

DOI : 10.3760/cma.j.cn112338-20241209-00781

收稿日期 2024-12-09 本文编辑 张婧

### 中国中老年人肝脏生物标志物与死亡风险的前瞻性关联研究

宋树摇<sup>1</sup> 巫婷<sup>1</sup> 余灿清<sup>1,2,3</sup> 孙点剑<sup>1,2,3</sup> 裴培<sup>2</sup> 杜怀东<sup>4</sup> 陈君石<sup>5</sup> 陈铮鸣<sup>4</sup> 吕筠<sup>1,2,3,6</sup> 李立明<sup>1,2,3</sup> 庞元捷<sup>1,2,3</sup> 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京 100191; <sup>2</sup>北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191; <sup>3</sup>重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191; <sup>4</sup>牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系, 牛津 OX3 7LF; <sup>5</sup>国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; <sup>6</sup>血管稳态与重构全国重点实验室, 北京 100191

通信作者: 庞元捷, Email: ypang@bjmu.edu.cn

**【摘要】目的** 分析中国中老年人人群中肝脏生物标志物与死亡风险的前瞻性关联, 评估肝脏生物标志物对死亡风险预测的价值。**方法** 在中国慢性病前瞻性研究第三次重复调查数据合格的22 758名研究对象中, 采用Cox比例风险回归模型分析5个肝脏生物标志物与死亡的前瞻性关联。5个肝脏生物标志物包括2个肝脏影像标志物(肝脏脂肪衰减参数和肝脏硬度值)和3个血清肝酶标志物[谷氨酰转氨酶(GGT)、ALT和AST]。应用限制性立方样条分析肝脏生物标志物与死亡的非线性关联。采用受试者工作特征曲线下面积(AUC)评估肝脏生物标志物对死亡的预测能力。**结果** 研究对象年龄(65.2±9.1)岁, 中位随访时间1.5年, 共发生307名研究对象死亡。与无肝脂肪变性人群相比, 重度肝脂肪变性人群死亡风险增加79%, HR值(95%CI)为1.79(1.06~3.03)。与无肝纤维化人群相比, 进展期肝纤维化和肝硬化人群死亡风险分别增加48%和91%(均P<0.05)。GGT每增加1个标准差, 死亡风险增加10%(HR=1.10, 95%CI: 1.05~1.15), 且GGT与死亡风险的正向关联在较高水平趋于平缓。AST与死亡风险呈U形关联。在传统模型中加入肝脏生物标志物后, AUC为0.718(95%CI: 0.679~0.757), 较传统模型升高0.030(P<0.001)。**结论** 重度肝脂肪变性、肝纤维化程度升高和GGT水平升高与死亡风险增加相关, AST与死亡风险具有U形关联。肝脏生物标志物能提升传统模型对全因死亡的预测能力。

**【关键词】** 肝脏生物标志物; 死亡风险; 前瞻性研究

**基金项目:** 国家重点研发计划(2023YFC3606300); 国家自然科学基金(82304223, 82192901, 82192904, 82192900)

### Prospective association between liver biomarkers and mortality in Chinese middle-aged and elderly populations

Song Shuyao<sup>1</sup>, Wu Ting<sup>1</sup>, Yu Canqing<sup>1,2,3</sup>, Sun Dianjianyi<sup>1,2,3</sup>, Pei Pei<sup>2</sup>, Du Huaidong<sup>4</sup>, Chen Junshi<sup>5</sup>, Chen Zhengming<sup>4</sup>, Lyu Jun<sup>1,2,3,6</sup>, Li Liming<sup>1,2,3</sup>, Pang Yuanjie<sup>1,2,3</sup>, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; <sup>4</sup>Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, United Kingdom; <sup>5</sup>China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; <sup>6</sup>State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Pang Yuanjie, Email: ypang@bjmu.edu.cn

**【 Abstract 】 Objective** To analyze the prospective associations between liver biomarkers and mortality among Chinese middle-aged and elderly populations and to evaluate the mortality risk predictive value. **Methods** A total of 22 758 participants from the 3<sup>rd</sup> resurvey of the China Kadoorie Biobank were included. Cox proportional hazard models were used to analyze the prospective associations of 5 liver biomarkers with mortality. These liver biomarkers included two liver imaging biomarkers (liver fat attenuation parameter, liver stiffness measurement) and three serum liver enzyme biomarkers [gamma-glutamyl transferase (GGT), ALT, and AST]. Restricted cubic spline was used to assess the nonlinear associations between biomarkers and mortality. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) to evaluate the predictive ability of the models after incorporating liver biomarkers into traditional prediction models for mortality. **Results** The mean age of the participants was (65.2±9.1) years, with a median follow-up of 1.5 years, during which 307 deaths occurred. Compared to individuals without hepatic steatosis, those with severe hepatic steatosis had a 79% higher risk of mortality, with a *HR* of 1.79 (95%*CI*: 1.06-3.03). Compared to individuals without hepatic fibrosis, those with advanced fibrosis and cirrhosis had higher mortality risks of 48% and 91%, respectively (both *P*<0.05). For each standard deviation increase in GGT, the mortality risk increased by 10% (*HR*=1.10, 95%*CI*: 1.05-1.15), with the positive association plateauing at higher GGT levels. AST exhibited a U-shaped association with mortality risk. The AUC of the prediction model adding liver biomarkers into traditional prediction factors was 0.718 (95%*CI*: 0.679-0.757), with an increase of 0.030 (*P*<0.001) compared with the traditional model. **Conclusions** Severe hepatic steatosis, higher levels of hepatic fibrosis, and elevated GGT levels are significantly associated with higher mortality risk. AST shows a U-shaped nonlinear association with mortality risk. Incorporating liver biomarkers into traditional risk prediction models enhances the ability to predict mortality.

**【 Key words 】** Liver biomarkers; Mortality risk; Perspective study

**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2023YFC3606300); National Natural Science Foundation of China (82304223, 82192901, 82192904, 82192900)

肝脏健康已成为公共卫生领域的关注焦点之一。据全球疾病负担研究数据估计，肝脏疾病每年导致约200万人死亡，占有死亡人数的4%<sup>[1]</sup>。中国约有五分之一的人口受到肝脏疾病的影响<sup>[2]</sup>。随着全球人口老龄化的加剧、生活方式的转变及慢性疾病负担的不断增加，全球慢性代谢性肝病负担不断增加，尤以我国较为严重<sup>[3]</sup>。全球非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的总体患病率为39.0%，发病率为47.3/1 000人年<sup>[4-5]</sup>。2023年，一项基于全国570万体检人群数据的研究表明，中国人群脂肪性肝病和进展期肝纤维化的患病率分别为44.39%和2.85%，且随年龄增长进展期肝纤维化患病率持续上升<sup>[6]</sup>。

近年来，肝脏生物标志物如脂肪衰减参数（FAP）、肝脏硬度值（LSM）和血清肝酶标志物指标普遍应用于评估肝脏健康状况的临床实践和慢性代谢性肝脏疾病的风险预测<sup>[7-11]</sup>。然而，目前中国中老年人肝脏生物标志物与死亡风险的前瞻性关联研究有限，且缺乏全面评估肝脏生物标志物与死亡风险非线性关联的研究<sup>[12-13]</sup>。因此，研究中国中老年人肝脏生物标志物与死亡风险的关联及其对死亡风险的预测能力，将为肝脏衰老研究提供科学证据。

本研究旨在利用中国慢性病前瞻性研究（CKB）第三次重复调查数据，探究FAP和LSM（2个肝脏影像标志物）和谷氨酰转氨酶（GGT）、ALT和AST（3个血清肝酶标志物）共5个肝脏生物标志物与全因死亡风险的前瞻性关联，探索其非线性关联，并评估肝脏生物标志物对死亡风险预测的价值。

### 对象与方法

1. 研究对象：CKB项目于2004—2008年从全国5个城市地区和5个农村地区招募了51.2万余名研究对象并完成基线调查，每隔4~5年进行重复调查<sup>[14-16]</sup>。CKB第三次重复调查于2020—2021年在基线调查中抽取约5%尚存活的队列成员（25 087名）开展，新增了老龄化相关问题及肝脏超声的体格检查项目等。本研究纳入CKB第三次重复调查的研究对象，排除16名失访、931名肝脏超声检测不合格、1 219名血生化溶血或血清肝酶检测不合格、358名在基

线调查时自报患恶性肿瘤、慢性肝炎或肝硬化的研究对象。

2. 肝脏生物标志物检测与协变量评价：CKB 第三次重复调查时，由经过培训并获得认证的医生按照标准方案使用 FibroTouch FT-100（中国无锡 Hisky 公司）进行瞬时弹性成像检测。FAP 和 LSM 分别用于评估肝脏脂肪变性和肝脏纤维化。参考中国人群大规模横断面研究确定的肝脂肪变性和肝纤维化诊断分级截断值<sup>[6,17-18]</sup>，依据 FAP<244.0、244.0~、269.0~和≥296.0 dB/m 将人群划分为无肝脂肪变性、轻度肝脂肪变性、中度肝脂肪变性和重度肝脂肪变性；依据 LSM<7.9、7.9~、10.0~和≥13.5 kPa 将人群划分为无肝纤维化、显著肝纤维化、进展期肝纤维化和肝硬化。调查时采集 4 ml 血样，记录距离采血最近一次进食的时间，将餐后≥8 h 采血定义为空腹采血<sup>[19]</sup>。对血样现场离心，4℃冷藏，于 24 h 内进行临床生化检测。使用 BS-240 临床化学分析仪（迈瑞，中国）检测 3 个血清肝酶标志物。依据 3 个血清肝酶标志物指标<5%、5%~、50%~和>95%水平进行人群四分组。研究涉及的协变量为第三次重复调查问卷收集的一般人口学特征和生活方式信息，包括年龄、性别、城乡、家庭年收入、文化程度、吸烟状况和饮酒状况等，协变量信息由统一培训的调查员或技术人员获得。身高、体重、腰围信息由经过训练的技术人员使用标准方案校准的仪器进行记录。站立高度和体重分别由身高仪和体脂仪（Tanita BC418 MA, TANITA, 日本）测量，BMI 为体重 (kg) /身高 (m)<sup>2</sup>。将体型划分为正常/超重 (BMI<28.0 kg/m<sup>2</sup>) 和一般性肥胖 (BMI≥28.0 kg/m<sup>2</sup>) 2 组。体力活动水平由各项体力活动代谢当量 (MET) 乘以每天从事体力活动的累计时间 (h/d)，总体力活动水平 (MET-h/d) 为每天各项体力活动水平之和<sup>[20]</sup>，依据活动 MET 按性别和年龄联合分层的中位数划分为低和高 2 组。

3. 死亡监测与随访：研究对象的死亡信息通过多种途径获取，包括中国疾病监测点系统、全民医疗保险数据库等<sup>[16,21-22]</sup>。各调查点定期将研究对象与公安部门户籍系统以及提交到当地 CDC 的居民死亡医学证明书进行交叉比对。若有研究对象死亡，对其根本死因进行《国际疾病分类》第十版 (ICD-10) 编码，将所有相关信息录入项目随访系统，必要时进一步查询研究既往的医疗记录补充信息。若研究对象死于家中或其他非医疗卫生机构场所，或其他经非常规渠道确定死亡事件，项目人员将查阅医院记录并依据记录或入户调查进行死因推断<sup>[23]</sup>。死亡结局为全死因死亡。随访时间自研究对象完成第三次重复调查起，直至出现死亡、失访或最后一次随访 (2022 年 12 月 31 日)。

4. 统计学分析：所有统计学分析采用 R 4.2.3 软件进行。依据一般人口学特征分组，对研究对象的 5 个肝脏生物标志物指标进行分布描述，用  $M$  (IQR) 表示，采用 Kruskal-Wallis 检验比较组间差异。采用 Cox 比例风险回归模型，以随访时间为尺度，在分组关联中以 5 个肝脏生物标志物的最低水平组为参照，描述各分组水平与全因死亡的前瞻性关联，并计算肝脏生物标志物每增加一个标准差所对应的效应大小。采用限制性立方样条模型分析 5 个肝脏生物标志物与全因死亡的非线性关联。与 Cox 比例风险回归模型分析相同，参考既往研究<sup>[6,17-18]</sup>，对 FAP 在 244.0、269.0 和 296.0 dB/m 处设置 3 个节点、对 LSM 在 7.9、10.0、13.5 kPa 处设置 3 个节点，3 个血清肝酶标志物指标在第 5、50、95 百分位数处设置 3 个节点。在既往全因死亡预测模型纳入传统预测因子 (性别、城乡、BMI、吸烟状况、饮酒状况和 SBP) 的基础上<sup>[24]</sup>，分别在模型中加入 2 个肝脏影像标志物、3 个血清肝酶标志物和 5 个肝脏生物标志物，采用 Cox 比例风险回归模型建立死亡风险预测模型，预测 2 年全因死亡。为评价预测模型的区分能力，采用删失逆概率加权法计算受试者工作特征曲线下面积 (AUC)，采用 Z 检验对加入肝脏生物标志物的预测模型与仅含传统预测因子基础模型的 AUC 差值进行检验<sup>[25]</sup>。双侧检验，检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 结果

1. 基本特征：共纳入 22 758 名研究对象，在 CKB 第三次重复调查时年龄为 (65.2±9.1) 岁。女性占 64.8%，农村人群占 60.8%，FAP 的  $M$  (IQR) 为 249.0 (52.0) dB/m，LSM 的  $M$  (IQR) 为 6.9 (3.0) kPa；GGT、ALT、AST 的  $M$  (IQR) 分别为

22.2 (16.1)、20.0 (11.5) 和 22.8 (8.5) U/L。中位随访时间为 1.5 年，共发生 307 名研究对象死亡 (8.7/1 000 人年)。5 个肝脏生物标志物在性别、文化程度、吸烟状况、体型间的分布差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 中国中老年人肝脏生物标志物分布特征[M (IQR) ]

基本特征	FAP (dB/m)	LSM (kPa)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)
总体	249.0 (52.0)	6.9 (3.0)	20.0 (11.5)	22.8 (8.5)	22.2 (16.1)
年龄组 (岁)					
<65	250.0 (50.0)	6.7 (2.8)	21.1 (12.5)	22.7 (8.4) <sup>a</sup>	22.5 (17.2)
≥65	247.0 (53.0)	7.1 (3.3)	18.9 (10.3)	22.9 (8.6) <sup>a</sup>	22.0 (15.1)
性别					
男	244.0 (52.0)	7.1 (3.1)	21.2 (12.4)	23.2 (9.1)	26.9 (20.6)
女	252.0 (52.0)	6.8 (3.0)	19.3 (10.7)	22.6 (8.2)	20.2 (13.2)
城乡					
农村	245.0 (51.0)	7.0 (3.0)	20.0 (11.9) <sup>a</sup>	22.7 (8.7)	21.4 (15.7)
城市	254.0 (54.0)	6.7 (3.0)	19.9 (10.8) <sup>a</sup>	23.0 (8.1)	23.3 (16.5)
文化程度					
小学及以下	247.0 (52.0)	7.0 (3.2)	19.6 (11.1)	22.9 (8.8)	21.5 (15.5)
初中及以上	251.0 (52.0)	6.8 (2.9)	20.4 (11.7)	22.7 (8.2)	23.0 (16.7)
家庭年收入 (元)					
<35 000	244.0 (54.0)	7.0 (3.1)	19.5 (11.3)	22.9 (8.8) <sup>a</sup>	21.0 (14.7)
≥35 000	250.0 (52.0)	6.9 (3.1)	20.1 (11.5)	22.8 (8.4) <sup>a</sup>	22.6 (16.4)
吸烟状况					
从不吸/偶尔吸	250.0 (51.0)	6.9 (3.0)	19.6 (11.0)	22.7 (8.3)	21.0 (13.9)
当前吸/因病戒烟	252.0 (52.0)	7.0 (3.1)	21.5 (12.8)	23.9 (9.0)	27.4 (20.6)
戒烟	242.0 (51.0)	7.1 (3.2)	20.9 (12.6)	22.9 (9.3)	27.4 (21.9)
饮酒状况					
非当前每周饮	249.0 (52.0) <sup>a</sup>	6.9 (3.0) <sup>a</sup>	19.8 (11.3)	22.6 (8.3)	21.3 (14.1)
当前每周饮	247.0 (50.0) <sup>a</sup>	6.9 (3.0) <sup>a</sup>	20.9 (12.6)	24.1 (9.6)	33.6 (32.1)
体型					
正常/超重	242.0 (47.0)	6.9 (2.9)	19.5 (10.9)	22.8 (8.2)	21.6 (15.1)
一般性肥胖	293.0 (34.0)	7.2 (3.5)	23.1 (14.8)	23.0 (10.2)	26.9 (19.7)
总体力活动水平					
低	251.0 (54.0)	6.9 (3.1)	19.9 (11.6)	22.8 (8.7) <sup>a</sup>	22.6 (17.0)
高	247.0 (51.0)	6.9 (2.9)	20.0 (11.3)	22.8 (8.3) <sup>a</sup>	21.8 (15.3)

注：<sup>a</sup>Kruska-Wallis 检验组间不显著，其他为差异有统计学意义

2. 肝脏生物标志物与死亡的关联：Cox 比例风险回归模型结果显示，与无肝脂肪变性 (FAP<244.0 dB/m) 人群相比，重度肝脂肪变性 (FAP≥296.0 dB/m) 人群死亡风险增加 79% (HR=1.79, 95%CI: 1.06~3.03)。与无肝纤维化 (LSM<7.9 kPa) 人群相比，进展期肝纤维化 (LSM=10.0~13.4 kPa) 人群死亡风险增加 48% (HR=1.48, 95%CI: 1.08~2.03)，肝硬化 (LSM≥13.5 kPa) 人群死亡风险增加 91% (HR=1.91, 95%CI: 1.22~3.00)。GGT 每增加 1 个标准差，死亡风险增加 10% (HR=1.10, 95%CI: 1.05~1.15)。与 AST<5%人群相比，AST 在 5%~ 和 50%~94% 的人群 HR 值分别为 0.56 (95%CI: 0.38~0.84) 和 0.58 (95%CI: 0.39~0.87)。见表 2。

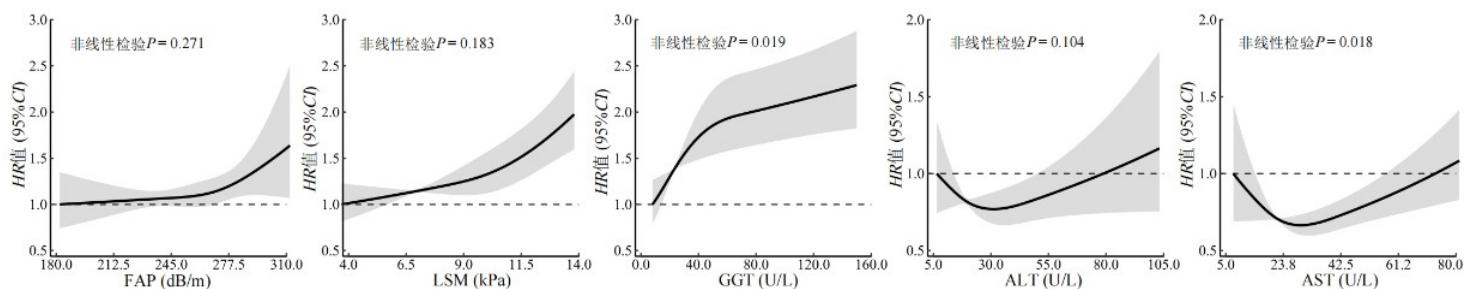
表 2 中国中老年人肝脏生物标志物与死亡风险的关联分析

肝脏生物标志物	模型 1		模型 2	
	HR 值 (95%CI)	P 值	HR 值 (95%CI)	P 值
FAP (dB/m)				
无肝脂肪变性 (<244.0)	1.00		1.00	
轻度肝脂肪变性 (244.0~)	0.90 (0.67~1.19)	0.452	1.07 (0.79~1.45)	0.658
中度肝脂肪变性 (269.0~)	0.71 (0.50~0.99)	0.043	1.02 (0.70~1.50)	0.908
重度肝脂肪变性 (≥296.0)	1.01 (0.65~1.57)	0.967	1.79 (1.06~3.03)	0.031
每增加 1 个标准差	0.91 (0.81~1.01)	0.084	1.10 (0.95~1.27)	0.216
LSM (kPa)				
无肝纤维化 (<7.9)	1.00		1.00	
显著肝纤维化 (7.9~)	1.11 (0.83~1.47)	0.480	1.11 (0.83~1.47)	0.493

进展期肝纤维化 (10.0~)	1.46 (1.07~2.00)	0.018	1.48 (1.08~2.03)	0.015
肝硬化 (≥13.5)	2.08 (1.35~3.19)	<0.001	1.91 (1.22~3.00)	0.005
每增加 1 个标准差	1.23 (1.13~1.35)	<0.001	1.22 (1.12~1.34)	<0.001
GGT (U/L)				
<5% (<11.9)	1.00		1.00	
5%~ (11.9~)	1.12 (0.62~2.03)	0.711	1.20 (0.66~2.17)	0.556
50%~ (22.2~)	1.26 (0.69~2.28)	0.449	1.53 (0.84~2.79)	0.167
≥ 95% (≥72.5)	2.04 (1.02~4.09)	0.045	2.49 (1.23~5.05)	0.011
每增加 1 个标准差	1.10 (1.04~1.15)	<0.001	1.10 (1.05~1.15)	<0.001
ALT (U/L)				
<5% (<10.8)	1.00		1.00	
5%~ (10.8~)	0.42 (0.30~0.59)	<0.001	0.48 (0.34~0.67)	<0.001
50%~ (20.0~)	0.49 (0.35~0.70)	<0.001	0.61 (0.43~0.88)	0.008
≥ 95% (≥48.1)	0.50 (0.26~0.98)	0.045	0.67 (0.34~1.33)	0.254
每增加 1 个标准差	1.00 (0.88~1.14)	0.971	1.05 (0.94~1.17)	0.415
AST (U/L)				
<5% (<14.5)	1.00		1.00	
5%~ (14.5~)	0.49 (0.33~0.72)	<0.001	0.56 (0.38~0.84)	0.005
50%~ (22.8~)	0.51 (0.34~0.75)	<0.001	0.58 (0.39~0.87)	0.008
≥ 95% (≥41.3)	0.71 (0.40~1.25)	0.233	0.86 (0.48~1.53)	0.604
每增加 1 个标准差	1.09 (1.01~1.18)	0.029	1.09 (1.02~1.17)	0.017

注：FAP：脂肪衰减参数；LSM：肝脏硬度值；GGT：谷氨酰转氨酶；模型 1：调整年龄、性别、城乡和是否空腹采血；模型 2：在模型 1 的基础上调整文化程度、家庭年收入、吸烟状况、饮酒状况、体型、总体力活动水平、新鲜蔬菜摄入频率、新鲜水果摄入频率和 red 肉摄入频率

3. 肝脏生物标志物与死亡的非线性关联：GGT 和 AST 与死亡存在非线性关联（均  $P < 0.05$ ），GGT 与死亡风险的正向关联在较高水平（ $>40.0$  U/L）趋于平缓，AST 与死亡风险呈 U 形关联。FAP 在  $>270.0$  dB/m 时与死亡风险呈正向关联，LSM 在  $>6.5$  kPa 时与死亡风险呈正向关联，非线性关联检验无统计学意义（均  $P > 0.05$ ）。见图 1。

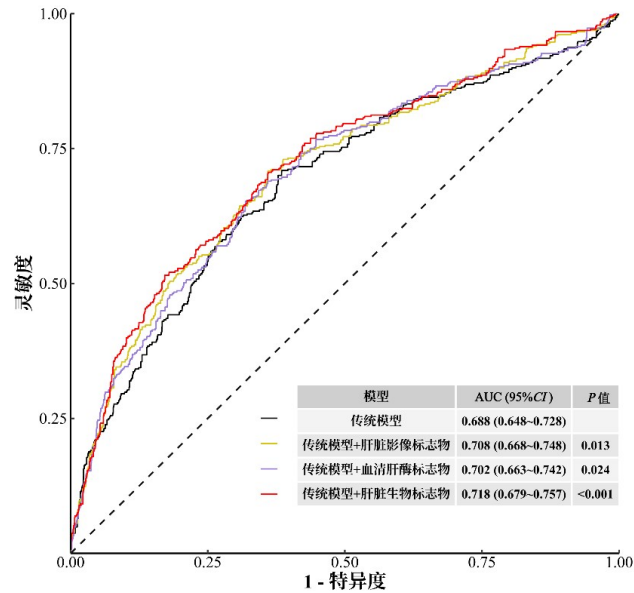


注：FAP：脂肪衰减参数；LSM：肝脏硬度值；GGT：谷氨酰转氨酶；模型调整年龄、性别、城乡、是否空腹采血、文化程度、家庭年收入、吸烟状况、饮酒状况、体型、总体力活动水平、新鲜蔬菜摄入频率、新鲜水果摄入频率和 red 肉摄入频率

图 1 中国中老年人肝脏生物标志物与死亡的非线性关联

4. 肝脏生物标志物对死亡的预测能力：将 2 个肝脏影像标志物和 3 个血清肝酶标志物分别加入传统模型时，模型 AUC 分别升高 0.020 和 0.014，为 0.708（95%CI：0.668~0.748）和 0.702（95%CI：0.663~0.742）（均  $P < 0.05$ ）。将 5 个肝脏生物标志物同时加入传统模型时，

模型 AUC 升高 0.030 ( $P<0.001$ )，为 0.718 (95%CI : 0.679~0.757)。提示肝脏生物标志物能够增强传统模型对死亡风险的预测能力。见图 2。



注：AUC：受试者工作特征曲线下面积；传统模型：性别、城乡、体型、吸烟状况、饮酒状况和 SBP

图 2 中国中老年人肝脏生物标志物对死亡的预测能力分析

### 讨论

基于 CKB 第三次重复调查数据，本研究发现在我国中老年人群中，重度肝脂肪变性、肝纤维化程度升高和 GGT 水平升高与全因死亡风险升高相关，GGT 与死亡风险的正向关联在较高水平趋向平缓，AST 与死亡风险呈 U 形关联。本研究还发现，在传统模型中加入 5 个肝脏生物标志物可提高传统模型对死亡的预测能力。本研究为肝脏衰老研究以及中老年人群衰老预警提供了科学证据。

本研究发现，与无肝脂肪变性 ( $FAP<244.0$  dB/m) 人群相比，重度肝脂肪变性 ( $FAP\geq 296.0$  dB/m) 人群死亡风险增加 79%，HR 值 (95%CI) 为 1.79 (1.06~3.03)，与既往多项研究结果一致。一项基于美国国家健康与营养调查 (NHANES) 的研究，纳入 14 527 名成年人，采用超声评估研究对象肝脏脂肪变性程度，结果表明，与无肝脂肪变性的研究对象相比，重度肝脂肪变性的研究对象肝脏疾病死亡风险增加 1.68 倍 ( $HR=2.68$ , 95%CI : 1.02~7.03) [26]。另一项研究基于 NHANES 数据库，纳入 3 271 名中老年研究对象，发现在 60~74 岁人群中 NAFLD 与全因死亡风险呈正向显著关联 ( $HR=1.22$ , 95%CI : 1.01~1.49) [27]。此外，一项瑞典全国性队列研究，纳入肝脏组织学检查诊断的 10 568 名 NAFLD 患者及 49 925 名健康对照，结果显示，与无 NAFLD 人群相比，伴单纯性脂肪肝的 NAFLD 患者死亡风险增加 71% [28]。本研究补充了重度肝脂肪变性与全因死亡风险关联的中国中老年人群研究证据。

本研究发现 LSM 与死亡风险呈显著正向关联，LSM 每增加 1 个标准差，死亡风险增加 22%。同时，非线性关联分析结果提示，中老年人群 LSM 在  $\geq 6.5$  kPa 时，尽管未达到显著肝纤维化诊断水平 (7.9 kPa) [6]，死亡风险也会增加。既往研究表明，肝纤维化是 NAFLD 患者死亡的重要预测标志物。一项系统综述纳入 1 495 名 NAFLD 患者，发现与无肝纤维化的 NAFLD 患者相比，肝纤维化的 NAFLD 患者有更高的全因死亡风险，且全因死亡风险随肝纤维化程度增加而升高 [29]。既往研究基于评分计算肝纤维化程度，分析成年人肝纤维化与死亡的关联。一项基于韩国国民健康保险数据库的研究，纳入 778 739 名 40~80 岁研究对象，通过

BARD 评分诊断研究人群进展期肝纤维化，发现与无肝纤维化人群相比，进展期肝纤维化与全因死亡呈显著正向关联，全因死亡风险 *HR* 值 (95%*CI*) 为 1.62 (1.54~1.70)<sup>[30]</sup>。本研究结果补充了中国中老年人肝纤维化程度与死亡关联的研究证据。

本研究发现 GGT 与全因死亡存在显著的正向关联。此外，非线性关联分析结果显示，GGT 与全因死亡的正向关联效应值在较高水平时趋于平缓，AST 与死亡风险呈 U 形关联。尽管既往多项研究在西方自然人群队列中分析血清肝酶与死亡的关联<sup>[31-33]</sup>，但亚洲人群研究证据有限且多基于体检数据库开展。一项基于韩国全国健康体检数据的队列研究，纳入 9 687 066 名研究对象，发现 GGT 水平升高与全因死亡风险呈显著正向关联。与 GGT 水平三分位数分组的最低组相比，最高组全因死亡风险增加 33%，*HR* 值 (95%*CI*) 为 1.33 (1.32~1.34)<sup>[34]</sup>。Choi 等<sup>[35]</sup>利用韩国全国健康体检数据的队列研究，发现 AST 与死亡风险呈 U 形关联。此外，一项基于中国台湾地区体检数据库的研究，纳入 40 万成年人，发现 AST 处于 15~24 IU/L 的人群全因死亡风险最低，更高或更低的 AST 水平和全因死亡风险增加呈正向关联<sup>[36]</sup>。本研究结果补充了中国自然人群队列的中老年人血清肝酶标志物与死亡的前瞻性关联及非线性关联研究证据。

本研究发现 5 个肝脏生物标志物加入基础预测模型后可提升模型整体对死亡风险的预测能力，模型 AUC 从 0.688 (95%*CI*: 0.648~0.728) 升高至 0.718 (95%*CI*: 0.679~0.757)。虽然 AUC 升高值差异有统计学意义，但是升高绝对数值仅为 0.030，实际意义有限。预测模型 AUC 升高有限可能有以下原因：第一，传统模型本身已具有较强的死亡预测能力，在其基础上加入新的预测因子提升死亡预测能力较困难；第二，既往研究表明，即使是公认的单一疾病危险因素对整体风险预测模型的贡献仍有限，应关注模型的整体性能、准确性与实用性<sup>[24,37-38]</sup>。本研究所用的肝脏影像标志物和血清肝酶标志物检测快速简便且可重复，增强了预测模型的实用价值，且模型对死亡的预测能力整体性能良好。未来需在不同研究人群中验证肝脏生物标志物对死亡风险预测的提升能力，并研究其在临床与公共卫生实践中的意义。

本研究基于 CKB 大规模、前瞻性研究数据，样本量充足，确保了研究结论的准确性。本研究存在局限性。首先，本研究采用肝超声瞬时弹性成像技术测定 FAP 和 LSM 以反映肝脂肪变性和肝纤维化程度。肝组织活检仍是对肝脂肪变性和肝纤维化分级的金标准，但肝组织活检属于有创检查，且存在取样误差及并发症风险，故患者接受度低，不适用于人群筛查。肝超声瞬时弹性成像技术具有无创无痛、快速简便、可重复等特点，既往研究表明，在肝脂肪变性与纤维化检测和分级时，FAP 和 LSM 具有较高准确性和可重复性<sup>[17-18]</sup>。第二，本研究仅纳入肝脏生物标志物的基线检测数据，未动态评估其变化对死亡风险的影响。未来研究应扩大样本覆盖范围，并结合多次测量数据进行动态分析。第三，尽管研究排除了自报患有恶性肿瘤、慢性肝炎或肝硬化的研究对象，并在分析中调整了多种社会人口学特征和生活方式因素，但仍可能存在因其他因素导致的残余混杂。第四，本研究中位随访时间仅为 1.5 年，研究结果应谨慎解读为肝脏生物标志物与中老年人短期死亡风险的关联。在 CKB 队列有基线血清肝酶检测数据的 8 452 名成年人中 (中位随访时间 16.7 年)，发现 3 个血清肝酶标志物与死亡关联的结果与本研究一致 (结果未发表)，提示肝脏生物标志物与短期和中长期死亡风险的关联一致性较好。

综上所述，本研究发现重度肝脂肪变性与死亡风险升高有关；肝纤维化程度升高及 GGT 水平升高显著增加死亡风险，且 GGT 在较高水平时与死亡关联趋于平缓；AST 与死亡风险具有 U 形关联。肝脏生物标志物能有效提升传统模型对全因死亡的预测能力。本研究为中老年人健康状况评估和肝脏衰老科学研究提供了证据。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**志谢** 所有参加中国慢性病前瞻性研究项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员；项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员

**作者贡献声明** 宋树摇：分析数据、解释结果、撰写文章；巫婷：分析/复核数据；余灿清：采集/解释数据、修改文章、经费支持；孙点剑一：采集/解释数据、修改文章；裴培、杜怀东：

实施研究、采集数据；陈君石、陈铮鸣：项目设计、方案制定、经费支持；吕筠：采集/解释数据、修改文章；李立明：采集/解释数据、项目设计、方案制定、经费支持；庞元捷：构思研究、解释数据、修改文章、经费支持

### 参考文献

[1] Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

[2] Xiao J, Wang F, Wong NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212-221. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.004.

[3] Wu XN, Xue F, Zhang N, et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 363. DOI: 10.1186/s12889-024-17948-6.

[4] Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

[5] Liu SH, Wan H, Yang L, et al. High prevalence of steatotic liver disease and fibrosis in the general population: a large prospective study in China[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): e23-25. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.026.

[6] Man SLM, Deng YH, Ma Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: a nationwide study with 5.7 million adults in China[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(4): 1025-1040. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.053.

[7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024)[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(5): 418-434. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

[8] 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.0000000000000323.

[9] Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, et al. Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multicohort study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10406): 988-996. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01174-1.

[10] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中华临床感染病杂志*, 2014, 7(1): 4-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2014.01.002.

Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Expert Committee for Prevention and Management of Liver Inflammation. Prevention and management of liver inflammation: an expert consensus in China[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2014, 7(1): 4-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2014.01.002.

[11] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 846-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008.

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(11): 846-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008.

[12] Lee SW, Huang DQ, Bettencourt R, et al. Low liver fat in non-alcoholic steatohepatitis-related significant fibrosis and cirrhosis is associated with hepatocellular

carcinoma, decompensation and mortality[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(1): 80-88. DOI: 10.1111/apt.17783.

[13] Kouvari M, Chrysohoou C, Damigou E, et al. Non-invasive tools for liver steatosis and steatohepatitis predict incidence of diabetes, cardiovascular disease and mortality 20 years later: The ATTICA cohort study (2002-2022)[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(3): 900-908. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.02.006.

[14] Chen ZM, Chen JS, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.

[15] 郭彧, 余灿清, 吕筠, 等. 大型自然人群队列示范研究进展与成果[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(1): 1-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221020-00893.

Guo Y, Yu CQ, Lyu J, et al. Progress and achievements of large natural population cohort demonstration study[J]. *Chin J Epidemiol*, 2023, 44(1): 1-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221020-00893.

[16] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

[17] Duan WJ, Wang XZ, Ma AL, et al. Multicenter prospective study to validate a new transient elastography device for staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Digest Dis*, 2020, 21(9): 519-525. DOI: 10.1111/1751-2980.12924.

[18] Qu Y, Song YY, Chen CW, et al. Diagnostic performance of FibroTouch ultrasound attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing hepatic steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(4): e00323. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000323.

[19] Chen L, Zhang YQ, Yu CQ, et al. Modeling biological age using blood biomarkers and physical measurements in Chinese adults[J]. *EBioMedicine*, 2023, 89: 104458. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104458.

[20] Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(8): 1575-1581. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31821ece12.

[21] Yang GH, Hu JP, Rao KQ, et al. Mortality registration and surveillance in China: history, current situation and challenges[J]. *Popul Health Metr*, 2005, 3(1): 3. DOI: 10.1186/1478-7954-3-3.

[22] 樊俊宁, 孙至佳, 余灿清, 等. Fried表型和衰弱指数与死亡风险关联的比较分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(7): 1179-1187. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210310-00192.

Fan JN, Sun ZJ, Yu CQ, et al. Comparison of fried phenotype and frailty index and their associations with risk of mortality[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(7): 1179-1187. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210310-00192.

[23] Yang GH, Rao C, Ma JM, et al. Validation of verbal autopsy procedures for adult deaths in China[J]. *Int J Epidemiol*, 2006, 35(3): 741-748. DOI: 10.1093/ije/dyi181.

[24] Deelen J, Kettunen J, Fischer K, et al. A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3346. DOI: 10.1038/s41467-019-11311-9.

[25] Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks[J]. *Stat Med*, 2013, 32(30): 5381-5397. DOI: 10.1002/sim.5958.

[26] Unalp-Arida A, Ruhl CE. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the U.S. population[J]. *Hepatology*, 2016, 63(4): 1170-1183. DOI:

10.1002/hep.28390.

[27] Golabi P, Paik J, Reddy R, et al. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 56. DOI: 10.1186/s12876-019-0972-6.

[28] Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1375-1382. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322786.

[29] Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1557-1565. DOI: 10.1002/hep.29085.

[30] Park J, Kim G, Kim H, et al. The association of hepatic steatosis and fibrosis with heart failure and mortality[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 197. DOI: 10.1186/s12933-021-01374-8.

[31] Monami M, Bardini G, Lamanna C, et al. Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study[J]. *Metabolism*, 2008, 57(3): 387-392. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.10.015.

[32] Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyltransferase and mortality in the United States population[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 477-485.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.052.

[33] Lee TH, Kim WR, Benson JT, et al. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3): 880-887. DOI: 10.1002/hep.22090.

[34] Cho EJ, Jeong SM, Chung GE, et al. Gamma-glutamyl transferase and risk of all-cause and disease-specific mortality: a nationwide cohort study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1751. DOI: 10.1038/s41598-022-25970-0.

[35] Choi KM, Han K, Park S, et al. Implication of liver enzymes on incident cardiovascular diseases and mortality: a nationwide population-based cohort study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3764. DOI: 10.1038/s41598-018-19700-8.

[36] Xie KL, Chen CH, Tsai SP, et al. Loss of life expectancy by 10 years or more from elevated aspartate aminotransferase: finding aspartate aminotransferase a better mortality predictor for all-cause and liver-related than alanine aminotransferase[J]. *Amer J Gastroenterol*, 2019, 114(9): 1478-1487. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000332.

[37] Fischer K, Kettunen J, Würtz P, et al. Biomarker profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy for the prediction of all-cause mortality: an observational study of 17,345 persons[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(2): e1001606. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001606.

[38] Chambless LE, Cummiskey CP, Cui G. Several methods to assess improvement in risk prediction models: extension to survival analysis[J]. *Stat Med*, 2011, 30(1): 22-38. DOI: 10.1002/sim.4026.