

血清红细胞叶酸水平与代谢功能障碍相关脂肪性肝病的关联分析

张国宁^{1,4#}, 祝云鹏^{2,4#}, 杨丹^{3,4}, 宋斌^{1,4*}

¹ 扬州大学临床医学院 江苏扬州

² 江北新区公共卫生服务中心 江苏南京

³ 澳门科技大学 澳门

⁴ 苏北人民医院公共卫生管理科 江苏扬州

【摘要】目的 探讨红细胞叶酸水平与代谢功能障碍相关脂肪性肝病（MASLD）风险及肝脂肪变性程度的关系。**方法** 基于 2017-2018 年美国国家健康与营养调查（NHANES）数据，通过振动控制瞬时弹性成像（VCTE）评估肝脂肪变性（受控衰减参数 $CAP \geq 263$ dB/m），结合代谢危险因素诊断 MASLD。采用多变量 logistic 回归分析血清红细胞叶酸水平与 MASLD 风险的关系，并评估低水平叶酸亚组的效应差异。**结果** 红细胞叶酸水平与 MASLD 风险呈独立正相关（ $OR=1.0007$, $95\%CI: 1.0000 \sim 1.0013$, $P=0.036$ ），且在低水平阶段关联更强（ $P=0.001$ ）。**结论** 在美国普通人群中，红细胞叶酸水平与 MASLD 风险呈正相关，尤其在低水平阶段关联更为显著，且该关联存在非线性阈值效应。

【关键词】 红细胞叶酸；MASLD；肝脏脂肪变性；阈值效应；NHANES

【收稿日期】 2026 年 7 月 6 日

【出刊日期】 2026 年 8 月 5 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20260421

Association between serum folate level and metabolic dysfunction in fatty liver disease

Guoning Zhang^{1,4#}, Yunpeng Zhu^{2,4#}, Dan Yang^{3,4}, Bin Song^{1,4*}

¹ Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu

² Jiangbei New Area Public Health Service Center, Nanjing, Jiangsu

³ Macau University of Science and Technology, Macao

⁴ Public Health Management Department of Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu

【Abstract】Objective To investigate the association between red blood cell (RBC) folate levels and the risk of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) as well as the degree of hepatic steatosis. **Methods** Based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2017-2018, hepatic steatosis was assessed using vibration-controlled transient elastography (VCTE) with a controlled attenuation parameter ($CAP \geq 263$ dB/m). MASLD was diagnosed in combination with cardiometabolic risk factors. Multivariate logistic regression was used to analyze the association between serum RBC folate levels and MASLD risk, and the effect difference in the low-level folate subgroup was evaluated. **Results** RBC folate levels were independently and positively associated with MASLD risk ($OR=1.0007$, $95\% CI: 1.0000-1.0013$, $P=0.036$), with a stronger association observed at lower levels ($P=0.001$). **Conclusion** In the general U.S. adult population, RBC folate levels are positively associated with MASLD risk, with a more pronounced association at lower levels, and this association exhibits a nonlinear threshold effect.

【Keywords】 Red blood cell folate; MASLD; Hepatic steatosis; Threshold effect; NHANES

引言

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）影响全球约 30% 的成人，与肥胖、糖尿病等代谢异常密切相关，患者肝脏及心血管事件风险显著增加^[1-2]。近年国际共识将其更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病（MASLD），进

一步突出代谢因素的核心驱动作用^[3]。叶酸参与一碳代谢、甲基化及脂质调控，红细胞叶酸可稳定反映机体中长期营养状况。然而，叶酸与脂肪肝的人群关联证据尚不一致，且美国自 1998 年实施谷物强化叶酸政策后，居民叶酸普遍充足，既往基于非强化人群的研究结论

*共同第一作者：张国宁，祝云鹏

*通讯作者：宋斌

可能不再适用。瞬时弹性成像受控衰减参数(CAP)可实现肝脂肪变性的无创定量评估。本研究基于NHANES 2017-2018数据,首次采用CAP指标系统分析红细胞叶酸水平与肝脏脂肪变性及MASLD风险的关联,重点探索非线性关系与阈值效应,为MASLD的一级预防及叶酸合理补充提供循证依据。

1 方法

1.1 研究人群

美国国家健康与营养调查(NHANES)是一项具有全国代表性的横断面调查,通过标准化体格检查与实

验室检测收集美国非机构化人群的健康与营养数据。本研究基于NHANES 2017-2018数据周期。自9254名调查对象中,依次排除:年龄<20岁者3685人;缺少瞬时弹性成像受控衰减参数(CAP)数据者1060人;存在其他肝脏疾病(酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性或遗传性肝病)者537人;过量饮酒者1269人(男性>30 g/天,女性>20 g/天);严重心肾功能不全者163人;血清红细胞叶酸数据缺失者1106人。最终纳入1434名成年参与者用于分析(图1)。

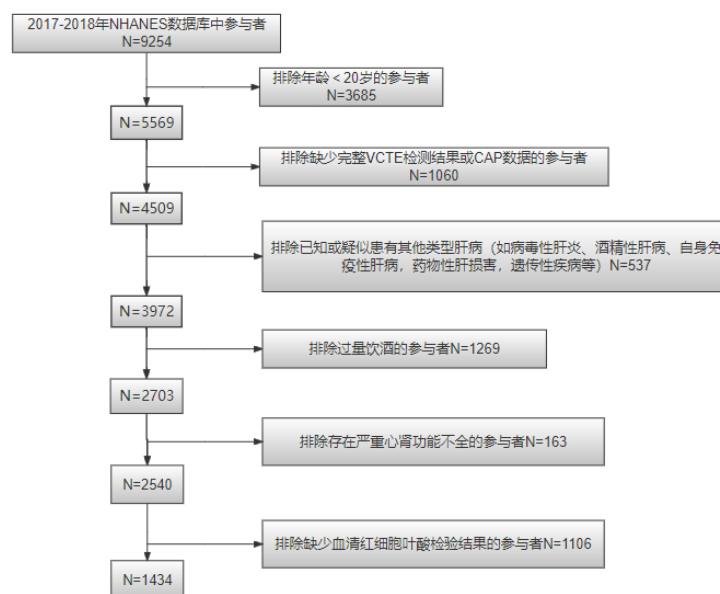


图1 研究人群筛选流程图

1.2 数据收集

(1) 主要变量的测量与定义

本研究基于NHANES 2017-2018数据。血清维生素C采用同位素稀释高效液相色谱与串联质量耦合光谱法测定。肝脏脂肪变性通过FibroScan® 502 V2 Touch测得的受控衰减参数(CAP)定义,MASLD判定标准为CAP≥263 dB/m,且存在至少一项心代谢危险因素,包括超重/肥胖、血糖异常、高血压、甘油三酯升高或HDL-C降低等。

(2) 协变量

根据对模型估计影响>10%的标准纳入协变量。预选变量包括人口学因素(性别、年龄、种族、教育水平、贫困线比值)、生活方式因素(吸烟史、体力活动水平)、代谢相关指标(空腹血糖、胰岛素、HbA_{1c}、HDL-C、BMI、糖尿病状态)。人口学、生活方式与膳食数据来

源于NHANES相应问卷模块;生化检测与体测由移动检查中心通过标准化流程完成。

1.3 统计分析

连续变量以均值±标准差或中位数(四分位距)表示,分类变量以频数和百分比表示。MASLD与非MASLD组间差异采用Kruskal-Wallis检验或 χ^2 检验评估。缺失数据通过链式方程进行五次多重插补。使用多元线性回归分析血清红细胞叶酸(连续变量)与CAP的关系;采用多变量logistic回归评估其与MASLD的关联,分别构建粗模型、人口学调整模型(模型I)及进一步调整代谢因素的模型(模型II)。为探索潜在非线性关联,采用广义加性模型绘制平滑曲线。按红细胞叶酸三分位分类后进一步进行趋势检验。所有分析在EmpowerStats与SPSS中完成,双侧检验,P<0.05为显著。

2 结果

本研究最终纳入 1434 名参与者 (平均年龄

2.1 纳入参与者的基线特征

53.1±17.5 岁) 进行分析, 如表 1 所示。

表 1 按 MASLD 状态分层的参与者基线特征数据 ($\bar{x}\pm s$)

特征	非 MASLD	MASLD	P 值
年龄, 岁	50.74±18.68	55.42±15.87	<0.001
男性, n (%)	533 (45.8)	668 (54.8)	<0.001
种族, n (%)			<0.001
非西班牙裔白人	392 (33.7)	446 (36.6)	
非西班牙裔黑人	303 (26.1)	227 (18.6)	
墨西哥裔美国人	101 (8.7)	194 (15.9)	
其他西班牙裔	113 (9.7)	112 (9.2)	
其他种族	254 (21.8)	240 (19.7)	
体力活动, n (%)			<0.001
静坐少动	225 (19.4)	297 (24.4)	
低强度	327 (28.1)	289 (23.7)	
中等强度	549 (47.2)	590 (48.4)	
高强度	62 (5.3)	43 (3.5)	
合并症, n (%)			
CHD	33 (2.8)	62 (5.1)	0.005
糖尿病	141 (12.1)	405 (33.2)	<0.001
卒中	41 (3.5)	46 (3.8)	0.538
高血压	544 (46.8)	783 (64.2)	<0.001
血脂异常	452 (38.9)	699 (57.3)	<0.001
癌症	121 (10.4)	146 (12.0)	0.143
用药情况, n (%)			
降压药	832 (71.5)	939 (77.0)	0.002
降脂药	809 (69.6)	846 (69.4)	0.932
降糖药	267 (23.0)	366 (30.0)	<0.001
体格检查			
BMI, kg/m ²	26.33±5.60	32.44±6.90	<0.001
WC, cm	92.06±13.73	108.31±15.05	<0.001
实验室数据			
血清葡萄糖, mmol/L	5.83±1.50	6.73±2.11	<0.001
胰岛素, uU/mL	7.60 (4.97-11.88)	13.88 (8.90-22.03)	<0.001
HbA _{1c} , %	5.65±0.89	6.18±1.29	<0.001
TC, mmol/L	4.80±1.04	4.94±1.06	<0.001
TG, mmol/L	0.86 (0.60-1.26)	1.29 (0.89-1.86)	<0.001
HDL-C, mmol/L	1.47±0.38	1.25±0.34	<0.001
LDL-C, mmol/L	2.84±0.94	2.99±0.95	<0.001
ALT, U/L	15.0 (12.0-21.0)	21.0 (15.0-29.0)	<0.001
AST, U/L	18.0 (16.0-22.0)	21.0 (15.0-29.0)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m ²	95.3±21.9	91.5±20.4	<0.001
hs-CRP, mg/L	1.26 (0.67-2.96)	2.61 (1.19-5.33)	<0.001
血清红细胞叶酸, ng/mL	455.00 (349.75-592.00)	508.00 (404.00-668.00)	<0.001
瞬时弹性扫描			
中位 CAP 值, dB/m	215.12±35.80	315.67±37.16	<0.001

2.2 红细胞叶酸与中位 CAP 值/MASLD 的回归分析

表 2 展示了红细胞叶酸水平与中位 CAP 值/MASLD 的关联。未校正分析显示, 红细胞叶酸每升高 1 ng/mL 对应中位 CAP 值升高 0.04 dB/m (95% CI: 0.03~0.05, $P<0.001$), MASLD 风险增加 0.14% (OR=1.0014, 95% CI: 1.0009~1.0018, $P<0.001$)。经模型 I 多变量校正后, 红细胞叶酸与中位 CAP 值 ($\beta=0.02$, 95% CI: 0.01~0.04, $P=0.002$) 及 MASLD 风险 (OR=1.0009, 95% CI: 1.0004~1.0014, $P<0.001$) 的正相关性依然显著。在模型 II 全面校正后, 红细胞

叶酸与中位 CAP 值的正关联性减弱并接近显著性 ($\beta=0.011$, 95% CI: -0.001~0.023, $P=0.079$), 但与 MASLD 的风险关联仍持续存在 (OR=1.0007, 95% CI: 1.0000~1.0013, $P=0.036$)。

三分位分析提供了更清晰的关联证据。与 T1 组相比, T3 组的中位 CAP 值 (未校正: $\beta=22.0$, 95% CI: 14.2~29.7, $P<0.001$; 模型 II: $\beta=8.3$, 95% CI: 1.7~14.9, $P=0.013$) 和 MASLD 风险 (未校正: OR=2.0, 95% CI: 1.5~2.6, $P<0.001$; 模型 II: OR=1.5, 95% CI: 1.1~2.1, $P=0.012$) 均显著升高, 且各模型中均观察到显著的剂量-反应趋势 (趋势 $P<0.05$)。

表 2 2017-2018 年 NHANES 中红细胞叶酸水平与中位 CAP 值/MASLD 的关联性分析 (N=1434)

	粗模型		模型 I		模型 II	
	β /OR (95%CI)	P 值	β /OR (95%CI)	P 值	β /OR (95%CI)	P 值
中位 CAP 值, dB/m						
红细胞叶酸, ng/mL	0.04 (0.03, 0.05)	<0.001	0.02 (0.01, 0.04)	0.002	0.011 (-0.001, 0.023)	0.079
红细胞叶酸三分位组, ng/mL						
T1	参照		参照		参照	
T2	15.4 (7.6, 23.1)	<0.001	11.2 (3.5, 18.9)	0.004	6.6 (0.3, 12.9)	0.039
T3	22.0 (14.2, 29.7)	<0.001	14.1 (6.0, 22.1)	<0.001	8.3 (1.7, 14.9)	0.013
趋势 P 值	<0.001		<0.001		0.013	
MASLD						
红细胞叶酸, ng/mL	1.0014 (1.0009, 1.0018)	<0.001	1.0009 (1.0004, 1.0014)	<0.001	1.0007 (1.0000, 1.0013)	0.036
红细胞叶酸三分位组, ng/mL						
T1	参照		参照		参照	
T2	1.6 (1.2, 2.0)	<0.001	1.4 (1.1, 1.8)	0.016	1.3 (0.9, 1.8)	0.119
T3	2.0 (1.5, 2.6)	<0.001	1.6 (1.2, 2.1)	<0.001	1.5 (1.1, 2.1)	0.012
趋势 P 值	<0.001		<0.001		0.012	

粗模型: 未调整任何协变量。模型 I: 调整了性别、年龄、种族、教育水平、贫困收入比、吸烟状况和体力活动。模型 II: 在模型 I 基础上, 额外调整了 FBG、胰岛素、HbA_{1c}、HDL-C、BMI、糖尿病。

2.3 红细胞叶酸与中位 CAP 值/MASLD 的曲线拟合与阈值效应分析

平滑拟合曲线进一步直观呈现了红细胞叶酸与中位 CAP 值/MASLD 之间的非线性关联特征 (图 2)。

我们采用两分段线性回归模型分析红细胞叶酸与 MASLD 的非线性关系。结果显示, 红细胞叶酸与中位 CAP 值及 MASLD 患病风险均存在显著的阈值效应 (对数似然比检验 P 值分别为 0.001 和 0.013)(表 3)。中位 CAP 值与红细胞叶酸的关联拐点为 834 ng/mL。

在低叶酸水平阶段 (<834 ng/mL), 红细胞叶酸与中位 CAP 值呈显著正相关 ($\beta=0.03$, 95% CI: 0.01~0.05, $P<0.001$); 当叶酸水平 ≥ 834 ng/mL 时, 二者关系转为显著负相关 ($\beta=-0.04$, 95% CI: -0.07~-0.01, $P=0.019$)。在 MASLD 患病风险分析中观察到相似的非线性模式, 拐点为 768 ng/mL。在叶酸水平 <768 ng/mL 时, 红细胞叶酸与 MASLD 风险显著正相关 ($P=0.001$); 而当叶酸水平 ≥ 768 ng/mL 时, 此关联不再具有统计学意义 ($P=0.164$)。

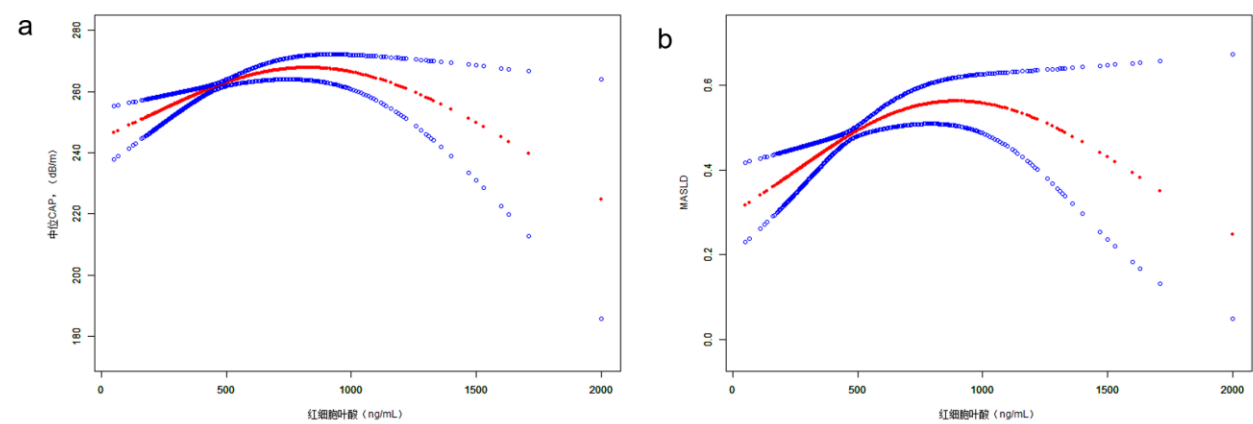


图 2 红细胞叶酸与中位 CAP 值 (a) /MASLD (b) 的平滑拟合曲线

表 3 2017-2018 年 NHANES 中红细胞叶酸水平与中位 CAP 值/MASLD 的阈值效应分析

	β/OR (95%CI)	P 值
中位 CAP 值, dB/m		
总体	0.011 (-0.001, 0.023)	0.079
基于两分段线性回归模型拟合		
拐点	834	
红细胞叶酸<834ng/mL	0.03 (0.01, 0.05)	<0.001
红细胞叶酸≥834ng/mL	-0.04 (-0.07, -0.01)	0.019
对数似然比检验 P 值		0.001
MASLD		
总体	1.0004 (1.0001, 1.0006)	0.036
基于两分段线性回归模型拟合		
拐点	768	
红细胞叶酸<768ng/mL	1.002 (1.001, 1.002)	0.001
红细胞叶酸≥768ng/mL	0.999 (0.998, 1.000)	0.164
对数似然比检验 P 值		0.013

效应值和 95% CI 使用两分段线性回归模型估算。分析调整了：性别、年龄、种族、教育水平、贫困收入比、吸烟状况、体力活动、FBG、胰岛素、HbA_{1c}、HDL-C、BMI、糖尿病。

3 讨论

本研究显示，红细胞叶酸水平与 MASLD 及 CAP 值呈显著正相关，与 Li 等^[4]结论一致。进一步发现显著阈值效应：叶酸<834 ng/mL 时与肝脂肪变性正相关，超过拐点后关联减弱或消失。这表明叶酸对肝脏代谢的影响存在浓度依赖性双重效应，并非简单线性关系。高叶酸阶段出现指标差异：与 CAP 值呈潜在负相关，但与 MASLD 诊断无显著关联。可能原因：其一，CAP 作为连续指标敏感性更高；其二，高叶酸仅对轻度脂

肪积累有微弱调节，不足以改变临床诊断；其三，叶酸可能通过影响脂肪质、量或分布等多维度产生复合效应^[5-6]。综上，本研究不支持“叶酸越高，脂肪肝风险越低”的线性假说，也未证实“过量叶酸直接致脂肪变性”。研究提示，在叶酸强化背景下^[5]，维持适宜叶酸水对肝脏代谢健康至关重要，盲目追求超高水平未必获益^[7-8]。未来需前瞻性研究及机制探索，为精准防治提供依据。

4 结论

美国成人中，红细胞叶酸水平与 MASLD 风险及肝脂肪变性程度呈独立正相关，且该关联集中于低至中等水平阶段。本研究不支持在叶酸已充足人群中常规补充叶酸以预防 MASLD。

参考文献

- [1] Li Jie,Zou Biyao,Yeo Yee Hui, et al.Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Gastroenterol Hepatol,2019,4(5):389-398.
- [2] Byrne Christopher D,Targher Giovanni.NAFLD: a multisystem disease[J].J Hepatol,2015,62(1 Suppl):S47-64.
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu,(EASD) European Association for the Study of Diabetes,(EASO) European Association for the Study of Obesity, et al.EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J].J Hepatol,2024,81(3):492-542.
- [4] Li L, Huang Q, Yang L, et al. The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Advanced Fibrosis with Serological Vitamin B12 Markers: Results from the NHANES 1999-2004. *Nutrients*, 2022,14(6).
- [5] Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*, 2011,3(3):370-84.
- [6] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. (2023) 78:1966-86.
- [7] Xu J, Li J, Chen H, Li Q, Wu Y, Chen X, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Malnutrition in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int J Vitam Nutr Res*. (2024) 95:26099.
- [8] Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. (2023) 79:287-95.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS