

非酒精性脂肪性肝病的病理改变与血清铁蛋白和血清铁含量变化关系的 meta 分析

曹宇萌^{a, b}, 张海燕^{b, c}, 刘立新^{b, c}

(山西医科大学 a. 基础医学院病理学与病理生理学教研室; b. 肝病与器官移植研究所; c. 第一临床医学院, 山西 太原 030001)

摘要: **目的** 系统评价非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的存在及病理改变与血清铁蛋白和血清铁含量变化的关系。 **方法** 检索 PubMed、中国知网、维普、万方、Cochrane 图书馆等数据库, 收集从建库至 2021 年 12 月发表的 NAFLD 的存在及病理改变与血清铁蛋白和血清铁含量变化的关系的中英文文献。对文献进行二次筛选、质量评价及数据提取, 采用 Stata 12.0 软件进行 meta 分析。 **结果** 共纳入 32 篇文献, 合计 4 177 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, NAFLD 患者血清铁蛋白 ($SMD = 0.93, 95\% CI : 0.85 \sim 1.01, P = 0.000$) 和血清铁 ($SMD = 0.57, 95\% CI : 0.37 \sim 0.76, P = 0.000$) 含量较高; 与单纯性脂肪肝患者相比, 非酒精性脂肪性肝炎患者血清铁蛋白 ($SMD = 0.59, 95\% CI : 0.41 \sim 0.78, P = 0.000$) 含量较高, 而血清铁 ($SMD = 0.14, 95\% CI : 0.00 \sim 0.29, P = 0.057$) 含量两者差异无统计学意义。 **结论** NAFLD 的存在与血清铁蛋白和血清铁含量增多具有相关性, 并且 NAFLD 病理改变越严重, 血清铁蛋白和血清铁含量越高。因此, 血清铁蛋白和血清铁在 NAFLD 进展中的因果作用及 NAFLD 的发病机制值得进一步研究及临床验证。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 血清铁; 血清铁蛋白; meta 分析

中图分类号: R575.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2023)03-0197-11

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2023.03.001

Correlation between pathological changes and serum ferritin and iron levels in nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis

Cao Yumeng^{a, b}, Zhang Haiyan^{b, c}, Liu Lixin^{b, c}

a. Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences; b. Institute of Liver Disease and Organ Transplantation; c. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Liu Lixin, Email: lixinliu6@hotmail.com

ABSTRACT: Objective To systematically evaluate the correlation between pathological changes and serum ferritin and iron levels in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Chinese and English literatures from PubMed, China National Knowledge Internet (CNKI), VIP, Wanfang Data, Cochrane Library, published up to December 2021, regarding the correlation between pathological changes and serum ferritin and iron levels in NAFLD, were enrolled. Secondary screening, quality assessment and data extraction were performed, and then Stata12.0 software was used for meta-analysis. **Results** Thirty-two articles were included, representing 4 177 patients. Meta-analysis showed that the serum ferritin ($SMD = 0.93, 95\% CI : 0.85-1.01, P = 0.000$) and serum iron levels ($SMD = 0.57, 95\% CI : 0.37-0.76, P = 0.000$) in NAFLD group were higher than those in the control group. Compared with patients with simple fatty liver, the serum ferritin ($SMD = 0.59, 95\% CI : 0.41-0.78, P = 0.000$) in patients with nonalcoholic steatohepatitis was increased, and but no statistically significant difference in serum iron ($SMD = 0.14, 95\% CI : 0.00-0.29, P = 0.057$). **Conclusion** The presence of NAFLD correlates with increased serum ferritin and iron levels, and the pathological changes of NAFLD correlates positively with serum ferritin and iron levels. The causal relationship of the threes in NAFLD and the pathogenesis of NAFLD should be further investigation and verification in clinical.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease; serum iron; serum ferritin; meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是世界上最常见的慢性肝病。目前 NAFLD 全球患病率为

25.24%^[1]。NAFLD 包括单纯性脂肪肝 (NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 随着疾病进展可出现不同程度的纤维化, 最后发展为肝硬化和肝癌。另外, NAFLD 还会伴发一系列肝外疾病, 如 2 型糖尿病、慢性肾病、心血管疾病、甲状腺功能低下、多囊卵巢综合征、阻塞性睡眠呼吸暂停等, 还可以增加结肠直肠癌等肝外癌症的发病风险, 严重影响人类的

基金项目: 中央引导地方科技发展资金 (山西省科技厅) —— IGFBRP1 及铁死亡在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制研究 (YDZX20201400001965)

通信作者: 刘立新, Email: lixinliu6@hotmail.com

生命健康^[2]。因此早期明确 NAFLD 的诊断,并进行干预治疗,对 NAFLD 患者有重要意义。

目前,临床上主要以肝活检作为诊断 NASH 的可靠工具,但是由于其有创、严重并发症多、采样误差、成本较高等因素,应用中存在较大的局限性。因此,迫切需要开发和验证简单、可重复、无创的检测方法,有助于 NAFLD 的诊断和 NAFLD 的预后^[3]。

血清铁和血清铁蛋白是人体贮存铁的主要形式^[4]。当血清铁含量病理性过高时,造成氧化应激和脂质过氧化增加,导致肝功能障碍。血清铁蛋白是一种在急性期表达的蛋白质,在炎症刺激、氧化应激和肝脏坏死的情况下其水平会升高^[5]。有研究发现血清铁蛋白和血清铁与 NAFLD 之间密切相关^[4]。然而,一些研究表明血清铁与 NAFLD 患者的严重程度无关^[6]。这些联系仍然存在争议。因此本研究通过 meta 分析,系统评价 NAFLD 的存在及病理改变与血清铁蛋白和血清铁含量变化的关系,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 系统检索了 PubMed、中国知网、维普、万方、Cochrane 图书馆等数据库。文献检索时间截止至 2021 年 12 月公开发表的中英文文献。中文检索词:非酒精性脂肪性肝病、铁蛋白、铁;英文检索词:Non alcoholic Fatty Liver Disease、Ferritin、Iron。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)能获取文章全文及完整数据;(2)对照组为非 NAFLD,试验组为 NAFLD 患者;(3)对照组为 NAFL 患者,试验组为 NASH 患者;(4)结局指标包括血清铁蛋白和血清铁的均数±标准差($\bar{x} \pm s$);(5)中英文文献。排除标准:(1)原始研究为细胞或动物研究、综述、荟萃分析;(2)重复的研究;(3)与本研究主题不相关的研究;(4)原始研究无法提供必要的的数据或信息。

1.3 文献筛选、质量评价及数据提取 文献的二次筛选由 2 位研究人员严格按照纳入、排除标准独立进行,有分歧时,由第 3 位研究者评价。本研究所纳入的队列研究与病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行文献质量评估(评分 ≥ 5 分为高质量文献)。横断面研究则采用美国卫生保健研究与质量管理处制定的 11 项目的量表(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)进行文献质量评估(评分 ≥ 8 分为高质量文献)。文献的信息提取包括:第一作者姓名、发表年份、国籍、研究类型、例数、NAFLD 检测方法(如果提供)、铁与血清铁蛋白的均数±标准差($\bar{x} \pm s$)。

1.4 统计学方法 采用 Stata 12.0 统计学软件进行 meta 分析。根据 Cochran Q 检验和 I^2 值判定纳入文献是否存在异质性,当 $P \leq 0.05$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 表示各研究间有异质性,采用随机效应模型进行分析,否则采用固定效应模型分析。异质性来源由亚组分析解释,或者通过敏感性分析剔除具有明显临床异质性的文献,并采用固定效应模型进行 meta 分析。连续性变量用标准均数差(SMD),95% CI 表示效应量。区间估计和假设检验的结果在森林图中列出, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。敏感性分析通过改变效应模型进行。发表偏倚采用 Egger 法进行分析。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征 通过数据库检索出文献 612 篇,阅读标题及摘要后筛选出 182 篇,去重之后筛选出 122 篇,阅读全文排除不符合纳入标准的 90 篇文献,最终纳入 32 篇文献。纳入的文献中有 4 篇队列研究、5 篇横断面研究、23 篇病例对照研究。英文文献 15 篇,中文文献 17 篇。文献筛选图见图 1。纳入文献基本信息及质量评价见表 1~4。

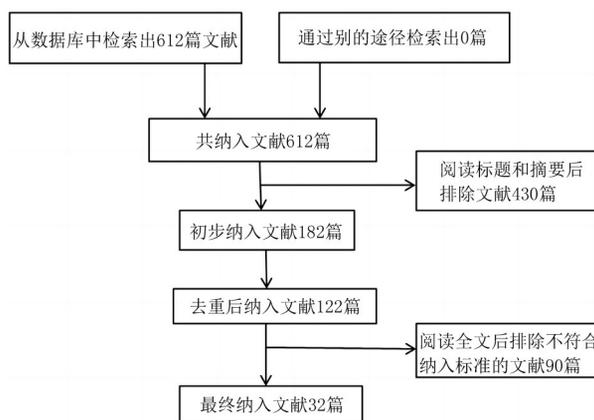


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow-chart of literature screening

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 NAFLD 组与对照组中血清铁蛋白含量的比较 共 18 篇研究^[2, 4, 7-14, 20-22, 26-28, 31, 35]比较了两组之间血清铁蛋白的含量,各研究结果之间存在很大异质性($P = 0.000, I^2 = 97.8\%$)。为排除研究间异质性对研究结果的影响,根据 SMD 和 SMD 的标准误构建了漏斗图,按照漏斗图虚线内外进行亚组分析。①漏斗图内:共 11 项研究^[2, 4, 8-9, 11, 13, 21-22, 26-28],各研究间无异质性($P = 0.07, I^2 = 41.9\%$),结果表明与对照组相比 NAFLD 组的血清铁蛋白含量较高($SMD = 1.97, 95\% CI: 1.90 \sim 2.45, P = 0.000$)。②漏斗图外:共 7 项研究^[7, 10, 12, 14, 20, 31, 35],各研究间

异质性较大 ($P = 0.000$, $I^2 = 99.2\%$), 结果表明与对照组相比 NAFLD 组的血清铁蛋白含量较高 ($SMD = 0.93, 95\% CI : 0.85 \sim 1.01, P = 0.000$)。

亚组分析结果与合并结果一致。采用 Egger 法对漏斗图内的研究进行发表偏倚分析, 结果 $P = 0.167$ ($P > 0.05$), 表明无发表偏倚风险。见图 2~4。

表 1 纳入文献基本信息
Tab. 1 Basic information of the enrolled literatures

作者(年份)	国家	研究类型	例数(男/女)				定义
			对照	NAFLD			
				合计	NAFL	NASH	
欧强(2016) ^[2]	中国	病例对照研究	70(41/29)	68(30/29)	—	—	—
Sumida(2011) ^[3]	日本	队列研究	—	177	79(51/28)	98(39/59)	肝活检
张闻平(2015) ^[4]	中国	病例对照研究	40(20/20)	40(20/20)	—	—	超声
祝海娟(2017) ^[7]	中国	病例对照研究	80(53/27)	78(43/33)	—	—	—
孙彩娟(2019) ^[8]	中国	病例对照研究	239(173/66)	327(241/86)	—	—	超声
弭希峰(2006) ^[9]	中国	病例对照研究	20	68(43/25)	—	—	肝活检
马会民(2016) ^[10]	中国	病例对照研究	486(275/211)	243(148/95)	—	—	瞬时弹性成像
林妙霞(2010) ^[11]	中国	病例对照研究	90	68	—	—	超声
李华成(2017) ^[12]	中国	病例对照研究	100(58/42)	96(54/42)	—	—	—
匡哲(2019) ^[13]	中国	病例对照研究	35(19/16)	35(18/17)	—	—	超声
黄越前(2015) ^[14]	中国	病例对照研究	60(32/28)	104(51/53)	—	—	超声+肝活检
施红波(2008) ^[15]	中国	病例对照研究	30(21/19)	—	47	30	超声
Yoneda(2010) ^[16]	日本	病例对照研究	20	86	24	62	肝活检
Parikh(2015) ^[17]	印度	病例对照研究	50	55	35	20	超声+肝活检
Manousou(2011) ^[18]	英国	队列研究	—	111	47	64	肝活检
Chandok(2012) ^[19]	加拿大	队列研究	—	482	60	28	超声/CT/MRI+肝活检
赵彬(2016) ^[20]	中国	病例对照研究	34(23/11)	39(24/15)	—	—	超声
张丽环(2012) ^[21]	中国	病例对照研究	100	256(161/95)	—	—	超声
高蕾(2019) ^[22]	中国	病例对照研究	121(81/40)	178(136/42)	—	—	超声
Malaguarnera(2005) ^[23]	意大利	病例对照研究	10	—	15	35	肝活检
Lee(2010) ^[24]	韩国	队列研究	—	56	11	45	肝活检
Kim(2013) ^[25]	韩国	病例对照研究	—	108(73/35)	41(35/6)	67(38/29)	肝活检
Jiang(2014) ^[26]	中国	横断面研究	531(201/330)	446(351/95)	—	—	肝活检
刘志平(2015) ^[27]	中国	病例对照研究	80(41/39)	108(55/53)	—	—	—
李琪(2010) ^[28]	中国	病例对照研究	56	35	—	—	超声
洪阳(2008) ^[29]	中国	病例对照研究	14(8/6)	—	16(8/8)	15(6/9)	超声
Zimmermann(2011) ^[30]	中国	病例对照研究	37(17/20)	37(17/20)	12(5/7)	25(12/13)	肝活检
Zelber-Sagi(2007) ^[31]	以色列	横断面研究	44	108	—	—	超声
Mörwald(2020) ^[32]	奥地利	横断面研究	—	—	44	18	MRI
Goh(2016) ^[33]	美国	横断面研究	—	—	114(52/62)	291(127/164)	肝活检
Nobili(2013) ^[34]	意大利	病例对照研究	—	100(68/32)	70(51/19)	30(17/13)	肝活检
Hsiao(2004) ^[35]	中国	横断面研究	167(27/140)	43(20/23)	—	—	超声

表 2 队列研究的质量评价表(分)

Tab. 2 Quality evaluation table for cohort studies

作者(年)	队列的选择				暴露队列和非暴露队列的可比性	结果			总分
	暴露队列的代表性	非暴露队列的选择	暴露的确定	研究开始时没有研究对象已经发生研究的疾病		结果的测定方法	随访时间是否足够长	随访的完整性	
Manousou(2011)	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Chandok(2012)	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Sumida(2011)	1	0	1	0	2	1	1	1	7
Lee(2010)	1	1	1	0	2	1	1	1	8

表 3 病例对照研究的质量评价表(分)

Tab. 3 Quality evaluation table for case-control studies

作者(年)	病例组和对照组的选择				病例和对照的可比性 (设计和分析阶段)	暴露			总分
	病例的定义和 诊断是否恰当	病例的 代表性	对照的 选择	对照的 定义		暴露的调查 和评估方法	病例和对照的调查 方法是否相同	无应 答率	
祝海娟(2017)	1	1		1	2	1	1		7
张闻平(2015)	1	1		1	2	1	1		7
孙彩娟(2019)	1	1		1	2	1	1		7
欧强(2016)	1	1		1	2	1	1		7
弭希峰(2006)	1	1	1	1	1	1	1		6
马会民(2016)	1	1	1	1	2	1	1		8
林妙霞(2010)	1	1		1	2	1	1		7
李华成(2017)	1	1		1	2	1	1		7
匡哲(2019)	1	1	1	1	2	1	1		8
黄越前(2015)	1	1		1	2	1	1		7
施红波(2008)	1	1	1	1	2	1			7
Yoneda(2010)	1		1	1		1	1		5
Parikh(2015)	1	1		1	2	1	1		7
赵彬(2016)	1	1		1	2	1	1		7
张丽环(2012)	1	1		1	2	1	1		7
高蕾(2019)	1	1		1		1	1		5
Malaguarnera(2005)	1			1		1	1		4
Kim(2013)	1					1	1		3
刘志平(2015)	1	1		1	2	1	1		7
李琪(2010)	1	1		1		1	1		5
洪阳(2008)	1	1		1		1	1		5
Zimmermann(2011)	1		1	1	2	1	1		7
Nobili(2013)	1	1			2	1	1		6

表 4 横断面研究质量评价表

Tab. 4 Quality evaluation table for cross-sectional studies

条目	Jiang (2014)	Zelber-Sagi (2007)	Mörwald (2020)	Hsiao (2004)	Goh (2016)
1) 定义信息的来源(调查/记录审查)	1	1	1	1	1
2) 列出暴露和未暴露受试者(病例和对照)的纳入和排除标准或参考以前的出版物	1	1	1	1	1
3) 指明用于识别患者的时间段	1	1	1	1	
4) 说明受试者是否为连续受试者(如果不是基于人群)	1	1	1	1	
5) 说明研究主观成分的评估者是否对参观者状态的其他方面有所隐瞒					
6) 描述以质量保证为目的的进行的任何评估(例如测试/重新测试主要结果的测量)	1	1	1	1	1
7) 解释分析中排除的任何患者	1	1	1	1	1
8) 描述如何评估和/或控制混杂	1	1			
9) 如果适用,解释分析中如何处理缺乏数据	1				
10) 总结患者反应率和数据收集的完整性	1	1	1		
11) 说明预期的随访以及不完整数据或随访的患者百分比	1	1			
总分	9	9	8	6	4

2.2.2 NASH组与NAFL组中血清铁蛋白含量的比较 共13篇^[3, 15-19, 23-25, 29-30, 32, 34]研究比较了两组之间血清铁蛋白的含量,各研究结果之间存在很大异质性($P=0.000, I^2=96.2\%$)。为排除研究间异质性对研究结果的影响,根据SMD和SMD的标准误构建了漏斗图,按照漏斗图虚线内外进行亚组分析。①漏斗图内:共6项研究^[3, 16, 23-25, 30],各研究间无异质性($P=0.214, I^2=29.5\%$),结果表明与NAFL组相比NASH组的血清铁蛋白含量较高

($SMD=0.59, 95\% CI: 0.41\sim 0.78, P=0.000$)。②漏斗图外:共7项研究^[15, 17-19, 29, 32, 34],各研究间异质性较大($P=0.000, I^2=98.1\%$),结果表明与NAFL组相比NASH组的血清铁蛋白含量较高($SMD=0.81, 95\% CI: 0.59\sim 1.04, P=0.000$)。亚组分析结果与合并结果一致。采用Egger法对漏斗图内的研究进行发表偏倚分析,结果 $P=0.499$ ($P>0.05$),表明无发表偏倚风险。见图5~7。

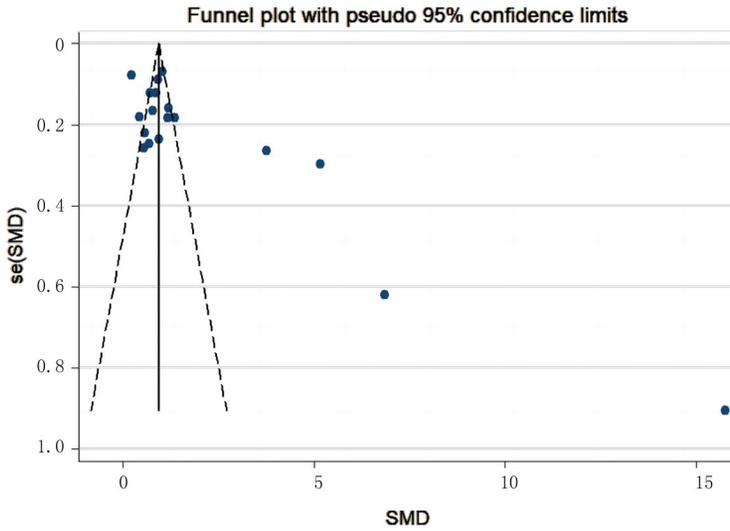


图 2 NAFLD组与对照组中血清铁蛋白的漏斗图

Fig. 2 Funnel plot of serum ferritin in NAFLD group versus control group

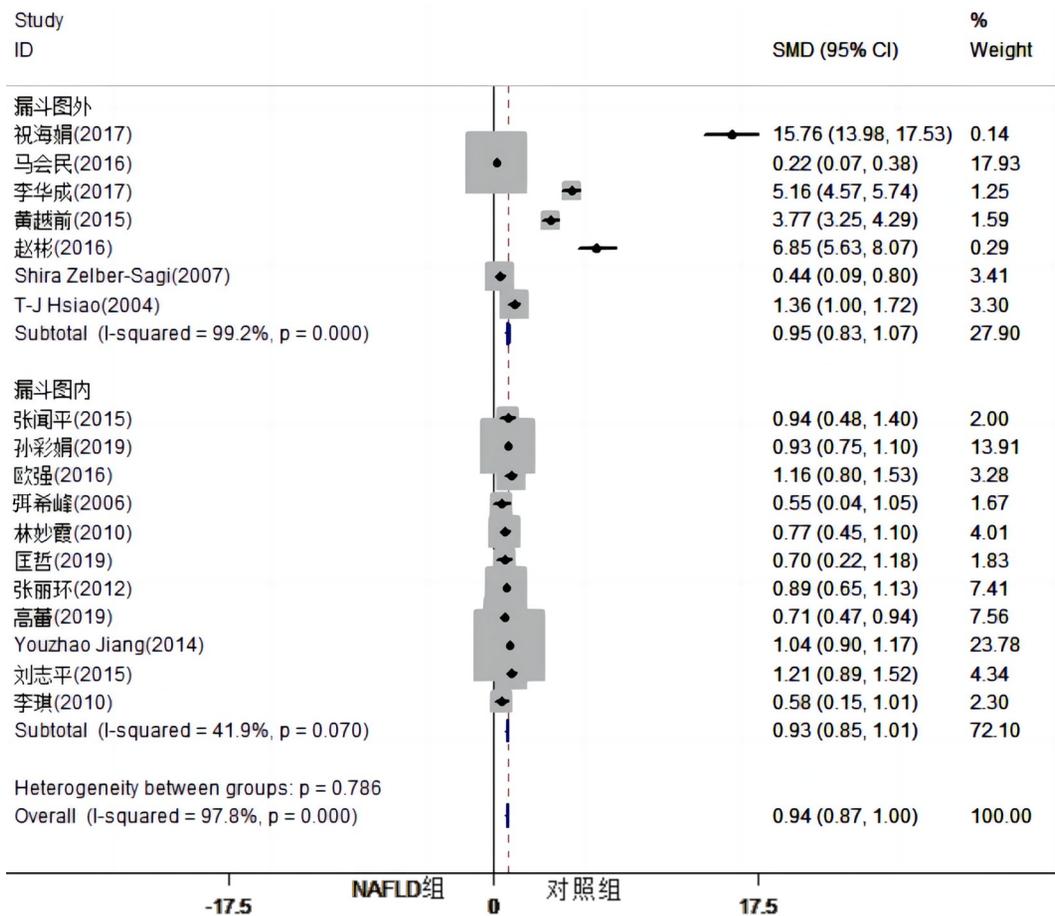


图 3 NAFLD组与对照组中的血清铁蛋白比较的森林图

Fig. 3 Forest plot of serum ferritin in NAFLD group versus control group

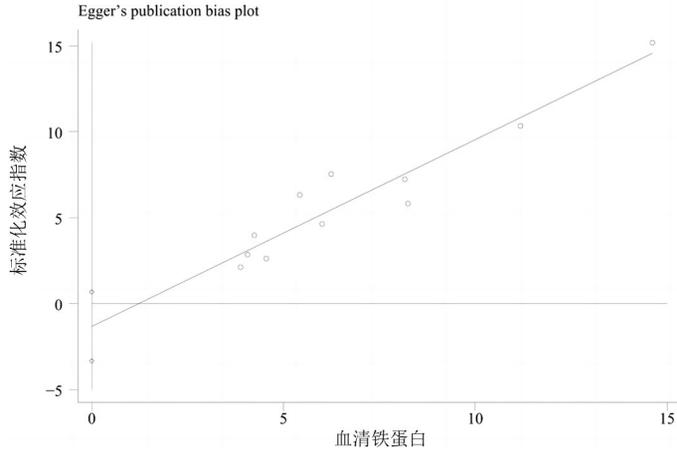


图 4 NAFLD 组与对照组中血清铁蛋白相关研究的 egger 图 ($P = 0.167$)

Fig. 4 Related Egger plot serum ferritin in NAFLD group versus control group ($P = 0.167$)

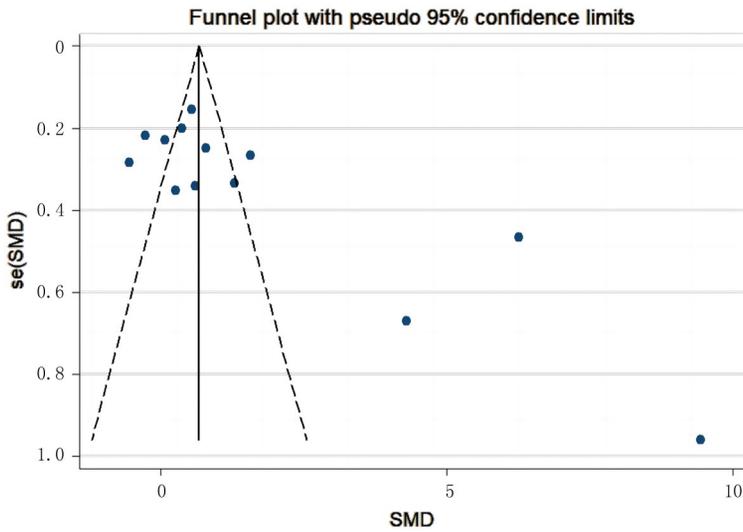


图 5 NASH 组与 NAFL 组中血清铁蛋白的漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of serum ferritin in NASH groups versus SAF groups

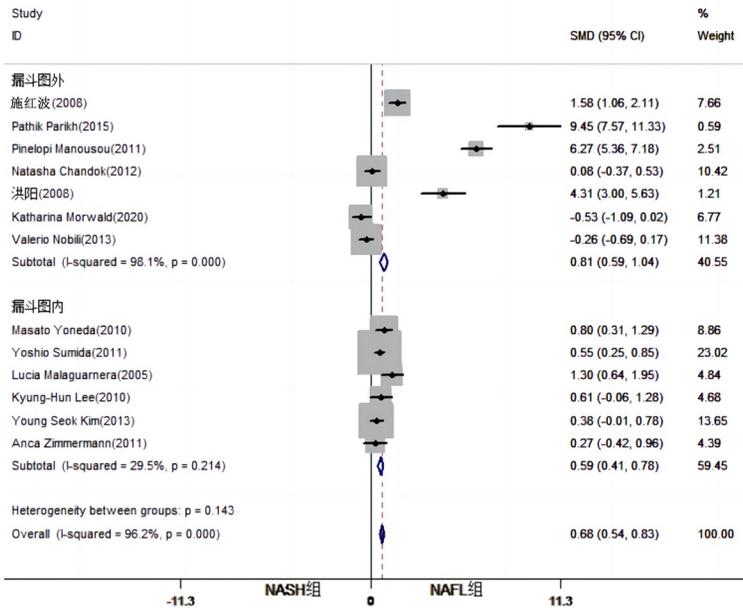


图 6 NASH 组与 NAFL 组中的血清铁蛋白比较的森林图

Fig. 6 Forest plot of serum ferritin in NASH groups versus SAF groups

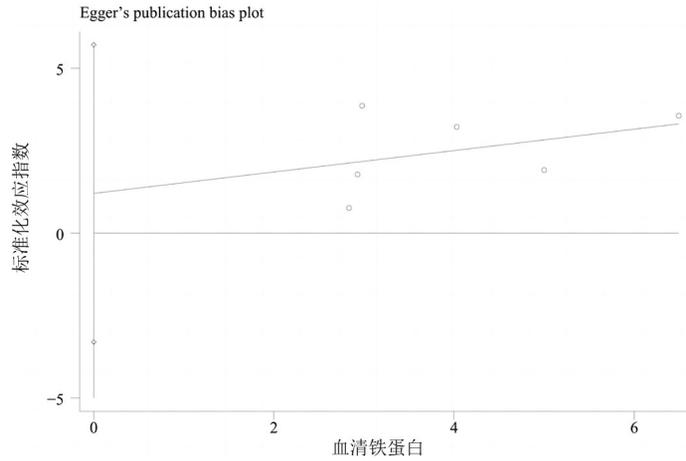


图 7 NASH 组与 NAFL 组中血清铁蛋白相关研究的 egger 图 ($P = 0.499$)

Fig. 7 Related Egger plot of serum ferritin in NASH group versus SAF group ($P = 0.499$)

2.2.3 NAFLD 组与对照组中血清铁含量的比较
共 5 篇研究^[2, 4, 9, 31, 35]比较了两组血清铁含量,各研究间存在异质性($P = 0.051, I^2 = 57.6\%$),故对其完善敏感性分析,排除 Zelber-Sagi 等^[31]文献后各研究间具有同质性($P = 0.395, I^2 = 0.0\%$)。结果显

示与对照组相比 NAFLD 组的血清铁含量较高 ($SMD = 0.57, 95\% CI : 0.37 \sim 0.76, P = 0.000$)。采用 Egger 法对漏斗图内的研究进行发表偏倚分析,结果 $P = 0.059 (P > 0.05)$,表明无发表偏倚风险。见图 8~9。

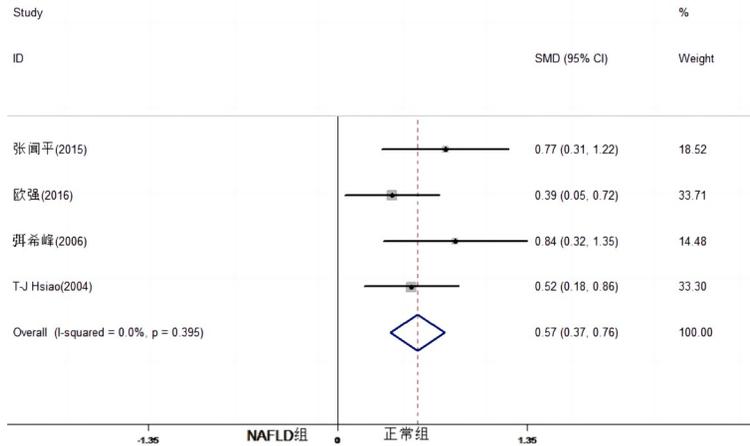


图 8 NAFLD 组与对照组中的血清铁比较的森林图

Fig. 8 Forest plot of serum iron in NAFLD group versus control group

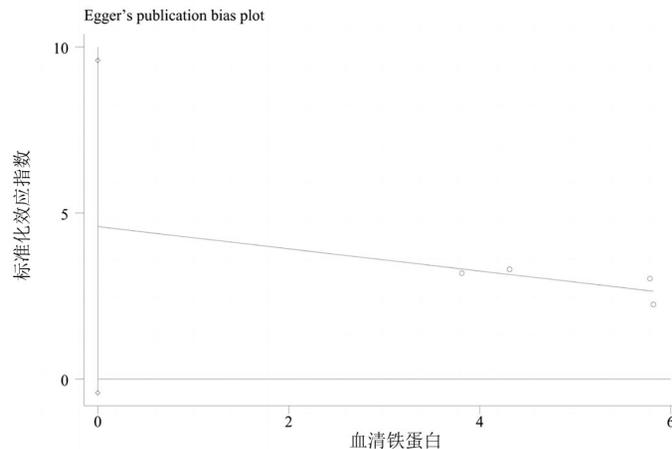


图 9 NAFLD 组与对照组中血清铁相关研究的 egger 图 ($P = 0.059$)

Fig. 9 Related Egger plot of serum iron in the NAFLD group versus control group ($P = 0.059$)

2.2.4 NASH组与NAFL组中血清铁含量的比较
 共7篇研究^[16-18, 30, 32-34]比较了二者之间的血清铁含量。各研究结果之间没有异质性($P = 0.251, I^2 = 23.4\%$),采用固定效应模型进行统计分析,结果显示NASH组与NAFL组的血清铁含量差别无统计学意义($SMD = 0.14, 95\% CI : 0.00 \sim 0.29, P = 0.057$)。按照地区进一步亚组分析,①亚洲组:共3项研究^[16-17, 30],各研究间存在异质性($P = 0.054, I^2 = 65.7\%$),结果表明NASH组与NAFL组中血清铁含量差别无统计学意义($SMD = 0.15, 95\% CI : -0.17 \sim 0.47, P = 0.355$)。②欧美组:共4项研究^[18, 32-34],各研究间不存在异质性($P = 0.573, I^2 = 0.0\%$),结果表明NASH组与NAFL组中血清铁含

量差别无统计学意义($SMD = 0.14, 95\% CI : -0.02 \sim 0.30, P = 0.096$)。按照研究类型进一步亚组分析,①病例对照研究组:共4项研究^[16-17, 30, 34],各研究间存在异质性($P = 0.094, I^2 = 53.0\%$),结果表明NASH组与NAFL组中血清铁含量差别无统计学意义($SMD = 0.08, 95\% CI : -0.18 \sim 0.33, P = 0.551$)。②横断面研究组:共2项研究^[32-33],各研究间不存在异质性($P = 0.826, I^2 = 0.0\%$),结果表明与NAFL组相比,NASH组的血清铁含量较高($SMD = 0.22, 95\% CI : 0.02 \sim 0.42, P = 0.031$),与Goh等^[33]结果一致。采用Egger法进行发表偏倚分析,结果 $P = 0.695 (P > 0.05)$,表明无发表偏倚风险。见图10~13。

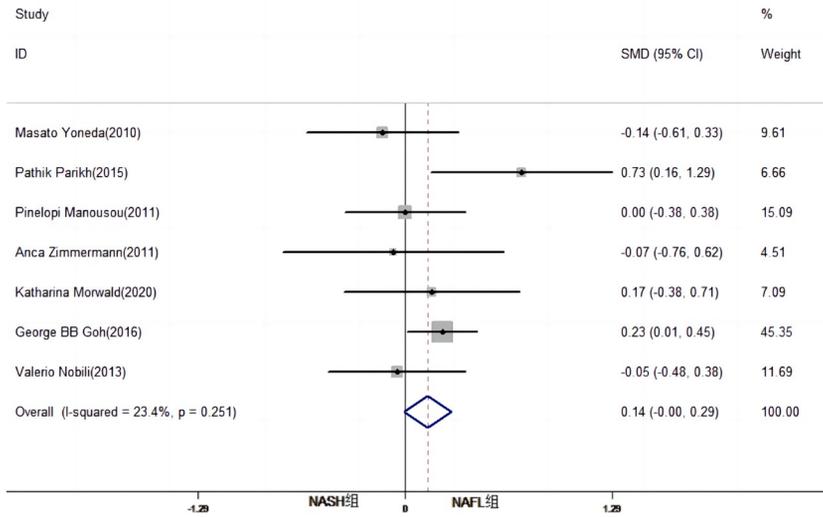


图 10 NASH组与NAFL组中的血清铁比较的森林图

Fig. 10 Forest plot of serum iron in NASH group versus SAFgroup

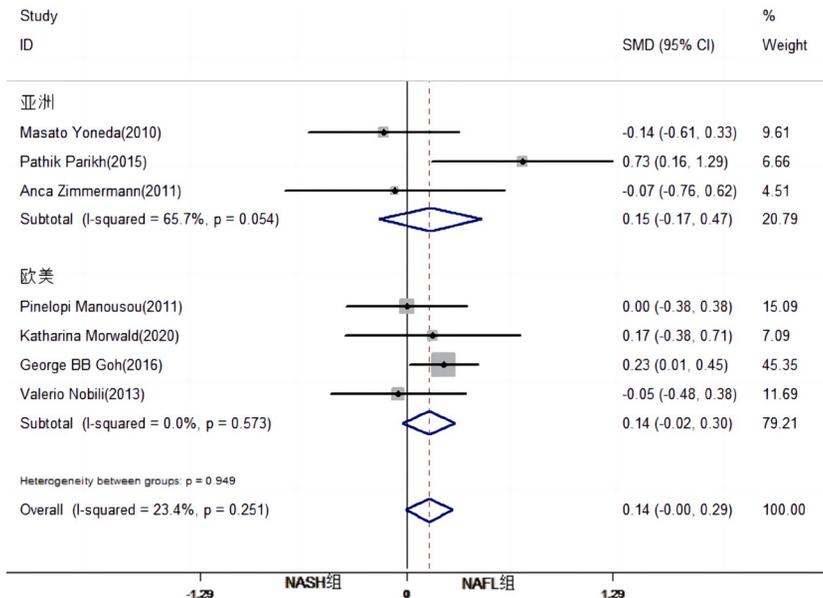


图 11 NASH组与NAFL组中亚组的血清铁比较的森林图

Fig. 11 Forest plot of serum iron in NASH subgroup versus SAF subgroup

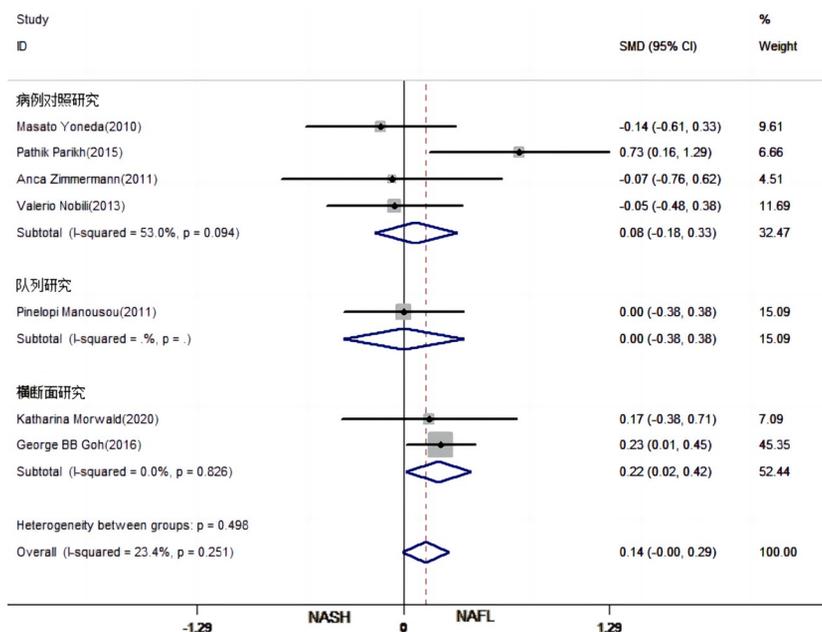


图 12 NASH 组与 NAFL 组中的血清铁比较的森林图

Fig. 12 Forest plot of serum iron in NASH group versus SAF group
Egger's publication bias plot

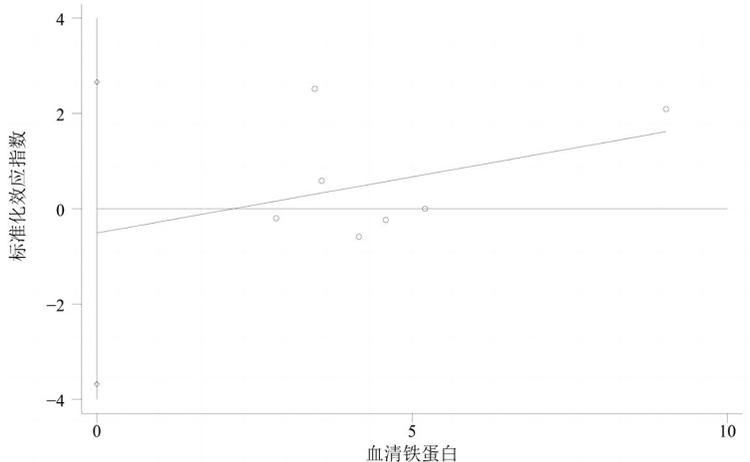


图 13 NASH 组与 NAFL 组中血清铁相关研究的 egger 图 (P = 0.695)

Fig. 13 Related Egger plot of serum iron in the NASH group versus the SAF group (P = 0.695)

3 讨论

NAFLD在我国经济发达地区的发病率越来越高。据统计,10%~20%的NAFLD患者发展为NASH,而NASH在10年内肝硬化发生率高达25%^[1],因此了解NAFLD患者相关血清学指标变化,早期预测及识别疾病进展极为重要。本研究运用meta分析评估血清铁蛋白和血清铁含量变化与NAFLD患者病理改变的关系。

本研究结果显示:(1)NAFLD患者血清铁蛋白和血清铁含量明显高于对照组。提示血清铁蛋白和血清铁与NAFLD密切相关,这与张闻平等^[4]的研究结果一致。(2)NASH患者血清铁蛋白和血清铁蛋白含量明显高于NAFL患者。提示血清铁蛋白在

一定程度上反映NAFLD患者的肝损伤严重程度,这与Parikh等^[17]的研究结果一致。但血清铁在两者之间差异无统计学意义。亚组分析表明,病例对照研究组中NASH患者与NAFL患者血清铁含量差别无统计学意义,而横断面研究组中NASH组的血清铁含量与NAFL组相比较。其原因可能是涉及此部分的研究和样本量较少,当研究规模更大时,结果可能更趋于稳定。并且纳入的原始数据显示NASH患者血清铁含量高于NAFL患者。以上结果提示,血清铁蛋白和血清铁含量变化与NAFLD存在及其病理改变具有相关性。其中的具体机制可能是目前NASH的发病机制中已经提出的“双重打击”学说。其中,第一次打击为肝脏脂质沉积和胰岛

素抵抗,第二次“打击”可能是其他因素导致的肝脏炎症和氧化应激升高,最终导致组织损伤、脂肪性肝炎和纤维化。有研究表明,铁沉积催化活性氧的产生被认为是第二次打击^[36]。铁是人体最重要的微量元素之一,几乎存在于所有组织中,肝脏又是铁的主要储存器官,体内25%~30%的总铁储存在肝脏中的铁蛋白中,因此肝脏也是铁超载损害的主要靶器官。而血清铁和血清铁蛋白是人体贮存铁的主要形式,反映体内铁的储存情况。血清铁在体内具有高度动态性和极高的氧化还原活动的倾向^[37]。过量的血清铁储存在肝细胞中,在细胞中可启动和催化Fenton型Haber—Weiss反应,产生氧自由基,引发脂质过氧化、氧化应激和炎症反应,进一步损伤肝细胞,从而刺激肝细胞胶原合成,使NAFLD加重。同时大量的炎症刺激和氧化应激使血清铁蛋白含量升高,从而增加了NAFLD发生风险。NAFLD中肝细胞发生三酰甘油堆积,脂肪变性、气球样变导致细胞受损,使肝细胞内贮存铁释放,引起血清铁、铁蛋白浓度升高,导致恶性循环^[4]。George等^[38]研究表明,肝铁浓度与NASH患者的纤维化增加有关。Bugianesi等^[39]发现血清铁蛋白浓度是严重组织学损伤的标志物。Kowdley等^[40]证明,血清铁蛋白浓度大于正常上限的1.5倍与晚期纤维化和NAFLD活性评分增加独立相关。Sumida等^[3]已经证明了将血清铁蛋白纳入临床评分系统以预测日本NAFLD患者脂肪性肝炎的实用性。还有研究证明^[41],血清铁蛋白浓度是脂肪变性的强预测因子,还有研究证明,血清铁蛋白浓度是脂肪变性的强预测因子,表明血清铁蛋白浓度的升高早于脂肪变性的发展,并且在NAFLD疾病早期和发病机制中起重要作用。在NAFLD患者中,静脉放血治疗后,肝功能和胰岛素抵抗明显改善^[42-43]。

本研究的异质性可能是因为纳入的研究包括了回顾性队列研究、横断面研究和病例对照研究,各项研究质量具有差异。对各项研究进行统计学分析,由于异质性较大,首先采用随机效应模型进行数据分析,然后对纳入的研究进行敏感性分析,按漏斗图内外进行亚组分析或剔除了其中异质性较大的研究后采用固定效应模型进行分析,最后得出结论。

本研究结果表明,NAFLD患者体内血清铁蛋白和血清铁含量出现明显升高,且随着病理改变越严重,血清铁蛋白和血清铁含量越高。因此,血清铁蛋白和血清铁在NAFLD进展中的因果作用及NAFLD的发病机制值得进一步研究及临床验证。在进行健康体检时,可将血清铁蛋白和血清铁作为

常规检查项目,以便及早发现NAFLD,对于血清铁蛋白升高的脂肪肝患者,即使肝功能正常,也应及时给予治疗,以防止肝功能损害,减少肝硬化甚至肝癌的发生。

本项荟萃分析工作仍存在一些缺陷。(1)虽然肝脏活检仍是确定NAFL和NASH的金标准,但我们的一些原始研究在NAFLD的诊断过程中使用的是影像学方法和预测模型的方法,对肝脏轻度脂肪变性的检测敏感度较低。(2)纳入的原始研究中,部分原始研究没有匹配潜在的混杂因素,如体重指数、吸烟史等。(3)没有单独评估纤维化阶段或脂肪变性、炎症、气球样变情况下的血清铁蛋白和血清铁含量变化。

参考文献:

- [1] 金倩,杨菁,范建高.非酒精性脂肪性肝病的流行现状[J].肝脏,2021,26(1):87-88.
- [2] 欧强,王洋,徐燕华,等.非酒精性脂肪性肝病患者血清铁代谢指标的变化及临床意义[J].临床肝胆病杂志,2016,32(12):2360-2363.
- [3] Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(2): 257-268.
- [4] 张闻平,吴静,任美杰,等.非酒精性脂肪肝病与血清铁及铁蛋白的相关性研究[J].首都医科大学学报,2015,36(5):778-781.
- [5] Britton LJ, Subramaniam VN, Crawford DH. Iron and non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(36): 8112-8122.
- [6] Bertol FS, Araujo B, Jorge BB, et al. Role of micronutrients in staging of nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective cross-sectional study[J]. World J Gastrointest Surg, 2020, 12(6): 269-276.
- [7] 祝海娟.非酒精性脂肪性肝病患者血清铁蛋白水平变化及临床意义[J].中国药业,2017,26(A01):269-270.
- [8] 孙彩娟,左昔清,姚娜,等.血清铁蛋白与非酒精性脂肪性肝病相关性研究[J].浙江中西医结合杂志,2019,29(5):371-375.
- [9] 弭希峰,黄子成,王木成,等.非酒精性脂肪肝病患者血清铁、转铁蛋白、血清铁蛋白水平测定[J].上海医药,2006,27(11):517-518.
- [10] 马会民,白萍萍,张连仲,等.非酒精性脂肪肝病患者血清铁蛋白水平变化及意义[J].山东医药,2016,56(29):42-44.
- [11] 林妙霞,罗敏琪,陈举达,等.血清铁蛋白在非酒精性脂肪性肝病中的临床意义[J].临床医学工程,2010,17(11):29-30.
- [12] 李华成,邵志林,刘文涛,等.非酒精性脂肪性肝病患者血清铁蛋白水平变化及临床意义[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(4):215-216.
- [13] 匡哲,张永潮,郭慧丽,等.血清铁蛋白表达与非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪含量的关系及临床意义[J].解放军预防医学杂志,2019,37(6):36-37.

- [14] 黄越前. 血清铁蛋白对非酒精性脂肪肝患者早期肝纤维化的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(10): 1383-1385.
- [15] 施红波, 傅君芬, 王春林, 等. 肝纤维化指标和血清铁蛋白在肥胖儿童非酒精性脂肪肝病中的临床意义[J]. 浙江大学学报(医学版), 2008, 37(3): 245-249.
- [16] Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, et al. Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) independent of HFE gene mutation [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3): 808-814.
- [17] Parikh P, Patel J, Ingle M, et al. Serum ferritin levels predict histological severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in India[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2015, 34(3): 200-208.
- [18] Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. *Liver Int*, 2011, 31(5): 730-739.
- [19] Chandok N, Minuk G, Wengiel M, et al. Serum ferritin levels do not predict the stage of underlying non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21(1): 53-58.
- [20] 赵彬, 马臻奇. 青海地区非酒精性单纯性脂肪肝患者血清脂联素、铁蛋白的水平及意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1955-1958.
- [21] 张丽环, 钟秀华, 南晓东, 等. NAFLD患者血清铁蛋白测定的临床意义[J]. 中国现代医生, 2012, 50(12): 149-150.
- [22] 高蕾, 李阔, 刘丹丹, 等. 血清铁蛋白水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13): 2481-2485.
- [23] Malaguarnera L, Madeddu R, Palio E, et al. Heme oxygenase-1 levels and oxidative stress-related parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(4): 585-591.
- [24] Lee KH, Park SH, Kim YJ, et al. Validity and reliability of the nonalcoholic fatty liver diseases activity score (NAS) in Korean NAFLD patients and its correlation with clinical factors[J]. *Korean J Hepatol*, 2010, 16(1): 29-37.
- [25] Kim YS, Jung ES, Hur W, et al. Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19(2): 120-130.
- [26] Jiang Y, Zeng J, Chen B. Hemoglobin combined with triglyceride and ferritin in predicting non-alcoholic fatty liver [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(7): 1508-1514.
- [27] 刘志平, 张金华. 非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗与血清铁蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶的关系[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(8): 917-919.
- [28] 李琪, 王晓峰. 非酒精性脂肪肝血清脂联素与胰岛素抵抗及铁代谢的相关性[J]. 东南大学学报(医学版), 2010, 29(3): 322-325.
- [29] 洪阳, 周晓倩, 叶琳, 等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清硫氧还蛋白、铁蛋白、瘦素水平测定[J]. 免疫学杂志, 2008, (6): 681-683.
- [30] Zimmermann A, Zimmermann T, Schattenberg J, et al. Alterations in lipid, carbohydrate and iron metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome[J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(3): 305-310.
- [31] Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, et al. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(4): 700-707.
- [32] Mörwald K, Aigner E, Bergsten P, et al. Serum ferritin correlates with liver fat in male adolescents with obesity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 340.
- [33] Goh GB, Issa D, Lopez R, et al. The development of a non-invasive model to predict the presence of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(5): 995-1000.
- [34] Nobili V, Siotto M, Bedogni G, et al. Levels of serum ceruloplasmin associate with pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(4): 370-375.
- [35] Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28(1): 167-172.
- [36] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537-2564.
- [37] Yang HH, Chen GC, Li DM, et al. Serum iron and risk of nonalcoholic fatty liver disease and advanced hepatic fibrosis in US adults[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10387.
- [38] George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(2): 311-318.
- [39] Bugianesi E, Manzini P, D'antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver [J]. *Hepatology*, 2004, 39(1): 179-187.
- [40] Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2012, 55(1): 77-85.
- [41] Kim CW, Chang Y, Sung E, et al. Serum ferritin levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men[J]. *Metabolism*, 2012, 61(8): 1182-1188.
- [42] Facchini FS. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(12): 2190.
- [43] Houshyar KS, Lüdtker R, Dobos GJ, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: Results from a randomized clinical trial[J]. *BMC Med*, 2012, 10: 54.