·脂肪性肝病·

DOI：10.12449/JCH250209

基于限制性立方样条模型分析绝经时间、绝经年龄与非酒精性脂肪性肝病的关系

赵晨露[1]，马素平[1]，尚东方[1]，刘素彤[1]，刘晓彦[1]，郑瑗瑗[2]，赵文霞[1]

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科，郑州 450000

2 河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450000

通信作者：赵文霞，zhao-wenxia@163.com（ORCID：0000-0001-6666-9469）

摘要：目的 探讨绝经时间、绝经年龄与非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）发病风险的关系，为临床早期防治NAFLD提供依据。**方法** 收集2017年1月—2021年12月就诊于河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科门诊的373例绝经后女性患者的基本信息、绝经年龄、绝经时间及是否患有NAFLD。计数资料组间比较采用χ^2检验；符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组t检验，不符合正态分布的计量资料两组间比较采用Wilcoxon秩和检验；采用Logistic回归分析绝经时间、年龄与NAFLD风险的关联强度（*OR*）及95%*CI*，采用限制性立方样条法（RCS）分析绝经时间、年龄与NAFLD患病风险的剂量反应关系。**结果** 与正常绝经和晚期绝经者相比，早期绝经者的NAFLD患病率、肝脂肪变性和肝纤维化分级程度均较高（P值均<0.05）。调整年龄、初潮年龄等混杂因素后，与绝经时间≤3年相比，绝经时间>3年者NAFLD患病风险为前者的4.80倍（95%*CI*：1.93～11.95，P=0.001）；与正常绝经年龄者相比，早期绝经年龄者和晚期绝经年龄者NAFLD患病风险分别为前者的8.14倍（95%*CI*：1.77～37.58，P=0.007）和0.09倍（95%*CI*：0.03～0.32，P<0.001）。绝经时间、绝经年龄与NAFLD患病风险呈现剂量-反应关系，绝经时间与NAFLD患病关联强度呈正相关，而绝经年龄与NAFLD患病关联强度呈负相关。**结论** 绝经时间越长、绝经年龄越早者患NAFLD风险越高。

关键词： 非酒精性脂肪性肝病；绝经期；限制性立方样条

基金项目： 第二届全国名中医工作室建设项目（国中医药办人教函[2022]245号）；河南省中医学双一流创建科学研究专项（HSRP-DECTCM-2023-3-13）；河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG-ZYXKY-2020024）

Association of menopausal time and menopausal age with nonalcoholic fatty liver disease: An analysis based on a restricted cubic spline model

ZHAO Chenlu[1], MA Suping[1], SHANG Dongfang[1], LIU Sutong[1], LIU Xiaoyan[1], ZHENG Yuanyuan[2], ZHAO Wenxia[1]

1. Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder Diseases, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: ZHAO Wenxia, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0001-6666-9469)

Abstract: Objective To investigate the association of menopausal time and menopausal age with the risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to provide a basis for the early prevention and treatment of NAFLD in clinical practice. **Methods** Related data were collected from 373 postmenopausal women who attended the outpatient service of Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder Diseases, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, from January 2017 to December 2021, including general information, menopausal age, menopausal time, and presence or absence of NAFLD. The chi-square test was used for comparison of categorical data; the independent-samples t test was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the Wilcoxon rank-sum test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between groups.

A Logistic regression analysis was used to calculate the association intensity and 95% confidence interval (95%*CI*) of menopausal time and menopausal age for the risk of NAFLD, and the restricted cubic spline (RCS) method was used to investigate the dose-response relationship between menopausal time/age and the risk of NAFLD. **Results** Compared with the women with normal menopause or late menopause, the women with early menopause had a higher prevalence rate of NAFLD and a higher degree of steatosis and fibrosis (all $P<0.05$). After adjustment for the confounding factors such as age and age of menarche, the risk of NAFLD in women with a menopausal time of >3 years was 4.80 (95%*CI*: 1.93—11.95, $P=0.001$) times that in women with a menopausal time of ≤3 years, and the risk of NAFLD in women with early or late menopause was 8.14 times (95%*CI*: 1.77—37.58, $P=0.007$) and 0.09 times (95%*CI*: 0.03—0.32, $P<0.001$), respectively, that in those with a normal menopausal age. There is a dose-response relationship between menopausal time/age and the risk of NAFLD. Menopausal time is positively correlated with the association intensity of NAFLD, while menopausal age is negatively correlated with the association intensity of NAFLD. **Conclusion** The longer the menopause time and the earlier the menopause age, the ligher the risk of NAFLD.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Menopause; Restricted Cubic Spline

Research funding: The Second National Famous Chinese Medicine Studio Construction Project (National Office of Traditional Chinese Medicine [2022] No. 245); Henan Province Traditional Chinese Medicine Double First-class Creation Scientific Research Project (HSRP-DECTCM-2023-3-13); Construction Project of Traditional Chinese Medicine Discipline in Henan Province (STG-ZYXKY-2020024)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是常见的慢性肝病,组织学以肝脏脂肪积聚为特征,在疾病进展过程中可见肝脂肪变性、肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌[1]。多项流行病学研究[1-2]显示,NAFLD发病具有性别差异,年龄<50岁时男性为NAFLD主要发病人群,50岁以后女性逐渐成为NAFLD高发人群,且与育龄期女性相比,随着女性月经紊乱至绝经后期其NAFLD发病率也显著升高。可见绝经是女性发生NAFLD不可忽视的危险因素之一。有研究[3]报道,绝经时间越长,NAFLD相关肝纤维化程度越重。但绝经时间、绝经年龄与NAFLD发病风险的关系仍有待研究。因此,本研究采用Logistic回归模型和限制性立方样条法(RCS)模型相结合分析绝经时间、绝经年龄与NAFLD的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究基于东华标准版数字化医院信息管理系统的临床数据,以2017年1月—2021年12月就诊于河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆病科门诊的绝经后女性为研究对象。

1.2 诊断标准 绝经的诊断标准参照《中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版》[4]:40岁以上女性停经12个月,排除妊娠及其他可能导致闭经的疾病后,则可临床诊断为绝经。其本质是卵巢功能的衰竭。其中,早期绝经定义为女性46岁前月经永久停止;晚期绝经定义为女性55岁后月经永久停止;正常绝经定义为女性47~54岁月经永久停止。NAFLD诊断标准参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》[5]:(1)无饮酒史(饮酒折含乙醇量男性<30 g/d,女性<20 g/d)和其他可以导致脂肪肝的特定原因;(2)除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等;(3)肝组织学符合脂肪性肝病的病理学诊断标准;(4)影像学表现,B超或CT检查提示脂肪肝。符合弥漫性脂肪肝的诊断标准,且无其他原因可供解释。肝脂肪变性、肝纤维化评估和分级标准参照《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》[6]和相关文献[7]:本研究采用无创肝纤维化检测控制衰减指数(CAP)评估肝脂肪变性,采用无创诊断模型肝硬度值(LSM)、AST/PLT比值(APRI)和肝纤维化指数-4(FIB-4)评估肝纤维化状态。APRI=[(AST/正常值上限)×100/PLT(10^9/L)];FIB-4=(年龄×AST)/(PLT×$\sqrt{ALT}$)。其中,将CAP>274 dB/m、CAP>290 dB/m、CAP>302 dB/m分别定义为S1级、S2级、S3级肝脂肪变性;将LSM>8.2 kPa、LSM>9.7 kPa、LSM>13.6 kPa分别定义为F2级、F3级、F4级肝纤维化。

1.3 纳入标准 (1)年龄在40~65岁;(2)绝经后女性;(3)病历信息相对完整者。同时满足上述各项纳入标准者方可纳入。

1.4 排除标准 (1)近3个月行雌、孕激素替代治疗者;(2)长期使用糖皮质激素、甲状腺治疗药物、利尿剂等引起血脂异常的患者;(3)饮酒史(饮酒折含乙醇量≥20 g/d)和其他可以导致脂肪肝的特定原因;(4)合并病毒性肝炎、妊

娠性脂肪肝、药物性肝炎、肝衰竭、肝癌等肝脏疾病；(5)严重心、脑、肾、造血系统疾病和精神病患者；(6)病历信息不全者。符合上述各项中一项即予以排除。

1.5 *研究方法* (1)编制数据记录表格：编制统一数据记录表，将患者从1开始编号，记录以下资料。①人口学特征(年龄、职业)；②绝经相关信息(绝经年龄、绝经时间、初潮年龄、有无卵巢切除术)；③既往史(肥胖、糖尿病或糖耐量受损、高血压、高脂血症、高尿酸血症、心血管疾病、焦虑、围绝经期综合征)；④人体学指标(身高、体质量、BMI、腰围)；⑤实验室检查指标[肝功能(ALT、AST、GGT)、血常规(PLT)、血脂(TG、TC、HDL、LDL)、空腹血糖(FBG)、血尿酸(UA)、雌二醇(E2)、游离脂肪酸(FFA)、CAP]；⑥肝纤维化评分(LSM、APRI、FIB-4)。(2)记录时间：记录期间多次就诊者录入第一次就诊信息。(3)建立EpiData数据库进行数据录入：根据病例观察表的项目采用EpiData 3.1软件建立相应的录入程序，并设定录入时的逻辑条件，对数据库进行试运行，进而建立本试验专用的数据库系统。采用双人进行数据同步录入。对数据库采用EpiData 3.1软件中的核查功能进行查对，针对报告不一致的结果，核对原始病例观察表，予以更正。再随机抽取10份病例报告表和数据库中的数据进行比较，以确保数据库中的数据与病例观察表中的结果一致。

1.6 *统计学方法* 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。采用Graphad Prism 8.0、R 4.2.1软件作图。计数资料组间比较采用χ^2检验。计量资料符合正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验；不符合正态分布以M(P_{25}～P_{75})表示，两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。采用Logistic回归模型和RCS模型相结合分析绝经年龄和绝经时间与NAFLD的关联。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *一般资料* 本研究最终纳入373例已绝经女性，年龄最大者为65岁，最小者为41岁，平均(54.80±0.36)岁；最大绝经年龄为58岁，最小绝经年龄为40岁，平均绝经年龄为(50.02±0.21)岁；最长绝经时间为17年，最短绝经时间为1年，平均绝经时间为(4.79±0.22)年；平均初潮年龄为(13.12±0.06)岁；早期绝经者共67例，占比18.0%，正常绝经者共253例，占比67.8%，晚期绝经者共53例，占比14.2%；手术绝经者共57例，占比15.3%，自然绝经者共316例，占比84.7%。

将373例研究人群按照是否患有NAFLD进行分组，其中合并NAFLD者266例，非NAFLD者107例。在绝经后女性人群中，合并NAFLD者绝经年龄、绝经时间、BMI、腰围、肥胖、ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL、FFA、UA、CAP、LSM、FIB-4及APRI与非NAFLD者相比，差异均有统计学意义(P值均<0.05)(表1)。

2.2 *绝经后女性NAFLD患病、肝脂肪变性、肝纤维化分级百分比* 根据绝经年龄早晚进行分组分析，结果显示，与正常绝经组和晚期绝经组相比，早期绝经组的NAFLD患病率、肝脂肪变性和肝纤维化分级程度均较高(P值均<0.05)(表2，图1)。

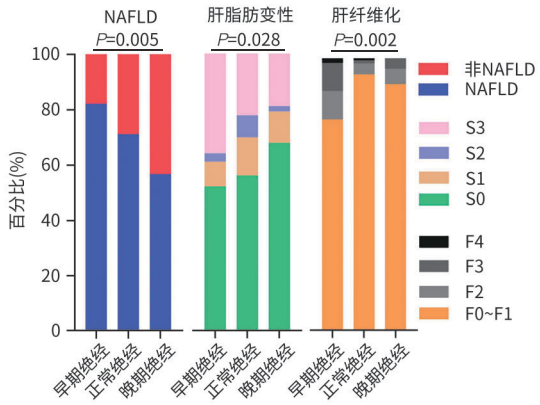

图1 不同绝经年龄组NAFLD、肝脂肪变性、肝纤维化分级的百分比

Figure 1 Percentage of NAFLD, steatosis and fibrosis in different menopausal age groups

2.3 *绝经时间、年龄与NAFLD患病的Logistic回归分析* 采用Logistic回归分析绝经时间、年龄与NAFLD患病的相关性，以绝经时间为自变量，根据其中位数分为≤3年和>3年，是否患有NAFLD为因变量，单因素Logistic回归分析结果显示，与绝经时间≤3年相比，绝经时间>3年者患NAFLD的风险较高(OR=1.74，95%CI：1.10～2.77)。在校正了年龄、初潮年龄和绝经年龄后，与绝经时间≤3年相比，绝经时间>3年者NAFLD患病风险为前者的3.11倍(95%CI：1.72～5.62)。进一步校正BMI、腰围、是否肥胖、ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL、FFA、UA、E2、CAP、LSM、FIB-4、APRI等混杂因素，与绝经时间≤3年相比，绝经时间>3年者NAFLD患病风险为前者的4.80倍(95%CI：1.93～11.95)(表3)。

以绝经年龄为自变量，是否患有NAFLD为因变量，进行单因素Logistic回归分析显示，与正常绝经者相比，早期绝经者患NAFLD的风险较高(OR=2.07，95%CI：1.02～4.16)，晚期绝经者患NAFLD的风险降低(OR=0.53，95%CI：0.29～0.97)。在校正了年龄、初潮年龄和

表1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general data

项目	NAFLD（n=266）	非NAFLD（n=107）	统计值	P值
年龄（岁）	54.88±7.28	54.72±5.80	t=0.151	0.880
初潮年龄（岁）	13.15±1.24	13.06±0.99	t=0.703	0.483
绝经年龄（岁）	49.50±4.05	51.31±3.85	t=0.839	<0.001
绝经时间（年）	3.00（1.00～9.00）	2.00（1.00～5.00）	Z=−3.255	0.001
手术绝经[有/无，例（%）]	45（16.9）/221（83.1）	12（11.2）/95（88.8）	χ^2=1.917	0.166
BMI（kg/m^2）	27.93±2.68	23.76±3.92	t=11.783	<0.001
腰围（cm）	91.82±14.03	79.92±8.95	t=8.129	<0.001
合并症[例（%）]				
高血压	30（11.3）	11（10.3）	χ^2=0.078	0.781
2型糖尿病	23（8.6）	6（5.6）	χ^2=0.983	0.321
高脂血症	25（9.4）	6（5.6）	χ^2=1.439	0.230
高尿酸血症	10（3.8）	8（7.5）	χ^2=2.296	0.130
肥胖	117（44.0）	23（21.5）	χ^2=16.461	<0.001
焦虑	55（20.7）	14（13.1）	χ^2=2.918	0.088
围绝经期综合征	70（26.3）	23（21.5）	χ^2=0.947	0.330
实验室参数				
ALT（U/L）	24.60（16.85～38.10）	15.70（11.23～21.68）	Z=−6.369	<0.001
AST（U/L）	23.55（19.45～32.90）	18.80（14.70～20.30）	Z=−7.748	<0.001
GGT（U/L）	22.40（15.85～31.65）	18.70（15.10～24.68）	Z=−2.865	0.004
TG（mmol/L）	1.60±0.84	1.25±0.77	t=3.690	<0.001
TC（mmol/L）	4.94±1.16	4.48±0.95	t=3.636	<0.001
HDL（mmol/L）	1.27±0.27	1.36±0.18	t=−3.173	0.002
LDL（mmol/L）	3.02±1.00	2.43±0.80	t=5.445	<0.001
FFA（mmol/L）	0.58±0.32	0.47±0.28	t=3.069	0.002
UA（μmol/L）	302.78±78.46	283.34±78.89	t=2.160	0.031
FBG（mmol/L）	5.77±1.28	5.73±0.88	t=0.281	0.779
E2（pg/mL）	21.68±7.90	23.25±7.59	t=−1.762	0.079
肝脏评估				
CAP（dB/m）	284.74±43.86	263.77±27.92	t=4.585	<0.001
LSM（kPa）	6.35±1.84	5.91±1.63	t=2.180	0.030
FIB-4	1.34（1.02～1.91）	1.11（0.78～1.36）	Z=−5.313	<0.001
APRI	0.35（0.26～0.50）	0.22（0.18～0.27）	Z=−8.007	<0.001

绝经时间后，与正常绝经者相比，早期绝经者和晚期绝经者NAFLD患病风险分别为前者的8.77倍（95%*CI*：3.18～24.19）和0.30倍（95%*CI*：0.14～0.64）。进一步校正BMI、腰围、是否肥胖、ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL、FFA、UA、E2、CAP、LSM、FIB-4、APRI等混杂因素，与正常绝经者相比，早期绝经者和晚期绝经者NAFLD患病风险分别为前者的8.14倍（95%*CI*：1.77～37.58）和0.09倍（95%*CI*：0.03～0.32）（表3）。

2.4 绝经时间、年龄与NAFLD患病风险的剂量-反应关系 采用R语言“anova()”函数包分别对绝经时间、年龄与NAFLD患病进行非线性检验，结果显示绝经时间、年龄与NAFLD患病之间均存在非线性关系（非线性检验$P_{nonlinear}$<0.001）。因此进一步采用RCS分析连续型变量绝经年龄和绝经时间与NAFLD患病风险的剂量-反应关系（图2）。

图中横坐标为绝经时间（图2a）或绝经年龄（图2b）的连续变化，纵坐标为相对应的预测值（*OR*），上下阴影范围表示95%*CI*。调整年龄、初潮年龄、BMI、腰围、是否肥胖、ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL、FFA、UA、E2、CAP、LSM、FIB-4、APRI后，绝经时间与NAFLD患病关联强度呈正相关（图2a），而绝经年龄与NAFLD患病关联强度呈负相关（图2b）。

表2 不同绝经年龄组NAFLD、肝脂肪变性、肝纤维化分级的百分比比较

Table 2 Comparison of the percentage of NAFLD, steatosis and fibrosis in different menopausal age groups

项目	早期绝经（n=67）	正常绝经（n=253）	晚期绝经（n=53）	χ^2值	P值
NAFLD[例(%)]	56(83.6)	180(71.1)	30(56.6)	10.539	0.005
非NAFLD[例(%)]	11(16.4)	73(28.9)	23(43.4)		
肝脂肪变性分级[例(%)]				4.822	0.028
S0	35(52.2)	142(56.1)	36(67.9)		
S1	6(9.0)	35(13.8)	6(11.3)		
S2	2(3.0)	20(7.9)	1(1.9)		
S3	24(35.9)	56(22.1)	10(18.9)		
肝纤维化分级[例(%)]				20.767	0.002
F0～F1	52(77.6)	238(94.1)	48(90.6)		
F2	7(10.4)	10(4.0)	3(5.7)		
F3	7(10.4)	3(1.2)	2(3.8)		
F4	1(1.5)	2(0.8)	0(0.0)		

表3 绝经时间、年龄与NAFLD患病风险的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of menopausal time, age and risk of NAFLD

项目	模型1		模型2		模型3	
	crude OR(95%CI)	P值	adjusted OR(95%CI)	P值	adjusted OR(95%CI)	P值
绝经时间						
≤3年						
>3年	1.74(1.10～2.77)	0.018	3.11(1.72～5.62)	<0.001	4.80(1.93～11.95)	0.001
绝经年龄						
早期	2.07(1.02～4.16)	0.043	8.77(3.18～24.19)	<0.001	8.14(1.77～37.58)	0.007
正常						
晚期	0.53(0.29～0.97)	0.040	0.30(0.14～0.64)	0.002	0.09(0.03～0.32)	<0.001

注：模型1为单因素模型；模型2调整了年龄、初潮年龄、绝经时间或绝经年龄；模型3在模型2的基础上调整了BMI、腰围、是否肥胖、ALT、AST、GGT、TG、TC、HDL、LDL、FFA、UA、E2、CAP、LSM、FIB-4、APRI。

3 讨论

NAFLD已成为全球范围内的公共卫生挑战，全球发病率约为25%，中国发病率为6.3%～27.0%[8]，已经成为我国第一大慢性肝病。预计至2030年，全球将有12亿女性进入绝经期，我国将有2.8亿[9]。绝经后女性发生肥胖、脂代谢紊乱、NAFLD的风险显著增加（32%～58%），即使调整年龄和BMI等混杂因素，绝经后女性发生代谢综合征的风险仍较绝经前女性增加[10]。可见绝经是绝经后人群患NAFLD的关键危险因素。

有临床研究[11]报道，采用CT或MRI均观察到绝经后女性腹部脂肪组织增加，且在排除年龄因素后仍存在此现象。在绝经过渡期，内脏腹部脂肪从绝经前占全身脂肪的5%～8%增加到绝经后的15%～20%[12]。这些数据表明，雌激素缺乏可以引起脂肪的重新分布，以内脏脂肪分布为主。内脏腹部脂肪分解形成FFA的能力明显高于其他部位脂肪组织，且形成的FFA更容易通过门静脉进入肝脏，当其超出肝脏处理能力时，导致肝细胞脂毒性增加、肝内TG含量升高，造成氧化应激、炎症因子激活、肝星状细胞活化等一系列病理反应，推动NAFLD进展。

本研究结果发现，373例绝经后女性的绝经年龄为（50.02±0.21）岁，与我国其他省份研究的结果一致，江苏省[13]、广东省[14]地区女性平均绝经年龄分别为50岁、50.76岁。本研究结果发现，平均初潮年龄为（13.12±0.06）岁，我国2000年后女性的平均初潮年龄为12.60岁[15]。本研究发现，与正常绝经组和晚期绝经组相比，早期绝经组的NAFLD患病率、肝脂肪变性和肝纤维化分级程度均更高（P值均<0.05）。这与吴宗妍等[16]、Klair等[3]的研究结果一致。吴宗妍等[16]发现肝纤维化分期为S1～S4期绝经后NAFLD肝纤维化患者的绝经时间、雌激素缺乏时间与肝纤维化分期呈正相关。Klair等[3]发现在调整初潮年龄、腰围、BMI、吸烟、饮酒、高血压、2型糖尿病、激素替代疗法后，过早绝经和较长的雌激素缺乏可能会增加NAFLD肝纤维化的严重程度。单基因测序研

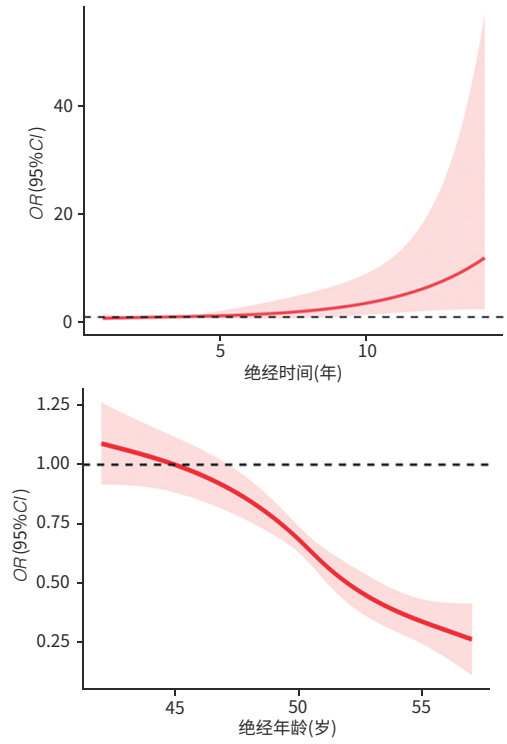

图2 基于RCS分析绝经时间、绝经年龄与NAFLD患病的剂量-反应关系

Figure 2 Analysis of menopause time and menopause age based on restricted cubic spline method

究[17]表明，单核苷酸多态性改变可能增加了绝经后女性NAFLD患者的纤维化易感性。本研究RCS分析显示，绝经年龄和绝经时间与NAFLD患病风险呈现剂量-反应关系，绝经年龄与NAFLD患病关联强度呈负相关，而绝经时间与NAFLD患病关联强度呈正相关。提示绝经过早和绝经时间过长可能增加NAFLD患病风险。基于多项临床及基础研究背景，Lee等[18]进一步深入研究，发现补充雌激素具有改善模型鼠的肝脂肪变性、抑制肝纤维化、减轻体质量、改善糖代谢的作用。基础实验证实雌激素具有良好的抗NAFLD作用，但临床试验发现雌激素在降低绝经后NAFLD患病率的同时存在增加心血管疾患、乳腺癌、子宫内膜癌的发病风险[19]。这也是雌激素替代疗法在绝经后NAFLD临床使用受限的原因。植物雌激素是一类存在于植物中的杂环多酚类化合物，其结构与17β-雌二醇相似，能够与雌激素受体结合发挥雌激素效应[20]，植物雌激素防治绝经后NAFLD也成为进一步深入研究的方向。

目前国内外研究均证实绝经后女性患NAFLD风险升高，NAFLD发病具有性别差异已被认可。但在一般人群中，女性NAFLD患病率以及绝经后女性NAFLD患病率尚缺乏大样本数据，本研究仅纳入单一临床科室就诊的绝经后女性患者，样本量较少，未来应对一般女性人群进行大规模的长期随访，以确定绝经后女性NAFLD的发病风险和流行病学特征。

综上所述，临床应对早期绝经者、绝经时间较长者加强NAFLD的筛查和管理，为预防绝经后NAFLD患病提供机会窗口。

伦理学声明：本研究方案于2022年2月经由河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批，批号：2022HL-104-01。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：赵晨露负责课题设计，资料分析，撰写论文；尚东方、刘素彤、郑瑗瑗参与收集数据，修改论文；赵文霞、马素平、刘晓彦负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] DISTEFANO JK. NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment[J]. Endocrinology, 2020, 161(10): bqaa134. DOI: 10.1210/endocr/bqaa134.

[2] BENCE KK, BIRNBAUM MJ. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Mol Metab, 2021, 50: 101143. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101143.

[3] KLAIR JS, YANG JD, ABDELMALEK MF, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 85-91. DOI: 10.1002/hep.28514.

[4] Menopausal Group of Obstetrics and Gynecology Branch of Chinese Medical Association. The 2023 Chinese menopause symptom management and menopausal hormone therapy guidelines[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2023, 58(1): 4-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706.
中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(1): 4-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706.

[5] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines 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.

[6] Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice (2019)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.
中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1444-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007.

[7] EDDOWES PJ, SASSO M, ALLISON M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty

liver disease[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1717-1730. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.042.
[8] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, WYMER M, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
[9] ROBEVA R, MLADENOVIĆ D, VESKOVIĆ M, et al. The interplay between metabolic dysregulations and non-alcoholic fatty liver disease in women after menopause[J]. Maturitas, 2021, 151: 22-30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.06.012.
[10] LOBO RA, GOMPEL A. Management of menopause: A view towards prevention[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(6): 457-470. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00269-2.
[11] GEORGIOPOULOS G, KONTOGIANNIS C, STAKOS D, et al. Abdominal fat tissue echogenicity: A marker of morbid obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(2): 301-311. DOI: 10.1210/jc.2018-01301.
[12] JEONG HG, PARK H. Metabolic disorders in menopause[J]. Metabolites, 2022, 12(10): 954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
[13] WANG XY, WANG LH, DI JL, et al. Prevalence and risk factors for menopausal symptoms in middle-aged Chinese women: A community-based cross-sectional study[J]. Menopause, 2021, 28(11): 1271-1278. DOI: 10.1097/GME.0000000000001850.
[14] WU YJ, ZHANG WS, ZHU F, et al. Correlation between natural menopause age and postmenopausal metabolic syndrome[J]. Chin J Prev Med, 2023, 57(3): 433-437. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220601-00560.
吴永君, 张维森, 朱峰, 等. 自然绝经年龄与绝经后代谢综合征的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(3): 433-437. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220601-00560.
[15] MENG X, LI SY, DUAN WH, et al. Secular trend of age at menarche in Chinese adolescents born from 1973 to 2004[J]. Pediatrics, 2017, 140(2): e20170085. DOI: 10.1542/peds.2017-0085.
[16] WU ZY, XU YW, ZHANG LM. Correlation analysis of liver fibrosis with menopausal time and estrogen deficiency time in female patients with NAFLD[J]. Chin Hepatol, 2019, 24(10): 1182-1184. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.10.032.
吴宗妍, 徐优文, 张立梅. NAFLD女性患者肝纤维化与绝经时间和雌激素缺乏时间的相关性分析[J]. 肝脏, 2019, 24(10): 1182-1184. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.10.032.
[17] WEGERMANN K, GARRETT ME, ZHENG JY, et al. Sex and menopause modify the effect of single nucleotide polymorphism genotypes on fibrosis in NAFLD[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(4): 598-607. DOI: 10.1002/hep4.1668.
[18] LEE YH, SON JY, KIM KS, et al. Estrogen deficiency potentiates thioacetamide-induced hepatic fibrosis in sprague-dawley rats[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3709. DOI: 10.3390/ijms20153709.
[19] DOTLIC J, NICEVIC S, KURTAGIC I, et al. Hormonal therapy in menopausal transition: Implications for improvement of health-related quality of life[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(4): 327-332. DOI: 10.1080/09513590.2019.1676409.
[20] CAI XY, ZHANG ZJ. Pharmacological effects of phytoestrogens and research progress of related traditional Chinese medicine[J]. Res Pract Chin Med, 2020, 34(2): 75-78, 86. DOI: 10.13728/j.1673-6427.2020.02.015.
蔡心银, 张紫佳. 植物雌激素药理作用及相关中药的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(2): 75-78, 86. DOI: 10.13728/j.1673-6427.2020.02.015.

收稿日期：2024-06-29；**录用日期**：2024-08-19
本文编辑：王亚南

引证本文：ZHAO CL, MA SP, SHANG DF, et al. Association of menopausal time and menopausal age with nonalcoholic fatty liver disease: An analysis based on a restricted cubic spline model[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(2): 247-253.
赵晨露, 马素平, 尚东方, 等. 基于限制性立方样条模型分析绝经时间、绝经年龄与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 247-253.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于利益冲突声明和作者贡献声明的要求

为秉持学术出版透明性原则、建立明确的责任宣誓和追溯机制，提高期刊公信度，进一步与期刊国际化接轨，本刊要求各类文章均须公开利益冲突声明和作者贡献声明。声明文字须置于正文后，参考文献之前。

格式示例如下：

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：(1)负责设计论文框架，起草论文；(2)负责实验操作，研究过程的实施；(3)负责数据收集，统计学分析、绘制图表；(4)负责论文修改；(5)负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。