

生命早期饥荒暴露对老年代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)风险的影响

——基于有向无环图模型的横断面研究

潘浩楠¹, 余萍萍², 程洪锋², 易 静^{1*}

¹重庆医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院健康管理中心, 重庆

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月26日; 发布日期: 2025年3月5日

摘 要

背景: 生命早期饥荒暴露会导致代谢综合征和脂肪肝病, 但对最新定义的代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)风险的影响暂不清楚。本研究的目的是通过因果定向无环图(DAG)分析生命早期饥荒暴露MASLD患病风险的影响。方法: 分析了重庆市某体检中心15,791例含腹部超声检查体检对象的数据。将研究对象按出生年份分为(1953年1月1日至1955年12月31日出生)、童年晚期暴露组(1956年1月1日至1958年12月31日出生)、幼儿暴露组、胎儿暴露组(1959年1月1日至1961年12月31日出生)和非暴露组(1962年1月1日至1964年12月31日出生)。通过DAG模型获得无偏调整集。使用二元logistic和线性回归模型对结果进行调整。结果: 本研究人群中MASLD患病率为38.1%。但男性和女性受饥荒暴露人群的MASLD患病风险相反。相比于非暴露组, 男性胎儿饥荒暴露组(OR = 0.688, 95% CI: [0.608, 0.779], P = 0.000)和幼儿饥荒暴露组(OR = 0.673, 95% CI: [0.593, 0.764], P = 0.000)和童年晚期暴露组(OR = 0.628, 95% CI: [0.537, 0.735], P = 0.000)患MASLD风险较低。而女性的童年晚期暴露组患MASLD的风险是非暴露组约1.2倍(OR = 1.236, 95% CI: [1.089, 1.404], P = 0.001)。早年经历饥荒男性的BMI、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL)指标的血管代谢相关风险都较低, 而经历饥荒女性的空腹血糖较高。结论: 生命早期暴露于饥荒可能会降低男性老年时患MASLD的风险, 但女性在童年晚期经历饥荒可能会增加老年时MASLD的风险, 不同性别风险差异可能是由于饥荒经历对男性和女性心血管代谢风险因素相关指标的影响不同所造成的。本研究与过往研究的差异可能是由于地区间受灾程度差异和研究对象的年龄阶段不同导致的, 需要进一步的队列研究探索饥荒暴露对MASLD的长期影响。

关键词

脂肪肝, 代谢功能障碍相关脂肪性肝病, 血糖, 老年人, 有向无环图

*通讯作者。

Effect of Early Life Famine Exposure on the Risk of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in Old Age

—A Cross-Sectional Study Based on Directed Acyclic Graph Model

Haonan Pan¹, Pingping Yu², Hongfeng Cheng², Jing Yi^{1*}

¹Department of Health Statistics, School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

²Health Management Center, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 26th, 2025; published: Mar. 5th, 2025

Abstract

Background: Early life famine exposure leads to metabolic syndrome and fatty liver disease, but the effect on the risk of newly defined metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD) is unclear. The aim of this study was to analyze the impact of early life famine exposure to MASLD risk by causally oriented acyclic graph (DAG). **Methods:** The data of 15,791 subjects with abdominal ultrasound examination in a physical examination center in Chongqing were analyzed. Participants were divided into (born between January 1, 1953 and December 31, 1955), late childhood exposure group (born between January 1, 1956 and December 31, 1958), infant exposure group, fetal exposure group (born between January 1, 1959 and December 31, 1961) and non-exposure group (born between January 1, 1962 and December 31, 1964). The unbiased adjustment set was obtained by the DAG model. The results were adjusted using binary logistic and linear regression models. **Results:** The prevalence of MASLD in this population was 38.1%. However, men and women have opposite risks of MASLD in people exposed to famine. Compared with the non-exposure group, the risk of MASLD was lower in the male fetal famine exposure group (OR = 0.688, 95%CI: [0.608 to 0.779], P = 0.000) and the infant famine exposure group (OR = 0.673, 95% CI: 0.593 to 0.764, P = 0.000) and late childhood exposure group (OR = 0.628, 95% CI: [0.537 to 0.735], P = 0.000). The risk of MASLD in the late childhood exposure group of female was about 1.2 times higher than that in the non-exposure group (OR = 1.236, 95% CI: [1.089 to 1.404], P = 0.001). Men who experienced famine early in life had lower cardiometabolic risk factors for BMI, triglycerides, and high-density lipoprotein, while women who experienced famine had higher fasting blood glucose. **Conclusions:** Early exposure to famine may reduce the risk of MASLD in old age in men, but the experience of famine in late childhood may increase the risk of MASLD in old age in women, and the difference in risk between genders may be due to the different effects of famine experience on cardiometabolic risk factors indicators in men and women. The differences between this study and previous studies may be due to the differences in the degree of disaster damage between regions and the different age stages of the study subjects, and further longitudinal studies are needed to explore the trend of MASLD.

Keywords

Fatty Liver, MASLD, Blood Glucose, Elderly, DAG



1. 引言

脂肪肝在我国 2023 年的患病率已达 44.39%，在 60 岁以上老年人中更是高达 53.53% [1]。造成脂肪肝的直接原因主要为肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病等[2]。而长期因素方面，“健康与疾病的发展起源理论”认为，在胎儿、婴儿和儿童(生命早期)阶段暴露于风险因素会永久性地改变身体的结构和功能，使个体在成年后易患多种疾病[3]。

动物性实验已经证明了早期营养不良会损害小鼠成年后肝脏过氧化物酶体和线粒体功能导致肝脏代谢功能障碍[4]，以及多种动物的实验研究发现妊娠期的营养限制会增加后代成年后肝脏的脂肪性病变[5]。但由于伦理问题，无法在人类身上进行相关的干预性实验，因此对生命早期曾暴露于营养不良的人群的观察性研究尤为重要。

我国在 1959 年至 1961 年经历了最为严重的三年大饥荒，有研究估计该时期造成了 3000 万人的超额死亡[6]，四川省的最高年死亡更是高达 47% [7]。近年来许多对于饥荒时期出生人群成年后健康状态的观察性研究发现，生命早期的饥荒暴露会增加成年后各类代谢相关疾病的风险，如肥胖[8]-[11]、代谢综合征[12]、高脂血症[13][14]和脂肪肝等。但以往关于饥荒对脂肪肝的风险影响的研究间的结论存在不一致，有研究发现暴露于饥荒的女性患脂肪肝的风险更高[15][16]，而有的研究仅在男性的饥荒暴露者中发现更高的脂肪肝风险[17]，而有的研究仅在饥荒期间特定年份出生的人群中发现更高的脂肪肝风险[18]。

而考虑到已有研究发现饥荒的生命早期暴露会对成年身高、体重和肥胖等方面造成影响[8]-[11]，以往研究在计算饥荒暴露对结局的效应值时，对 BMI 的调整可能造成过度调整，并导致风险估计上的偏倚[19]，这可能是研究之间结论不一致的原因之一。

因此，本研究基于因果有向无环图(DAG) [20]模型构建了变量与结果之间的影响关系并确定了无偏的调整集，对 2022~2023 年重庆市某体检中心 15,791 名体检对象的腹部超声检查结果分析了生命早期饥荒暴露对代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)的影响。

2. 材料与方法

2.1. 研究人群

数据来源于重庆市某医院的健康体检中心，包含 2022 年 1 月 1 日至 2023 年 7 月 31 日期间进行了腹部超声检测的出生于 1953 年至 1964 年的体检对象。排除了非川渝地区和无法判定 MASLD 的体检对象(筛选方法如图 1)，最终将 15,791 位体检对象纳入研究。

2.2. 暴露组与对照组定义

研究对象按出生年份分组：将出生日期在 1953 年 1 月 1 日至 1955 年 12 月 31 日之间的研究对象定义为童年晚期暴露组；1956 年 1 月 1 日至 1958 年 12 月 31 日之间出生的研究对象定义为幼儿暴露组；1959 年 1 月 1 日至 1961 年 12 月 31 日之间出生的研究对象定义为胎期暴露组；1962 年 1 月 1 日至 1964 年 12 月 31 日之间出生的研究对象定义为非暴露组。

2.3. 研究对象的一般特征

通过检查前的调查问卷收集体检对象的基线信息，包括性别、糖尿病史、当前吸烟状况、饮酒状况、

饮食咸度偏好、每周运动频率和教育水平。由体检中心训练有素的医护人员测量体重、身高、腰围、舒张压和收缩压。体重指数(BMI)根据体检时测量的体重和身高计算。

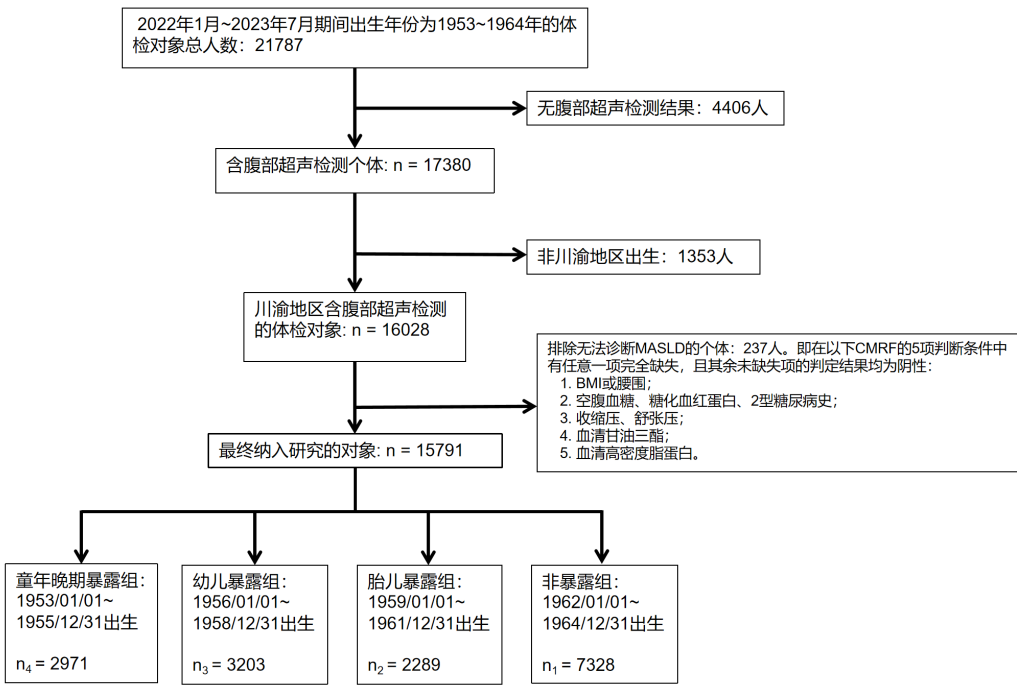


Figure 1. Study design roadmap
图 1. 研究设计路线图

2.4. 脂肪肝与 CMRF 相关指标

体检对象在禁食一夜后采集静脉血样,测定静脉血糖、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、糖化血红蛋白(HbA1c),采用日立 7600 全自动生化分析仪进行测定。腹部超声检查(含肝脏检查)由健康管理中心的专业超声检查医生在 EPIQ Elite W 超声系统(中国飞利浦)上进行,根据《肝病超声诊断指南》[21]诊断是否为脂肪肝。

2.5. MASLD 的判定

根据 2024 年国际上的新共识[22]定义 MASLD: 满足以下心血管代谢危险因素(cardiometabolic risk factor, CMRF)中其中一项的确诊了脂肪肝的患者即认为患有 MASLD: 1) 超重或肥胖: BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 或男性腰围 $> 90 \text{ cm}$ (女性腰围 $> 80 \text{ cm}$); 2) 血糖异常或 2 型糖尿病: 空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 或 HbA1c $\geq 5.7\%$ 或自我报告有 2 型糖尿病; 3) 血浆 TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$; 4) HDL: 男性 $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$, 女性 $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$; 5) 血压: 收缩压/舒张压 $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ 。

2.6. 统计方法

在描述统计中, 分别对分类变量和连续型变量使用卡方检验和 F 检验比较组间的差异。
我们在 R 中从 dagitty 包[23]创建了一个因果有向无环图(DAG)模型, 通过合理的假设和现有的相关理论来表达暴露、结果和单个测量之间的因果关系(如图 2), 以获得无偏估计调整集。本研究的数据基于 DAG 节点之间的 D-分离关系满足条件独立性检验[23] ($P > 0.05$), 模型与数据的一致性良好。

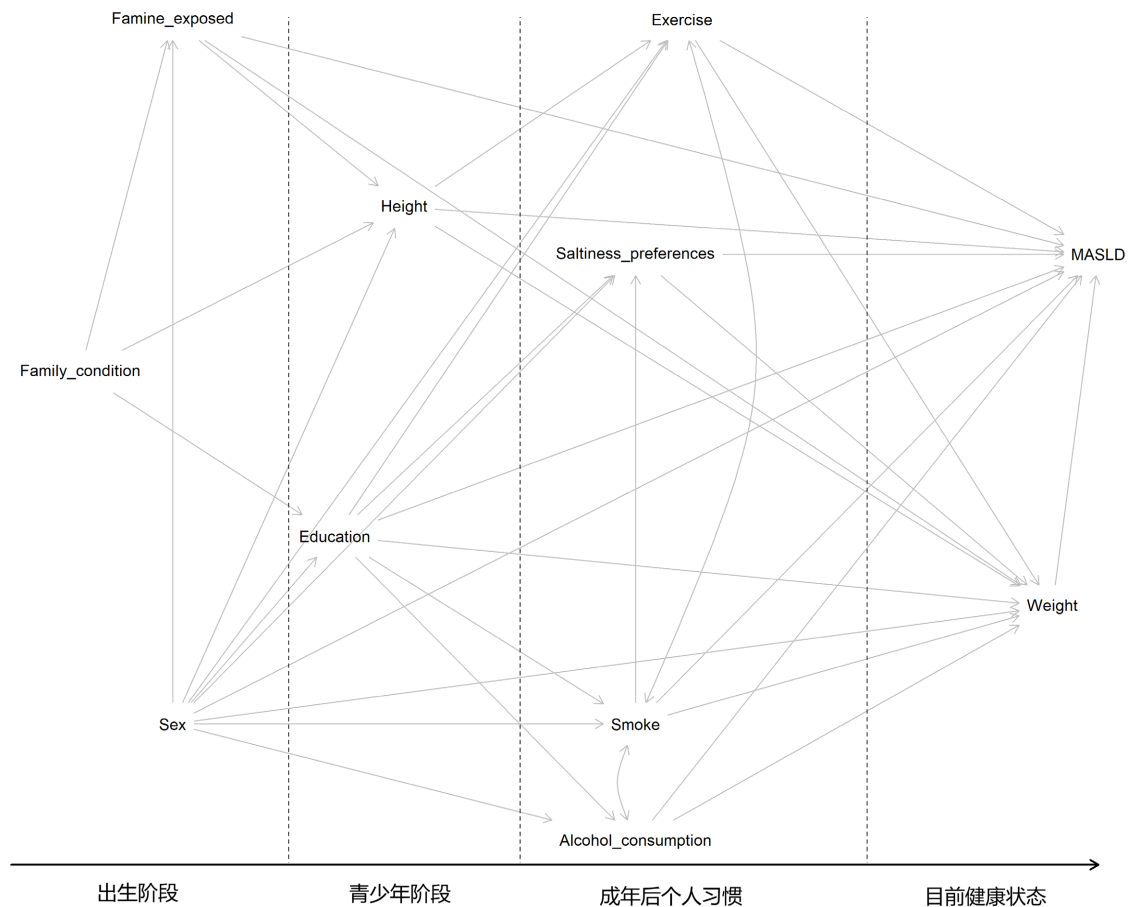


Figure 2. The causal acyclic graph of the relationship between famine exposure and MASLD in early life
图 2. 生命早期饥荒暴露与 MASLD 关系的因果有向无环图

对于饥荒生命早期暴露的研究，饥荒期间的家庭条件可能会导致出生个体的生存偏倚和暴露程度的差异。然而，出生时的家庭条件通常是不可观察的变量，因此本研究使用代理变量进行调整[24]。我们发现研究对象的身高与教育水平之间存在很强的相关性(男性： $\rho = 0.273$ ， $P = 0.000$ ；女性： $\rho = 0.316$ ， $P = 0.000$)，但教育水平和成年身高之间不太可能存在直接的因果关系，以前研究表明两者在很大程度上都受到儿童时期家庭条件的影响[25][26]。因此，我们假设教育水平受出生时的家庭条件影响，并将其作为家庭条件的代理变量以调整混杂。身高则由于会受到饥荒的影响[8]-[11]，为避免产生中介效应或碰撞效应导致的偏差不对其进行调整[19]。最终，模型 1 不包含任何调整变量；模型 2 根据性别、是否饮酒、当前是否吸烟、饮食咸淡偏好和教育水平进行了调整。

通过随机森林方法对调整协变量中的缺失值进行多重插补。使用多元 logistic 回归对 MASLD 风险的 OR 值进行调整。CMRF 相关指标的组间差异比较采用线性回归进行调整。按性别亚组进行分层分析以调查相互作用。

敏感性分析排除了在过渡阶段出生的研究对象。纳入的研究对象为非暴露组：1962 年 10 月 1 日至 1964 年 9 月 30 日出生；胎儿期暴露组：1959 年 10 月 1 日至 1961 年 9 月 30 日出生；幼儿期暴露组：1956 年 10 月 1 日至 1958 年 9 月 30 日期间；童年晚期暴露组：出生于 1953 年 10 月 1 日至 1955 年 9 月 30 日之间。

所有分析均使用 R 4.2.3 进行，统计学显著性设置为 $P < 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 研究对象特征描述

表 1 按不同暴露分组列出了研究对象的一般特征和 MASLD 的相关指标特征。在总计 15,791 名研究对象中，14.5%在胎儿期暴露于饥荒，20.3%于幼儿期暴露，18.8%于童年晚期暴露。

Table 1. Characterization of the study population

表 1. 研究人群的特征描述

指标	非暴露	胎儿期暴露	幼儿期暴露	童年晚期暴露	F/χ^2	P
人数	7328	2289	3203	2971		
性别					45.52	0.000
男性	3865 (52.7)	1073 (46.9)	1499 (46.8)	1453 (48.9)		
女性	3463 (47.3)	1216 (53.1)	1704 (53.2)	1518 (51.1)		
年龄(岁)	59.15 ± 0.87	62.34 ± 0.95	65.3 ± 0.95	68.23 ± 0.95	81835.70	0.000
身高(cm)	161.85 ± 7.89	160.1 ± 8.03	159.83 ± 8.04	159.75 ± 8.02	79.41	0.000
体重(kg)	63.92 ± 10.34	61.78 ± 9.96	61.4 ± 10.17	61.63 ± 9.81	68.55	0.000
BMI (kg/m ²)	24.32 ± 2.95	24.03 ± 2.93	23.97 ± 3.1	24.08 ± 2.95	13.35	0.000
BMI 等级					30.25	0.000
<18.5	93 (1.5)	38 (2.1)	70 (2.9)	53 (2.4)		
18.5 ≤ BMI < 24	2875 (47.2)	874 (49.2)	1242 (51.1)	1077 (48)		
≥24	3118 (51.2)	863 (48.6)	1120 (46.1)	1115 (49.7)		
腰围(cm)	83.17 ± 9.24	82.1 ± 9.08	82.17 ± 9.14	82.78 ± 8.86	12.82	0.000
是否吸烟					99.82	0.000
否	5396 (76.3)	1784 (81.1)	2534 (82.3)	2380 (84)		
是	1680 (23.7)	416 (18.9)	544 (17.7)	453 (16)		
是否饮酒					106.31	0.000
否	4974 (70.3)	1667 (75.8)	2389 (77.6)	2226 (78.6)		
是	2102 (29.7)	533 (24.2)	688 (22.4)	607 (21.4)		
饮食咸淡偏好					12.58	0.050
偏淡	397 (5.6)	108 (4.9)	158 (5.2)	132 (4.7)		
无偏好	6314 (89.7)	1983 (90.7)	2792 (91.2)	2581 (91.6)		
偏咸	326 (4.6)	95 (4.3)	111 (3.6)	104 (3.7)		
每周运动频率					55.79	0.000
几乎不运动	2929 (41.7)	947 (43.4)	1344 (44)	1249 (44.4)		
1~2 天	2175 (30.9)	602 (27.6)	792 (26)	686 (24.4)		
≥3 天	1925 (27.4)	633 (29)	916 (30)	876 (31.2)		

续表

教育水平					313.16	0.000
初中及以下	1453 (25.4)	367 (20.5)	788 (31.4)	997 (42.6)		
高中及以上	4262 (74.6)	1420 (79.5)	1723 (68.6)	1344 (57.4)		
收缩压(mmHg)	129.47 ± 17.5	132.07 ± 17.8	133.84 ± 18.03	135.95 ± 17.33	110.66	0.000
舒张压(mmHg)	77.02 ± 11.13	76.38 ± 10.89	76.38 ± 11.04	75.85 ± 10.66	8.84	0.000
空腹血糖(mmol/L)	5.77 ± 1.67	5.85 ± 1.64	5.83 ± 1.6	5.93 ± 1.63	6.63	0.000
TG (mmol/L)	1.81 ± 1.56	1.66 ± 1.15	1.68 ± 1.46	1.65 ± 1.39	12.64	0.000
HDL (mmol/L)	1.41 ± 0.33	1.45 ± 0.32	1.46 ± 0.34	1.46 ± 0.33	25.47	0.000
HbA1c (%)	6.18 ± 1.12	6.27 ± 1.17	6.23 ± 1.05	6.36 ± 1.18	4420	4.96
脂肪肝					36.75	0.000
无异常	3368 (46)	1091 (47.7)	1659 (51.8)	1479 (49.8)		
肝实质回声密集	1000 (13.6)	317 (13.8)	412 (12.9)	401 (13.5)		
脂肪肝	2960 (40.4)	881 (38.5)	1132 (35.3)	1091 (36.7)		
MASLD					26.79	0.000
否	4396 (60)	1415 (61.8)	2079 (64.9)	1886 (63.5)		
是	2932 (40)	874 (38.2)	1124 (35.1)	1085 (36.5)		

注: 连续型变量以“均值 ± 标准”差表示, 分类变量以“数量(百分比)”表示, 分别用 F 检验与卡方检验计算 P 值。

由表 1 可见, 年龄较大的组(年龄由大到小: 童年晚期暴露组 > 幼儿暴露组 > 胎儿暴露组 > 非暴露组)的收缩压、空腹血糖、HDL 和 HbA1c 较高($P < 0.001$), 且 TG、舒张压、每周运动比例、吸烟比例和饮酒比例都相对较低($P < 0.001$)。

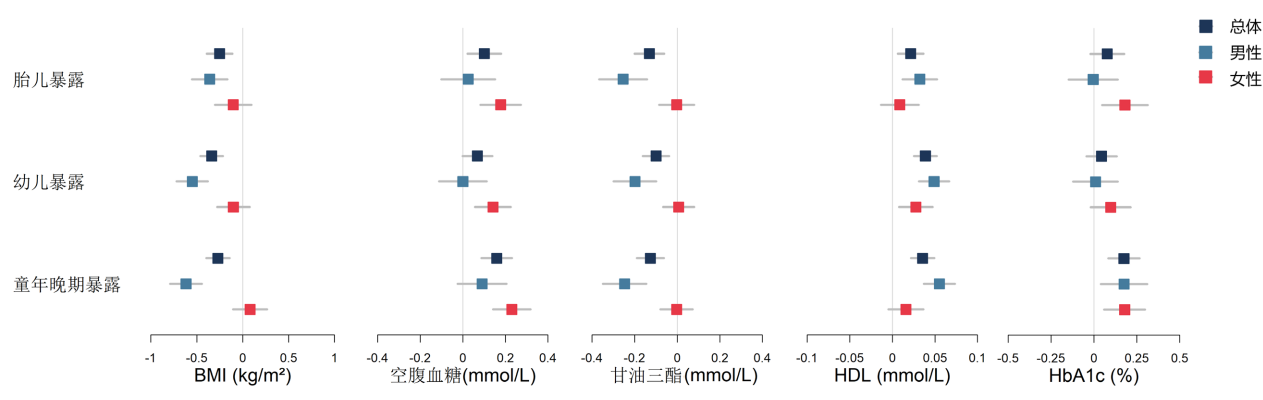
胎儿、幼儿和童年晚期暴露组的腰围、身高、体重和 BMI 均低于非暴露组。在性别亚组分析中, 虽然大部分的组间差异的显著性与总体类似, 但我们发现男性亚组中的空腹血糖($P = 0.418$)和 HbA1c ($P = 0.064$)组间差异不显著; 女性亚组中的 HDL ($P = 0.098$)、甘油三脂(TG) ($P = 0.996$)和 BMI 等级($P = 0.065$)的组间的差异不显著。意味着饥荒暴露对个体成年后 MASLD 的风险影响的机制可能存在性别特异性, 而饥荒暴露对女性身高和体重的影响可能不会导致肥胖程度的差异。

3.2. 饥荒暴露对 CMRF 相关指标的影响的性别差异

如图 3 所示, 饥荒暴露对 BMI、空腹血糖、HbA1c、血清 TG、HDL 等 CMRF 相关指标的影响存在性别特异性。胎儿、幼儿和童年晚期饥荒暴露组的男性相较于非暴露组都有更低的 BMI ($\beta = -0.610 \sim -0.349$)、TG ($\beta = -0.250 \sim -0.195$ mmol/L)和更高的 HDL ($\beta = 0.031 \sim 0.054$ mmol/L) ($P < 0.010$), 即具有更低的代谢相关风险。而所有饥荒暴露组的女性的空腹血糖都比非暴露组更高($\beta = 0.140 \sim 0.235$ mmol/L, $P < 0.001$)。

3.3. 生命早期饥荒暴露与 MASLD 风险的关联性分析

如表 2 所示, 总体中幼儿期暴露组和童年晚期暴露组的 MASLD 风险比非暴露组更低($OR < 1$, $P < 0.05$)。但在男、女性别亚组中饥荒暴露的 MASLD 风险呈现出相反的趋势, 男性的胎儿暴露组、幼儿暴露组和童年晚期暴露组发生 MASLD 的风险均低于非暴露组($OR = 0.673 \sim 0.802$, $P < 0.010$), 而童年晚期经历饥荒的女性患 MASLD 风险是非暴露组的约 1.2 倍($OR = 1.236$, 95% CI: [1.089, 1.404], $P = 0.001$)。



图注：所有的差异都按照模型 2 根据性别、教育水平、吸烟状况、饮酒状况和饮食咸淡偏好进行了调整。

Figure 3. Effect of early life famine exposure on CMRF-related indicators

图 3. 生命早期饥荒暴露对 CMRF 相关指标的影响

Table 2. Comparison of the risk of MASLD in the famine exposure versus the non-exposed group at different periods

表 2. 不同时期饥荒暴露与非暴露组的 MASLD 的风险比较

分组	MASLD 组内患病比例 (%)	模型 1		模型 2	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
总体					
胎儿暴露组	874/2289 (38.2)	0.926 (0.841, 1.020)	0.118	0.941 (0.854, 1.037)	0.220
幼儿期暴露组	1124/3203 (35.1)	0.811 (0.744, 0.884)**	0.000	0.842 (0.772, 0.918)**	0.000
童年晚期暴露组	1085/2971 (36.5)	0.863 (0.79, 0.942)**	0.001	0.906 (0.829, 0.991)**	0.032
非暴露组	2932/7328 (40.0)	[Reference]		[Reference]	
男性					
胎儿暴露组	437/1073 (40.7)	0.794 (0.692, 0.911)**	0.001	0.802 (0.698, 0.921)**	0.002
幼儿期暴露组	542/1499 (36.2)	0.654 (0.579, 0.74)**	0.000	0.688 (0.608, 0.779)**	0.000
童年晚期暴露组	512/1453 (35.2)	0.629 (0.555, 0.712)**	0.000	0.673 (0.593, 0.764)**	0.000
非暴露组	1793/3865 (46.4)	[Reference]		[Reference]	
女性					
胎儿暴露组	437/1216 (35.9)	1.145 (0.998, 1.313)	0.053	1.146 (0.998, 1.315)	0.053
幼儿期暴露组	582/1704 (34.2)	1.058 (0.936, 1.197)	0.365	1.063 (0.94, 1.203)	0.327
童年晚期暴露组	573/1518 (37.7)	1.237 (1.091, 1.403)**	0.001	1.236 (1.089, 1.404)**	0.001
非暴露组	1139/3463 (32.9)	[Reference]		[Reference]	

注：模型 1 未调整任何变量；模型 2 根据性别、教育水平、吸烟状况、饮酒和饮食咸淡偏好进行调整。

3.4. 敏感性分析

我们排除了在过渡日期阶段出生的研究对象以进行敏感性分析。敏感性分析的结果与原始结果类似。相较于非暴露组，男性的胎儿暴露组(OR = 0.840, 95% CI: [0.715, 0.987], P = 0.034)、幼儿暴露组(OR = 0.673, 95% CI: [0.582, 0.779], P = 0.000)和童年晚期暴露组(OR = 0.647, 95% CI: [0.549, 0.762], P = 0.000)的 MASLD 风险仍然较低，而女性仅童年晚期暴露组患 MASLD 的风险高于非暴露组(OR = 0.647, 95% CI:

[0.549, 0.762], $P = 0.000$), 表明我们的结果是稳健的。

4. 讨论

在这项研究中, 我们基于协变量的时间顺序, 创建了一个关于饥荒暴露与 MASLD 之间因果关系的 DAG 模型, 以调整由于家庭条件差异产生的生存偏倚和混杂效应, 并避免了过度调整。我们发现, 本研究中男性和女性的早期饥荒经历对于 MASLD 风险的影响截然相反。男性对象中无论是胎儿时期暴露于饥荒还是幼儿和童年时期暴露, 患 MASLD 的风险都比非暴露人群更低, 且拥有更低的 BMI 和 TG 和更高的 HDL, 而女性的饥荒暴露组的空腹血糖更高, 且仅在童年晚期暴露组发现更高的 MASLD 风险。

2024 年新发布的共识认为胰岛素抵抗是 MASLD 代谢功能障碍的关键, 并与心脏代谢相关风险因素 (cardiometabolic risk factor, CMRF) 相关[27], 通过 CMRF 中包含的肥胖程度、血糖、TG、HDL 和血压五方面指标判断脂肪肝患者是否为 MASLD, 这些指标在临床中较为易于测量[22]。CMRF 也常被用于代谢综合征的判定。以往许多研究发现生命早期饥荒暴露会影响成年后患代谢性综合征的风险[12] [28]-[31], 但也有的研究反而发现胎儿和幼儿期的饥荒暴露人群患代谢综合征的风险较低[32]。本研究探索了生命早期饥荒暴露对 CMRF 的指标的影响, 发现了男性的饥荒暴露人群的 BMI、TG 和 HDL 指标都显示出了更低的心脏代谢相关风险的趋势(HDL 越高风险越低), 而女性经历饥荒的人群则在血糖方面具有更高的心脏代谢相关风险。意味着生命早期饥荒暴露对心脏代谢方面的影响存在着性别特异性, 这可能是导致以往研究结论不一致的原因之一。

以往关于饥荒对脂肪肝的风险影响的研究同样存在结论不一致, 2011 年一项对于重庆出生人群的研究发现仅 1961 年出生的个体患脂肪肝的风险更高[18]。另一项基于 2016~2017 年对上海人群的研究发现胎儿时期暴露于饥荒的女性患脂肪肝的风险更高, 而男性却没有[15]。2021 年一项江苏的研究则仅在男性饥荒暴露研究对象中发现更高的脂肪肝风险[16]。最近一项华东五省人群的研究仅发现遗传风险较高的早期暴露于饥荒的女性具有更高的代谢性脂肪肝风险[17]。而本研究则是首次发现胎儿期或童年时暴露于饥荒的男性患 MASLD 的风险更低。不同研究间的结果差异可能是由于地区的受灾程度和饮食文化差异以及纳入研究人群的年龄阶段差异所导致的, 需要进一步大规模的纵向队列研究验证。

据我们所知, 本研究是 MASLD 的定义发布后首个关于生命早期饥荒暴露对 MASLD 患病风险影响的研究。其次, 我们构建了饥荒暴露与 MASLD 之间关系的因果 DAG 模型, 以避免因调整身高、体重或 BMI 而造成的过度调整, 计算出暴露与结局间更准确的总体效应。第三, 川渝地区受饥荒影响严重, 且研究对象已进入老年阶段, 更容易发现饥荒暴露造成的早期营养不良对老年时期疾病风险的影响。

然而, 这项研究有几个局限性。首先, 本研究纳入的研究对象的教育水平比一般人群高上许多(高中以上比例高达 70%以上), 可能存在潜在的样本偏差, 我们对学历的调整一定程度上减少了其对结果的影响。另外本研究观察到胎儿时期和幼儿时期的暴露对健康的影响与童年晚期暴露相似, 因此未将其用于构建年龄平衡对照组。其次, 本研究使用单中心数据, 重油重辣的饮食习惯可能会影响脂肪肝、血脂、BMI 等指标, 需要在其它受灾严重省份的人群中进一步验证。

5. 结论

总之, 男性在生命早期暴露于饥荒可能会降低老年时患 MASLD 的风险, 可能与饥荒暴露造成老年时更低的 BMI 和 TG 以及更高的 HDL 有关。而女性在生命早期经历饥荒则会在老年时具有更高的空腹血糖值, 且童年晚期(3~6)岁经历饥荒的女性会增加老年时患 MASLD 的风险。CMRF 相关指标受生命早期饥荒暴露影响所表明的性别特异性, 提示了早期营养不良对不同性别的代谢功能和 MASLD 的影响存在着不同的机制, 这可能是导致过往研究结论不一致的原因之一, 需要进一步开展前瞻性队列研究, 以确定生命早期饥荒暴露与成年后 MASLD 风险之间的因果关系。

致 谢

感谢体检中心所有的检查医生和数据管理人员对相关检测工作和数据管理工作的辛勤付出。

基金项目

重庆市卫生健康委医学科科研项目，项目名称：基于社会生态学模式的非肥胖 MASLD 预警模型的构建与应用，项目编号：2025WSJK010。

参考文献

- [1] Man, S., Deng, Y., Ma, Y., Fu, J., Bao, H., Yu, C., *et al.* (2023) 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. *Gastroenterology*, **165**, 1025-1040. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.05.053>
- [2] 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.
- [3] Gillman, M.W. (2005) Developmental Origins of Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, **353**, 1848-1850. <https://doi.org/10.1056/nejme058187>
- [4] van Zutphen, T., Ciapaite, J., Bloks, V.W., Ackereley, C., Gerding, A., Jurdzinski, A., *et al.* (2016) Malnutrition-associated Liver Steatosis and ATP Depletion Is Caused by Peroxisomal and Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Hepatology*, **65**, 1198-1208. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.046>
- [5] Li, M., Reynolds, C.M., Segovia, S.A., Gray, C. and Vickers, M.H. (2015) Developmental Programming of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Effect of Early Life Nutrition on Susceptibility and Disease Severity in Later Life. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 437107. <https://doi.org/10.1155/2015/437107>
- [6] Smil, V. (1999) China's Great Famine: 40 Years Later. *BMJ*, **319**, 1619-1621. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7225.1619>
- [7] National Bureau of Statistics of China (1988) People's Republic of China Population Statistics Compilation 1949-1985.
- [8] Wang, Y., Wang, X., Kong, Y., Zhang, J.H. and Zeng, Q. (2010) The Great Chinese Famine Leads to Shorter and Overweight Females in Chongqing Chinese Population after 50 Years. *Obesity*, **18**, 588-592. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.296>
- [9] Liu, D., Yu, D., Zhao, L., Fang, H., Zhang, J., Wang, J., *et al.* (2019) Exposure to Famine during Early Life and Abdominal Obesity in Adulthood: Findings from the Great Chinese Famine during 1959-1961. *Nutrients*, **11**, Article 903. <https://doi.org/10.3390/nu11040903>
- [10] Fang, Z., Chen, C., Wang, H. and Tang, K. (2020) Association between Fetal Exposure to Famine and Anthropometric Measures in Adulthood: A Regression Discontinuity Approach. *Obesity*, **28**, 962-969. <https://doi.org/10.1002/oby.22760>
- [11] Xu, Y., Yi, Q., Shan, S., Zhou, J., Li, S., Hou, L., *et al.* (2022) Chinese Famine Exposure in Early Life and Metabolic Obesity Phenotype in Middle Age: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 975824. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975824>
- [12] Li, Y., Jaddoe, V.W., Qi, L., He, Y., Wang, D., Lai, J., *et al.* (2011) Exposure to the Chinese Famine in Early Life and the Risk of Metabolic Syndrome in Adulthood. *Diabetes Care*, **34**, 1014-1018. <https://doi.org/10.2337/dc10-2039>
- [13] Wang, Z., Li, C., Yang, Z., Ma, J. and Zou, Z. (2017) Fetal and Infant Exposure to Severe Chinese Famine Increases the Risk of Adult Dyslipidemia: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *BMC Public Health*, **17**, Article No. 488. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4421-6>
- [14] Xin, X., Wang, W., Xu, H., Li, Z. and Zhang, D. (2018) Exposure to Chinese Famine in Early Life and the Risk of Dyslipidemia in Adulthood. *European Journal of Nutrition*, **58**, 391-398. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1603-z>
- [15] Liu, J., Wang, G., Wu, Y., Guan, Y., Luo, Z., Zhao, G., *et al.* (2021) Early-Life Exposure to Famine and Risk of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Chinese Adults. *Nutrients*, **13**, Article 4063. <https://doi.org/10.3390/nu13114063>
- [16] Zhang, Y., Pu, J., Ding, Y., Wu, L., Yin, Y., Sun, M., *et al.* (2022) Sex Differences at Early Old Stage in Glycolipid Metabolism and Fatty Liver in Offspring Prenatally Exposed to Chinese Great Famine. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 913966. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.913966>
- [17] Wang, Y., Zhang, K., Wang, B., Yu, B., Zhang, Z., Yu, Y., *et al.* (2025) Early-Life Famine Exposure, Genetic Susceptibility and Risk of MAFLD in Adulthood. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **29**, Article ID: 100443. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2024.100443>
- [18] Chen, J., Peng, B., Tang, L., Sun, R., Hu, S., Wen, X., *et al.* (2015) Fetal and Infant Exposure to the Chinese Famine

- Increases the Risk of Fatty Liver Disease in Chongqing, China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **31**, 200-205. <https://doi.org/10.1111/jgh.13044>
- [19] Greenland, S. (2003) Quantifying Biases in Causal Models: Classical Confounding vs Collider-Stratification Bias. *Epidemiology*, **14**, 300-306. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000042804.12056.6c>
- [20] Lipsky, A.M. and Greenland, S. (2022) Causal Directed Acyclic Graphs. *JAMA*, **327**, 1083-1084. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1816>
- [21] 中华医学会超声医学分会, 中国研究型医院学会肿瘤介入专业委员会, 国家卫生和健康委员会能力建设和继续教育中心超声医学专家委员会. 肝病超声诊断指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(5): 385-402.
- [22] Rinella, M.E., Lazarus, J.V., Ratziu, V., Francque, S.M., Sanyal, A.J., Kanwal, F., *et al.* (2023) A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Journal of Hepatology*, **79**, 1542-1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
- [23] Textor, J., van der Zander, B., Gilthorpe, M.S., Liškiewicz, M. and Ellison, G.T.H. (2017) Robust Causal Inference Using Directed Acyclic Graphs: The R Package ‘Dagitty’. *International Journal of Epidemiology*, **45**, 1887-1894. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw341>
- [24] Miao, W., Geng, Z. and Tchetgen Tchetgen, E.J. (2018) Identifying Causal Effects with Proxy Variables of an Unmeasured Confounder. *Biometrika*, **105**, 987-993. <https://doi.org/10.1093/biomet/asv038>
- [25] Hair, N.L., Hanson, J.L., Wolfe, B.L. and Pollak, S.D. (2015) Association of Child Poverty, Brain Development, and Academic Achievement. *JAMA Pediatrics*, **169**, 822-829. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1475>
- [26] Paciorek, C.J., Stevens, G.A., Finucane, M.M. and Ezzati, M. (2013) Children’s Height and Weight in Rural and Urban Populations in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Analysis of Population-Representative Data. *The Lancet Global Health*, **1**, e300-e309. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(13\)70109-8](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70109-8)
- [27] Alberti, K.G.M.M., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., *et al.* (2009) Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*, **120**, 1640-1645. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>
- [28] Qin, L.L., Luo, B.A., Gao, F., Feng, X.L. and Liu, J.H. (2020) Effect of Exposure to Famine during Early Life on Risk of Metabolic Syndrome in Adulthood: A Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 3251275.
- [29] Yu, C., Wang, J., Wang, F., Han, X., Hu, H., Yuan, J., *et al.* (2018) Victims of Chinese Famine in Early Life Have Increased Risk of Metabolic Syndrome in Adulthood. *Nutrition*, **53**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.12.013>
- [30] Wang, Z., Zou, Z., Wang, S., Yang, Z. and Ma, J. (2018) Chinese Famine Exposure in Infancy and Metabolic Syndrome in Adulthood: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, **73**, 724-732. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0211-1>
- [31] Yan, S., Hou, W., Wu, H., Jiang, W., Li, Y., Zhang, Y., *et al.* (2020) Prenatal Exposure to the Chinese Famine and the Risk of Metabolic Syndrome in Adulthood across Consecutive Generations. *European Journal of Clinical Nutrition*, **74**, 1229-1236. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0561-3>
- [32] Peng, Y., Hai, M., Li, P. and Chen, Y. (2020) Association of Exposure to Chinese Famine in Early Life with the Risk of Metabolic Syndrome in Adulthood. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **76**, 140-146. <https://doi.org/10.1159/000507356>