·脂肪性肝病·

DOI: 10.12449/JCH250813

基于CT三维重建技术探讨脾脏体积与非酒精性脂肪性肝病的关系

梁 肖[a], 董彩霞[a], 李国栋[a], 尚 琪[a,b], 秦博文[a], 万 丹[a], 王 茜[a], 李 路[c], 陈 欣[d], 李宗芳[a,b]

西安交通大学第二附属医院 a.生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心, b.陕西省肝脾疾病临床医学研究中心, c.消化内科, d.医学影像科, 西安 710004

通信作者: 李宗芳, lzf2568@xjtu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-4813-1176)

摘要: 目的 探讨脾脏体积与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)发病风险的相关性,并进一步探究脾脏体积与NAFLD的因果关系。**方法** 选取2022年11月—2023年11月在西安交通大学第二附属医院行腹部增强CT检查的个体,包括90例NAFLD患者和47例健康对照者。采用两阶段由粗到细的图像分割方法,通过构建深度学习网络模型,对脾脏进行三维重建。计量资料两组间比较采用成组t检验或Mann-Whitney U检验;计数资料两组间比较采用χ^2检验。采用Pearson相关或Spearman秩相关分析脾脏体积与肝功能指标的相关性。采用多因素Logistic回归分析NAFLD发生的影响因素。此外,进一步采用双样本孟德尔随机化(MR)探讨脾脏体积与NAFLD之间是否存在因果关联,逆方差加权法(IVW)为MR主要研究方法。**结果** NAFLD患者脾脏体积显著大于健康对照者[(272.93±104.16) cm^3 vs (204.37±81.20) cm^3, $P<0.001$]。Spearman秩相关分析显示,NAFLD患者脾脏体积与肝脂肪变性指数(HIS)($r_s=0.422$, $P<0.001$)和GGT($r_s=0.211$, $P=0.047$)呈正相关。多因素Logistic回归模型结果显示,脾脏体积是NAFLD发生的独立危险因素($OR=1.01$, 95% CI: 1.00~1.02, $P=0.049$);IVW结果显示,脾脏体积与NAFLD存在因果关系($OR=1.16$, 95%CI: 1.05~1.28, $P=0.005$)。**结论** 脾脏体积增大可能是NAFLD发生、发展的一个危险因素,具体机制仍需进一步深入研究。

关键词: 脾脏体积; 非酒精性脂肪性肝病; 成像, 三维; 孟德尔随机化分析

基金项目: 陕西省自然科学基础研究计划项目(2023-JC-QN-0870, 2023-YBSF-220); 西安交通大学第二附属医院自由探索项目(2020YJ〔ZYTS〕546-07)

Relationship between spleen volume and non-alcoholic fatty liver disease by three-dimensional computed tomography reconstruction

LIANG Xiao[a], DONG Caixia[a], LI Guodong[a], SHANG Qi[a,b], QIN Bowen[a], WAN Dan[a], WANG Qian[a], LI Lu[c], CHEN Xin[d], LI Zongfang[a,b]

a. National-Local Joint Engineering Research Center of Biodiagnostics and Biotherapy, b. Shaanxi Provincial Clinical Medical Research Center for Liver and Spleen Diseases, c. Department of Gastroenterology, d. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: LI Zongfang, lzf2568@xjtu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-4813-1176)

Abstract: Objective To investigate the association of spleen volume with the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as well as their causal relationship. **Methods** We included 90 NAFLD cases and 47 healthy controls who had received contrast-enhanced computed tomography (CT) scan of the abdomen at the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from November 2022 to November 2023. We conducted three-dimensional reconstruction of the spleen through a deep learning network model using a two-stage coarse-to-fine segmentation approach. We compared the two groups using the two-sample t test or Mann-Whitney U test for continuous data and using the chi-square test for categorical data; evaluated the correlation between spleen volume and liver function indicators through Pearson correlation or Spearman rank correlation analyses; determined the factors influencing the development of NAFLD through multivariable Logistic regression analysis; and further assessed the casual relationship between spleen volume and NAFLD using the inverse variance-weighted two-sample Mendelian randomization

(IVW-MR) method. **Results** Spleen volume was significantly larger in NAFLD cases than in controls (272.93±104.16 vs 204.37±81.20 cm^3, P<0.001). The Spearman rank correlation analysis showed that spleen volume was positively correlated with the hepatic steatosis index (r_s=0.422, P<0.001) and gamma-glutamyl transferase levels (r_s=0.211, P=0.047) in patients with NAFLD. The multivariable Logistic regression analysis indicated that spleen volume was an independent risk factor for the development of NAFLD (odds ratio [OR]=1.01, 95% confidence interval [CI]: 1.00—1.02, P=0.049). The IVW-MR analysis detected a causal relationship between spleen volume and NAFLD (OR=1.16, 95%CI: 1.05—1.28, P=0.005). **Conclusion** Increased spleen volume may be a risk factor for the development and progression of NAFLD. Further studies are still needed to investigate the specific mechanism.

Key words: Spleen Volume; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Imaging, Three-Dimensional; Mendelian Randomization Analysis

Research funding: The Natural Science Basic Research Project of Shaanxi Province (2023-JC-QN-0870, 2023-YBSF-220); The Project of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (2020YJ(ZYTS)546-07)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全球最常见的慢性肝病，根据组织学特点可分为单纯性脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎[1]。全球成人NAFLD患病率约为30%，儿童为5%～10%[1]，给个人和社会都造成了重大的经济和医疗负担。男性NAFLD患病率高于女性，女性绝经后患病率有所上升[2]。既往报道，约20%的NAFLD患者伴有肝脏炎症，进一步可能发展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌[3]。此外，NAFLD与抑郁症[4]、心血管合并症[5]和糖尿病[6]等发病风险相关。

脾脏体积受遗传因素影响，遗传率约为45%[7]。脾脏体积增大常见于慢性淋巴细胞白血病[7]、脓毒症[8]和原发性硬化性胆管炎[9]。近年来，“肝-脾”轴相关研究表明，脾脏参与了慢性肝病的发生、发展[10-12]。“脑-脾”神经轴相关研究表明，脾神经可通过与室旁核和中央杏仁核连接，调控免疫应答[13]。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)研究基于等位基因在配子形成时遵循的随机分配原则，利用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总数据，将遗传变异作为工具变量，评估暴露因素与结局变量之间的因果关系，有效避免了传统流行病学研究中混杂偏移和反向因果问题[14]。MR研究已被广泛应用于多种复杂疾病的病因探索，如肠道菌群与精神失常[15]、肠道菌群与癌症[16]、亚油酸与糖尿病[17]。然而，目前仍没有MR研究对脾脏体积与NAFLD之间是否存在因果关联进行探索。

本研究首先通过横断面分析NAFLD患者和健康人群的临床特征，探讨脾脏体积与NAFLD的相关性；考虑到横断面研究无法论证脾脏与NALFD之间的因果关系，进一步采用MR分析脾脏体积与NAFLD之间是否存在因果关联，旨在为NAFLD的预防和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2022年11月—2023年11月在西安交通大学第二附属医院行腹部增强CT检查的NAFLD患者临床资料，共计170例。NAFLD的诊断符合中华医学会《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》的标准[18]，纳入标准：(1)年龄≥18岁；(2)无过量饮酒史。排除标准：(1)肝功能失代偿期(n=15)；(2)合并其他感染性疾病(n=41)；(3)合并免疫系统疾病(n=3)；(4)合并恶性肿瘤(n=8)；(5)合并2型糖尿病(n=7)；(6)合并血液病(n=2)；(7)合并乙型/丙型肝炎(n=2)；(8)合并自身免疫性肝炎(n=1)；(9)临床资料信息不全(n=1)。最终共纳入NAFLD患者90例，男性59例，女性31例。此外，纳入在本院同期行腹部增强CT检查的58例健康对照者，排除感染性疾病(n=8)、肝功能失代偿期(n=2)和2型糖尿病(n=1)，最终纳入47例健康对照者，男性26例，女性21例。

1.2 脾脏三维重建 将医学数字成像和通信图像导入Mimics 21.0软件，手工标注脾脏轮廓。随后，采用两阶段由粗到细的图像分割方法分割脾脏区域。第一步，将经预处理和手工标记脾脏区域的CT图像输入3D U-Net[19]，训练脾脏粗分割模型，提取脾脏感兴趣区域(region of interest, ROI)；第二步，将脾脏ROI图像再次输入3D U-Net[19]，细分割脾脏轮廓；通过上述两阶段过程实现对脾脏区域的精准分割，建立脾脏三维模型，实现对脾脏体积的精准测量(图1)，本研究脾脏分割模型的Dice系数为0.966。

1.3 资料收集 收集患者的一般资料、临床特征及实验室检查等资料，包括肾小球滤过率估算值(eGFR)、ALT、AST、GGT、ALP、总蛋白(TP)、Alb、球蛋白(Glb)、白球比值(A/G)、TC、TG、HDL-C、LDL-C。根据2023年发布的《中国血脂管理指南》[20]，满足以下任意一条即被诊断为

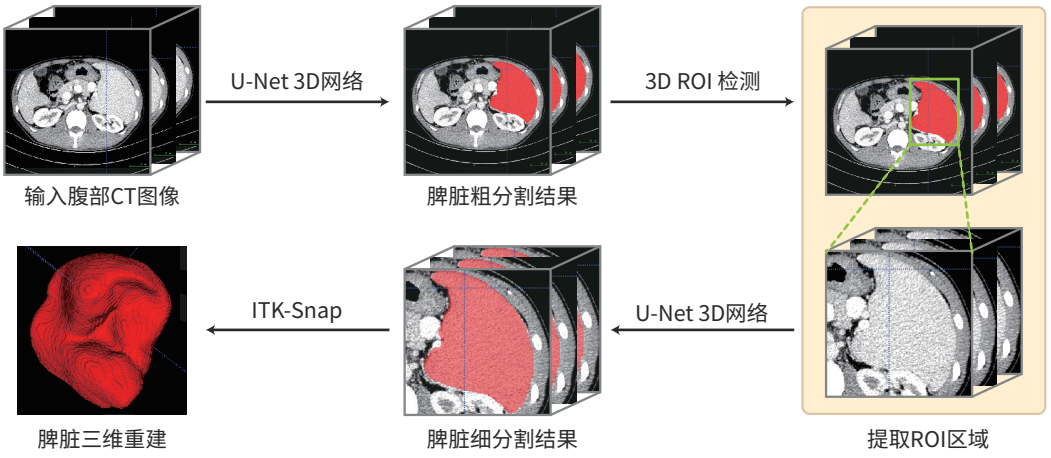


图1　脾脏三维重建示意图

Figure 1　The diagram of 3D reconstruction of spleen

血脂异常：(1)TG≥1.7 mmol/L；(2)LDL-C≥3.4 mmol/L；(3)TC≥5.2 mmol/L；(4)HDL-C<1.0 mmol/L。采用肝脂肪变性指数(hepatic steatosis index，HSI)评估NAFLD患者肝脂肪变性严重程度，计算公式如下：HSI=8×(ALT/AST)+BMI(女性+2，糖尿病+2)[21]。

1.4　GWAS汇总数据来源　脾脏体积GWAS汇总数据下载自英国生物样本库影像数据集[7]，该数据集包括38 881例英国白人，其中男性18 741例，女性20 140例；结局变量NAFLD的GWAS汇总数据下载自一项大型荟萃分析[22]，该研究包括778 614例欧洲血统参与者，其中NAFLD患者8 434例，对照770 180例；参与者主要来自4个队列，包括英国生物样本库、电子病历与基因组学库、Estonian生物样本库和FinnGen数据库，单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms，SNP)共计6 797 908个[22]。

1.5　工具变量的选择　从GWAS汇总数据中选取与脾脏体积强相关的SNP，纳入标准为$P<5\times10^{-6}$。为去除连锁不平衡的影响，r^2的阈值为0.001，遗传距离在10 000 kb以内。F统计量代表工具变量SNP与暴露因素的关联强度，计算公式如下：$F=\beta^2/SE^2$(β为等位基因效应值，SE为标准误)，$F<10$的弱工具变量SNP被剔除。为进一步排除混杂SNP对结果的影响，采用PhenoScanner数据库对纳入分析的SNP逐一进行查询、筛选，排除与结局变量、肥胖和脂蛋白等表型相关的SNP，本研究最终纳入53个与脾脏体积强相关的SNP为工具变量。

1.6　统计学方法　基于SPSS 26.0软件和R 4.2.0软件中“TwoSampleMR”和“Tidyverse”等R包进行数据分析。缺失值大于20%的变量被排除，采用多重插补方法对有缺失值的变量进行填补。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验；非正态分布计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料两组间比较采用χ^2检验。采用Pearson或Spearman秩相关分析脾脏体积与肝功能指标的相关性；将单因素Logistic分析中$P<0.05$的变量纳入多因素Logistic回归，探讨NAFLD发生的影响因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

本研究采用5种MR方法评估脾脏体积对NAFLD的遗传效应，包括逆方差加权法(inverse variance weighted，IVW)、加权中位数法、MR-Egger法、简单模式和加权模式，以IVW结果为准。采用以下3种方法行敏感性分析：(1)采用Cochran's Q法检测工具变量SNP之间是否存在异质性，$P>0.05$时，提示无异质性；(2)计算MR-Egger回归截距项，检测工具变量之间的水平多效性，如果截距与0差异很小，$P>0.05$，提示无水平多效性；(3)采用留一法分析去除单个SNP后对总体估计值的影响，评估SNP是否为离群值。

2　结果

2.1　两组临床特征比较　NAFLD组脾脏体积显著大于健康对照组($t=-3.929$，$P<0.001$)；NAFLD组BMI、HSI、血脂异常比例、ALT、AST、GGT、Alb和A/G均显著高于健康对照组(P值均<0.05)；年龄则显著低于健康对照组($P=0.001$)(表1)。

2.2　脾脏体积与肝功能指标的相关性分析　经Pearson相关和Spearman秩相关分析得出，NAFLD组脾脏体积与HSI($r_s=0.422$，$P<0.001$)和GGT($r_s=0.211$，$P=0.047$)显著正相关；总人群脾脏体积与HSI($r=0.338$，$P=0.001$)、ALT($r_s=0.206$，$P=0.016$)和GGT($r_s=0.226$，$P=0.008$)显著正相关(表2)。

2.3 多因素Logistic回归分析 单因素Logistic回归分析结果显示，脾脏体积、BMI、HSI、ALT、AST、Alb、A/G和血脂异常是NAFLD的危险因素（P值均<0.05）。将上述有统计学差异的变量纳入多因素Logistic回归，结果显示，脾脏体积（OR=1.01，95%CI：1.01～1.02，P=0.049）、HSI（OR=1.59，95%CI：1.05～2.40，P=0.028）和血脂异常（OR=3.98，95%CI：1.34～11.86，P=0.013）是NAFLD发生的独立危险因素（表3）。

2.4 MR分析结果 IVW分析表明，脾脏体积与NAFLD发病风险呈显著正相关，如散点图所示，随着脾脏体积增大，NAFLD发病风险升高（OR=1.16，95%CI：1.05～1.28，P=0.005），其余四种MR方法与IVW结果效应值方向一致（图2，表4）；如森林图所示，IVW合并效应表明，脾脏体积增大会导致NAFLD发病风险显著升高（图3）。

2.5 MR敏感性分析 Cochran's Q异质性检验结果显示，Egger法Q值为48.68，P=0.566，IVW法Q值为48.70，P=0.604，提示不存在异质性；MR-Egger回归截距接近0（Egger intercept=9.53×10^{-4}），P=0.889，提示不存在水平多效性，说明脾脏体积并不显著通过暴露以外的途径影响NAFLD；留一法分析显示，去除任何一个与脾脏体积相关的SNP，均不会影响整体结果，表明结果稳健性较高（图4）。

3 讨论

既往研究报道NAFLD发生时患者脾脏体积增大[23-25]，然而，这些研究采用脾长径或最大横截面评估脾脏大小，准确性不佳。本研究基于增强CT图像，通过深度学习网络模型对脾脏三维重建，可更为直观、立体、精准的

表1 NAFLD组和健康对照组基线及临床特征比较

Table1 Baseline demographic and clinical characteristics between NAFLD patients and controls

指标	NAFLD组（n=90）	健康对照组（n=47）	统计值	P值
脾脏体积（cm^3）	272.93±104.16	204.37±81.20	t=−3.929	<0.001
年龄（岁）	47.34±12.42	55.51±14.21	t=3.475	0.001
男[例（%）]	59（65.56）	26（55.32）	χ^2=1.374	0.241
BMI（kg/m^2）	26.71±3.44	23.59±2.69	t=−4.208	0.005
HSI	37.29（34.50～41.29）	30.88（28.92～33.19）	Z=−5.265	<0.001
eGFR（$mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73m^{-2}$）	108.09（95.31～114.71）	107.73（98.30～115.69）	Z=−0.467	0.641
血脂异常[例（%）]	67（74.44）	18（38.30）	χ^2=17.131	<0.001
ALT（U/L）	34.00（22.50～45.00）	16.00（12.00～22.40）	Z=−6.264	<0.001
AST（U/L）	27.00（21.50～36.50）	20.00（16.00～26.00）	Z=−3.950	<0.001
GGT（U/L）	39.00（27.50～74.50）	18.00（14.00～25.00）	Z=−6.300	<0.001
ALP（U/L）	81.00（67.50～93.00）	70.00（60.00～96.00）	Z=−1.321	0.187
TP（g/L）	70.20±5.82	68.08±6.82	t=−1.908	0.059
Alb（g/L）	44.32±4.21	41.79±4.58	t=−3.238	0.002
Glb（g/L）	25.88±3.87	26.29±4.09	t=0.575	0.566
A/G	1.75±0.29	1.62±0.27	t=−2.487	0.014

表2 脾脏体积与肝功能指标的相关性分析

Table 2 Correlations of spleen volume with indicators of liver function

指标	总人群（n=137）		NALFD组（n=90）		健康对照组（n=47）	
	相关系数	P值	相关系数	P值	相关系数	P值
HSI	0.338	0.001	0.422	<0.001	−0.138	0.501
ALT（U/L）	0.206	0.016	0.198	0.063	−0.087	0.560
AST（U/L）	0.066	0.445	0.058	0.592	−0.284	0.053
GGT（U/L）	0.226	0.008	0.211	0.047	−0.135	0.364
ALP（U/L）	0.139	0.107	0.104	0.334	0.070	0.638
TP（g/L）	0.103	0.231	0.027	0.801	0.115	0.441
Alb（g/L）	0.118	0.172	0.022	0.835	0.061	0.686
Glb（g/L）	0.029	0.734	0.016	0.880	0.124	0.407
A/G	0.064	0.462	0.034	0.755	−0.105	0.483

表3　Logistic回归分析NAFLD的影响因素

Table 3　Logistic regression analysis of influencing factors for NAFLD

变量	单因素Logistic回归分析		多因素Logistic回归分析	
	OR(95%*CI*)	*P*值	*OR*(95%*CI*)	*P*值
脾脏体积(cm^3)	1.01(1.00～1.01)	<0.001	1.01(1.00～1.02)	0.049
年龄(岁)	0.95(0.93～0.98)	0.001	0.99(0.94～1.04)	0.693
性别(0=男;1=女)	1.54(0.75～3.16)	0.242		
BMI(kg/m^2)	1.37(1.16～1.62)	<0.001	0.69(0.43～1.09)	0.112
HSI	1.34(1.17～1.53)	<0.001	1.59(1.05～2.40)	0.028
血脂异常(0=否;1=是)	8.80(3.66～21.13)	<0.001	3.98(1.34～11.86)	0.013
eGFR($mL\cdot min^{-1}\cdot 1.73\ m^{-2}$)	0.99(0.97～1.01)	0.479		
ALT(U/L)	1.10(1.05～1.14)	<0.001	0.99(0.89～1.10)	0.826
AST(U/L)	1.08(1.04～1.14)	0.001	1.09(0.97～1.23)	0.133
GGT(U/L)	1.01(1.00～1.02)	0.088		
ALP(U/L)	1.00(0.99～1.01)	0.619		
TP(g/L)	1.06(0.98～1.12)	0.061		
Alb(g/L)	1.14(1.05～1.25)	0.003	1.03(0.90～1.17)	0.668
Glb(g/L)	0.97(0.89～1.07)	0.564		
A/G	5.13(1.35～19.47)	0.016	7.40(0.75～72.63)	0.086

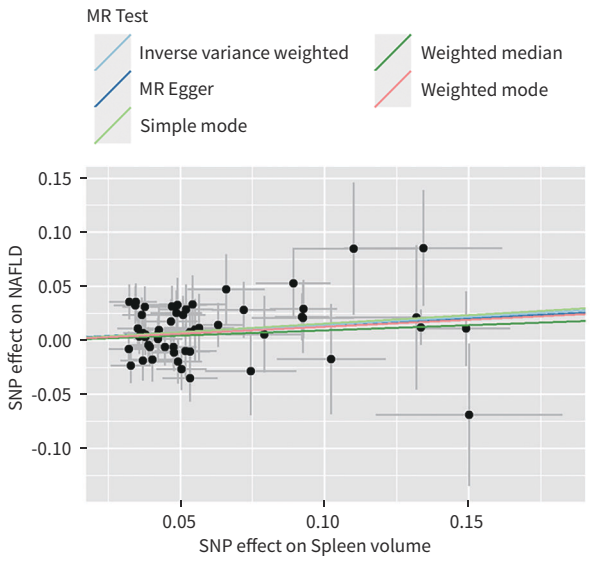


图2　脾脏体积与NAFLD发病风险的散点图

Figure 2　Scatterplot for the association of spleen volume on risk of NAFLD

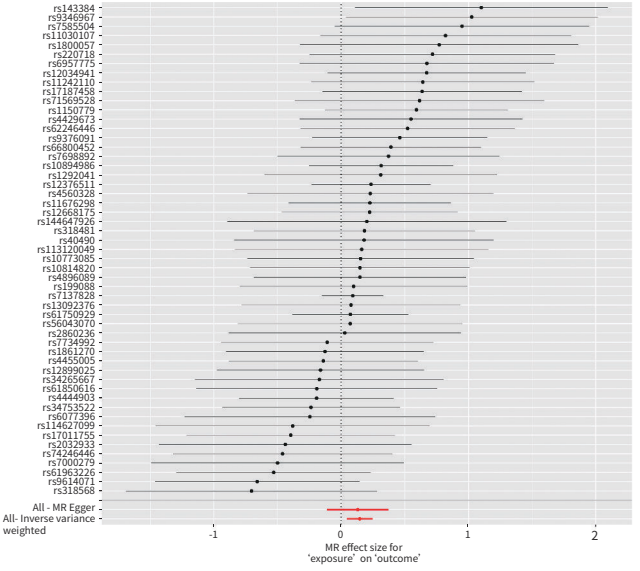


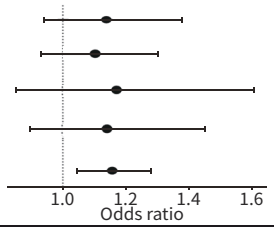
图3　脾脏体积对NAFLD影响效应的森林图

Figure 3　Forest plot of effect size for spleen volume on NAFLD

表4　脾脏体积与NAFLD的MR结果

Table 4　The association between spleen volume and NAFLD by MR

MR方法	SNP		*OR*(95%*CI*)	*P*值
加权模式	53		1.14(0.94～1.38)	0.194
加权中位数法	53		1.10(0.93～1.30)	0.269
简单模式	53		1.17(0.85～1.61)	0.338
MR-Egger	53		1.14(0.90～1.45)	0.294
IVW	53		1.16(1.05～1.28)	0.005



注：暴露变量，脾脏体积；结局变量，NAFLD。

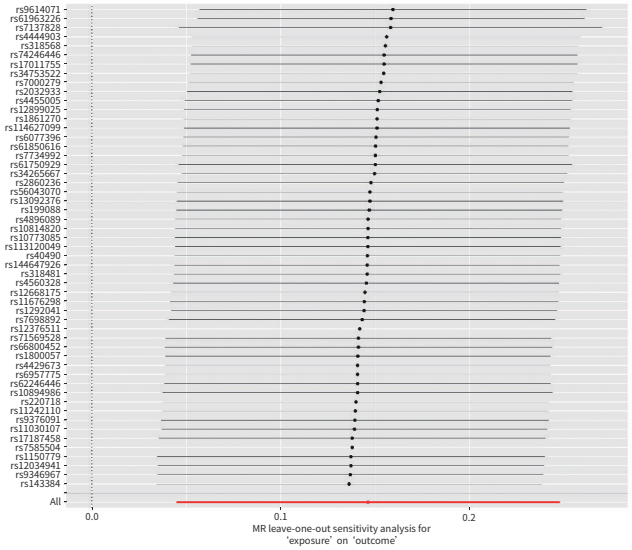


图4　留一法分析森林图

Figure 4　Forest plot of leave-one-out analysis

测量脾脏体积。本研究发现NAFLD患者脾脏体积增大，脾脏体积与NAFLD呈正相关，且二者之间有因果关系。

脾脏是骨髓外单核巨噬细胞的重要储存库，脾脏可能通过影响肝脏免疫微环境参与NAFLD的发生和进展[26]。笔者团队在既往的研究中发现，脾源性$CD11b^{+}CD43^{hi}Ly6C^{lo}$单核细胞亚群可被招募至纤维化肝脏，转变为促炎巨噬细胞表型，上调MERTK、F4/80和CD64的表达，进一步加剧肝纤维化进展，NAFLD小鼠肝脏中脾源性$CD11b^{+}CD43^{hi}Ly6C^{lo}$单核细胞亚群也相应升高，提示该细胞群也可能参与了NAFLD的发生、发展[12]。辅助性T淋巴细胞（Th）17/调节性T淋巴细胞（Treg）比例失衡参与了NAFLD的发生、发展[27]。高脂饮食小鼠脾脏Th17细胞比例显著增加，Treg细胞呈下降趋势[28]。脾长径与IL-6呈正相关[29]，高脂饮食小鼠脾脏组织中促炎因子IL-6、TNF-α和IL-1β均显著升高[30]，这些细胞炎性因子会在NAFLD初期加重炎性细胞的激活与浸润，引发肝脏炎症[31]。此外，脾脏可能通过调控糖脂代谢等途径影响NAFLD的进展。Leite等[32]发现，谷氨酸钠诱导肥胖大鼠行脾切除后，胰岛素分泌减少、敏感性提高，可改善胰岛素抵抗。NAFLD患者脾脏葡萄糖摄取量增加，男性NAFLD患者脾长径与肝、脾葡萄糖摄取量呈正相关[33]。NAFLD大鼠行脾切除术后，肝脏PTEN表达降低，PI3K/Akt通路激活，肝细胞脂质蓄积增加[34]。另外，有研究者发现肝纤维化大鼠行脾切除后，肝组织PTEN表达升高，α-SMA表达降低，抑制肝纤维化发展[35]。脾脏是铁离子代谢的关键靶器官，积铁的脾细胞可产生活性氧和TNF-α，通过门静脉血流进入肝脏，促进非酒精性脂肪性肝炎进展[36]。基于以上研究结果，本研究推测脾脏可能通过调控免疫和代谢途径影响NAFLD的进展。

Lee等[21]研究提出，HSI>36时，患者可被诊断为NAFLD，该指数灵敏度为92.4%。既往研究报道HSI与NAFLD分级显著相关[21]，本研究发现脾脏体积与HSI间有正向关联，提示脾脏体积可能与NAFLD分级相关。然而，另一项研究表明脾肿大（脾长径>13 cm）与NAFLD分级无关[37]。关于脾脏体积与NAFLD分级的相关性，仍需进一步深入研究。

本研究发现血脂异常是NAFLD的独立危险因素，这与Hamabe等[38]的研究结果一致。一项MR研究发现，TG水平升高会使NAFLD发病风险增加45.5%[39]。此外，本研究还发现NAFLD患者的ALT、AST和GGT水平升高，与既往研究结果一致[40-43]。Cigri等[41]发现，ALT可预测NAFLD的发病风险。既往研究报道，低水平Alb与NAFLD发病风险相关[44]。然而，韩国一项关于素食NAFLD的研究中，发现NAFLD患者Alb水平高于健康人[45]。此外，在2型糖尿病合并NAFLD患者[46]和肥胖儿童NAFLD患者[47]中也发现，NAFLD患者Alb水平较健康对照升高，这与本研究结果一致；健康人群血清Alb水平会随着年龄增长出现生理性下降趋势[48]，本研究NAFLD组和健康对照组的Alb水平均处于正常范围内，且两组差异较小，这可能与纳入对照组的年龄偏大有关。

本研究存在以下局限性，第一，采用增强CT检查用于NAFLD诊断，准确性不如肝活检，对NAFLD的诊断可能存在误差，未来需结合肝活检或其他更准确的诊断方法对本研究结果进行验证；第二，对照组样本量较少，样本代表性可能不足，影响研究结果的稳健性和外推性，未来仍需在大样本、多中心前瞻性队列研究中验证本研究结果；第三，本研究MR分析中的研究对象均为欧洲血统人群，虽然本研究横断面研究结果与MR分析结果基本一致，考虑到种族特征差异，未来仍需在我国人群中进一步验证脾脏体积对NAFLD发病风险的因果影响。

综上所述，本研究基于深度学习模型对脾脏三维重建，结合横断面研究与MR分析，发现脾脏体积与NAFLD之间存在因果关系。NAFLD发病机制复杂，脾脏可能通过调节免疫和代谢参与NAFLD的发生、发展，这为NAFLD的治疗和预防提供了新的思路，未来仍需开展基础研究进一步明确脾脏对NAFLD发病的潜在作用机制。

伦理学声明：本研究方案于2022年6月7日经由西安交通大学第二附属医院医学伦理委员会审批，批号：2022137。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：梁肖负责数据收集及分析，起草论文，参与课题设计；董彩霞、李国栋负责脾脏三维重建，体积测量；尚琪、秦博文、万丹和王茜参与数据收集和分析；陈欣负责影像数据勾勒及论文修改；李路参与论文修改；李宗芳负责课题思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] GANGOPADHYAY A, IBRAHIM R, THEBERGE K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and mental illness: Mechanisms linking mood, metabolism and medicines[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1042442. DOI: 10.3389/fnins.2022.1042442.

[2] JICHITU A, BUNGAU S, STANESCU AMA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: Pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(4): 689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689.

[3] THOMAS JA, KENDALL BJ, EL-SERAG HB, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(2): 159-169. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00275-3.

[4] PENG HL, LIU LN, LIU DL, et al. Depression and non-alcoholic fatty liver disease: Association and potential mechanisms[J]. World Chin J Dig, 2022, 30(7): 295-302.
彭海玲, 刘丽妮, 刘德良, 等. 抑郁症和非酒精性脂肪性肝病: 相关性及潜在机制[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(7): 295-302.

[5] TARANTINO G, CITRO V, BALSANO C. Liver-spleen axis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(7): 759-769. DOI: 10.1080/17474124.2021.1914587.

[6] TARGHER G, LONARDO A, BYRNE CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 99-114. DOI: 10.1038/nrendo.2017.173.

[7] LIU Y, BASTY N, WHITCHER B, et al. Genetic architecture of 11 organ traits derived from abdominal MRI using deep learning[J]. eLife, 2021, 10: e65554. DOI: 10.7554/eLife.65554.

[8] KOGA Y, FUJITA M, NAKAHARA T, et al. Splenic volume in severe sepsis is associated with disease severity and pneumococcal infection[J]. Acute Med Surg, 2016, 3(4): 339-344. DOI: 10.1002/ams2.204.

[9] KHOSHPOURI P, GHADIMI M, REZVANI HABIBABADI R, et al. Cross-sectional imaging in patients with primary sclerosing cholangitis: Single time-point liver or spleen volume is associated with survival[J]. Eur J Radiol, 2020, 132: 109331. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109331.

[10] BARREA L, DI SOMMA C, MUSCOGIURI G, et al. Nutrition, inflammation and liver-spleen axis[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58(18): 3141-3158. DOI: 10.1080/10408398.2017.1353479.

[11] TARANTINO G, SCALERA A, FINELLI C. Liver-spleen axis: Intersection between immunity, infections and metabolism[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(23): 3534-3542. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3534.

[12] ZHANG SY, WAN D, ZHU MC, et al. $CD11b^{+}CD43^{hi}$ $Ly6C^{lo}$ splenocyte-derived macrophages exacerbate liver fibrosis via spleen-liver axis[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1612-1629. DOI: 10.1002/hep.32782.

[13] ZHANG X, LEI B, YUAN Y, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation[J]. Nature, 2020, 581(7807): 204-208. DOI: 10.1038/s41586-020-2235-7.

[14] QIN XY, CHEN DF, HU YH. Application of Mendeiian randomization in the etioiogicai study[J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(7): 630-633. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2006.07.020.
秦雪英, 陈大方, 胡永华. 孟德尔随机化方法在流行病学病因推断中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(7): 630-633. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2006.07.020.

[15] NI JJ, XU Q, YAN SS, et al. Gut microbiota and psychiatric disorders: A two-sample mendelian randomization study[J]. Front Microbiol, 2022, 12: 737197. DOI: 10.3389/fmicb.2021.737197.

[16] LONG YW, TANG LH, ZHOU YY, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: A two-sample Mendelian randomisation study[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 66. DOI: 10.1186/s12916-023-02761-6.

[17] LIANG H, MU HB, ZHANG FH, et al. Causal relationship between linoleic acid and type 2 diabetes and glycemic traits: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1277153. DOI: 10.3389/fendo.2023.1277153.

[18] Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group of the Hepatology Branch of the Chinese Medical Association, Steatotic Liver Disease Expert Committee of the Chinese Physicians Association. Guide lines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 947-957. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.
中华医学会肝病学分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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007

[19] ÇIÇEK Ö, ABDULKADIR A, LIENKAMP SS, et al. 3D U-Net: Learning dense volumetric segmentation from sparse annotation[C]// Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2016. Cham: Springer International Publishing, 2016: 424-432. DOI: 10.1007/978-3-319-46723-8_49.

[20] LI JJ, ZHAO SP, ZHAO D, et al. 2023 Chinese guideline for lipid management[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1190934. DOI: 10.3389/fphar.2023.1190934.

[21] LEE JH, KIM D, KIM HJ, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(7): 503-508. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002.

[22] GHODSIAN N, ABNER E, EMDIN CA, et al. Electronic health record-based genome-wide meta-analysis provides insights on the genetic architecture of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cell Rep Med, 2021, 2(11): 100437. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100437.

[23] POLIMENI L, PASTORI D, BARATTA F, et al. Spleen dimensions are inversely associated with lysosomal acid lipase activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Intern Emerg Med, 2017, 12(8): 1159-1165. DOI: 10.1007/s11739-017-1746-1.

[24] SUZUKI K, KIRIKOSHI H, YONEDA M, et al. Measurement of spleen volume is useful for distinguishing between simple steatosis and early-stage non-alcoholic steatohepatitis[J]. Hepatol Res, 2010, 40(7): 693-700. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00643.x.

[25] TSUSHIMA Y, ENDO K. Spleen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver: Correlation between degree of fatty infiltration in liver and size of spleen[J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(1): 196-200. DOI: 10.1023/a:1005446418589.

[26] SHI YQ, GUO GY. Physiological connection between spleen and liver and their interactions in liver diseases[J]. Chin J Dig, 2018, 38(2): 83-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.02.005.
时永全, 郭冠亚. 肝脏与脾脏的生理联系及其在肝病中的相互作用[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(2): 83-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.02.005.

[27] GAO WH, GE KX, XIANG XX. Association of Th17 cells, regulatory T cells, and their imbalance with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(6): 1347-1350. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.046.
高伟华, 葛宽雪, 向晓星. 辅助性T淋巴细胞17和调节性T淋巴细胞及其平衡改变与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1347-1350. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.046.

[28] HE BH, WU LY, XIE W, et al. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. BMC Immunol, 2017, 18(1): 33. DOI: 10.1186/s12865-017-0215-y.

[29] TARANTINO G, CONCA P, PASANISI F, et al. Could inflammatory

markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis?[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(5): 504-511. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283229b40.

[30] GU XC, MA ZY, FANG J, et al. Obesity enhances antioxidant capacity and reduces cytokine levels of the spleen in mice to resist splenic injury challenged by *Escherichia coli*[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 5948256. DOI: 10.1155/2020/5948256.

[31] ZHAO P, JIN H, ZHU JX, et al. Role of interleukin-1β, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α in the development of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hainan Med J, 2022, 33(1): 96-99.
赵鹏, 金海, 朱加兴, 等. 白细胞介素-1β、白细胞介素-6与肿瘤坏死因子-α在非酒精性脂肪性肝病发展过程中的作用[J]. 海南医学, 2022, 33(1): 96-99.

[32] LEITE ND, MONTES EG, FISHER SV, et al. Splenectomy attenuates obesity and decreases insulin hypersecretion in hypothalamic obese rats[J]. Metabolism, 2015, 64(9): 1122-1133. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.05.003.

[33] KERAMIDA G, DUNFORD A, KAYA G, et al. Hepato-splenic axis: Hepatic and splenic metabolic activities are linked[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 8(3): 228-238.

[34] WANG ZM, LI NS, WANG B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease progression in rats is accelerated by splenic regulation of liver PTEN/AKT[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(4): 232-238. DOI: 10.4103/1319-3767.161641.

[35] LI NS, WANG ZM, LIN JH. Up-regulated expression of PTEN after splenetomy may prevent the progression of liver fibrosis in rats[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016, 23(1): 50-56. DOI: 10.1002/jhbp.300.

[36] MUROTOMI K, TAWARA H, SUTOH M, et al. Iron-accumulating splenocytes may exacerbate non-alcoholic steatohepatitis through the production of proinflammatory cytokines and reactive oxygen species[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022, 247(10): 848-855. DOI: 10.1177/15353702221077218.

[37] CACCIOTTOLO TM, KUMAR A, GODFREY EM, et al. Spleen size does not correlate with histological stage of liver disease in people with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(2): 535-537.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.007.

[38] HAMABE A, UTO H, IMAMURA Y, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(6): 769-778. DOI: 10.1007/s00535-011-0376-z.

[39] CHEN JH, ZHOU H, JIN HW, et al. Role of inflammatory factors in mediating the effect of lipids on nonalcoholic fatty liver disease: A two-step, multivariable mendelian randomization study[J]. Nutrients, 2022, 14(20): 4434. DOI: 10.3390/nu14204434.

[40] HU YJ, LIU J, DONG XJ, et al. Clinical study of serum homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease in euglycemic patients[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4146-4151. DOI: 10.12659/msm.897924.

[41] CIGRI E, INAN FC, ER ER, et al. The relationship between lipid profile and non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 32(5): 591-595. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.05.591.

[42] QIU JJ, KUANG MB, YANG RJ, et al. The newly proposed alanine aminotransferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio has shown effectiveness in identifying non-alcoholic fatty liver disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1239398. DOI: 10.3389/fendo.2023.1239398.

[43] SUN DQ, LIU WY, WU SJ, et al. Increased levels of low-density lipoprotein cholesterol within the normal range as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 5728-5737. DOI: 10.18632/oncotarget.6799.

[44] WANG S, LIN XH, ZHU CC, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and increased glucose-to-albumin ratio in adults without diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 14: 1287916. DOI: 10.3389/fendo.2023.1287916.

[45] CHOI SH, OH DJ, KWON KH, et al. A vegetarian diet does not protect against nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study between Buddhist priests and the general population[J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(4): 336-343. DOI: 10.5152/tjg.2015.0046.

[46] ZHANG M, CHEN L, ZHAI MD, et al. Analysis of the risk factors for NAFLD in patients with T2DM[J]. Parenter Enter Nutr, 2019, 26(5): 271-275. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.05.004.
张敏, 陈璐, 瞿美娣, 等. 2型糖尿病病人合并非酒精性脂肪性肝病的危险因素分析[J]. 肠外与肠内营养, 2019, 26(5): 271-275. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.05.004.

[47] HAN XC, XU PF, ZHOU JM, et al. Fasting C-peptide is a significant indicator of nonalcoholic fatty liver disease in obese children[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 160: 108027. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108027.

[48] YIN SM, ZHENG SB, ZHOU H, et al. Age-related changes in serum albumin, globulin and hemoglobin levels in healthy normal populations[J]. Chin J Gerontol, 2010, 30(9): 1201-1203.
尹曙明, 郑松柏, 周骅, 等. 健康正常人群血清白蛋白、球蛋白、血红蛋白水平的增龄变化[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(9): 1201-1203.

收稿日期：2025-01-09；**录用日期：**2025-03-14

本文编辑：王莹

引证本文：LIANG X, DONG CX, LI GD, et al. Relationship between spleen volume and non-alcoholic fatty liver disease by three-dimensional computed tomography reconstruction [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1548-1555.
梁肖, 董彩霞, 李国栋, 等. 基于CT三维重建技术探讨脾脏体积与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1548-1555.