·脂肪性肝病·

DOI：10.12449/JCH250812

甘油三酯葡萄糖指数联合C反应蛋白对新发非酒精性脂肪性肝病的影响

杜雨芮[1a]，田　菲[2]，纪　虹[1a]，魏垚臣[1a]，李云鹏[1a]，葛新宇[1a]，李明华[1b]，马向明[1a]

1 华北理工大学附属开滦总医院 a.肝胆外科，b.医学影像科，河北 唐山 063000

2 华北理工大学附属医院肿瘤科，河北 唐山 063000

通信作者：马向明，brighter_ma@163.com（ORCID：0009-0005-4182-7244）

摘要：目的　通过观察甘油三酯葡萄糖指数（TyG）与C反应蛋白（CRP）不同水平组合对新发非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的影响，了解二者对NAFLD有无协同致病效应，为筛查NAFLD高风险人群提供依据。**方法**　以参加2006—2007年健康体检、既往无饮酒史、无脂肪肝、无心血管疾病、无恶性肿瘤且未服用降糖、降脂药物的31 935例开滦集团公司职工为观察队列。根据基线CRP和TyG的中位数将研究对象分为4组，即TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组、TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组、TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组和TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组。正态分布的计量资料多组间比较采单因素方差分析。偏态分布计量资料，经对数转换后用方差分析进行组间比较。计数资料组间比较应用χ^2检验。采用Kaplan-Meier法计算CRP与TyG不同水平组合的NAFLD累积发病率。采用多因素Cox回归模型分析TyG与CRP的不同水平组合对NAFLD发病的影响。**结果**　在平均随访7.59年后，共有16 592例员工发生NAFLD。TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组、TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组、TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组和TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组的NAFLD累积发病率分别为59.5%、67.1%、73.8%和80.8%（P<0.001）。在校正混杂因素后，与TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组相比，TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组发生NAFLD的风险最高（HR=1.54，95%CI：1.47～1.61），其次为TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组（HR=1.43，95%CI：1.36～1.49）和TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组（HR=1.17，95%CI：1.12～1.22）。**结论**　随着TyG和CRP水平升高，NAFLD累积发病率上升，二者水平的升高显著增加NAFLD的发病风险。

关键词：非酒精性脂肪性肝病；C反应蛋白质；危险因素

基金项目：河北省卫生健康委员会2024年度医学科学研究课题计划（20242051）

Effect of triglyceride-glucose index combined with C-reactive protein on new-onset nonalcoholic fatty liver disease

DU Yurui[1a], *TIAN Fei*[2], *JI Hong*[1a], *WEI Yaochen*[1a], *LI Yunpeng*[1a], *GE Xinyu*[1a], *LI Minghua*[1b], *MA Xiangming*[1a]

1. a. Department of Hepatobiliary Surgery, b. Department of Medical imaging, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Oncology, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: MA Xiangming, brighter_ma@163.com (ORCID: 0009-0005-4182-7244)

Abstract: Objective　To investigate whether there is a synergistic pathogenic effect between triglyceride glucose index (TyG) and C-reactive protein (CRP) on new-onset nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) by observing the influence of combinations of TyG and CRP at different levels, and to provide a basis for identifying the high-risk population of NAFLD. **Methods**　A total of 31 935 employees in Kailuan Group who participated in physical examination in 2006—2007 were enrolled as the observation cohort, and they had no history of drinking, fatty liver disease, cardiovascular disease, or malignant tumor and did not take antidiabetic or lipid-lowering drugs. According to the median of TyG and CRP at baseline, the subjects were divided into TyG<8.42 and CRP<0.60 mg/L group, TyG<8.42 and CRP≥0.60 mg/L group, TyG≥8.42 and CRP<0.60 mg/L group, and TyG≥8.42 and CRP≥0.60 mg/L group. A one-way

analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between multiple groups, and an analysis of variance was used for comparison of continuous data with skewed distribution between groups after logarithmic transformation; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative incidence rate of NAFLD in different combinations of CRP and TyG levels, and the multivariate Cox regression model was used to investigate the influence of different combinations of TyG and CRP on the incidence rate of NAFLD. **Results** After a mean follow-up time of 7.59 years, a total of 16 592 employees developed NAFLD. The cumulative incidence rate of NAFLD in the TyG<8.42 and CRP<0.60 mg/L group, TyG<8.42 and CRP≥0.60 mg/L group, TyG≥8.42 and CRP<0.60 mg/L group, and TyG≥8.42 and CRP≥0.60 mg/L group were 59.5%, 67.1%, 73.8%, and 80.8%, respectively (P<0.001). After adjustment for confounding factors, compared with the TyG<8.42 and CRP<0.60 mg/L group, the TyG≥8.42 and CRP≥0.60 mg/L group had the highest risk of developing NAFLD (hazard ratio [HR]=1.54, 95% confidence interval [CI]: 1.47—1.61), followed by the TyG≥8.42 and CRP<0.60 mg/L group (HR=1.43, 95%CI: 1.36—1.49) and the TyG<8.42 and CRP≥0.60 mg/L group (HR=1.17, 95%CI: 1.12—1.22). **Conclusion** With elevated TyG and CRP levels, the cumulative incidence of NAFLD increased, and rising levels of these markers significantly augmented the risk of NAFLD development.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; C-Reactive Protein; Risk Factors

Research funding: 2024 Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20242051)

随着社会经济的发展以及不良生活方式的流行,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)已成为全球最常见的慢性肝病[1]。NAFLD不仅可演变为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝细胞癌,而且也被证实为心血管代谢疾病的独立危险因素并与其他部位的恶性肿瘤发病密切相关[2-4]。但目前尚无专门针对NAFLD的特效药物[5]。因此,要想降低NAFLD的疾病负担,一级预防是关键。

目前,已被识别的NAFLD危险因素包括超重或肥胖、久坐、高热量或高糖饮食、代谢综合征等[6-8]。但NAFLD发病机制复杂,绝非由单一因素导致。其中,胰岛素抵抗和低度炎症反应可能发挥了重要作用[7]。流行病学研究结果显示,作为反映炎症水平的C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和反映胰岛素抵抗水平的甘油三酯葡萄糖指数(triglyceride glucose index, TyG)均与NAFLD存在显著关联[9-12]。但目前鲜有关于二者联合对NAFLD影响的研究,为此,本研究依据开滦队列研究资料分析了基线TyG与CRP联合对新发NAFLD的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2006年7月—2007年10月参加开滦集团公司健康体检的101 510例在职及离退休职工(男81 110例,女20 400例),此次健康体检在开滦医疗集团下属11家医院内进行。此后每隔2年对同一人群进行1次健康体检,至今已进行了7次健康体检,末次体检时间为2018年7月—2019年10月。研究对象的入选标准:(1)参加健康体检且腹部超声检查未提示脂肪肝者;(2)既往及目前不饮酒者;(3)基线甘油三酯、空腹血糖、CRP资料完整者。排除标准:(1)健康体检时有心肌梗死、脑卒中、恶性肿瘤、HBsAg阳性、肝硬化病史者;(2)服用降糖、降脂药物者;(3)CRP>10 mg/L(可疑存在急性炎症)者;(4)未参加此后任意一次健康体检者或虽参加后续体检但未再接受腹部超声检查者。

1.2 资料收集 年龄、性别、家庭收入、文化程度、吸烟史、饮酒史、体育锻炼、既往病史及服药情况等信息的收集采用填写调查表的方式进行。预先将调查表交给个人填写,体检当天由专业医护人员进行逐项核查以确保准确。血压、身高、体质量以及腰围的测量参见本课题组已发表的文献[9]。

1.3 实验室检查 抽取空腹肘静脉血5 mL,随后在室温下对血标本以3 000 r/min离心10 min,提取上层血清并在4 h内检测血脂、血糖、尿酸及CRP。相关测量方法及所用试剂参见本课题组已发表的文献[9]。TyG=ln[甘油三酯(mg/dL)×空腹血糖(mg/dL)/2]。甘油三酯:1 mmol/L=88.5 mg/dL;空腹血糖:1 mmol/L=18 mg/dL。

1.4 NAFLD的诊断 在研究对象保持空腹状态下,由专业的超声医师对其进行肝脏多切面超声扫查,采用的设备为PHILIPS公司生产的HD-15彩色超声诊断仪(探头频率2.5~3.5 MHz)。NAFLD的诊断标准参见《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》[13]。

1.5 研究对象分组 根据基线CRP和TyG的四分位数分别将研究对象分为4组,即CRP第1四分位组(Q1组:CRP<0.21 mg/L)、CRP第2四分位组(Q2组:0.21 mg/L≤

CRP<0.60 mg/L）、CRP第3四分位组（Q3组：0.60 mg/L≤CRP<1.51 mg/L）和CRP第4四分位组（Q4组：CRP≥1.51 mg/L）；TyG第1四分位组（Q1组：TyG<8.06）、TyG第2四分位组（Q2组：8.06≤TyG<8.42）、TyG第3四分位组（Q3组：8.42≤TyG<8.78）和TyG第4四分位组（Q4组：TyG≥8.78）。此外，根据基线CRP和TyG的中位数分别将研究对象分为2组并进行两两组合，即TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组、TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组、TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组和TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组。

1.6 *终点事件的随访* 本研究以新发NAFLD为终点事件。以2006—2007年健康体检时间作为随访起始时间，如参与者在后续健康体检中发生NAFLD，则以第一次诊断NAFLD的健康体检时间为随访终止时间，如参与者在后续健康体检中均未发生NAFLD，则随访终止时间为参与者参加最后一次健康体检的时间。

1.7 *统计学方法* 采用SAS 9.4软件进行统计分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采单因素方差分析。偏态分布的计量资料经对数转换后再用方差分析进行组间比较。计数资料组间比较应用χ^2检验。采用Kaplan-Meier法计算不同基线CRP、TyG四分位组及二者不同水平组合的NAFLD累积发病率，并绘制生存曲线。采用Log-rank检验进行组间累积发病率的比较。采用多因素Cox回归分析不同基线CRP、TyG四分位组及二者不同水平组合对新发NAFLD的影响，并检验基线CRP与TyG对新发NAFLD的交互作用。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *基线特征* 根据入选标准共纳入39 136例开滦集团公司职工，然后排除372例心肌梗死病史者、675例脑卒中病史者、112例癌症病史者、104例肝硬化者、1 019例HBsAg阳性者、673例正在服用降脂/降糖药物者、1 320例基线CRP>10 mg/L者、2 890例未参加任何一次后续健康体检者以及36例未再次接受腹部超声检查者，最终纳入31 935例健康体检者。男性占64.6%（20 622例），平均（50.2±12.1）岁。其中TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组8 561例、TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组7 559例、TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组7 191例、TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组8 624例。HDL-C外，不同基线TyG与CRP水平组合人群的其他基线指标差异均存在统计学意义（表1）。

2.2 *不同TyG、CRP四分位组及二者不同水平组合的NAFLD累积发病率* 在平均随访（7.59±4.03）年后，共有16 592名员工发生NAFLD。随着基线TyG四分位组的递增，NAFLD的累积发病率呈递增趋势，分别为57.7%、

表1 不同TyG与CRP水平组合人群的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of different combinations of TyG and CRP levels

变量	TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组（n=8 561）	TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组（n=7 559）	TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组（n=7 191）	TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组（n=8 624）	统计值	P值
年龄（岁）	47.8±12.0	50.6±13.1	50.0±10.9	52.6±11.7	F=236.0	<0.001
男[例（%）]	4 887（57.1）	4 563（60.4）	5 178（72.0）	5 994（69.5）	χ^2=533.7	<0.001
SBP（mmHg）	121.9±18.3	124.8±20.3	128.4±19.2	131.3±20.2	F=373.1	<0.001
DBP（mmHg）	78.8±10.6	79.8±11.0	82.6±11.0	83.6±11.3	F=350.4	<0.001
腰围（cm）	81.4±10.2	82.9±9.7	84.9±9.3	86.8±9.5	F=478.4	<0.001
BMI（kg/m^2）	22.9±2.9	23.7±3.1	24.2±2.9	24.9±3.0	F=693.2	<0.001
吸烟[例（%）]	996（11.6）	1 036（13.7）	888（12.3）	1 082（12.5）	χ^2=16.1	0.001
平均收入≥1 000元/月[例（%）]	858（10.0）	855（11.3）	523（7.3）	753（8.7）	χ^2=79.6	<0.001
体育锻炼[例（%）]	8 084（94.4）	7 125（94.3）	6 845（95.2）	8 220（95.3）	χ^2=14.8	0.002
高中及以上文化水平[例（%）]	1 563（18.3）	1 588（21.0）	781（10.9）	1 079（12.5）	χ^2=397.9	<0.001
ALT（U/L）	15.0（11.0～20.8）	15.0（11.0～21.0）	18.0（13.0～23.0）	18.0（13.0～23.0）	F=192.3	<0.001
TC（mmol/L）	4.68±0.89	4.72±0.90	4.95±1.23	5.07±1.14	F=269.1	<0.001
LDL-C（mmol/L）	2.21±0.73	2.18±0.97	2.36±0.74	2.32±0.94	F=78.3	<0.001
TG（mmol/L）	0.80（0.63～0.98）	0.84（0.66～1.01）	1.53（1.27～2.07）	1.59（1.29～2.17）	F=11 772.7	<0.001
HDL-C（mmol/L）	1.56±0.39	1.56±0.39	1.57±0.40	1.56±0.39	F=0.9	0.402
FBG（mmol/L）	4.86±0.61	4.84±0.68	5.50±1.58	5.62±1.73	F=869.1	<0.001
SUA（μmol/L）	247.2±65.7	258.2±71.1	265.3±69.7	275.5±76.0	F=240.6	<0.001
CRP（mg/L）	0.20（0.10～0.33）	1.50（0.90～3.20）	0.23（0.11～0.38）	1.50（0.90～3.06）	F=18 373.2	<0.001
TyG	7.99±0.31	8.03±0.31	8.90±0.45	8.94±0.47	F=14 368.3	<0.001
eGFR（mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}）	74.6±26.2	74.4±25.9	68.4±22.3	69.1±24.8	F=142.8	<0.001

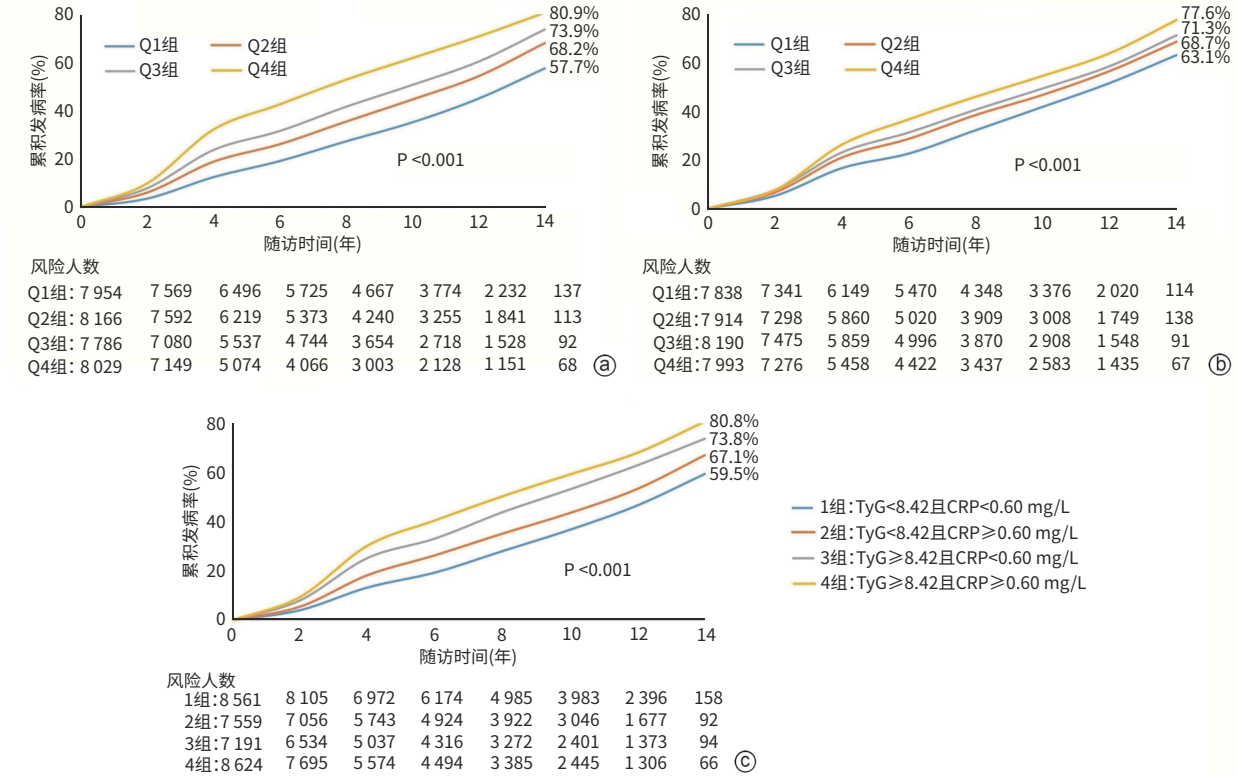
注：SBP，收缩压；DBP，舒张压；FBG，空腹血糖；SUA，血尿酸；eGFR，估算的肾小球滤过率。

68.2%、73.9%和80.9%（*P*<0.001）。同样，随着基线CRP四分位组的递增，NAFLD的累积发病率也呈递增趋势，分别为63.1%、68.7%、71.3%和77.6%（*P*<0.001）。在基线TyG与CRP水平的不同组合中，NAFLD累积发病率差异亦有统计学意义（*P*<0.001）。其中，TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组的NAFLD累积发病率最低（59.5%），而TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组的NAFLD累积发病率最高（80.8%）（图1）。

2.3　不同CRP亚组的TyG水平对新发NAFLD影响的Cox回归分析　随着基线TyG四分位组的递增，NAFLD的发病密度呈递增趋势，分别为47.3/千人年、62.0/千人年、73.6/千人年和98.4/千人年。多因素Cox回归分析结果显示，在校正年龄、性别、文化程度、体育锻炼、收入水平、吸烟、SBP、BMI、LDL-C、HDL-C、SUA、CRP、ALT和eGFR后，TyG每增加1单位，NAFLD发病风险增加35%。与基线TyG Q1组相比，Q2、Q3、Q4组发生NAFLD的风险分别增加21%、38%和69%。亚组分析还显示，无论CRP在何种水平（<0.6 mg/L或≥0.6 mg/L），随着基线TyG四分位组的递增，NAFLD的发病风险均呈递增趋势（表2）。

2.4　不同TyG亚组的CRP水平对新发NAFLD影响的Cox回归分析　随着基线CRP四分位组的递增，NAFLD的发病密度也呈递增趋势，分别为56.5/千人年、66.4/千人年、70.8/千人年和81.6/千人年。多因素Cox回归分析结果显示，在校正年龄、性别、文化程度、体育锻炼、收入水平、吸烟、SBP、BMI、TG、LDL-C、HDL-C、SUA、FBG、ALT和eGFR后，CRP每增加1 mg/L，NAFLD发病风险增加4%。与基线CRP Q1组相比，Q2、Q3、Q4组发生NAFLD的风险分别增加10%、11%和27%。亚组分析还显示，无论TyG在何种水平（<8.42或≥8.42），随着基线CRP四分位组的递增，NAFLD的发病风险均呈递增趋势（表3）。

2.5　不同TyG与CRP水平组合对新发NAFLD影响的Cox回归分析　Cox回归分析结果显示，校正年龄、性别、文化程度、体育锻炼、收入水平、吸烟、SBP、BMI、LDL-C、HDL-C、SUA、ALT和eGFR后，与基线TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组相比，TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组发生NAFLD的风险最高（*HR*=1.54，95%*CI*：1.47～1.61），其次为TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组（*HR*=1.43，95%*CI*：1.36～1.49）和TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组（*HR*=1.17，95%*CI*：1.12～1.22）。在进一步排除随访期间饮酒者、新发心肌梗死、脑卒中、恶性肿瘤者以及服用降脂、降糖药物者后，再次进行多因素Cox回归分析，但结果并未发生显著变化（表4）。



注：a，不同TyG四分位组；b，不同CRP四分位组；c，二者不同水平组合。

图1　不同TyG、CRP四分位组以及二者不同水平组合的NAFLD累积发病率

Figure 1　Cumulative incidence curves of NAFLD in different TyG，CRP quartile groups and their different combinations

表2 不同CRP亚组的TyG水平对新发NAFLD影响的Cox回归分析

Table 2 Cox regression analysis of the effects of TyG levels in different CRP subgroups on new-onset NAFLD

指标	TyG每增加1单位	TyG四分位组				*P* trend
		Q1组	Q2组	Q3组	Q4组	
总人群						
病例数/总人数		3 233/7 954	3 995/8 166	4 222/7 786	5 142/8 029	
发病密度(/千人年)		47.3	62.0	73.6	98.4	
HR(95%*CI*)	1.35(1.32～1.38)	1.00	1.21(1.16～1.27)	1.38(1.32～1.45)	1.69(1.61～1.77)	<0.001
CRP<0.60 mg/L						
病例数/总人数		1 679/4 453	1 932/4 108	1 925/3 699	2 161/3 492	
发病密度(/千人年)		42.4	57.4	68.0	90.2	
HR(95%*CI*)	1.39(1.34～1.44)	1.00	1.22(1.15～1.31)	1.40(1.31～1.50)	1.75(1.63～1.87)	<0.001
CRP≥0.60 mg/L						
病例数/总人数		1 554/3 501	2 063/4 058	2 297/4 087	2 981/4 537	
发病密度(/千人年)		53.9	67.0	79.1	105	
HR(95%*CI*)	1.31(1.27～1.36)	1.00	1.19(1.11～1.27)	1.33(1.25～1.43)	1.62(1.51～1.72)	<0.001

注：CRP亚组与TyG四分位组的交互*P*=0.208。

表3 不同TyG亚组的CRP水平对新发NAFLD影响的Cox回归分析

Table 3 Cox regression analysis of the effects of CRP levels in different TyG subgroups on new-onset NAFLD

指标	CRP每增加1 mg/L	CRP四分位组				*P* trend
		Q1组	Q2组	Q3组	Q4组	
总人群						
病例数/总人数		3 656/7 838	4 041/7 914	4 294/8 190	4 601/7 993	
发病密度(/千人年)		56.5	66.4	70.8	81.6	
HR(95%*CI*)	1.04(1.03～1.04)	1.00	1.10(1.05～1.15)	1.11(1.06～1.16)	1.27(1.22～1.33)	<0.001
TyG<8.42						
病例数/总人数		1 820/4 513	1 791/4 048	1 700/3 812	1 917/3 747	
发病密度(/千人年)		45.8	53.4	55.6	66.0	
HR(95%*CI*)	1.04(1.03～1.06)	1.00	1.10(1.03～1.18)	1.12(1.05～1.20)	1.33(1.24～1.42)	<0.001
TyG≥8.42						
病例数/总人数		1 836/3 325	2 250/3 866	2 594/4 378	2 684/4 246	
发病密度(/千人年)		73.5	82.4	86.4	98.3	
HR(95%*CI*)	1.03(1.02～1.04)	1.00	1.08(1.02～1.15)	1.07(1.00～1.14)	1.19(1.12～1.27)	<0.001

注：TyG亚组与CRP四分位组的交互*P*=0.509。

表4 不同TyG与CRP水平组合对新发NAFLD影响的Cox回归分析

Table 4 Cox regression analysis of the effects of different combinations of TyG and CRP levels on new-onset NAFLD

指标	TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组	TyG<8.42且CRP≥0.60 mg/L组	TyG≥8.42且CRP<0.60 mg/L组	TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组	*P* trend
病例数/总人数	3 611/8 561	3 617/7 559	4 086/7 191	5 278/8 624	
发病密度(/千人年)	49.3	60.7	78.2	92.0	
HR(95%*CI*)[1)]	1.00	1.17(1.12～1.22)	1.43(1.36～1.49)	1.54(1.47～1.61)	<0.001
HR(95%*CI*)[1)2)]	1.00	1.25(1.18～1.32)	1.48(1.39～1.57)	1.68(1.59～1.78)	<0.001

注：1)校正年龄、性别、文化程度、体育锻炼、收入水平、吸烟、SBP、BMI、LDL-C、HDL-C、SUA、ALT和eGFR；2)排除随访期间饮酒者(*n*=11 181)以及随访期间发生心肌梗死(*n*=101)、脑卒中(*n*=360)、恶性肿瘤者(*n*=328)、服用降脂(*n*=161)、降糖药物(*n*=429)者。

3 讨论

本研究通过对31 935名开滦集团公司员工平均随访7.59年发现，随着基线TyG和CRP水平的递增，NAFLD的发病率均呈递增趋势。在校正混杂因素后，TyG每增加1单位，NAFLD发病风险增加35%，CRP每增加1 mg/L，NAFLD发病风险增加4%。在基线TyG与CRP的不同水平组合中，与基线TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L的人群相比，TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L的人群发生NAFLD的风险最高(*HR*=1.54)。因此，本研究结果提示，TyG和CRP均为新发NAFLD的独立危险因素，二者水平的升高可显著增加NAFLD的发病风险。

除本研究外，目前暂无其他研究证实TyG与CRP联合对NAFLD的影响。多数既往研究只关注其中一个因素对NAFLD的预测价值，而且研究结论与本研究基本一致。其中，国内Zheng等[14]对来自宁波的4 539例基线非NAFLD者随访9年后发现，随着基线TyG四分位组的递增，NAFLD的累积发病率逐渐增加，分别为15.9%、22.3%、35.1%和49.2%（P<0.001）。在校正年龄、BMI等混杂因素后，基线TyG第2、3、4四分位组发生NAFLD的风险分别为第1四分位组的1.46（95%*CI*：1.21～1.77）倍、2.49（95%*CI*：2.08～2.97）倍和3.95（95%*CI*：3.34～4.68）倍。与本研究相比，该研究人群的NAFLD累积发病率偏低，这可能与该研究排除了基线高血压、糖尿病、代谢综合征人群有关。此外，该研究人群的平均年龄偏小（41岁），可能也是导致NAFLD累积发病率偏低的一个原因。来自韩国三星健康队列（包括52 575例研究对象，平均随访5.1年）的研究结果还发现，在随访至第6、12、18个月及以上时，校正相关混杂因素后，基线TyG每增加1个单位，NAFLD的发病风险分别增加41%、48%、43%和25%[15]。该研究结果不仅支持TyG是NAFLD的独立危险因素，而且也提示TyG对NAFLD的影响在早期即开始显现。

朱峰等[10]对25 843例研究对象随访6年后发现，随着基线CRP水平的升高，NAFLD的发病风险也随之增加。在校正年龄、性别、腰围等混杂因素后，CRP 1～3 mg/L组和CRP>3 mg/L组发生NAFLD风险分别为CRP<1 mg/L组的1.09（95%*CI*：1.01～1.17）和1.24（95%*CI*：1.13～1.35）倍。此外，一项针对4 138例基线无NAFLD的男性人群随访7年的队列研究结果还显示，即使在正常范围（CRP<1 mg/L）内，CRP水平升高也与NAFLD的发生存在显著关联。在校正年龄、吸烟、BMI、TG等混杂因素后，CRP水平为0.5～0.9 mg/L者发生NAFLD的风险是CRP≤0.2 mg/L者的1.28倍（95%*CI*：1.12～1.48）[16]。上述研究结果提示，CRP为新发NAFLD的独立危险因素。即使在正常范围内，CRP升高也会显著增加NAFLD的发病风险。

NAFLD是由多种危险因素共同作用导致[7,17]，除TyG和CRP外，也应充分重视其他伴随危险因素的控制。本研究发现，与TyG<8.42且CRP<0.60 mg/L组相比，TyG≥8.42且CRP≥0.60 mg/L组SBP、DBP、腰围、BMI、SUA水平均明显升高。大量研究[6,18-19]也已证实，包括肥胖、高血压在内的代谢综合征及高尿酸血症均与NAFLD发病密切相关。因此，在改善血脂、血糖、降低炎症反应的同时，控制好其他伴随危险因素（如减重[20]、降压、降SUA）可能有助于将NAFLD的发病风险降至最低。

尽管NAFLD的发病机制至今未被完全阐明，但既往研究认为，炎症和胰岛素抵抗是引起NAFLD发生、发展的重要机制。高脂、高糖饮食、肥胖、代谢综合征等促炎条件可促进脂肪细胞中的巨噬细胞分泌CRP等细胞因子。这些细胞因子会干扰胰岛素信号转导通路，降低胰岛素敏感性，诱发胰岛素抵抗。胰岛素抵抗促进外周脂肪动员增加，引起转运至肝脏的游离脂肪酸增多，最终导致肝脏脂肪沉积和NAFLD的发生。此外，肝细胞内过量的游离脂肪酸也可产生大量的活性氧，使肝细胞脂质过氧化并再次产生大量的细胞因子，激活成纤维细胞产生胶原并诱导肝纤维化[16,21]。

作为前瞻性队列研究，本研究样本量大，随访时间长，校正的混杂因素更加全面，研究结果更加真实、可靠。但与此同时，本研究也存在一定的局限性。首先，研究对象仅限于开滦集团公司职工，且以男性为主（占64.6%），可能会限制结果的外延，但本研究样本量大，研究结果仍具有一定的参考价值；其次，本研究采用腹部超声对脂肪肝进行诊断，但其不能识别阈值（30%）以下的肝脏脂肪浸润，这可能导致NAFLD的发病率被低估。肝组织活检是诊断NAFLD的金标准，但由于具有侵入性，很难在常规健康体检中开展；最后，本研究因缺少相关资料，并未排除乙型肝炎以外的其他类型病毒性肝炎患者，这可能对结果造成一定影响。

伦理学声明：本研究为开滦研究的一部分，批号：[2006] Approval No.5，研究对象均签署知情同意书。临床试验注册编号：ChiCTR-TNC-11001489。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：杜雨芮负责统计分析和论文撰写；田菲、纪虹、魏垚臣、李云鹏、葛新宇、李明华负责收集和整理数据；马向明负责研究整体设计，指导撰写论文。

参考文献：

[1] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, 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.

[2] BYRNE CD, TARGHER G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(Suppl 2): 28-43. DOI: 10.1111/dom.14484.

[3] MUSSO G, GAMBINO R, TABIBIAN JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Med, 2014, 11(7): e1001680. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001680.

[4] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: A meta-analysis of observational cohort studies[J]. Gut, 2022, 71

(4): 778-788. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324191.
[5] LI F, LI MW, WANG YS. Therapeutic paradigms and potential therapies for nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 2082-2086. DOI: 10.12449/JCH241025.
李凤, 李茂微, 王雨杉. 非酒精性脂肪肝病的治疗模式和潜在疗法[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2082-2086. DOI: 10.12449/JCH241025.
[6] LI L, LIU DW, YAN HY, et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies[J]. Obes Rev, 2016, 17(6): 510-519. DOI: 10.1111/obr.12407.
[7] VACHLIOTIS I, GOULAS A, PAPAIOANNIDOU P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Lifestyle and quality of life[J]. Hormones (Athens), 2022, 21(1): 41-49. DOI: 10.1007/s42000-021-00339-6.
[8] MARJOT T, MOOLLA A, COBBOLD JF, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: Current concepts in etiology, outcomes, and management[J]. Endocr Rev, 2020, 41(1): bnz009. DOI: 10.1210/endrev/bnz009.
[9] ZHU F, WANG LM, JI CP, et al. Relationship between the C-reactive protein and nonalcoholic fatty liver disease prevalence[J]. Clin Med China, 2015, 31(9): 812-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008- 6315.2015.09.013.
朱峰, 王来明, 季春鹏, 等. 血清C反应蛋白与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. 中国综合临床, 2015, 31(9): 812-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008- 6315.2015.09.013.
[10] ZHU F, WANG LM, JI CP, et al. Predictive value of C-reactive protein in emerging non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2016, 24(8): 575-579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418. 2016.08.004.
朱峰, 王来明, 季春鹏, 等. C-反应蛋白对新发非酒精性脂肪肝的预测价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(8): 575-579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.08.004.
[11] CHEN CX, DU J, SONG J, et al. Study on correlation between serum hypersensitive C-reactive protein and nonalcoholic fatty liver disease in the elderly[J]. Chin J Gen Prac, 2023, 21(9): 1491-1494. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.003153.
陈长喜, 杜娟, 宋健, 等. 血清超敏C反应蛋白与老年人非酒精性脂肪肝的相关性[J]. 中华全科医学, 2023, 21(9): 1491-1494. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.003153.
[12] LING Q, CHEN JW, LIU X, et al. The triglyceride and glucose index and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A dose-response meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1043169. DOI: 10.3389/fendo.2022.1043169.
[13] 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.
[14] ZHENG RJ, DU ZN, WANG MM, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 262. DOI: 10.1186/s12944-018-0913-3.
[15] KIM KS, HONG SM, AHN HY, et al. Triglyceride and glucose index is a simple and easy-to-calculate marker associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(6): 1279-1288. DOI: 10.1002/oby.23438.
[16] LEE J, YOON K, RYU S, et al. High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172666. DOI: 10.1371/journal.pone.0172666.
[17] ZHANG YX, WANG Y, YOU CL, et al. Analysis of related factors of abnormal liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin J Med Offic, 2025, 53(5): 522-524,528.DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.05.21.
张月霞, 王宇, 尤丛蕾, 等. 非酒精性脂肪肝患者肝功能异常相关因素分析[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(5): 522-524, 528. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.05.21.
[18] LEE JW, CHO YK, RYAN M, et al. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: A 5-year retrospective cohort study[J]. Gut Liver, 2010, 4(3): 378-383. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.378.
[19] KIDA Y, SATO T. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(5): 379-380; author reply 380. DOI: 10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00022.
[20] MIN YY, ZHANG P, TIAN PR, et al. The mechanism of bariatric surgery in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(9): 1231-1236. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240614-00296.
闵逸洋, 张鹏, 田沛荣, 等. 减重手术治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(9): 1231-1236. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240614-00296.
[21] GRANDER C, GRABHERR F, TILG H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(9): 1787-1798. DOI: 10.1093/cvr/cvad095.

收稿日期：2024-12-20；**录用日期**：2025-02-11
本文编辑：王亚南

引证本文：DU YR, TIAN F, JI H, et al. Effect of triglyceride-glucose index combined with C-reactive protein on new-onset nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1541-1547.
杜雨芮, 田菲, 纪虹, 等. 甘油三酯葡萄糖指数联合C反应蛋白对新发非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1541-1547.