

中国地区近10年非酒精性脂肪肝病的贝叶斯单臂Meta分析

文永昊^{1,2}, 樊海宁^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

目的: 系统评价中国近10年来的NAFLD的流行特征。方法: 计算机检索PubMed、Embase、知网、万方等数据库2012年1月1日至2022年10月31日NAFLD的发病率的横断面研究。由2名研究者独立筛选文献后提取数据资料并评价纳入研究的偏倚风险, 利用R软件(4.1.2)进行Meta分析。结果: 共纳入141项研究, 总人数1,218,241人。贝叶斯荟萃分析结果显示我国NAFLD的总体患病率为27.61% (95% CI 25.79~29.48), 其中, 男性患病率为31.63% (95% CI 29.71~33.57), 在40~49岁之间达到高峰。女性患病率为19.02% (95% CI 17.01~21.19), 在60~69岁之间达到高峰。在BMI < 18.5、18.5 ≤ BMI < 24、24 ≤ BMI < 28和28 ≤ BMI的人群NAFLD患病率分别为3.54% (95% CI 1.73~6.22)、11.52% (95% CI 8.94~14.57)、38.56% (95% CI 34.50~42.74)和60.82% (95% CI 55.65~65.81)。在正常血糖、空腹血糖受损和糖尿病人群的NAFLD患病率分别为23.77% (95% CI 16.02~33.13)、43.18% (95% CI 36.93~49.68)和51.64% (95% CI 48.08~55.15)。代谢综合征和高脂血症患者NAFLD患病率分别为43.62% (95% CI 36.69~50.82)和44.13% (95% CI 39.92~48.50)。NAFLD合并糖尿病、超重、肥胖、代谢综合征及高脂血症的患病率分别为22.68% (95% CI 19.14~26.59)、48.35% (95% CI 44.59~52.14)、45.55% (95% CI 36.91~54.53)、43.62% (95% CI 36.69~50.82)和65.61% (95% CI 59.95~71.02)。结论: 我国近10年来NAFLD的患病率在各个地区差异大, 以沿海发达地区和西北地区较为严重。患病率和年龄、性别等因素相关联, 绝经后的老年女性患病率增加, 这一荟萃分析为2型糖尿病和肥胖患者中NAFLD的高患病率提供了证据。需要根据疾病的特点对重点人群进行NAFLD的管理, 预防其进展, 管理共病。

关键词

非酒精性脂肪肝, 患病率, 贝叶斯方法

Bayesian Single-Arm Meta-Analysis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in China in Recent 10 Years

*通讯作者。

文章引用: 文永昊, 樊海宁. 中国地区近 10 年非酒精性脂肪肝病的贝叶斯单臂 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19692-19702. DOI: 10.12677/acm.2023.13122772

Yonghao Wen^{1,2}, Haining Fan^{2*}¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai²Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining QinghaiReceived: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023**Abstract**

Objective: To systematically evaluate the prevalence of NAFLD in China in the past 10 years. **Methods:** A cross-sectional study of the incidence of NAFLD was conducted in PubMed, Embase, CNJI, Wanfang and other databases from January 1, 2012 to October 31, 2022. After literature screening independently, two researchers extracted data and evaluated the risk of bias in the included studies. A meta-analysis was performed using R software (4.1.2). **Results:** A total of 141 studies with a total of 1,218,241 participants were included. Bayesian meta-analysis showed that the overall prevalence of NAFLD in China was 27.61% (95% CI 25.79~29.48), among which the prevalence in males was 31.63% (95% CI 29.71~33.57), peaking between the ages of 40 and 49. The prevalence in females was 19.02% (95% CI 17.01~21.19), peaking between 60 and 69 years of age. The prevalence of NAFLD in BMI < 18.5, 18.5 ≤ BMI < 24, 24 ≤ BMI < 28 and 28 ≤ BMI groups was 3.54% (95% CI 1.73~6.22), 11.52% (95% CI 8.94~14.57) and 38.56% (95% CI 34.50~42.74) and 60.82% (95% CI 55.65~65.81). The prevalence of NAFLD in patients with normal glucose, impaired fasting glucose and diabetes was 23.77% (95% CI 16.02~33.13), 43.18% (95% CI 36.93~49.68) and 51.64% (95% CI 48.08~55.15), respectively. The prevalence of NAFLD in patients with metabolic syndrome and hyperlipidemia was 43.62% (95% CI 36.69~50.82) and 44.13% (95% CI 39.92~48.50), respectively. The prevalence rates of NAFLD combined with diabetes, overweight, obesity, metabolic syndrome and hyperlipidemia were 22.68% (95% CI 19.14~26.59), 48.35% (95% CI 44.59~52.14) and 45.55% (95% CI 36.91~54.53), 43.62% (95% CI 36.69~50.82) and 65.61% (95% CI 59.95~71.02). **Conclusion:** The prevalence of NAFLD in China in recent 10 years is different in different regions, especially in the developed coastal areas and northwest areas. The prevalence is associated with age, sex and other factors, increasing in older postmenopausal women, and this meta-analysis provides evidence for the high prevalence of NAFLD in patients with type 2 diabetes and obesity. NAFLD needs to be managed in key populations according to the characteristics of the disease, to prevent its progression, and to manage comorbidity.

Keywords

Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Prevalence, Bayesian Method

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素

所致的肝细胞脂肪过度堆积, 进而导致门静脉、小叶炎症以及肝细胞损伤为特征的进展性疾病, 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化。全球近三分之一的人口患有 NAFLD [1] [2], 肝癌和心血管并发症被证明是 NAFLD 危及生命的共病[3]。营养过剩和胰岛素抵抗是 NAFLD 发生和发展的主要危险因素[4]。目前没有药物被批准专门用于 NAFLD 的治疗, 通过饮食控制和运动是 NAFLD 治疗的基石, 两者都可以预防进展和改善疾病状态[5] [6] [7] [8]。

在过去的十年里, 我国的城市化导致了久坐不动的生活方式和营养过剩, 并为肥胖的流行奠定了基础, 受肥胖及其相关疾病的影响, NAFLD 已成为中国常见的肝脏疾病, 但尚未得到足够的重视[9] [10] [11]。

为了更好地了解中国目前 NAFLD 的疾病负担, 本研究通过汇总关于中国地区各省份近 10 年的流行病学资料, 通过基于贝叶斯模型的单臂荟萃分析, 分析 10 年来的 NAFLD 的流行趋势, 为疾病的防控、地区诊疗计划的制订提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、知网、万方等数据库 2012 年 1 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日 NAFLD 的发病率的横断面研究。英文检索词关键词: Non-alcoholic Fatty Liver Disease、Non alcoholic Fatty Liver Disease、NAFLD、Fatty Liver, Nonalcoholic、Nonalcoholic Fatty Livers、cross-sectional study、incidence rate、epidemiology、prevalence、China、Chinese。中文检索关键词: 非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝病、患病率、流行病学等。

2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准: 研究对象为中国人; 研究类型为横断面研究; 结局指标报道了 NAFLD 的发病率, 关于 NAFLD 的合并症及特殊人群中 NAFLD 的发生率也一并纳入分析。

排除标准: 文献研究类型为病例对照研究; 重复发表、数据缺失或统计学方法明显错误的研究。

2.3. 文献的质量评价

本研究纳入文献的质量采用美国医疗保健质量与研究机构推荐的横断面研究评价标准进行评价。

2.4. 统计学方法

本研究通过基于贝叶斯方法的单臂荟萃分析, 对 NAFLD 的发病率进行合并分析[12]。使用马尔可夫链 - 蒙特卡罗(MCMC)模拟后验分布进行完整的贝叶斯分析, 链数设置为: 2, 初始值设置为: 2.5, 退火次数设置 50,000, 迭代次数设置为 200,000, 步长为 10。所有分析均在 Rstudio 和 R(4.1.2)下运用“xlsx”“mcmcplots”“R2jags”“meta”“dplyr”以及“forestplot”包进行。通过 τ^2 对研究结果之间的异质性进行评估。为了客观评价纳入文献的发表偏倚, 我们还进行了 Begger 检验, 当 $P < 0.05$ 时认为研究结果存在发表偏倚。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

经过筛选, 最终共有 141 篇文献, 文献筛选流程见图 1。纳入文献的基本特征和文献的质量评价见表 1。

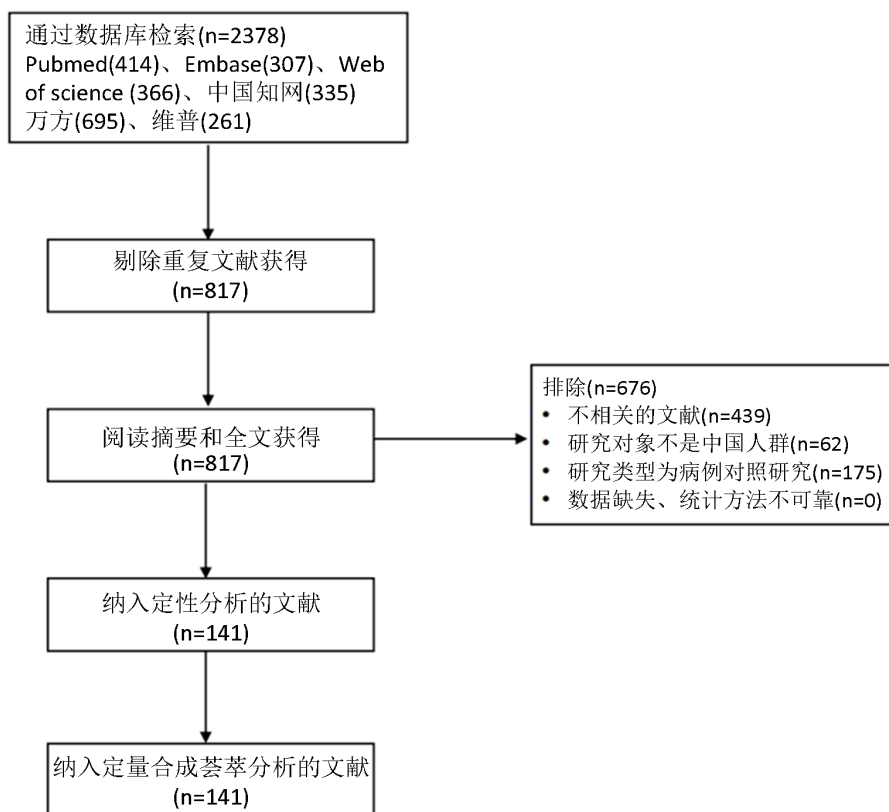


Figure 1. Literature screening flow chart
图 1. 文献筛选流程图

Table 1. Basic features of the included literature
表 1. 纳入文献的基本特征

地区 纳入研究	诊断 方式	偏倚风险 评价结果 (分)	地区 纳入研究	诊断 方式	偏倚风险 评价结果 (分)	地区 纳入研究	诊断 方式	偏倚风险 评价结果 (分)
北京市			广东省			江苏省		
付丽英 2014	超声	7	曹意 2015	超声	6	陈长春 2017	超声	7
李小云 2016	超声	6	陈求真 2015	超声	6	陈红 2014	超声	7
吕曼 2021	超声	7	葛辉 2016	超声	7	冯筱 2021	超声	6
仝小玲 2021	超声	7	黄海燕 2020	超声	7	耿雪 2019	超声	7
梁国威 2011	超声	7	柯莹 2021	超声	6	顾伟根 2015	超声	7
张丽萍 2009	超声	6	李军 2014	超声	7	李运林 2020	超声	6
许岭翎 2010	超声	7	李萍 2012	超声	7	林欢欢 2022	超声	6
郭建丽 2011	超声	6	李伟兰 2017	超声	6	孙慧文 2021	超声	6
李笠 2009	超声	6	刘新生 2014	超声	7	童聪 2022	超声	7
天津市			卢慧芳 2016	超声	6	张红燕 2012	超声	7
黄玲玉 2019	超声	7	谭君劲 2015	超声	7	张志燕 2017	超声	6
骆善彩 2015	超声	6	王春霞 2013	超声	6	赵洁 2022	超声	7

Continued

河北省			徐永辉 2014	超声	6	郭万越 2011	超声	6
高秋爽 2022	超声	6	袁雪丽 2022	超声	7	朱学云 2011	超声	7
赵晓云 2013	超声	6	张瑜 2020	超声	7	张红燕 2011	超声	6
山西省			朱瑞华 2021	超声	6	浙江省		
王学玲 2015	超声	6	刘志娟 2011	超声	6	陈长喜 2015	超声	7
张轶伟 2009	超声	7	曹创裕 2010	超声	6	宋相泉 2015	超声	7
辽宁省			周永建 2008	超声	6	王俊涛 2016	超声	7
高欢 2019	超声	6	周永建 2009	超声	7	吴梓苗 2014	超声	7
李晓慧 2012	超声	6	马金香 2007	超声	6	徐翠红 2014	超声	7
刘奕婷 2020	超声	6	马金香 2008	超声	7	朱方超	超声	6
吉林省			鲁义 2011	超声	6	上海市		
刘洪满 2015	超声	7	陈尚茹 2008	超声	7	韩晖 2013	超声	7
于文畅 2013	超声	7	广西省			夏祖宇 2021	超声	6
何淑梅 2008	超声	6	马小璐 2020	超声	6	赵红梅 2012	超声	6
常嘉琪 2011	超声	7	杨波 2020	超声	6	周云庆 2020	超声	6
黑龙江省			叶瑶 2014	超声	6	范建高 2005	超声	7
Du2016	超声	7	于建 2011	超声	7	褚天运 2010	超声	6
Li2015	超声	7	福建省			山东省		
Yu2016	超声	7	马志敏 2012	超声	7	柴丽娟 2015	超声	6
安徽省			周绍祥 2019	超声	6	陈芳 2018	超声	7
Yang2015	超声	7	刘华梅 2008	超声	6	韩洁 2019	超声	7
河南省			彭仙娥 2009	超声	6	贾宁 2019	超声	7
刘万年 2022	超声	7	四川省			孙维会 2012	超声	7
王宏伟 2013	超声	7	胡玲 2017	超声	7	杨子妮 2014	超声	6
王宇 2012	超声	6	郎学聪 2015	超声	7	殷华 2016	超声	7
湖北省			秦悬 2012	超声	6	张菁 2013	超声	7
丁芳 2017	超声	7	张婷 2020	超声	7	张甜甜 2016	超声	7
罗春华 2016	超声	6	杨兴祥 2009	超声	6	贵州省		
祝飏 2003	超声	6	何剑成 2009	超声	6	龙训 2012	超声	6
湖南省			赵文建	超声	5	许茂涛	超声	6
Dai2017	超声	6	侯思奎 2011	超声	6	重庆市		
Li2012	超声	7	周菊华 2008	超声	5	Wei2016	脂肪肝指数	7
Qiu2013	超声	7	刘玉萍 2008	超声	6	Xia2013	超声	7
Wang2016	超声	6	杨志林 2008	超声	6	高爱滨 2007	超声	6
Wei2016	超声	6	云南省			新疆		
陈安利 2010	超声	6	Li2013	超声	7	程志琴 2015	超声	6

Continued

谭德安 2007	超声	6	郑盛 2011	超声	6	崔喜闻 2012	超声	7
陈淑娴 2010	超声	7	台湾			李雅丽 2017	超声	6
谭德安 2007	超声	7	Chen2017	超声	7	林素兰 2014	超声	7
海南省			Cheng2016	超声	7	林素兰 2014	超声	7
符诗 2022	超声	7	Huang2013	超声	6	宋江美 2016	超声	6
内蒙古			Hung2015	超声	7	王萍 2017	超声	7
王小瑞 2016	超声	7	Hung2016	超声	7	咸亚静 2017	超声	6
陕西			Ko2017	超声	7	咸亚静 2018	超声	6
乔丽娜 2015	超声	7	Lee2017	超声	7	张炜 2013	超声	6
李社莉 2009	超声	7	Wang2015	超声	7	闫蓉 2010	超声	6
延安 2007	超声	7	甘肃省			薛黎 2009	超声	7
宁夏			常晓宇 2017	超声	6	邢英 2011	超声	6
陈志宏 2017	超声	6	马玉宝 2018	超声	6	香港		
刘园 2015	超声	6	舒小闯 2022	超声	7	Chan2015	MRI	8
何兰杰 2011	超声	6	赵燕红 2016	超声	7	Fung2013	超声	6
青海省			邓红霞 2010	超声	7	Shen2014	MRI	7
祁生贵 2022	超声	6	张正霞 2011	超声	7	Wei2015	MRI	7

3.2. 不同人群 NAFLD 患病率、NAFLD 人群合并症的发生率

本研究对不同特征人群的 NAFLD 患病率进行了汇总, 主要根据性别、年龄段、糖代谢水平、BMI、代谢综合征、血脂异常人群进行分组。不同特征人群 NAFLD 患病率呈现出明显的差距, 详见表 2。本研究对 NAFLD 人群合并并发症的患病率进行了汇总, 具体结果详见表 2。

Table 2. Prevalence of NAFLD in different populations and incidence of complications in NAFLD populations
表 2. 不同人群 NAFLD 患病率与 NAFLD 人群合并症的发生率

亚组	研究数量	总样本量	患病率	HPD
总的	141	1,218,241	27.61%	(25.79%~29.48%)
性别				
男性	117	482,329	31.63%	(29.71%~33.57%)
女性	117	352,950	19.02%	(17.01%~21.19%)
年龄				
男				
20~29	37	25,656	21.75%	(18.49%~25.25%)
30~39	38	40,030	34.78%	(30.80%~39.00%)
40~49	42	57,107	36.94%	(33.19%~40.76%)
50~59	42	45,775	36.82%	(33.57%~40.13%)
60~69	35	26,973	29.17%	(25.89%~32.66%)

Continued

≥70	25	9444	23.40%	(20.05%~27.00%)
女				
20~29	35	22,876	4.58%	(3.31%~6.11%)
30~39	37	34,277	9.32%	(7.36%~11.59%)
40~49	41	37,949	15.24%	(13.20%~17.46%)
50~59	41	29,497	26.88%	(23.28%~30.69%)
60~69	36	21,643	32.29%	(28.02%~36.80%)
≥70	25	6742	27.51%	(22.91%~32.50%)
BMI				
<18.5	20	8480	3.54%	(1.73%~6.22%)
18.5~23.9	37	111,679	11.52%	(8.94%~14.57%)
24~27.9	41	116,759	38.56%	(34.50%~42.74%)
≥28	55	72,203	60.82%	(55.65%~65.81%)
血糖水平				
正常血糖	10	23,050	23.77%	(16.02%~33.13%)
血糖受损	9	6461	43.18%	(36.93%~49.68%)
糖尿病	65	61,568	51.64%	(48.08%~55.15%)
MS 患者	18	12,095	60.70%	(52.73%~68.36%)
HLP 患者	33	75,830	44.13%	(39.92%~48.50%)
合并				
超重	40	103,815	48.35%	(44.59%~52.14%)
肥胖	58	125,731	45.55%	(36.91%~54.53%)
糖尿病	64	128,687	22.68%	(19.14%~26.59%)
MS	22	22,738	43.62%	(36.69%~50.82%)
HLP	34	56,394	65.61%	(59.95%~71.02%)

MS (Metabolic Syndrome): 代谢综合征; HLP (Hyperlipidaemia): 高脂血症。

3.3. 中国各省份患病率

本研究对各省份患病率和各年龄段患病率趋势进行了汇总见表 3。

Table 3. Prevalence rates by province in China

表 3. 中国各省份患病率

省份 地区	研究数量	总样本量	患病率	HPD
北京市	4	5380	34.62%	(17.35%~56.37%)
天津市	3	20,614	30.37%	(22.05%~39.67%)
河北省	3	42,469	27.58%	(9.79%~54.18%)
山西省	1	1540	22.98%	%~

Continued

内蒙古	1	4442	31.04%	%~
辽宁省	3	30,954	38.01%	(30.24%~45.38%)
吉林省	4	12,158	32.36%	(18.33%~49.21%)
黑龙江省	3	3673	29.28%	(23.21%~36.17%)
上海市	7	38,510	34.87%	(25.80%~44.91%)
江苏省	13	183,711	27.80%	(23.37%~32.67%)
浙江省	8	13,671	23.52%	(14.94%~34.19%)
安徽省	1	999	34.50%	%~
福建省	2	1986	31.30%	(6.21%~84.56%)
江西省	-	-	-	%~
山东省	9	30,746	29.63%	(25.79%~33.66%)
河南省	3	12,453	24.14%	(9.42%~46.11%)
湖北省	3	21,565	28.62%	(8.33%~60.65%)
湖南省	5	54,952	29.76%	(21.18%~39.94%)
广东省	21	211,172	24.98%	(20.54%~29.81%)
广西	5	35,576	21.49%	(19.28%~23.94%)
海南省	1	10,358	32.78%	%~
重庆市	3	12,999	13.11%	(2.58%~37.89%)
四川省	4	63,085	20.17%	(9.51%~35.21%)
贵州省	1	16,062	15.81%	%~
云南省	1	1,248	30.30%	%~
西藏	-	-	-	%~
陕西省	2	6651	25.38%	%~
甘肃省	4	129,323	18.27%	(11.76%~26.48%)
青海省	1	8888	39.09%	%~
宁夏	2	7095	12.71%	%~
新疆	11	34,556	35.67%	(26.63%~45.59%)
台湾省	9	202,849	37.59%	(29.44%~46.48%)
香港	4	13,579	26.66%	(9.07%~54.04%)
澳门	-	-	-	%~
东北地区	10	46,785	32.71%	(27.81%~37.90%)
华东地区	49	472,472	30.42%	(27.38%~33.61%)
华北地区	12	74,445	29.83%	(24.70%~35.44%)
华中地区	11	88,970	27.18%	(21.91%~32.94%)
华南地区	31	249,411	24.79%	(21.36%~28.52%)
西北地区	20	186,513	27.77%	(21.68%~34.52%)
西南地区	8	91,218	17.12%	(10.49%~25.67%)

3.4. 中国各省份患病率

关于男女各年龄段的 NAFLD 患病率趋势, 见图 2。

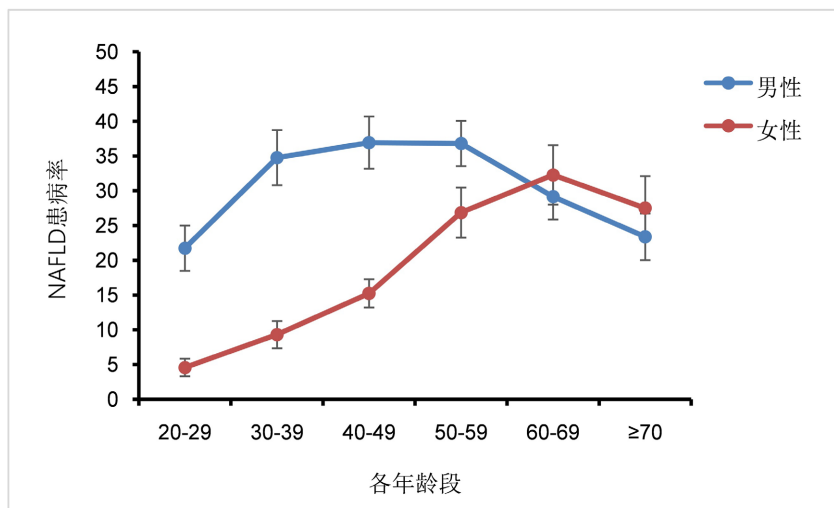


Figure 2. Trends in the prevalence of NAFLD in men and women by age group
图 2. 关于男女各年龄段的 NAFLD 患病率趋势

4. 讨论

本研究基于贝叶斯荟萃分析, 包括来自 141 项研究的 1,218,241 名参与者, 对 2012 年至 2022 年中国人群 NAFLD 的流行病学、不同糖代谢水平人群不同 BMI 人群的发病情况进行概述。

性别和年龄都可能是 NAFLD 的危险因素, 本研究中不同人群之间 NAFLD 的患病率存在着明显的差异, 一方面男性 NAFLD 的患病率明显高于女性; 另一方面, 绝经后的女性 NAFLD 的患病明显增加。动物实验通过对 BCL6 和雌激素介导的 FPR2 表达水平的研究阐述了男性相较于绝经前女性更加容易罹患肝脏脂肪异常堆积和 NAFLD 的原因[13] [14], 这部分结果在本研究中得到了证实。代谢综合征、血脂异常、二型糖尿病人群 NAFLD 患病率接近半数, NAFLD 已经成为这类代谢性疾病最主要的并发症[15]。NAFLD 和 2 型糖尿病是一种常见的定期共存的疾病, 可协同作用导致不良结果, 二型糖尿病与 NAFLD 密切相关, 相互促进, 相互发展[16] [17] [18]。二型糖尿病患者的胰岛素抵抗导致循环中游离脂肪酸水平升高, 从而增加肝脏的脂毒性和代谢负荷[19]。此类病人占比已经超过了半数, 这将为糖尿病的治疗提出新的挑战, 近年来研究者们研究重点也更偏向此类病人, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂表现出了极大的潜力[20] [21]。因为不同糖代谢异常下 NAFLD 的患病率较高, NAFLD 患者可能受益于糖代谢水平的早期筛查, 以防止高血糖的长期并发症和发展为 NASH 和肝硬化, 我们应当提高对糖尿病患者 NAFLD 重要性的认识, 也要对糖尿病前期引起足够的重视[22] [23] [24]。因此, 当非肥胖患者在确诊后因积极处理。NAFLD 成为一个日益严重的健康问题, 但临床医生或普通人群的意识并没有同时提高[25], 提高公众对 NAFLD 的认识对其本身和并发症的控制至关重要[26]。另一方面, NAFLD 中代谢性疾病合并症的患病率较高, 这意味着对越来越多的 NAFLD 患者进行管理可能会给卫生系统带来更大的压力。

5. 研究局限性与展望

本研究仍存在一定的局限性: NAFLD 的诊断主要以超声为主, 而不是金标准肝活检[27] [28], 超声

在轻度脂肪变性或肥胖患者中诊断 NAFLD 的可靠性和准确性会降低[29]。合并的结果存在一定的异质性, 我们也未能发现异质性来源。在各省份患病率的分析中, 部分省份只纳入 1~2 项研究。

综上所述, NAFLD 是一种常见的肝病, 现有证据表明, 我国近 10 年的 NAFLD 总体患病率为 27.61%, 各个地区存在差异, 以沿海发达地区和西北地区较为严重, 重庆、四川和贵州等地 NAFLD 患病率较低。患病率和年龄、性别等因素相关联, 绝经后的老年女性患病率增加。这一荟萃分析为 2 型糖尿病和肥胖患者中 NAFLD 的高患病率提供了证据。需要根据疾病的特点对重点人群进行 NAFLD 的管理, 预防其进展, 管理共病。

参考文献

- [1] Brunt, E.M., Wong, V.W., Nobili, V., Day, C.P., Sookoian, S., Maher, J.J., Bugianesi, E., Sirlin, C.B., Neuschwander-Tetri, B.A. and Rinella, M.E. (2015) Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.80>
- [2] Riazi, K., Azhari, H., Charette, J.H., Underwood, F.E., King, J.A., Afshar, E.E., Swain, M.G., Congly, S.E., Kaplan, G.G. and Shaheen, A.A. (2022) The Prevalence and Incidence of NAFLD Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 851-861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
- [3] Adams, L.A., Lymp, J.F., St Sauver, J., Sanderson, S.O., Lindor, K.D., Feldstein, A. and Angulo, P. (2005) The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*, **129**, 113-121. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>
- [4] Jou, J., Choi, S.S. and Diehl, A.M. (2008) Mechanisms of Disease Progression in Nonalcoholic Fatty liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, **28**, 370-379. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091981>
- [5] Wang, X.J. and Malhi, H. (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*, **169**, C65-C80. https://doi.org/10.7326/IsTranslatedFrom_AITC201811060_Japanese
- [6] Zhou, J., Zhou, F., Wang, W., et al. (2020) Epidemiological Features of NAFLD from 1999 to 2018 in China. *Hepatology*, **71**, 1851-1864. <https://doi.org/10.1002/hep.31150>
- [7] 中华医学会肝病学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年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007>
- [8] 颜士岩, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌的诊断和治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8): 1748-1752. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.002>
- [9] Loney, P.L., Chambers, L.W., Bennett, K.J., et al. (1998) Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem. *Chronic Diseases in Canada*, **19**, 170-176.
- [10] Zhou, J., Zhou, F., Wang, W., Zhang, X.J., Ji, Y.X., Zhang, P., She, Z.G., Zhu, L., Cai, J. and Li, H. (2020) Epidemiological Features of NAFLD from 1999 to 2018 in China. *Hepatology*, **71**, 1851-1864. <https://doi.org/10.1002/hep.31150>
- [11] Wong, V.W., Chan, W.K., Chitturi, S., Chawla, Y., Dan, Y.Y., Duseja, A., Fan, J., Goh, K.L., Hamaguchi, M., Hashimoto, E., Kim, S.U., Lesmana, L.A., Lin, Y.C., Liu, C.J., Ni, Y.H., Sollano, J., Wong, S.K., Wong, G.L., Chan, H.L. and Farrell, G. (2018) Asia-Pacific Working Party on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017-Part 1: Definition, Risk Factors and Assessment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **33**, 70-85. <https://doi.org/10.1111/jgh.13857>
- [12] 张天嵩. 基于二项式-正态层次模型框架下比例的贝叶斯 Meta 分析方法及实现[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(2): 123-128. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5501.2019.02.009>
- [13] Lee, C., Kim, J., Han, J., et al. (2022) Formyl Peptide Receptor 2 Determines Sex-Specific Differences in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 578. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28138-6>
- [14] Nikkanen, J., Leong, Y.A., Krause, W.C., et al. (2022) An Evolutionary Trade-Off between Host Immunity and Metabolism Drives Fatty Liver in Male Mice. *Science*, **378**, 290-295. <https://doi.org/10.1126/science.abn9886>
- [15] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2103-2108. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.010>

- [16] Younossi, Z.M., Golabi, P., de Avila, L., *et al.* (2019) The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*, **71**, 793-801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
- [17] Hazlehurst, J.M., Woods, C., Marjot, T., *et al.* (2016) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **65**, 1096-1108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001>
- [18] Guo, K.F., *et al.* (2017) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Late But Not Early Atherosclerotic Lesions in Chinese Inpatients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **31**, 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.09.008>
- [19] Vatner, D.F., Majumdar, S.K., Kumashiro, N., *et al.* (2015) Insulin-Independent Regulation of Hepatic Triglyceride Synthesis by Fatty Acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 1143-1148. <https://doi.org/10.1073/pnas.1423952112>
- [20] Ng, C.H., Lin, S.Y., Chin, Y.H., *et al.* (2022) Antidiabetic Medications for Type 2 Diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence from a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrine Practice*, **28**, 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.09.013>
- [21] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(7): 589-598. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20210105-00016>
- [22] Smith, G.I., Shankaran, M., Yoshino, M., *et al.* (2020) Insulin Resistance Drives Hepatic De Novo Lipogenesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1453-1460. <https://doi.org/10.1172/JCI134165>
- [23] Ortiz-Lopez, C., Lomonaco, R., Orsak, B., *et al.* (2012) Prevalence of Prediabetes and Diabetes and Metabolic Profile of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Diabetes Care*, **35**, 873-878. <https://doi.org/10.2337/dc11-1849>
- [24] Hagström, H., Nasr, P., Ekstedt, M., *et al.* (2018) Risk for Development of Severe Liver Disease in Lean Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Long-Term Follow-Up Study. *Hepatology Communications*, **2**, 48-57. <https://doi.org/10.1002/hep4.1124>
- [25] Patel, P.J., Banh, X., Horsfall, L.U., *et al.* (2018) Underappreciation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Primary Care Clinicians: Limited Awareness of Surrogate Markers of Fibrosis. *Internal Medicine Journal*, **48**, 144-151. <https://doi.org/10.1111/imj.13667>
- [26] Valery, P.C. and Powell, E.E. (2019) Engaging Primary Care Clinicians in the Assessment of NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 458-460. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0164-4>
- [27] Ratziu, V., Charlotte, F., Heurtier, A., *et al.* (2005) Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **128**, 1898-1906. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.084>
- [28] Nalbantoglu, I.L. and Brunt, E.M. (2014) Role of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 9026-9037.
- [29] Hernaez, R., Lazo, M., Bonekamp, S., *et al.* (2011) Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*, **54**, 1082-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>