

健康体检人群白细胞计数与非酒精性脂肪肝的关联性研究

刘奕婷, 王巍

中国医科大学附属第一医院健康体检中心, 辽宁 沈阳 110001

摘要: **目的** 探讨健康体检人群白细胞计数与非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关联性。**方法** 对象为 2016 年 1—12 月中国医科大学附属第一医院健康体检中心的体检人群,对其临床资料进行回顾性分析。最终纳入 29 729 人,其中 NAFLD 12 191 例。采用 Logistic 回归模型评估白细胞计数不同四分位数水平与 NAFLD 患病之间的关系。**结果** 调整混杂因素的影响后,以白细胞计数第一四分位数为参考,第二、三、四分位数组 NAFLD 患病的比值比(95%CI)分别为 1.190(1.084, 1.307), 1.260(1.075, 1.476)和 1.430(1.221, 1.675)($P_{\text{趋势性}}$ 值<0.001)。**结论** 健康体检人群白细胞计数与 NAFLD 存在相关关系。

关键词: 非酒精性脂肪肝;白细胞计数;健康体检人群

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2020)01-0057-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.01.015

Correlation between white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease in health check-up population

LIU Yi-ting, WANG Wei

Physical Examination Center, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: 6899wangwei@163.com

Abstract: **Objective** To explore the association between white blood cell (WBC) count and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in health check-up population. **Methods** Subjects were selected among health check-up population from Physical Examination Center, the First Affiliated Hospital of China Medical University from January to December in 2016, and their clinical data were retrospectively analyzed. A total of 29,729 subjects were enrolled in this study, including 12,191 cases of NAFLD. Logistic regression model was used to assess the association between different quartiles of WBC count and the prevalence of NAFLD.

Results After adjusting for potential confounding factors, the odds ratios (95% confidence interval) of NAFLD for increasing quartiles of WBC counts were: 1.000 (reference), 1.190 (1.084, 1.307), 1.260 (1.075, 1.476) and 1.430 (1.221, 1.675) ($P_{\text{for trend}}$ < 0.001). **Conclusion** This study proves the correlation between WBC count and the prevalence of NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; white blood cell count; health check-up population

近年来,由于经济发展水平的提高,超重或肥胖人口比例的增加,以及医学超声技术的广泛应用,非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)呈现较高的患病水平且越来越年轻化,被列为 21 世纪全球重要的公共卫生问题,现阶段已成为我国第一大肝脏疾病^[1]。据现阶段流行病学调查结果显示,不同地区的调查对象由于其个人特征、生活方式、样本数量和入选标准等不同,NAFLD 的患病率差异较大,其中健康体检人群的患病率在 20%~40%之间,且呈现低年

龄高发病率的特点^[2]。NAFLD 患病早期多无自觉症状,可能仅仅是在体检或者常规检查时发现,但是随着 NAFLD 疾病程度的加重,会逐渐转化为肝脏纤维化、肝硬化甚至是肝癌,严重危害生命健康。目前,NAFLD 的防治主要是针对病因的预防,重度之前的肝脏脂肪变性可逆转为轻度或正常,因此开展 NAFLD 的流行病学调查,明确其可能致病的影响因素,具有重要的意义。

白细胞计数通常由血常规结果获得,血常规的检测成本相对较为低廉,因此近年来被广泛的应用到临床中,作为某些疾病的预测因子以及炎症或感染存在的诊断标记物。高表达水平的白细胞计数已被证实与代谢性疾病、糖尿病及心血管系统疾病的发生存在联

作者简介: 刘奕婷(1986-),女,辽宁省沈阳人,博士,主治医师,研究方向:健康管理和慢性病防控。

通信作者: 王巍, E-Mail: 6899wangwei@163.com。

系,且与胰岛素抵抗和慢性炎症反应相关联^[3-4]。而 NAFLD 一个显著性的特点是胰岛素抵抗。因此,本研究基于大样本横断面设计,用以探讨健康体检人群白细胞计数与 NAFLD 患病情况之间的关系,为下一步制定 NAFLD 的防治策略提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 从中国医科大学附属第一医院 HIS 数据库中选取 2016 年 1—12 月接受健康体检的人群作为研究对象。排除标准:(1)男性每日饮酒量超过 20 g 者或女性超过 10 g 者^[5];(2)其它可导致脂肪性肝病的特定疾病;(3)近期服用一些对肝脏功能可能有影响的药物;(4)I 型糖尿病患者;(5)最近一周内正处于炎症感染者;(6)妊娠妇女;(7)严重肝功能和肾功能不全者;(8)资料存在缺失值或虚假信息等。该研究在体检前与受检者签订了知情同意书,包括对其结果的利用分析及个人信息保密性原则等。

1.2 NAFLD 的诊断标准 依照中华医学会于 2010 年发布的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(修订版)》对 NAFLD 进行诊断^[5]:(1)没有饮酒史或男性饮酒量 <20 g/d,女性饮酒量 <10 g/d;(2)排除其他会导致脂肪性肝病的特定疾病;(3)超声学表现为弥漫性脂肪肝的影像学特点。通过彩色多普勒超声对 NAFLD 进行诊断,超声医生选用高年资经验丰富且经过培训的医师完成,超声诊断仪型号为西门子 Acuson X300,探头频率为 3.5-MHz。

1.3 研究内容及方法 从医院 HIS 数据库中,按照日期条件进行检索,调取相关调查对象的临床指标,导入设计 Excel 表格。受检者一般要求禁食至少 8 h,于第 2 d 清晨进行体检,包括慢性病风险评估问卷的填写、体格检查及临床指标的采集。慢性病风险评估问卷包括既往史、家族史、现患病史、饮食及饮酒史、生活习惯等。用体成分分析仪测量体质指数(body mass index, BMI)。用软尺测量腰围,髂前上棘连线与最低肋骨下缘的中点处之间的距离,精确到厘米。按照 2010 年《中国高血压防治指南》的标准^[6],测量血压 2 次后取平均值,包括收缩压和舒张压。血液标本的采集为静脉采血,其检测由中国医科大学附属第一医院检验医学中心完成。采用日本 Sysmex XN-20 血球仪检测血常规,由此获得白细胞计数值。采用日立 Cobas 8000 全自动生化分析仪测定血尿酸、空腹血糖,肝功能指标如丙氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶和天门冬氨酸氨基转移酶,血脂分析指标如甘油三酯、高、低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇,肾功能指标如血

尿素氮和肌酐。

1.4 数据处理 应用 SPSS 23.0 进行统计学分析,采用双向检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数间距进行统计学描述,分类资料采用($n, \%$)表示。NAFLD 组和非 NAFLD 组的基线特征差异比较,计量资料采用 t 检验(方差齐)或 Mann-Whitney U 检验(方差不齐),计数资料采用卡方检验。白细胞计数按照其四分位数分为 4 组,依次为 $Q1(<P_{25})$ 、 $Q2(P_{25}-P_{50})$ 、 $Q3(P_{50}-P_{75})$ 、 $Q4(\geq P_{75})$,组间比较时均以 $Q1$ 作为参照。多因素分析采用 logistic 回归模型。

2 结果

2.1 不同年龄性别分层的 NAFLD 患病情况 通过对 2016 年 36 387 例常规体检者资料进行筛选,最终 29 729 例符合条件。研究对象的年龄分布在 15~92 周岁,平均年龄为(43.85±13.08)周岁;其中男性体检者为 15 496 人次,所占比例为 52.12%。12 191 人患有 NAFLD,患病率为 41.01%,男性患病率为 57.05%,显著高于女性 23.54%的患病率($\chi^2_{趋势} = 1\,794.979, P < 0.001$)。按照年龄进行分层后男性患病高峰在 31~40 岁组,女性患病高峰在 61 岁以上年龄组,女性 NAFLD 患病率随着年龄增大而升高,趋势检验结果显示男性和女性不同年龄组的差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 按照年龄分层后不同性别人群的 NAFLD 患病率($n, \%$)

年龄 (岁)	男性		女性	
	例数	患病人数(%)	例数	患病人数(%)
≤30	2 400	1 075(44.79)	2 928	240(8.20)
31~	3 878	2 393(61.71)	3 895	612(15.71)
41~	4 027	2 477(61.51)	3 322	769(23.15)
51~	3 291	2 026(61.56)	2 546	1 012(39.75)
>61	1 900	869(45.74)	1 542	718(46.56)
$\chi^2_{趋势}值$	340.775		1341.436	
P 值	<0.001		<0.001	

2.2 不同白细胞计数分组 NAFLD 患病情况 在全人群中随着白细胞总数的增加,NAFLD 的患病率逐渐递增, $Q1(<5.32 \times 10^9/L)$ 、 $Q2(5.32 \times 10^9/L \sim 6.24 \times 10^9/L)$ 、 $Q3(6.24 \times 10^9/L \sim 7.32 \times 10^9/L)$ 、 $Q4(\geq 7.32 \times 10^9/L)$ 组 NAFLD 的患病率分别为 26.70%、37.91%、44.81%和 54.70%($\chi^2 = 1\,280.00, P < 0.001$)。男性人群 $Q1(<5.55 \times 10^9/L)$ 、 $Q2(5.55 \times 10^9/L \sim 6.46 \times 10^9/L)$ 、 $Q3(6.46 \times 10^9/L \sim 7.55 \times 10^9/L)$ 、 $Q4(\geq 7.55 \times 10^9/L)$ 组 NAFLD 的患病率分别为 43.73%、54.67%、60.68%和 69.20%($\chi^2 = 544.30, P < 0.001$);女性人群

Q1($<5.11\times10^9/L$), Q2($5.11\times10^9/L\sim5.99\times10^9/L$)、Q3($5.99\times10^9/L\sim7.05\times10^9/L$)、Q4($\geq7.05\times10^9/L$)组 NAFLD 的患病率分别为 15.52%、21.38%、24.62%和 32.76% ($\chi^2=307.10, P<0.001$)。见表 2。

表 2 白细胞计数四分位组不同性别的 NAFLD 患病率(n, %)

组别	例数	男性(%)	女性(%)	合计(%)
Q1	7 457	1 702(43.73)	557(15.52)	191(26.70)
Q2	7 439	2 113(54.67)	754(21.38)	2 820(37.91)
Q3	7 414	2 353(60.68)	880(24.62)	3 322(44.81)
Q4	7 419	2 672(69.20)	1 160(32.76)	4 058(54.70)
χ^2 值		544.30	307.10	1 280.00
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 研究对象基线特征 NAFLD 组平均年龄高于非 NAFLD 组。除了 BMI、腰围、血压、空腹血糖、血脂四项指标、肝功能四项指标、血尿酸、肾功能两项指标水平在 NAFLD 组和非 NAFLD 组间的差异有统计学意义外, NAFLD 组的白细胞计数值也显著高于非 NAFLD 组($P<0.01$), 见表 3。

表 3 NAFLD 分组的基线特征比较

变量	NAFLD 组 (n=12 191)	非 NAFLD 组 (n=17 538)	t/Z/ χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	46.16 \pm 12.33	42.24 \pm 13.33	25.715	0.000
性别[男性, n(%)]	8 840 (72.51)	6 656 (37.95)	69.134	0.000
BMI(Kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	27.20 \pm 3.17	23.01 \pm 2.87	118.394	0.000
腰围(cm, $\bar{x}\pm s$)	87.75 \pm 7.99	75.76 \pm 8.25	124.856	0.000
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	137.81 \pm 19.89	123.89 \pm 18.45	61.974	0.000
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	83.64 \pm 12.56	74.42 \pm 11.71	64.815	0.000
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.65 \pm 1.54	5.07 \pm 0.89	41.452	0.000
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.15 \pm 1.76	1.09 \pm 0.79	70.150	0.000
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.04 \pm 0.92	4.69 \pm 0.86	32.946	0.000
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.16 \pm 0.27	1.45 \pm 0.34	-80.575	0.000
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.26 \pm 0.79	2.88 \pm 0.76	41.642	0.000
丙氨酸氨基转移酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	25.0 (18.0, 36.0)	15.0 (11.0, 20.0)	83.761	0.000
天门冬氨酸氨基转移酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	21.0 (18.0, 26.0)	18.0 (15.0, 21.0)	50.056	0.000
碱性磷酸酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	67.0 (58.0, 79.0)	59.0 (50.0, 71.0)	40.438	0.000
γ -谷氨酰转移酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	31.0 (22.0, 46.0)	16.0 (13.0, 23.25)	86.727	0.000
血尿酸(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	370.01 \pm 88.64	292.61 \pm 77.86	79.615	0.000
血尿素氮(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.15 \pm 1.22	4.83 \pm 1.26	21.680	0.000
血肌酐(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	66.46 \pm 12.99	59.76 \pm 12.98	43.766	0.000
白细胞计数[$10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.63 (5.70, 7.75)	5.98(5.10, 6.99)	37.536	0.000

2.4 白细胞计数与 NAFLD 关系的单因素分析 分别对白细胞总数和不同四分位数分组与 NAFLD 之间的关系进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示白细胞计数每增加 1 个单位, 患 NAFLD 的危险性分别增加

1.398。不同白细胞计数分组的结果同样显示, 它们同 NAFLD 患病危险性皆呈显著正相关。以 Q1 为对照, Q2、Q3、Q4 组患 NAFLD 的危险性分别增加 1.676 倍、2.229 倍和 3.315 倍, 提示随着白细胞计数水平的提高, NAFLD 的患病风险增加, 见表 4。

表 4 白细胞计数与 NAFLD 关系的单因素分析

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
白细胞计数	0.335	0.010	1 227.957	0.000	1.398(1.372, 1.424)
Q2	0.516	0.035	212.319	0.000	1.676(1.564, 1.797)
Q3	0.801	0.035	521.945	0.000	2.229(2.081, 2.387)
Q4	1.198	0.035	1 168.00	0.000	3.315(3.095, 3.550)

2.5 白细胞计数与 NAFLD 关系的多因素分析 在多元回归模型 1 和模型 2 中, 控制混杂因素的影响后, 白细胞计数不同四分位数水平与 NAFLD 的患病情况均有关联。在模型 2 经调整混杂因素后, 随着白细胞计数水平的增高, NAFLD 的比值比(95%CI)分别为 1.000(参考组), 1.190(1.084, 1.307), 1.260(1.075, 1.476)和 1.430(1.221, 1.675) ($P_{趋势性}$ 值<0.001)。见表 5。

表 5 白细胞计数四分组与 NAFLD 关系的多因素分析

组别	总人数	NAFLD 例数	模型 1 ^a	模型 2 ^b
Q1	7 457	1 991	1.000	1.000
Q2	7 439	2 820	1.380(1.268, 1.502)	1.190(1.084, 1.307)
Q3	7 414	3 322	1.545(1.420, 1.682)	1.260(1.075, 1.476)
Q4	7 419	4 058	2.021(1.856, 2.202)	1.430(1.221, 1.675)
$P_{趋势性}$ 值			<0.001	<0.001

注: a 调整性别、年龄和体质指数; b 在模型 1 的基础上调整了收缩压、舒张压、腰围、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、血尿素氮和肌酐。

3 讨论

NAFLD 传统的危险因素很多, 包括性别、年龄、肥胖、胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、肝功能指标异常等^[7-9]。此外有研究表明, 慢性炎症反应, 促炎症因子的增加与 NAFLD 的发生密切相关^[10]。白细胞计数作为重要的炎症反应标记物, 由于其获取简单、成本低廉, 已被广泛应用到临床中。本研究通过对大样本数据进行分析, 旨在探究白细胞计数水平与 NAFLD 患病的演变过程是否相关。

通过研究发现, 随着白细胞数的增加, NAFLD 的患病率呈现递增趋势。按照性别和年龄特点进行分组, 男性人群患病率显著高于女性人群, 且男性的患病高峰年龄在 31~40 周岁, 女性的患病高峰年龄在 61

周岁以上人群,可能是由于 31~40 周岁的青壮年,工作和生活压力较大,饮食不规律又缺乏良好的生活习惯,容易出现超重、脂质代谢异常和高尿酸血症,从而导致 NAFLD 呈现一个较高的患病水平。而 60 岁以上的老年女性此时的卵巢功能逐步减退,体内激素水平的突然下降也会导致代谢功能的紊乱,从而导致 NAFLD 的发生。

单因素分析结果提示,白细胞数每增加 1 个单位,患有 NAFLD 的风险性增加 1.398 倍。无论是在控制了体质指数、年龄和性别的粗调整模型中还是在校正了可能已知混杂因素的多因素模型中,白细胞计数水平与 NAFLD 的患病情况都存在着显著的正相关关系。在校正了可能的混杂因素的影响后,本研究观察到白细胞数与 NAFLD 患病的关联强度降低了,这是因为白细胞作为慢性炎症反应标记物,参与代谢相关反应过程,而这些代谢相关组分会也会导致白细胞计数水平的增加,因此在校正这些潜在指标的影响后,白细胞计数对 NAFLD 的独立影响效应也会有所下降。

关于白细胞的作用机制可能有以下两个方面:一是持续慢性低水平的炎症容易引发脂质代谢紊乱和胰岛功能异常,从而造成高脂血症,这样被运送至肝脏组织的游离脂肪酸也会增加,最终导致 NAFLD 的发生;二是 NAFLD 患者肝脏组织中过量的游离脂肪酸,会引发脂质过氧化,再进一步释放大量炎症细胞因子,导致白细胞数的增加。上述过程相互作用,形成一个炎症-非酒精性脂肪性肝病事件的闭合链,最后导致肝硬化和肝癌的发生^[11-14]。

本研究也存在一定的不足之处。首先是样本人群的选择问题,单中心研究且全部来自常规体检人群,来源较为局限,且为横断面研究设计,不能确定因果联系,今后有必要设计一些队列性或试验性研究来进一步探讨白细胞计数对 NAFLD 的预测价值;其次,尚存在一些潜在混杂因素的影响,如生活习惯和生活方式等,可能对结果造成一定的影响;最后,脂肪肝诊断的金标准是肝脏组织活检,但由于其有创性和侵入性,临床上常使用超声检查的方法,其敏感度和特异度为 89%和 93%,会低估一些脂肪浸润程度低的脂肪肝,从而低估 NAFLD 的患病率^[15]。

综上,在下一步的研究中,将重点研究白细胞计数对 NAFLD 的预测价值,纳入省内其它城市的体检人群

资料,设计前瞻性研究,纳入生活方式因子等,探讨出适合辽宁省健康体检人群的白细胞值切点,从而预测 NAFLD 的发生,为 NAFLD 的预防策略提供数据支持。

参考文献

- [1] 葛辉,陈君,孙毅明,等. 广州市健康体检人群非酒精性脂肪肝患病情况及相关危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(46): 3706-3709.
- [2] 钱巧慧,方琦,郭建,等. 非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗程度与甲状腺结节的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(6): 717-719.
- [3] Chao TT, Hsieh CH, Lin LD, et al. Use of white blood cell counts to predict metabolic syndrome in the elderly: a 4 year longitudinal study [J]. Aging Male, 2014, 17(4):230-237.
- [4] Mansourian M, Kazemi I, Kelishadi R. Prediabetic metabolic syndrome and cell blood counts: bivariate Bayesian modeling[J]. J Trop Pediatr, 2014, 60(1):61-67.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[C]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3):163-166.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-615.
- [7] Park HE, Kwak MS, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: a longitudinal study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8):3134-3143.
- [8] Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37):13306-13324.
- [9] 赵紫烟. 非酒精性脂肪肝的危险因素及脂肪肝诊断的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(10):1522-1524.
- [10] 张莉,宋海燕,季光. 非酒精性脂肪肝代谢调控与炎症反应的共同通路[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(5):395-397.
- [11] 宋崑,许海燕,陆作林,等. 成年体检人群中白细胞计数与非酒精性脂肪肝的关联[J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(3): 201-205.
- [12] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease [J]. Nutrients, 2013, 5(5):1544-1560.
- [13] Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7):1712-1723.
- [14] Riley P, O'Donohue J, Crook M. A growing burden: the pathogenesis, investigation and management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Pathol, 2007, 60(12):1384-1391.
- [15] Durukan AB, Gurbuz HA, Unal EU, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in assessing the risk of postoperative atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2014, 55(2):287-293.

收稿日期:2019-02-22