，于次日清晨空腹采集静脉血。检测项目包括血常规、空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transferase, AST）、 γ -谷氨酰转移酶（gamma-glutamyl transferase, GGT）、白蛋白（albumin, ALb）、尿酸（uric acid, UA）、肌酐（creatinine, Cr）等指标，计算尿酸与高密度脂蛋白胆固醇比值（uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio, UHR）以及甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值（triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio, THR）。采用 Mindray Resona 6W（迈瑞医疗）设备，基于肝脏 ViTE，全程实时二维超声可视引导获得体检人群脂肪肝情况，进行肝脏脂肪变性情况分析（liver steatosis analysis, LiSA）。

1.3 MASLD 诊断标准

基于影像学或肝脏活检证实存在脂肪性肝病（肝细胞发生脂肪变性 $\geq 5\%$ ）；其次，至少存在以下代谢危险因素中的 1 种：① BMI ≥ 25 kg/m²（亚洲人 23 kg/m²）或腰围 > 94 cm（男性）/ 80 cm（女性）或种族调整；② FPG ≥ 5.6 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 或糖化血红蛋白 $\geq 5.7\%$ 或 2 型糖尿病或治疗中的 2 型糖尿病；③ 血压 $\geq 130/85$ mmHg 或降压药物治疗；④ TG ≥ 1.7 mmol/L 或降脂药物治疗；⑤ HDL-C 男性 < 1.0 mmol/L，女性 < 1.3 mmol/L 或降脂药

物治疗^[12]。基于此标准，本研究将影像学或肝脏活检证实存在脂肪性肝病（肝细胞发生脂肪变性 $\geq 5\%$ ）、LiSA 值 ≥ 238 dB/m，且至少存在②③④⑤危险因素中的 1 种定义为非肥胖型 MASLD 患者，并将体检人群分为对照组与非肥胖型 MASLD 组。

1.4 质量控制

体检所采用的仪器均严格按照仪器校准方法进行校准，采血及检测人员均由医院培训考核合格后上岗。ViTE 检查操作人员已接受规范培训并严格遵守操作规程，且操作次数 > 500。体检人群在 ViTE 检查前需禁食 2~3 h 以上，在安静情况下，取仰卧位，右上肢充分外展，右手放于头后，暴露肝右叶区的肋间隙，选取剑突水平线、右腋中线及肋骨下缘所包围的区域为检测区域，选择探头 LFP5-1U 进行探测，同一检测点至少有效检测 10 次，且检测值的四分位数间距与中位数比值 < 30%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 27.0 和 R 4.3.2 软件进行统计学分析。根据体检时间，将 2022 年 8 月至 2024 年 5 月完成检查的对象设为建模组，2024 年 6 月至 2024 年 7 月完成检查的对象设为验证组。对于符合正态分布的计量资料用均数和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料用频数和百分率（*n*, %）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Lasso 回归筛选变量，并使用单因素及多因素 Logistic 回归确定预测指标，构建诊断模型。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线的曲线下面积（area under curve, AUC）评估模型的区分能力；采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验和校准曲线分析（calibration curve analysis, CCA）评估模型的校准能力；采用决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）评估模型的临床效用。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 791 名体检对象，其中建模组 607 例，验证组 184 例。非肥胖型 MASLD 292 例，

患病率为 36.92%。两组人群的人口学、人体测量学指标、血液生化指标等比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。在建模组中, 对照组与非肥胖型 MASLD 组在年龄、BMI、收缩

压、舒张压、FBG、TG、TC、Hb、WBC、ALT、AST、GGT、TP、ALb、UA、UHR、THR、高血压、Cr、HDL-C 方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (表1)。

表1 不同组别研究对象基本特征比较 [$M (P_{25}, P_{75})$]

Table 1. Comparison of basic characteristics of research subjects in different groups [$M (P_{25}, P_{75})$]

特征	建模组 vs. 验证组				建模组中对照组 vs. 非肥胖型 MASLD 组			
	建模组 (n=607)	验证组 (n=184)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值	对照组 (n=390)	非肥胖型 MASLD 组 (n=217)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄 (岁)	48.00 (37.00, 57.00)	46.50 (35.00, 55.00)	1.935	0.053	47.00 (36.00, 56.00)	48.00 (40.00, 58.00)	-1.965	0.049
高血压 (例)*			0.683	0.408			17.212	<0.001
是	62 (10.21)	15 (8.15)			25 (6.41)	37 (17.05)		
否	545 (89.79)	169 (91.85)			365 (93.59)	180 (82.95)		
糖尿病 (例)*			0.031	0.861			3.168	0.075
是	18 (2.97)	5 (2.72)			8 (2.05)	10 (4.61)		
否	589 (97.03)	179 (97.28)			382 (97.95)	207 (95.39)		
BMI (kg/m ²)	23.20 (21.90, 24.20)	23.25 (22.10, 24.20)	-0.894	0.371	22.60 (21.20, 23.80)	23.80 (23.20, 24.50)	-9.760	<0.001
收缩压 (mmHg)	125.00 (116.00, 135.00)	123.50 (113.00, 134.75)	1.291	0.197	123.00 (115.00, 134.00)	128.00 (119.00, 137.00)	-3.753	<0.001
舒张压 (mmHg)	78.00 (70.00, 84.00)	76.00 (66.25, 84.00)	1.588	0.113	76.00 (69.00, 83.00)	80.00 (74.00, 86.00)	-4.145	<0.001
FBG (mmol/L)	5.14 (4.79, 5.54)	4.93 (4.64, 5.39)	1.948	0.052	5.05 (4.73, 5.42)	5.31 (4.94, 5.85)	-5.904	<0.001
TG (mmol/L)	1.38 (0.96, 1.95)	1.33 (0.96, 1.95)	-1.179	0.240	1.20 (0.84, 1.70)	1.82 (1.37, 2.46)	-10.107	<0.001
TC (mmol/L)	4.83 (4.23, 5.34)	4.78 (4.20, 5.34)	0.241	0.809	4.71 (4.18, 5.23)	4.92 (4.36, 5.62)	-3.382	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.33 (1.13, 1.56)	1.23 (1.08, 1.45)	1.776	0.076	1.42 (1.18, 1.61)	1.23 (1.07, 1.42)	-5.917	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.19 (2.60, 3.66)	3.01 (2.48, 3.55)	1.792	0.073	3.14 (2.56, 3.59)	3.23 (2.63, 3.75)	-1.694	0.090
Hb (g/L)	153.00 (146.00, 159.00)	154.00 (146.00, 159.00)	0.181	0.856	152.00 (146.00, 159.00)	154.00 (147.00, 161.00)	-2.319	0.020
RBC ($\times 10^{12}/L$)	5.00 (4.73, 5.25)	5.02 (4.79, 5.27)	-0.743	0.458	4.97 (4.72, 5.22)	5.02 (4.76, 5.27)	-1.296	0.195
WBC ($\times 10^9/L$)	6.02 (5.20, 6.95)	5.90 (5.05, 7.03)	0.112	0.911	5.89 (5.07, 6.71)	6.25 (5.42, 7.20)	-3.216	0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	228.00 (192.00, 260.00)	223.00 (183.25, 264.75)	0.941	0.347	226.00 (193.00, 257.00)	236.00 (191.00, 263.00)	-0.938	0.348
ALT (U/L)	19.20 (14.40, 27.50)	18.75 (13.60, 26.70)	1.004	0.316	17.40 (13.30, 23.50)	24.40 (18.30, 36.90)	-8.042	<0.001
AST (U/L)	18.80 (16.00, 22.70)	18.25 (15.20, 21.85)	0.918	0.359	18.20 (15.50, 21.50)	20.80 (17.00, 25.50)	-5.607	<0.001
GGT (U/L)	24.00 (17.00, 39.00)	24.00 (17.00, 39.00)	-0.451	0.652	20.00 (15.00, 29.00)	34.00 (23.00, 50.00)	-9.876	<0.001

续表1

特征	建模组 vs. 验证组				建模组中对照组vs.非肥胖型MASLD组			
	建模组 (n=607)	验证组 (n=184)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值	对照组 (n=390)	非肥胖型MASLD 组 (n=217)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
TBIL (μmol/L)	12.00 (9.30, 16.00)	12.05 (8.80, 15.70)	0.122	0.903	11.90 (9.30, 15.70)	12.40 (9.40, 16.40)	-0.162	0.871
DBIL (μmol/L)	4.60 (3.60, 5.70)	4.55 (3.63, 5.80)	0.057	0.955	4.60 (3.60, 5.70)	4.60 (3.60, 5.70)	-0.288	0.773
TP (g/L) #	73.21 ± 3.99	72.60 ± 4.16	1.784	0.075	72.88 ± 4.01	73.79 ± 3.89	-2.686	0.007
ALb (g/L) #	48.45 ± 2.64	48.05 ± 3.61	1.381	0.168	48.25 ± 2.63	48.82 ± 2.63	-2.556	0.011
Urea (mmol/L)	5.10 (4.35, 5.94)	5.03 (4.19, 6.03)	0.596	0.551	5.09 (4.37, 5.94)	5.11 (4.32, 5.96)	-0.288	0.773
UA (μmol/L)	351.00 (299.00, 398.00)	348.00 (305.00, 393.75)	0.137	0.891	338.00 (292.00, 378.00)	375.00 (326.00, 425.00)	-6.266	<0.001
Cr (μmol/L)	80.60 (74.10, 88.20)	78.40 (71.15, 85.68)	1.753	0.080	81.60 (75.10, 88.80)	79.30 (72.20, 87.20)	-2.145	0.032
UHR	259.35 (204.07, 330.68)	278.87 (222.65, 349.38)	-1.904	0.057	234.18 (195.61, 292.90)	300.00 (246.40, 369.62)	-7.797	<0.001
THR	1.04 (0.65, 1.68)	1.08 (0.68, 1.70)	-1.508	0.133	0.85 (0.55, 1.30)	1.50 (1.01, 2.27)	-9.777	<0.001

注: BMI.体重指数; FBG.空腹血糖; TG.甘油三酯; TC.总胆固醇; HDL-C.高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C.低密度脂蛋白胆固醇; Hb.血红蛋白; RBC.红细胞; WBC.白细胞; PLT.血小板; ALT.丙氨酸氨基转移酶; AST.天门冬氨酸氨基转移酶; GGT.γ-谷氨酰转氨酶; TBIL.总胆红素; DBIL.直接胆红素; TP.总蛋白; ALB.白蛋白; Urea.尿素; UA.尿酸; Cr.肌酐; UHR.尿酸与高密度脂蛋白胆固醇比值; THR.甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; #计数资料用频数和百分率(n, %)表示; *符合正态分布的计量资料用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2.2 Lasso回归分析

以建模组健康体检人群是否为非肥胖型 MASLD 为因变量, 将表 1 中各因素作为自变量行 Lasso 回归分析, 结果显示, lambda.1se 对应的变量数为 6, 最终得到 6 个变量, 分别为年龄、BMI、FBG、TG、GGT、UHR (图 1)。

2.3 单因素及多因素Logistic回归分析

将上述 6 个变量进行多重共线性检验, 方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 均 < 5, 纳入的自变量不存在多重共线性。以上述 6 个变量为自变量, 以是否为非肥胖型 MASLD 为因变量 (赋值: 对照组为 0, 非肥胖型 MASLD 组为 1) 进行单因素及多因素 Logistic 回归, 多因素 Logistic 回归分析显示 BMI [OR=1.860, 95%CI (1.559, 2.219)], FBG [OR=1.415, 95%CI (1.174, 1.707)], TG [OR=1.308, 95%CI (1.021, 1.675)], GGT [OR=1.012, 95%CI (1.005, 1.020)], UHR [OR=1.004, 95%CI (1.002, 1.007)] 为非肥胖型 MASLD 的预测指标 ($P < 0.05$) (表 2)。

2.4 非肥胖型MASLD发病风险的列线图诊断模型的构建与评价

基于多因素 Logistic 回归分析筛选出的 5 个变量 (BMI、FBG、TG、GGT、UHR) 构建非肥

胖型 MASLD 的列线图诊断模型。根据分数标尺, 可得到列线图中各个变量相对应的单项得分, 相加计算总分, 总分越高, 诊断为非肥胖型 MASLD 的概率越大 (图 2)。

混淆矩阵显示建模组准确率为 74.0%, 精确率为 67.7% (图 3-A); 验证组准确率为 72.8%, 精确率为 72.7%, (图 3-B)。ROC 分析显示建模组中 AUC 为 0.814 [95%CI (0.780, 0.848)], $P < 0.001$, 灵敏度为 74.7%, 特异度为 72.3%, 最佳截断值为 0.355 (图 3-C); 验证组中 AUC 为 0.819 [95%CI (0.755, 0.883)], $P < 0.001$, 采用建模组的最佳截断值, 验证组中灵敏度为 77.3%, 特异度为 71.6% (图 3-D)。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, 建模组和验证组的 χ^2 值分别为 4.820 ($P=0.777 > 0.05$) 和 13.904 ($P=0.084 > 0.05$)。CCA 分析显示在建模组和验证组中模型的实际观察曲线和预测曲线均基本吻合, “预测概率”和“实际概率”一致性较好 (图 4-A、4-B)。DCA 分析显示在建模组和验证组中, 阈值概率分别为 15%~81% 和 12%~82% 时, 该模型能实现良好的净收益, 且所涉及的指标在体检中易获得, 具有临床实用性 (图 5-A、图 5-B)。

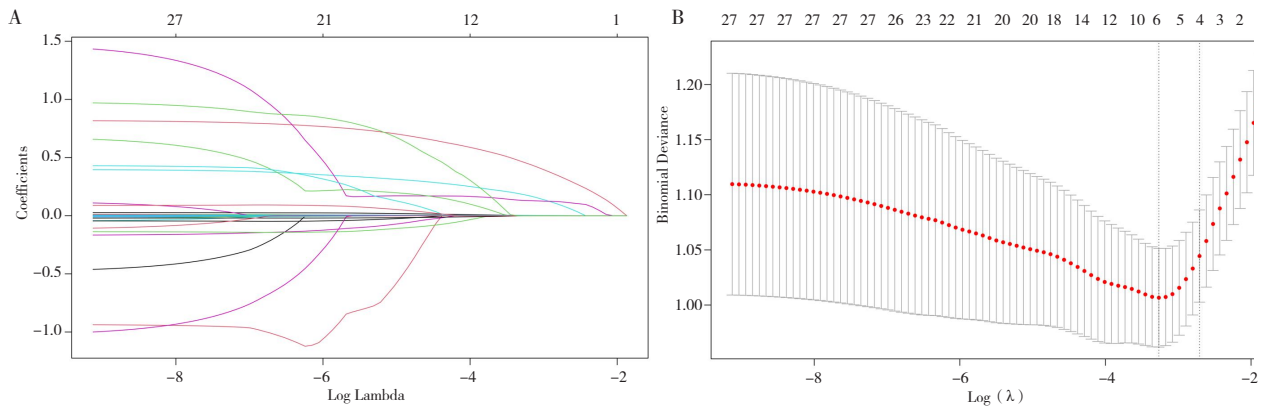


图1 Lasso回归结果

Figure 1. Lasso regression results

注：A.Lasso回归的系数路径；B.Lasso回归交叉验证结果。

表2 非肥胖型MASLD预测指标的单因素与多因素Logistic回归分析结果

Table 2. Results of univariate and multivariate Logistic regression analysis of predictors of non-obese MASLD

变量	单因素Logistic回归					多因素Logistic回归				
	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR值 (95%CI)	P值	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR值 (95%CI)	P值
年龄	0.013	0.006	3.861	1.013 (1.000, 1.026)	0.049	0.015	0.008	3.346	1.105 (0.999, 1.031)	0.067
BMI	0.707	0.081	76.379	2.028 (1.731, 2.377)	<0.001	0.621	0.090	47.474	1.860 (1.559, 2.219)	<0.001
FBG	0.476	0.105	20.326	1.609 (1.308, 1.979)	<0.001	0.347	0.095	13.241	1.415 (1.174, 1.707)	<0.001
TG	0.792	0.113	49.400	2.208 (1.771, 2.754)	<0.001	0.268	0.126	4.526	1.308 (1.021, 1.675)	0.033
GGT	0.022	0.004	35.789	1.023 (1.015, 1.030)	<0.001	0.012	0.004	9.636	1.012 (1.005, 1.020)	0.002
UHR	0.007	0.001	52.551	1.007 (1.005, 1.009)	<0.001	0.004	0.001	9.647	1.004 (1.002, 1.007)	0.002

注：BMI.体重指数；FBG.空腹血糖；TG.甘油三酯；GGT.γ-谷氨酰转氨酶；UHR.尿酸与高密度脂蛋白胆固醇比值。

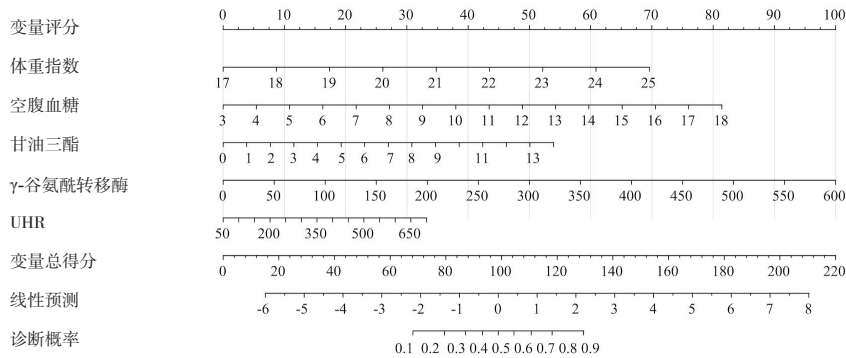


图2 非肥胖型MASLD列线图诊断模型的构建

Figure 2. Construction of non-obese MASLD nomogram diagnostic model

注：UHR.尿酸与高密度脂蛋白胆固醇比值。

3 讨论

MASLD 已经成为全球慢性肝病的主要原因，也是我国第一大慢性肝病，是隐源性肝硬化的常见原因，与胰岛素抵抗、代谢紊乱、心血管疾病的发生密切相关，疾病的进展会显著增加患者的疾病负担，降低生活质量^[1, 3, 13]。目前，MASLD 已成为一个重要的公共卫生问题。肥胖已被证实

是 MASLD 的一大危险因素，然而近年来的临床工作及研究发现，MASLD 在非肥胖人群中的患病率同样较高，因其起病隐匿，难以引起人群的重视，易在筛查中被遗漏^[11]。本研究显示体检人群中非肥胖型 MASLD 的发病率为 36.92%，高于现存研究得出的 4.2%~19.33%^[11]。这可能与体检人群职业集中于久坐人群相关，久坐易导致内脏脂肪堆积。非肥胖型 MASLD 相较于肥胖型 MASLD

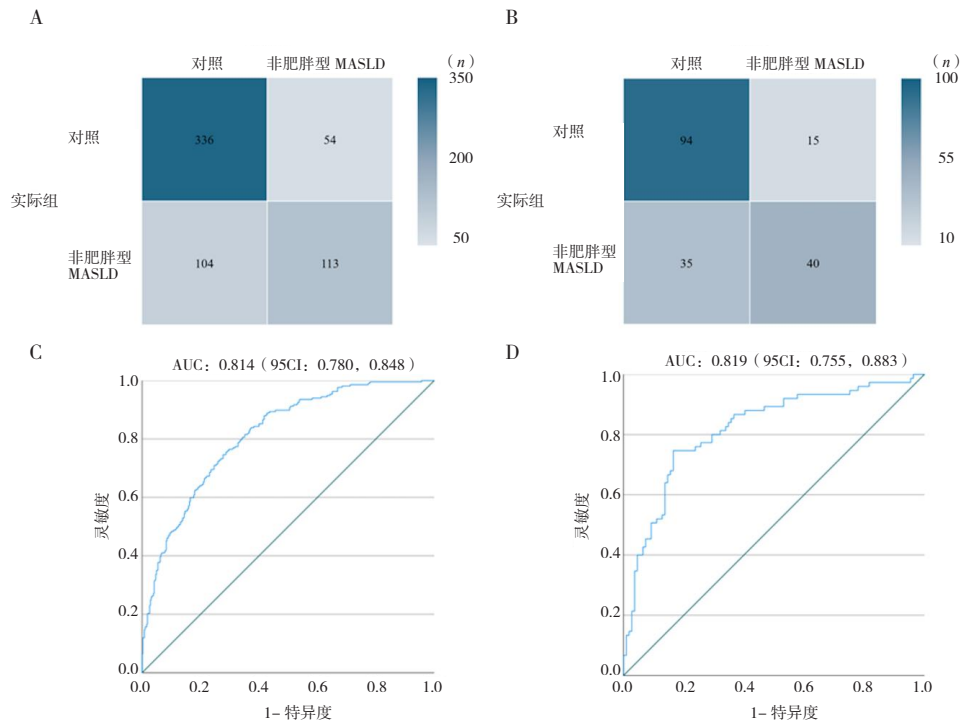


图3 非肥胖型MASLD列线图诊断模型混淆矩阵和ROC分析

Figure 3. Confusion matrix and ROC analysis of non-obese MASLD diagnostic nomogram model

注：A.建模组混淆矩阵；B.验证组混淆矩阵；C.建模组；D.验证组。

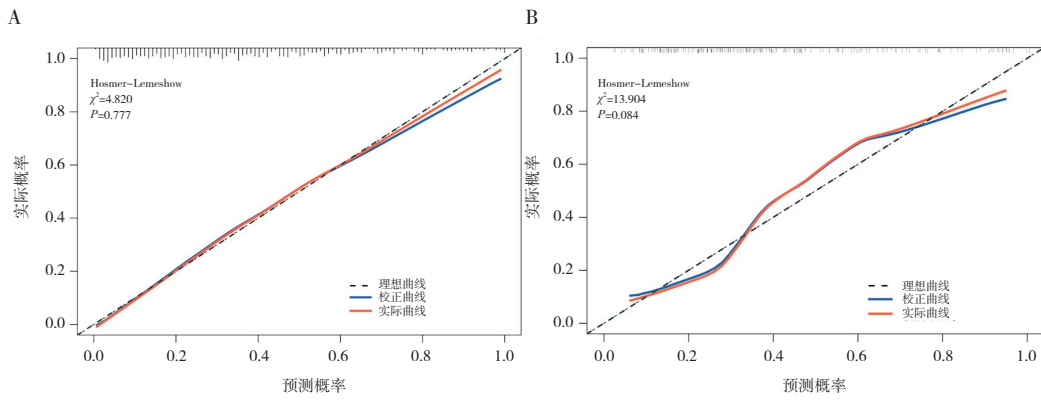


图4 非肥胖型MASLD列线图诊断模型校准曲线分析

Figure 4. Calibration curve analysis of non-obese MASLD diagnostic nomogram model

注：A.建模组；B.验证组。

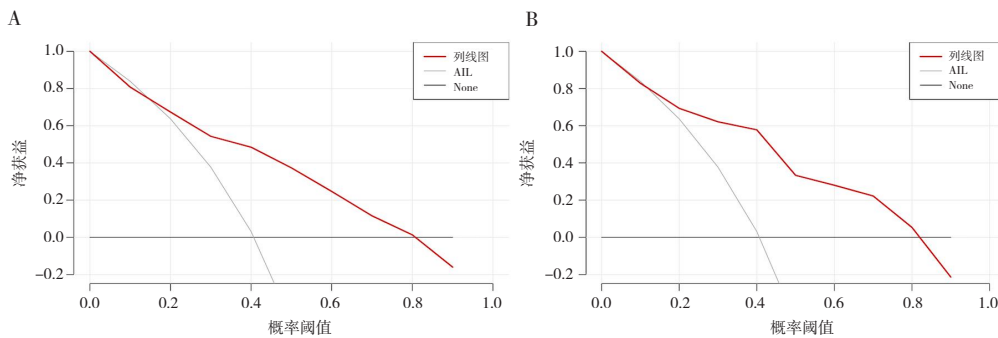


图5 非肥胖型MASLD列线图诊断模型决策曲线分析

Figure 5. Decision curve analysis of non-obese MASLD diagnostic nomogram model

注：A.建模组；B.验证组。

发生肝纤维化等严重肝病的风险增加,且目前尚无针对治疗 MASLD 的特效药物,要求医务人员能对高危人群做到早发现、早干预,调整饮食结构、改变生活方式^[14-17],从而在一定程度上减轻疾病负担,促进人群健康。因此,针对非肥胖人群建立一个简易、准确的无创诊断模型显得尤其重要。

现存的 MASLD 诊断模型较多集中于普通人群^[18-19],针对非肥胖人群的模式较少,且灵敏度、特异度欠佳,然而非肥胖型 MASLD 起病隐匿,临床症状不典型,也存在代谢紊乱,相较于肥胖型 MASLD 预后更差,病死率更高^[20],因此针对非肥胖人群建立 MASLD 的诊断模型有显著临床价值。肝活检作为脂肪肝诊断的金标准^[3],是一种侵入性有创操作,不易被体检人群接受。肝脏超声作为其常用替代工具,对于轻度脂肪肝不敏感,仅能检测出 20%~30% 以上的脂肪变性^[21],易遗漏早期患者。ViTE 检测对轻度脂肪肝较普通超声更为敏感,灵敏度可达 90% 以上,可以筛查出 5% 以上的肝脏脂肪变性^[3, 22]。因此,ViTE 检测可以更全面的筛查健康体检人群中非肥胖型 MASLD 患者。然而,肝脏超声和 ViTE 检测都依赖于操作人员水平,主观性较强,且在经济较为落后的地区难以普及,新的专家共识肯定了血液生物标志物在诊断 MASLD 中的价值,但仍缺乏有效的预测模型^[23]。基于血液生化指标的评价工具可以作为补充工具用于 MASLD 高危人群的筛选,是近些年来研究的热点之一。

本研究多因素 Logistic 回归结果显示 BMI、FBG、TG、GGT、UHR 是诊断非肥胖型 MASLD 的预测指标,与既往研究结果一致^[18]。目前研究表明,在非肥胖人群中 MASLD 的发病常常与遗传因素、代谢因素、肠道微生物失调有关^[11]。MASLD 患者常伴有血脂代谢异常,包括高胆固醇血症及高甘油三酯血症,评价血脂水平的指标有 TG、TC、HDL-C、LDL-C。当人体的能量摄入高于消耗时,多余的能量就会以脂质的形式储存在身体的各个器官中,血液中游离脂肪酸增加,胰岛素与受体结合后的信号传导受到干扰,导致胰岛素抵抗的发生。游离脂肪酸是 MASLD 发病机制的核心。胰岛素抵抗可导致脂肪分解失调,导致游离脂肪酸过度转运至肝脏,使得肝脏内 TG 合成增加,脂质及代谢物持续处于高浓度

状态,超过肝脏的转运能力,产生脂毒性,从而引起内质网应激、氧化应激和机体炎症反应,促进 MASLD 的发生^[24-25]。非肥胖型 MASLD 患者的 BMI 和腰围较低, BMI 处于正常范围,但内脏脂肪沉积、脂肪含量仍高于正常,出现内脏型肥胖,易导致糖、脂代谢紊乱及胰岛素抵抗的发生,从而加重肝脏炎症及纤维化程度^[11]。GGT 是常见的肝脏酶学指标之一,主要来源于肝脏组织。当 MASLD 发生时,肝脏细胞受损,GGT 水平升高。尿酸是由嘌呤分解代谢的最终产物,高尿酸血症是痛风的发病基础,同时也会对 MASLD 的病程进展产生影响。目前国内多项研究发现血清尿酸浓度与 MASLD 的发生存在相关性,血尿酸水平的升高可以通过减少体内内皮型一氧化氮的生物利用度引发胰岛素抵抗,也可以通过增加线粒体氧化应激促进肝脏脂肪聚集变性^[26-27]。HDL-C 是 MASLD、心脑血管疾病、2 型糖尿病 (T2DM) 的保护性因素,其可以通过激活腺苷活化蛋白激酶信号通路,调节脂质代谢,延缓 MASLD 的进展^[28-29]。UHR 是一种新型的炎症代谢指标,目前有研究发现 UHR 升高是 T2DM 患者发生糖尿病并发症的危险因素,也是血糖控制不佳的标志物^[30]。

本研究也有一定的局限性。研究采用的 MASLD 诊断标准为 ViTE 检测,并非活检病理诊断金标准,可能会导致病例错分,从而影响本文结果的准确性。研究采用的人体数据来源于单中心,是一项横断面研究,并且均来源于健康管理中心,这可能会因为人群较为重视自身健康而导致研究产生偏倚,后续可以扩展为多中心研究,补充长期随访数据,进一步完善研究。由于非肥胖型 MASLD 患者相较于肥胖型患者通常体形正常,体表脂肪分布较均匀,但其仍具有和肥胖型患者一样的代谢异常问题,容易忽视对 MASLD 疾病的重视,故本研究仅针对非肥胖型人群建立了疾病诊断模型,适用范围受到一定程度的限制,后续可以进一步建立肥胖型及全人群的诊断模型,以获得更为精准且适用范围更广的模型。

本研究基于人体测量指标及血液生化指标建立了一个以 ViTE 检测诊断非肥胖型 MASLD 的诊断模型。首次运用新型炎症代谢指标 UHR 建立模型,并且实现了模型的可视化,简单易推广,其区分度和校准度均较好。目前,尚无特效药物可运用于 MASLD 的治疗,运用此模型可以早期

筛查出非肥胖人群中的隐匿 MASLD 患者, 进行早期干预, 调整饮食及生活方式, 一定程度上延缓疾病进展, 从而缓解疾病压力, 减轻疾病负担。

综上, BMI、FBG、TG、GGT、UHR 均为诊断非肥胖型 MASLD 的预测指标, 以此建立的诊断模型具有较好的诊断能力, 可以帮助医生早期识别高危人群, 督促健康体检人群早期针对危险因素采取控制饮食、改善生活方式等措施以延缓病程, 减轻疾病负担。

伦理声明: 本研究已获得南京医科大学第二附属医院伦理委员会批准(批号: 2024-KY-249-01), 并获患者知情同意

作者贡献: 研究构思与设计、数据分析、撰写论文: 王玉丰; 数据收集与整理: 王玉丰、胡旻萱、朱可欣; 论文修订: 李云涛; 文章审查与修订: 季国忠、袁源

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263–2273. DOI: [10.1001/jama.2015.5370](https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370).
- Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2063–2072. DOI: [10.1056/NEJMra1503519](https://doi.org/10.1056/NEJMra1503519).
- 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5): 418–434. [Chinese Medical Association Hepatology Branch. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2024, 32(5): 418–434.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163).
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1797–1835. DOI: [10.1097/HEP.000000000000323](https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000323).
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73–84. DOI: [10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431).
- 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. DOI: [10.1097/HEP.0000000000000004](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004).
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11–20. DOI: [10.1038/nrgastro.2017.109](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109).
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. *Lancet*, 2004, 363(9403): 157–163. DOI: [10.1016/S0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15268-3).
- Xu C, Yu C, Ma H, et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(8): 1299–1304. DOI: [10.1038/ajg.2013.104](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.104).
- 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3): 182–191. [China Hepatitis Prevention and Treatment Foundation, Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association, Hepatology Branch of Chinese Medical Association, and Liver Disease Professional Committee of Chinese Research Hospital Association. Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: a 2018 update[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2019, 27(3): 182–191.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004).
- 陈慧婷, 周永健. 非肥胖型非酒精性脂肪性肝病的诊治对策[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(3): 203–207. [Chen HT, Zhou YJ. Diagnosis and therapeutic strategies for non-obese type of non-alcoholic fatty liver diseases[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2020, 28(3): 203–207.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20191226-00480](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20191226-00480).
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1542–1556. DOI: [10.1016/j.jhep.2023.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003).
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195–203. [Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group of the Hepatology Branch of the Chinese Medical Association, and Fatty Liver Disease Expert Committee of the Chinese Medical Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2018, 26(3): 195–203.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008).
- Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American association for the study of liver diseases (AASLD)[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(5): 528–562. DOI: [10.1016/j.eprac.2022.03.010](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010).
- Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver

- disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American heart association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(6): e168–e185. DOI: [10.1161/ATV.000000000000153](https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000153).
- 16 Chai XN, Zhou BQ, Ning N, et al. Effects of lifestyle intervention on adults with metabolic associated fatty liver disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1081096. DOI: [10.3389/fendo.2023.1081096](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1081096).
- 17 Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, et al. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(11): 708–722. DOI: [10.1038/s41575-023-00800-4](https://doi.org/10.1038/s41575-023-00800-4).
- 18 Wang J, Xu C, Xun Y, et al. ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16494. DOI: [10.1038/srep16494](https://doi.org/10.1038/srep16494).
- 19 Zhou YJ, Zhou YF, Zheng JN, et al. NAFL screening score: a basic score identifying ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475: 44–50. DOI: [10.1016/j.cca.2017.09.020](https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.09.020).
- 20 Zou B, Yeo YH, Nguyen VH, et al. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 139–151. DOI: [10.1111/joim.13069](https://doi.org/10.1111/joim.13069).
- 21 Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(10): 1209–1222. DOI: [10.1111/apt.12963](https://doi.org/10.1111/apt.12963).
- 22 赵奕, 宋震亚, 武建军, 等. 受控衰减指数对健康体检人群脂肪肝的定量诊断价值 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2020, 14(4): 313–317. [Zhao Y, Song ZY, Wu JJ, et al. Controlled attenuation parameter for steatosis assessment in health checkup groups[J]. *Chinese Journal of Health Management*, 2020, 14(4): 313–317.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115624-20200528-00430](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115624-20200528-00430).
- 23 赵锦涵, 张晶. 代谢相关脂肪性肝病无创血清学诊断的研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(12): 1235–1239. [Zhao JH, Zhang J. Advances in serological non-invasive diagnosis for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2023, 31(12): 1235–1239.] DOI: [10.3760/ema.j.cn501113-20230831-00085](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn501113-20230831-00085).
- 24 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908–922. DOI: [10.1038/s41591-018-0104-9](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9).
- 25 Guo X, Yin X, Liu Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15489. DOI: [10.3390/ijms232415489](https://doi.org/10.3390/ijms232415489).
- 26 Xu C. Hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease: from bedside to bench and back[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(2): 286–293. DOI: [10.1007/s12072-015-9682-5](https://doi.org/10.1007/s12072-015-9682-5).
- 27 Zheng X, Gong L, Luo R, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 202. DOI: [10.1186/s12944-017-0531-5](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0531-5).
- 28 Bao L, Yin J, Gao W, et al. A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3379–3393. DOI: [10.1111/bph.14383](https://doi.org/10.1111/bph.14383).
- 29 蔡昕添, 陈梦, 王梦茹, 等. 非肥胖人群中 HDL-C 水平与 NAFLD 关系的前瞻性队列研究 [J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(10): 64–68, 74. [Cai XT, Chen M, Wang MR, et al. Relationship between HDL-C level and nonalcoholic fatty liver disease in non obese population: a prospective cohort study[J]. *Journal of Medical Research*, 2021, 50(10): 64–68, 74.] DOI: [10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.014](https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2021.10.014).
- 30 Aktas G, Kocak MZ, Bilgin S, et al. Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 1098–1102. DOI: [10.1080/13685538.2019.1678126](https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1678126).

收稿日期: 2024 年 10 月 25 日 修回日期: 2025 年 01 月 23 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 王玉丰, 胡旻萱, 李云涛, 等. 非肥胖型代谢功能障碍相关脂肪性肝病诊断模型的建立与验证[J]. *医学新知*, 2025, 35(2): 141–150. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410125](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410125).
Wang YF, Hu MX, Li YT, et al. Construction and validation of the diagnostic model for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among the non-obese population[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(2): 141–150. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410125](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410125).