

# 代谢异常指标聚集性与高血压 儿童青少年非酒精性脂肪肝的关系

张云飞<sup>1,2</sup>, 杨丽丽<sup>1,2</sup>, 席波<sup>1,2</sup>, 赵敏<sup>2,3</sup>

1. 山东大学公共卫生学院流行病学系, 济南 250012; 2. 山东大学儿童心血管研究中心; 3. 山东大学公共卫生学院营养学系

**【摘要】 目的** 探讨代谢异常指标聚集性与高血压儿童青少年非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 之间的关系, 为儿童青少年 NAFLD 的预防和控制提供科学依据。**方法** 数据来源于 2012 年 9 月—2014 年 9 月开展的以学校为基础的横断面研究, 共纳入济南市 261 名 6~17 岁高血压中小学生。采用趋势  $\chi^2$  检验分析 NAFLD 检出率随代谢异常数量增加的变化趋势; 控制潜在的混杂变量后, 采用多元 Logistic 回归模型分析高血压儿童青少年代谢异常聚集性对 NAFLD 的影响。**结果** 在高血压儿童青少年中, 携带  $\leq 1, 2, \geq 3$  个代谢异常指标的 NAFLD 检出率分别为 5.3%, 25.5% 和 36.0%。控制性别、年龄和血压等因素后, 携带 2 和  $\geq 3$  个代谢异常指标组罹患 NAFLD 的风险是携带  $\leq 1$  个代谢异常指标组的 6.51 (95% CI = 2.52~16.81) 和 8.89 倍 (95% CI = 3.03~26.06)。**结论** 代谢异常指标聚集性可能会增加高血压儿童青少年 NAFLD 的罹患风险。综合防控各种代谢指标的异常, 可能有助于预防和控制高血压儿童青少年的 NAFLD。

**【关键词】** 代谢疾病; 高血压; 脂肪肝; 儿童; 青少年

**【中图分类号】** R 575.5 R 179 R 544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2019)06-0809-03

**Association of clustering of metabolic abnormalities with non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive children and adolescents/ZHANG Yunfei\*, YANG Lili, XI Bo, ZHAO Min.** \*Department of Epidemiology, School of Public Health, Shandong University, Jinan (250012), China

**【Abstract】 Objective** To examine the relationship between clustering of metabolic abnormalities with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in hypertensive children and adolescents, and to provide a scientific reference for the prevention and control of NAFLD among children and adolescents. **Methods** Data were based on a school-based cross-sectional study conducted from September 2012 to September 2014 in Jinan. A total of 261 hypertensive children and adolescents aged 6 to 17 years were included in this study. Chi-square test was used to analyze the prevalence of NAFLD by numbers of metabolic abnormalities. Multivariable logistic regression model was used to examine the relationship between clustering of metabolic abnormalities and NAFLD in hypertensive children and adolescents after adjustment for potential confounding variables. **Results** Among the included 261 hypertensive participants, the prevalence of NAFLD with the number of metabolic abnormalities  $\leq 1, 2$  and  $\geq 3$  was 5.3%, 25.5% and 36.0%, respectively. After adjustment for sex, age and systolic/diastolic blood pressure, compared with hypertensive children and adolescents carrying  $\leq 1$  metabolic disorder, those with two metabolic disorders had 6.51 (95% CI = 2.52-16.81) times higher risk for NAFLD, and those with  $\geq 3$  metabolic disorders had 8.89 (95% CI = 3.03-26.06) times higher risk. **Conclusion** Clustering of metabolic abnormalities is an independent risk factor for NAFLD in hypertensive youth. Comprehensive prevention and control of metabolic disorders in childhood may be helpful to prevent NAFLD.

**【Key words】** Metabolic diseases; Hypertension; Fatty liver; Child; Adolescent

由于不健康生活方式的流行, 儿童青少年的肥胖率逐年增加, 从而增加了儿童青少年患非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的风险<sup>[1]</sup>。而 NAFLD 又会增加 2 型糖尿病和心血管疾病的风险<sup>[2-3]</sup>。既往研究主要集中于肥胖对儿童青少年 NAFLD 的影响<sup>[4-5]</sup>, 但儿童青少年肥胖还会引起多种代谢异常指标, 如高血压、高血糖、低

高密度脂蛋白胆固醇及高三酰甘油等的聚集<sup>[6]</sup>。以上代谢异常指标的聚集性是否会引起儿童青少年 NAFLD 风险的增加, 目前研究结论尚不统一。本研究旨在探讨高血压儿童青少年中多个代谢异常指标聚集性与 NAFLD 的关系, 为儿童青少年 NAFLD 的预防和控制提供科学依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 资料来源于“十二五”国家科技支撑计划项目“儿童心血管疾病预警、诊治技术研究”分课题济南调查点的高血压儿童靶器官评估数据 (非高血压儿童未进行靶器官评估)。该项目于 2012 年 9 月—2014

**【基金项目】** 国家自然科学基金青年项目 (81803261); 国家科技支撑计划项目 (2012BAI03B03)。

**【作者简介】** 张云飞 (1994-), 女, 河北唐山人, 在读硕士, 主要研究方向为儿童心血管病流行病学。

**【通讯作者】** 赵敏, E-mail: zhaomin1986zm@126.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.06.005

年 9 月采用方便整群抽样方法,选取济南市 2 所小学、1 所初中和 1 所高中作为采样点。在各年级以班级为单位进行整群抽样,共调查 7 840 名学生,年龄范围为 6~17 岁。在签署监护人及学生知情同意后,对学生身体测量和生化指标的实验室检测。经过非同日三时点血压筛查后,共有 333 名高血压患者进一步参加了静脉取血和靶器官评价。有效人数 261 人,其中男生 186 名,女生 75 名。该调查获得了首都儿科研究所伦理委员会的伦理批准。

**1.2 方法** (1) 身体测量包括身高、体重、腰围和血压等信息。身高体重测量采用 RGZ-120 型身高体重仪,测量时脱鞋帽并身穿轻便衣物,身高精确到 0.1 cm,体重精确到 0.1 kg,取 2 次测量平均值。计算体质量指数(body mass index, BMI)= 体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)。腰围(WC)测量采用非弹性卷尺,轻贴皮肤,于研究对象最大呼气末,选择肚脐上 1 cm 水平环绕 1 周,共测量 2 次,取平均值。血压测量使用欧姆龙 HEM-7012 电子血压计测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),连续测量 3 次,取后 2 次平均值。(2) 肝脏检查采用美国索诺声彩色多普勒超声检测仪,使用频率为(3~5) MHz 的凸阵探头。(3) 生化指标检测,血糖(FPG)采用己糖激酶法测定,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用直接法测定,三酰甘油(TG)采用酶法测定。

**1.3 诊断标准** 代谢异常的诊断参考中华医学会儿科学分会<sup>[7]</sup>于 2012 年提出的中国儿童青少年代谢综合征诊断标准:以 HDL-C<1.03 mmol/L 为低 HDL-C;以 TG≥1.47 mmol/L 为高 TG;高空腹血糖为 FPG≥5.6 mmol/L。腹型肥胖根据中国 7~18 岁儿童青少年腰围界值点进行诊断<sup>[8]</sup>。根据携带代谢异常指标数

量(包括腹型肥胖、低 HDL-C、高 TG 和高空腹血糖),将研究对象分为≤1,2,≥3 个等 3 组。高血压的定义采用收缩压(SBP)和/或舒张压(DBP)≥年龄、性别的  $P_{95}$ <sup>[9]</sup>。

脂肪肝影像学的诊断标准为(1)轻度:肝脏体积增大,形态饱满,边缘角钝,肝前区的实质内呈大片弥漫增高的散射回声,分布不均;(2)中度:肝内回声更趋密集,典型的为“明亮肝”,并发现不同程度的声衰减,后方产生极低的回声反射;(3)重度:肝内管道结构多显示不清,血管管径变细,管壁回声模糊或消失,较细的血管分支往往不能显示,但不出现血管移位或受压中断以及肝内胆管扩张现象<sup>[10]</sup>。同时排除饮酒史及导致脂肪肝的特定疾病,即可诊断为 NAFLD。

**1.4 统计学分析** 使用 EpiData 3.1 软件进行数据双录入,建立数据库,采用 SAS 9.4 软件进行数据分析。连续性资料采用均值±标准差(或均值±标准误)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验或协方差分析。分类资料采用百分率表示,采用  $\chi^2$  检验进行男女间基本情况比较,采用趋势  $\chi^2$  检验分析 NAFLD 检出率随代谢异常数量增加的变化趋势。控制性别、年龄和血压等因素,采用多元 Logistic 回归模型分析代谢异常指标聚集性对 NAFLD 的影响。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 研究对象基本特征** 高血压男生 SBP, BMI, WC, TG 水平均高于女生,而 HDL-C 水平低于女生,差异均有统计学意义(*P* 值均<0.05)。年龄、DBP 和 FPG 在性别间差异均无统计学意义(*P* 值均>0.05)。见表 1。

表 1 不同性别学生血压血脂及形态指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

性别	人数	年龄/岁	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg	BMI/ (kg·m <sup>-2</sup> )	WC/cm	TG-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	FPG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )
男	186	12.5±3.2	134.1±0.6	71.4±0.6	26.3±0.4	83.8±0.9	1.02±0.04	1.28±0.02	5.46±0.04
女	75	11.9±3.5	126.8±1.0	73.2±0.9	24.5±0.6	75.0±1.4	0.87±0.06	1.37±0.03	5.34±0.07
合计	261	12.3±3.3	130.4±0.6	72.3±0.5	25.4±0.4	79.4±0.9	0.95±0.04	1.33±0.02	5.40±0.04
<i>t</i> 值		1.27	38.36	2.83	6.44	26.03	4.23	5.10	1.98
<i>P</i> 值		0.21	<0.01	0.09	0.01	<0.01	0.04	0.03	0.16

注:1 mmHg=0.133 kPa。

**2.2 NAFLD 检出率随代谢异常指标数量的变化趋势** 见表 2。

表 2 不同性别学生 NAFLD 检出率随代谢异常指标数量变化

性别	人数	≤1 个	2 个	≥3 个	$\chi^2_{趋势}$ 值	<i>P</i> 值
男	186	14(7.8)	55(29.4)	65(34.8)	17.86	<0.01
女	75	0	11(15.4)	38(50.0)		<0.01*
合计	261	14(5.3)	66(25.5)	94(36.0)	30.10	<0.01

注:\*表示确切概率;()内数字为检出率/%。

261 名儿童青少年中携带≤1,2,≥3 个代谢异常指标的 NAFLD 检出率分别为 5.3%, 25.5% 和 36.0%, 趋势  $\chi^2$  检验差异有统计学意义(*P*<0.01)。按照性别分层后,变化趋势与总体结果类似(*P* 值均<0.01)。

**2.3 代谢异常指标聚集性对 NAFLD 的影响** 调整性别、年龄、收缩压和舒张压后,与携带≤1 个代谢异常指标的人群相比,携带 2 和≥3 个代谢异常指标的人群 NAFLD 罹患风险增加,OR 值分别为 6.51(95%CI=

2.52~16.81) 和 8.89 (95% CI = 3.03~26.06)。按照性别分层后,男生结果与总体结果类似[OR 值分别为 5.27 (95% CI = 1.93~14.38) 和 6.57 (95% CI = 2.18~19.79)]。女生  $\leq 1$  个组未检出 NAFLD,故 2 和  $\geq 3$  个组无法计算 OR 值。

### 3 讨论

本研究结果显示,随着腹型肥胖、高血压、低 HDL-C、高 TG 和高空腹血糖等代谢异常指标数量的增加,儿童青少年 NAFLD 的罹患风险逐渐增加。因此,高血压儿童青少年代谢异常指标聚集性可能是 NAFLD 的危险因素。

目前关于儿童青少年多个代谢异常指标的聚集性与 NAFLD 之间的关系研究较少;多数研究主要关注代谢综合征(携带  $\geq 3$  个代谢异常指标)和 NAFLD 的关系<sup>[11-14]</sup>。一项基于 1 594 名 10~19 岁韩国青少年的研究表明,代谢综合征是 NAFLD 的独立危险因素<sup>[11]</sup>。另一项基于 300 名 5~17 岁超重儿童青少年的病例对照研究显示,患有代谢综合征的儿童青少年发生 NAFLD 的风险是未患代谢综合征儿童青少年的 5 倍<sup>[13]</sup>。提示代谢综合征与儿童青少年 NAFLD 呈正性相关。

但由于代谢综合征的定义只将携带  $\geq 3$  个代谢异常指标的个体归为病例,而将携带 1~2 个代谢异常指标的个体归为健康个体,从而忽视了部分低中危个体的健康风险。美国儿科学会 2017 年发表声明,在临床上应使用代谢聚集性而非代谢综合征进行儿童青少年心血管危险因素的预防和控制<sup>[15]</sup>,中华医学会儿科学分会建议不对 10 岁以下儿童诊断代谢综合征<sup>[7]</sup>。因此,本研究未诊断代谢综合征,而是根据携带代谢异常指标数量分为  $\leq 1$ , 2 和  $\geq 3$  个等 3 组,探讨代谢异常指标数量与 NAFLD 的关系,以便观察代谢聚集性对儿童青少年 NAFLD 的影响。本研究显示,随着携带代谢异常指标数量的增加,NAFLD 的罹患风险逐渐增加;即使携带 1~2 个代谢异常指标的儿童青少年也是罹患 NAFLD 的潜在高危人群。探讨代谢异常指标聚集性与一般儿童青少年 NAFLD 的关系,结论会更具有人群普遍性和外推性。本研究的优点为设计严谨、标准统一、质控严格,能确保研究结果具有较高的可信度。但本研究存在以下不足,首先,研究为横断面调查,尚不能进行因果推论;其次,研究人群为高血压儿童青少年,因此结果外推需要谨慎;最后,样本量为 261 人,进一步按性别分组的统计效能会更低。今后需要扩大样本量,采用队列研究设计,在一般人群

中探讨代谢异常指标聚集性对 NAFLD 的影响。

综上所述,代谢异常指标的聚集性可能会增加高血压儿童青少年 NAFLD 的罹患风险。因此,应对儿童多个代谢异常指标进行综合防控,从而预防和控制儿童青少年 NAFLD。

### 4 参考文献

- [1] ANDERSON E L, HOWE L D, JONES H E, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0140908.
- [2] VALENTI L, BUGIANESI E, PAJVANI U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? [J]. Liver Int, 2016, 36 (11): 1563-1579.
- [3] STAHL E P, DHINDSA D S, LEE S K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: jacc state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73 (8): 948-963.
- [4] KIM J Y, CHO J, YANG H R. Biochemical predictors of early onset non-alcoholic fatty liver disease in young children with obesity [J]. J Korean Med Sci, 2018, 33 (16): e122.
- [5] MANN J P, VALENTI L, SCORLETTI E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in children [J]. Semin Liver Dis, 2018, 38 (1): 1-13.
- [6] 羊柳, 侯亚苹, 席波. 济南市儿童青少年不同肥胖类型与代谢异常的关系 [J]. 中国学校卫生, 2017, 38 (11): 1606-1613.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50 (6): 420-422.
- [8] 马冠生, 季成叶, 马军, 等. 中国 7~18 岁学龄儿童青少年腰围界值点研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31 (6): 609-615.
- [9] 米杰, 王天有, 孟玲慧, 等. 中国儿童青少年血压参照标准的研究制定 [J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5 (1): 4-14.
- [10] 中华医学会儿科学分会脂肪肝病和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49 (3): 275-278.
- [11] PARK H S, HAN J K, KIM S M. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82 (5): 1046-1051.
- [12] PATTON H M, YATES K, UNALP-ARIDA A, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105 (9): 2093-2102.
- [13] SCHWIMMER J B, PARDEE P E, LAVINE J E, et al. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease [J]. Circulation, 2008, 118 (3): 277-283.
- [14] PROKOPOWICZ Z, MALECKA-TENDERA E, MATUSIK P. Predictive value of adiposity level, metabolic syndrome, and insulin resistance for the risk of nonalcoholic fatty liver disease diagnosis in obese children [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018: 9465784.
- [15] MAGGE S N, GOODMAN E, ARMSTRONG S C, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering [J]. Pediatrics, 2017, 140 (2): e20171603.

收稿日期: 2019-03-04; 修回日期: 2019-04-25