·肝脏肿瘤·

DOI：10.12449/JCH250723

中国内脏脂肪指数联合高敏C反应蛋白与消化系统恶性肿瘤发病风险的关联性分析

崔树青[1a]，马 超[2a]，李佳兴[2a]，李云鹏[1a]，王 泽[1a]，田 菲[2b]，纪 虹[1a]，葛新宇[1a]，吴寿岭[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.健康保健中心，河北 唐山 063000

2 华北理工大学附属医院 a.肝胆外科，b.肿瘤放化疗科，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 探究开滦研究人群中中国内脏脂肪指数（CVAI）联合高敏C反应蛋白（hs-CRP）与消化系统恶性肿瘤发病风险的关联，为消化系统恶性肿瘤防控提供依据。**方法** 采用前瞻性队列研究方法，选取参加2006年度健康体检、既往无癌症病史、CVAI和CRP及相关协变量资料完整的开滦职工94 377例为观察队列。根据CVAI和CRP水平分为4组：低水平CVAI和CRP≤3 mg/L[CVAI(-)CRP(-)]、低水平CVAI和CRP>3 mg/L[CVAI(-)CRP(+)]、高水平CVAI和CRP≤3 mg/L[CVAI(+)CRP(-)]、高水平CVAI和CRP>3 mg/L[CVAI(+)CRP(+)]。正态分布的计量资料组间比较采用方差分析；偏态分布的计量资料组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。计数资料组间比较采用χ^2检验。通过Cox比例风险回归模型分别评估CVAI、CRP以及两者联合对消化系统恶性肿瘤发病风险的影响。**结果** 4组受试者年龄、男女比例、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、收缩压、舒张压、空腹血糖、hs-CRP、腰围、体质量指数、婚姻状况、饮酒、吸烟、报告收入、体育锻炼组间比较，差异均有统计学意义（*P*值均<0.05）。到2021年12月31日随访时间结束，在平均（14.08±2.76）年的随访过程中，共有新发消化系统恶性肿瘤2 043例。Cox比例风险回归模型显示，在调整CRP水平等其他因素后，以CVAI低水平组为对照，高水平组的消化系统恶性肿瘤发病风险增加，*HR*（95%*CI*）为1.34（1.23～1.47）。在调整CVAI水平等其他因素后，以CRP≤3 mg/L为对照，CRP>3 mg/L发生消化系统恶性肿瘤的风险增加，*HR*（95%*CI*）为1.14（1.02～1.28）。以CVAI(-)CRP(-)（*n*=40 978）为对照组，CVAI(-)CRP(+)（*n*=6 210）、CVAI(+)CRP(-)（*n*=36 502）、CVAI(+)CRP(+)（*n*=10 687）发生消化系统恶性肿瘤的*HR*（95%*CI*）分别为1.05（1.01～1.09）、1.32（1.20～1.45）、1.48（1.28～1.70）（*P*值均<0.05）。在特定部位的消化系统恶性肿瘤中，发现CVAI(+)CRP(+)增加肝癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌和小肠癌的发病风险，其对应的*HR*（95%*CI*）分别为1.35（1.05～1.81）、1.48（1.09～2.00）、1.60（1.07～2.41）、1.76（1.40～2.21）和3.85（1.43～10.33）（*P*值均<0.05）。**结论** 高水平CVAI、高水平CRP，以及高水平CVAI合并高水平CRP都会增加罹患消化系统恶性肿瘤风险，其中高水平CVAI合并高水平CRP风险更高。

关键词： 中国内脏脂肪指数；C反应蛋白质；消化系统肿瘤；队列研究

基金项目： 河北省2023年度医学科学研究课题计划（20230194）

Association of Chinese visceral adiposity index and high-sensitivity C-reactive protein with the risk of digestive malignancies

CUI Shuqing[1a], *MA Chao*[2a], *LI Jiaxing*[2a], *LI Yunpeng*[1a], *WANG Ze*[1a], *TIAN Fei*[2b], *JI Hong*[1a], *GE Xinyu*[1a], *WU Shouling*[1b], *MA Xiangming*[1a]

1. a. Department of Hepatobiliary Surgery, b. Health Care Center, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. a. Department of Hepatobiliary Surgery, b. Department of Oncology Radiotherapy and Chemotherapy, 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 the association of Chinese visceral adiposity index (CVAI) and high-sensitivity C-reactive

protein (hs-CRP) with the risk of digestive malignancies in the Kailuan study population, and to provide a basis for the prevention and control of digestive malignancies in the population. **Methods** A prospective cohort study was conducted, and a total of 94 377 Kailuan workers who participated in the 2006 health examination, had no history of cancer, and had complete data on CVAI, CRP, and related covariates were selected as the observation cohort. According to the levels of CVAI and CRP, the subjects were divided into low CVAI+CRP≤3 mg/L group [CVAI(-)CRP(-) group], low CVAI+CRP>3 mg/L group [CVAI(-)CRP(+) group], high CVAI+CRP≤3 mg/L group [CVAI(+)CRP(-) group], and high CVAI+CRP>3 mg/L group [CVAI(+)CRP(+) group]. An analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the non-parametric Kruskal-Wallis *H* test was used for comparison of continuous data with skewed distribution between groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The Cox proportional-hazards regression model was used to assess the impact of CVAI and CRP alone or in combination on the risk of digestive malignancies. **Results** There were significant differences between the four groups in age, male/female ratio, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, high-sensitivity C-reactive protein, waist circumference, body mass index, marital status, alcohol consumption, smoking, reported income, and physical exercise (all $P<0.05$). During a mean follow-up time of 14.08±2.76 years, 2 043 new-onset cases of digestive malignancies were identified by the end of follow-up on December 31, 2021. The Cox proportional-hazards regression model showed that after adjustment for CRP and other factors, compared with the low CVAI group, the high CVAI group had a hazard ratio (*HR*) of 1.34 (95% confidence interval [*CI*]: 1.23—1.47) for the risk of digestive malignancies. After adjustment for CVAI and other factors, compared with the CRP≤3 mg/L group, the CRP>3 mg/L group had an HR of 1.14 (95%*CI*: 1.02—1.28) for the risk of digestive malignancies. Compared with the CVAI(-)CRP(-) group (n=40 978), the CVAI(-)CRP(+) group (n=6 210), the CVAI(+)CRP(-) group (n=36 502), and the CVAI(+)CRP(+) group (n=10 687) had an *HR* of 1.05 (95%*CI*: 1.01—1.09, $P<0.05$), 1.32 (95%*CI*: 1.20—1.45, $P<0.05$), and 1.48 (95%*CI*: 1.28—1.70, $P<0.05$), respectively, for the risk of digestive malignancies. As for digestive malignancies at specific locations, the CVAI(+)CRP(+) group had an increased risk of liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, and small intestinal cancer with an *HR* of 1.35 (95%*CI*: 1.05—1.81, $P<0.05$), 1.48 (95%*CI*: 1.09—2.00, $P<0.05$), 1.60 (95%*CI*: 1.07—2.41, $P<0.05$), 1.76 (1.40—2.21, $P<0.05$), and 3.85(95%*CI*: 1.43—10.33, $P<0.05$), respectively. **Conclusion** A high level of CVAI, a high level of CRP, and high levels of CVAI and CRP in combination can all increase the risk of digestive malignancies, among which the high levels of CVAI and CRP in combination may lead to a higher risk.

Key words: China Visceral Fat Index; C-Reactive Protein; Digestive System Neoplasms; Cohort Studies

Research funding: 2023 Medical Science Research Project Plan of Hebei Province (20230194)

消化系统恶性肿瘤占全球癌症1/4以上，其中结直肠癌、胃癌、肝癌发病率分别占9.6%、4.9%和4.3%[1]。肥胖会增加多种癌症的风险[2]，包括胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等。由于传统的肥胖指标不能反映内脏脂肪组织(visceral adipose tissue，VAT)，因此VAT的测量需通过磁共振成像或计算机体层摄影完成。开展大型队列研究存在一定挑战，因此此类前瞻性研究较少[3-4]。内脏脂肪指数被证明是适用于外国人群的内脏脂肪肥胖评估的可靠指标[5-6]。针对中国人群与白种人群的脂肪分布差异，中国学者提出了中国内脏脂肪指数(Chinese visceral adiposity index，CVAI)，该指数用于评估VAT等级。相比体质量指数(BMI)和腰围，CVAI能更准确预测内脏脂肪堆积[7]。CVAI是反映中国成年人内脏肥胖的实用指标，对全因死亡率和癌症死亡风险有预测价值[8]。已有研究表明，炎症是癌症发展的第七大标志性特征[9]。据报道，慢性低度炎症通过建立炎症微环境促进癌症发生[10]。C反应蛋白(C-reactive protein，CRP)是临床最常用的炎症标志物，既往研究已证实其与单一癌症有关，如肝癌[11]、结直肠癌[12]等。消化系统恶性肿瘤与多种危险因素[13]、行为方式[14]和种族差异[15]有关。然而，目前关于高CVAI合并高CRP对消化系统恶性肿瘤发病影响的相关研究较少。因此，依托开滦队列研究，探究高CVAI合并高CRP对消化系统恶性肿瘤发病的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究人群来源于河北省唐山市开滦集团的前瞻性队列研究(注册号：ChiCTR-TNRC-11001489)。纳入标准：(1)参加2006年7月开滦健康体检的全体员

工（包含退休员工）；（2）同意并签署知情同意书。排除标准：（1）既往有癌症病史者；（2）CVAI和CRP数据缺失者；（3）相关混杂因素数据缺失者。

1.2 基线调查与随访 从2006年7月起对参与开滦健康体检的人群进行基线检查，包括问卷调查和健康查体。问卷调查由经过统一培训医务人员通过面对面访谈并记录，其调查内容包括家族史、疾病史、吸烟、饮酒、收入情况、生活方式等。健康查体也是由专业人员完成，包括身高、体质量、血压、血生化、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、腹部超声等。每2年进行一次健康体检和问卷调查，了解研究人群消化系统恶性肿瘤情况。终点事件：参与者从第一次检查结束时开始每2年一次随访，直到新消化系统恶性肿瘤诊断、死亡或随访结束（截至2021年12月31日）。收集方式：（1）每年从开滦医院及其11家附属医院查询相关病例，收集参与者信息；（2）可直接通过检查省级生命统计办公室的死亡证明、出院记录获得缺乏参与者信息。消化系统恶性肿瘤，包括肝癌、胆囊或肝外胆管癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、食管癌、结直肠癌（ICD-10编码分别为C22、C23和C24、C16、C25、C17、C15、C18-C21）。通过以上方法可以最大程度收集所有患癌病例，减少遗漏。癌症病例均需出示明确病理学诊断重新确诊，当缺乏病理诊断时，由两名或两名以上肿瘤领域专业医师进一步评估病情，只有当医师做出相同的癌症诊断时，癌症病例才会被确诊并纳入队列。

1.3 资料收集 收集参与者人体测量参数及血液指标，包括身高、体质量、血压、腰围、BMI、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、胆囊结石、肝硬化、脂肪肝、HBsAg、hs-CRP等。所有血液样本均为禁食一夜后，于早8～10时从肘前静脉采集到真空管中。采集后30 min内，于25 ℃以3 000 r/min的速度离心10 min。分离血浆并保存于-80 ℃冰箱，以备后续分析。所有血浆样品均使用开滦总医院的中心实验室自动分析仪。通过问卷评估其年龄、性别、收入情况和生活习惯等信息。吸烟定义为每日至少1支烟，不少于6个月。饮酒定义为每日饮用100 mL，超过6个月。运动定义为每周运动3次以上，每次至少30 min。另外，禁食至少8 h后，有专业超声医师对参与者肝脏、胆囊、胰腺等器官进行超声检查，并以既往制定标准对肝硬化、脂肪肝、胆囊结石作出诊断[16-17]。

CVAI计算公式[8]：（1）CVAI（男性）=-267.93+22.00×lg[空腹TG（mmol/L）]+0.68×年龄（岁）+0.03×BMI+4.00×腰围（cm）-16.32×空腹HDL-C（mmol/L）；（2）CVAI（女性）=-187.32+39.76×lg[空腹TG（mmol/L）]+1.71×年龄（岁）+4.23×BMI+1.12×腰围（cm）-11.66×空腹HDL-C（mmol/L）。

CVAI按其中位数分为低水平组和高水平组。CRP根据美国心脏协会与CDC联合声明进行划分，分为hs-CRP≤3 mg/L或hs-CRP>3 mg/L两组。将两者联合分为4组：（1）CVAI（-）CRP（-），参与者CVAI低水平且hs-CRP≤3 mg/L；（2）CVAI（-）CRP（+），参与者CVAI低水平且hs-CRP>3 mg/L；（3）CVAI（+）CRP（-），参与者CVAI高水平且hs-CRP≤3 mg/L；（4）CVAI（+）CRP（+），参与者CVAI高水平且hs-CRP>3 mg/L。

1.4 质量控制措施 问卷调查均由固定医师团队按照统一标准进行面对面问询及录入检查工作，对消化系统恶性肿瘤新发病例进行严格录入及核查。本研究采用世界卫生组织提供的癌症登记软件CanReg4软件（http://www.iacr.com.fr/canreg4.htm）进行相关数据管理与分析。血样采集及体格检查同样由专业人员按照统一标准执行。

1.5 统计学方法 应用SAS 9.4统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用方差分析。偏态分布的计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料组间比较采用χ^2检验。采用Cox比例风险回归模型计算CVAI、CRP水平及两者联合的风险比（*HR*）和95%可信区间（95%*CI*），校正因素包括年龄、性别、体育锻炼、吸烟、饮酒、癌症家族史、婚姻和家庭收入情况。在肝癌校正因素中增加了HBsAg水平、脂肪肝及肝硬化，减少其对结果的影响。同样，对肝外胆管癌、胆囊癌增加了胆结石、胆囊息肉的调整。另外，分别对年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI进行分层，分析各层终点事件的*HR*和95%*CI*。排除了随访第一年患癌和服用降脂药的人群，并对终点事件进行敏感性分析，计算其*HR*和95%*CI*。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究队列共有101 577例参加2006年开滦健康体检，排除有癌症病史者378例，排除CVAI和CRP数据缺失者4 334例，排除相关混杂因素数据缺失者2 488例，最终纳入94 377例。被分为4组：（1）CVAI（-）CRP（-）（n=40 978）；（2）CVAI（-）CRP（+）（n=6 210）；（3）CVAI（+）CRP（-）（n=36 502）；（4）CVAI（+）CRP（+）（n=10 687）。其中男75 435例（79.9%）、女18 942例（20.1%）。平均（51.47±12.45）岁。4组受试者年龄、男女比例、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、收缩压、舒张压、空腹血糖、hs-CRP、腰围、BMI、婚姻状况、饮酒、吸烟、报告收

入、体育锻炼组间比较差异均有统计学意义（*P*值均<0.05）（表1）。

2.2 受试者的随访和消化系统恶性肿瘤发病情况 本研究队列中位随访时间（14.08±2.76）年，新发消化道恶性肿瘤人数为2 043例。其中食管癌198例、胃癌403例、小肠癌36例、结直肠癌737例、肝癌461例、胆囊癌和肝外胆管癌64例、胰腺癌144例。分别对CVAI和CRP调整混杂因素后，进行Cox比例风险回归分析。CVAI在调整CRP和混杂因素后，以低水平组为对照，高水平组发生消化道恶性肿瘤风险增加（*HR*=1.34，95%*CI*：1.23～1.47）。CRP在调整CVAI和混杂因素后，以CRP≤3 mg/L为对照，CRP>3 mg/L发生消化道恶性肿瘤风险增加（*HR*=1.14，95%*CI*：1.02～1.28）（表2）。

此外，为了探究CVAI和CRP两者联合与新发消化系统恶性肿瘤风险的关系，分别对消化系统整体恶性肿瘤及消化系统单癌进行Cox比例风险回归分析。以CVAI（−）CRP（−）为对照，调整变量后，CVAI（−）CRP（+）、CVAI（+）CRP（−）、CVAI（+）CRP（+）发生消化系统整体恶性肿瘤风险均增加（*HR*分别为1.05、1.32、1.48，*P*值均<0.001）（表3）。然后，对消化系统单癌进行风险分析，发现CVAI（+）CRP（+）新发胃癌、小肠癌、结直肠癌、肝癌及胰腺癌的风险均增加（*HR*分别为1.48、3.85、1.76、1.35、1.60，*P*值均<0.05）；CVAI与CRP两者联合对新发食管癌、胆囊癌和肝外胆管癌无影响（表4）。

表1 4组参与者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics among the four groups of participants

项目	CVAI（−）CRP（−）（*n*=40 978）	CVAI（−）CRP（+）（*n*=6 210）	CVAI（+）CRP（−）（*n*=36 502）	CVAI（+）CRP（+）（*n*=10 687）	统计值	*P*值
年龄（岁）	47.12±11.98	50.01±12.99	54.75±11.30	57.81±11.58	*F*=3 883.38	<0.001
男[例（%）]	31 058（75.8）	4 643（74.8）	31 172（85.4）	8 562（80.1）	χ^2=1 221.17	<0.001
女[例（%）]	9 920（24.2）	1 567（25.2）	5 330（14.6）	2 125（19.9）	χ^2=1 221.17	<0.001
总胆固醇（mmol/L）	4.90±1.09	4.85±1.07	5.01±1.22	5.04±1.19	*F*=94.49	<0.001
甘油三酯（mmol/L）	1.06（0.76～1.46）	1.05（0.76～1.46）	1.59（1.11～2.43）	1.61（1.12～2.44）	*H*=2 647.29	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	1.61±0.40	1.63±0.44	1.48±0.37	1.50±0.41	*F*=842.06	<0.001
收缩压（mmHg）	125.4±19.5	126.8±20.7	136.1±20.7	138.4±21.9	*F*=2 358.80	<0.001
舒张压（mmHg）	80.97±11.20	81.16±11.66	86.18±11.62	86.35±11.98	*F*=1 621.65	<0.001
空腹血糖（mmol/L）	5.27±1.40	5.31±1.64	5.64±1.78	5.84±2.17	*F*=516.06	<0.001
hs-CRP（mg/L）	0.44（0.20～0.98）	5.80（3.91～9.22）	0.74（0.33～1.40）	6.10（4.10～6.10）	*H*=9 921.87	<0.001
腰围（cm）	79.74±6.35	80.36±6.21	93.70±7.23	95.39±8.45	*F*=33 280.20	<0.001
BMI（kg/m^2）	23.27±2.76	23.28±2.94	26.79±3.09	27.08±3.52	*F*=11 317.10	<0.001
婚姻状况（已婚）[例（%）]	38 515（94.0）	5 832（93.9）	34 719（95.1）	9 982（93.4）	χ^2=70.34	<0.001
饮酒[例（%）]	16 859（41.1）	2 281（36.7）	10 832（29.7）	3 870（36.2）	χ^2=1 106.71	<0.001
吸烟[例（%）]	16 087（39.3）	2 277（36.7）	15 711（43.0）	3 977（37.2）	χ^2=208.88	<0.001
报告收入（≥800元）[例（%）]	2 680（6.5）	373（6.0）	2 520（6.9）	705（6.6）	χ^2=8.77	<0.001
体育锻炼[例（%）]					χ^2=514.25	<0.001
从不	4 071（9.9）	521（8.4）	2 941（8.1）	744（7.0）		
偶尔	31 360（76.5）	4 912（79.1）	26 801（73.4）	8 200（76.7）		
经常	5 547（13.5）	777（12.5）	6 760（18.5）	1 743（16.3）		

表2 CVAI、hs-CRP水平与消化系统恶性肿瘤发病风险Cox比例风险模型

Table 2 Cox proportional hazards model of CVAI and hs-CRP levels and the risk of digestive system malignancies

组别	例数/总数	发病密度（/千人年）	模型1		模型2		模型3	
			HR（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值
CVAI[1)]								
低水平	842/47 188	1.66	1.00		1.00		1.00	
高水平	1 201/47 189	2.50	1.50（1.37～1.64）	<0.001	1.41（1.29～1.54）	<0.001	1.34（1.23～1.47）	<0.001
hs-CRP[2)]								
≤3 mg/L	1 651/77 480	2.00	1.00		1.00		1.00	
>3 mg/L	392/16 897	2.38	1.16（1.04～1.30）	0.011	1.15（1.03～1.29）	0.013	1.14（1.02～1.28）	0.019

注：模型1为单因素分析；模型2在模型1的基础上校正了年龄、性别；模型3在模型2的基础上校正了总胆固醇、hs-CRP、BMI、体育活动、教育背景、婚姻状况、吸烟情况、饮酒情况。1）进一步校正hs-CRP水平；2）进一步校正CVAI。

表3　CVAI联合hs-CRP水平对总体消化系统恶性肿瘤影响的Cox比例风险模型

Table 3　Cox proportional hazards model of CVAI combined with hs-CRP levels for overall digestive system malignancies

组别	例数/总数	发病密度（/千人年）	模型1		模型2		模型3	
			HR（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值
CVAI(−)CRP(−)	730/40 978	1.65	1.00		1.00		1.00	
CVAI(−)CRP(+)	112/6 210	1.77	1.07（1.04～1.12）	<0.001	1.06（1.03～1.10）	<0.001	1.05（1.01～1.09）	<0.001
CVAI(+)CRP(−)	921/36 502	2.42	1.48（1.34～1.63）	<0.001	1.38（1.25～1.52）	<0.001	1.32（1.20～1.45）	<0.001
CVAI(+)CRP(+)	280/10 687	2.77	1.62（1.41～1.86）	<0.001	1.56（1.36～1.80）	<0.001	1.48（1.28～1.70）	<0.001

注：模型1为单因素分析；模型2在模型1的基础上校正了年龄、性别；模型3在模型2的基础上校正了总胆固醇、hs-CRP、BMI、体育活动、教育背景、婚姻状况、吸烟情况、饮酒情况。

表4　CVAI联合hs-CRP水平对各个消化系统恶性肿瘤影响的Cox比例风险模型

Table 4　Cox proportional hazards model of CVAI combined with hs-CRP levels for various digestive system malignancies

肿瘤类型	发病例数	CVAI(−)CRP(+)[1)]		CVAI(+)CRP(−)[1)]		CVAI(+)CRP(+)[1)]	
		HR（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值
食管癌	198	1.17（0.66～2.05）	0.594	0.98（0.73～1.34）	0.917	0.78（0.46～1.32）	0.363
胃癌	403	0.81（0.50～1.32）	0.392	1.20（0.96～1.49）	0.108	1.48（1.09～2.00）	0.011
小肠癌	36	0.85（0.11～6.79）	0.877	2.55（1.11～5.87）	0.028	3.85（1.43～10.33）	0.007
结直肠癌	737	1.25（1.05～1.30）	<0.001	1.50（1.27～1.77）	<0.001	1.76（1.40～2.21）	<0.001
肝癌	461	1.14（0.77～1.69）	0.516	1.19（1.01～1.36）	0.048	1.35（1.05～1.81）	0.046
胆囊及肝外胆管癌	64	0.63（0.15～2.69）	0.532	1.59（0.92～2.74）	0.096	0.96（0.39～2.40）	0.932
胰腺癌	144	1.44（0.73～2.85）	0.297	1.49（1.03～2.18）	0.036	1.60（1.07～2.41）	0.031

注：校正因素包括年龄、性别、BMI、吸烟情况、饮酒情况、婚姻情况、家庭收入、教育背景、体育活动、恶性肿瘤家族史。对肝癌增加了HBsAg水平、脂肪肝、肝硬化的调整；对肝外胆管癌、胆囊癌增加了胆结石、胆囊息肉的调整。1）以CVAI(−)CRP(−)为参照进行对比。

2.3　*分层分析*　以是否发生消化系统肿瘤为因变量，以CVAI和hs-CRP四分位分组为自变量，建立Cox比例风险回归模型。分别对年龄、性别、吸烟、饮酒及BMI进行分层，结果显示，在年龄<60岁、性别、吸烟、饮酒/不饮酒、BMI<24 kg/m^2、BMI≥24 kg/m^{2}人群中，与CVAI(−)CRP(−)对照相比，CVAI(+)CRP(−)和CVAI(+)CRP(+)发生消化系统恶性肿瘤风险均升高；在不吸烟人群中，与CVAI(−)CRP(−)对照相比，发现仅有CVAI(+)CRP(−)发生消化系统恶性肿瘤风险升高；而在年龄≥60岁人群中，未观察到上述结果（图1）。

2.4　*敏感性分析*　排除随访1年内患癌者109例后，再次进行多因素Cox比例风险回归模型分析，结果显示，与CVAI(−)CRP(−)相比，CVAI(+)CRP(−)和CVAI(+)CRP(+)新发消化系统肿瘤的风险均升高（*P*值均<0.05）。在排除服用降脂药者923例后，再次进行多因素Cox比例风险回归模型分析，结果显示，与CVAI(−)CRP(−)相比，CVAI(+)CRP(−)和CVAI(+)CRP(+)新发消化系统肿瘤的风险均升高（*P*值均<0.05）（表5）。

3　讨论

随着现代生活水平的不断提高和生活方式的改变，超重的发生率和相关癌症负担在全球范围内持续上升。据统计，全球约14%的男性和约20%的女性癌症死亡可归因于肥胖[18]。肥胖是多种肿瘤类型的危险因素，包括乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、胰腺癌和结肠癌[19-20]。众所周知，中心性肥胖主要是指VAT，较来自其他部位的脂肪危害更大[21]。既往进行了大量研究来验证VAT与恶性肿瘤之间的关系。一项包含37 397例癌症患者的回归性研究发现，VAT可显著增加癌症风险，同时这种关联与BMI和腰围无关[22]。此外，另一项孟德尔随机化分析显示，VAT与原发性肝癌的发病风险呈正相关，且比常见的体外测量更能预测原发性肝癌的临床风险[23]。然而，并非所有研究都发现VAT增加了患癌风险。一项英国孟德尔随机化分析显示，终生暴露于大量VAT可能会增加患胰腺癌的风险，但在结直肠癌中未观察到显著的因果关系[24]。本研究Cox比例风险回归模型显示，在调整CRP水平等其他因素后，与CVAI低水平组比较，高水平组消化系统恶性肿瘤发病风险的*HR*更高。

炎症在肿瘤发生中的作用目前已被普遍接受，但其直接的因果关系尚未得到证实[25]。CRP是一种来自五聚体蛋白家族的经典急性期反应蛋白，主要在肝脏对IL-6刺激的反应中产生。CRP虽然是急性炎症因子，但其在急性和慢性炎症状态下均可升高[26]。迄今为止，高水平CRP与癌症风险的关联可描述为以下几种潜在机制：（1）肿瘤组织会引发炎症，从而提高血清CRP水平；（2）肿瘤细胞能够产生多种细胞因子和趋化因子，刺激

肝脏产生CRP；(3)CRP是宿主对肿瘤细胞免疫反应的一部分；(4)CRP是慢性炎症的标志物，通过促进促炎微环境，促进癌症发生；(5)CRP可作为体内暴露标志物，反映机体的衰老状态[27-29]。

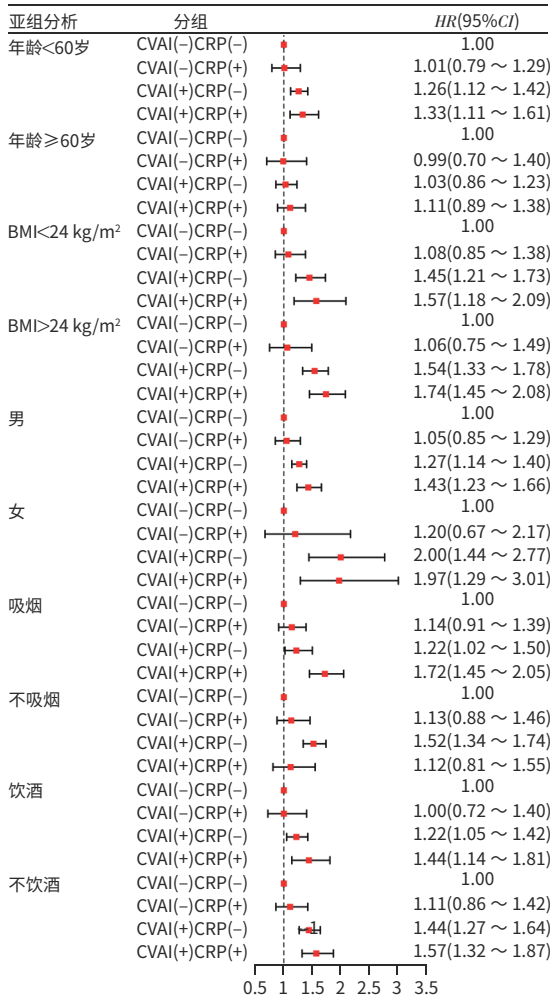

图1　亚组分析

Figure 1　Subgroup analysis

在既往前瞻性队列研究中，CRP与癌症风险之间的关联并不一致[30-32]。本研究Cox比例风险回归模型显示，在调整CVAI水平等其他因素后，以CRP≤3 mg/L为对照组，CRP>3 mg/L发生消化系统恶性肿瘤的发病风险更高。本研究结果与一项丹麦的前瞻性队列研究结果一致，后者支持高水平CRP可增加恶性肿瘤发病风险，且患结直肠癌风险最高[27]。同样，一项前瞻性研究表明CRP水平升高增加了整体癌症的发生风险，且在消化系统恶性肿瘤的特异性分析中，所得结果相同[33]。此外，在一项关于欧洲人的孟德尔随机化分析中显示，较高的CRP水平增加了欧洲人胆囊癌发病风险[34]。然而，一项孟德尔随机化研究与本研究结果相反，其结果显示升高的CRP水平与癌症风险增加无相关性[35]。此外，CRP水平与结直肠癌风险增加呈弱相关[36]。这可能需要结合其他血液炎症标志物共同评价。

目前已经确定，VAT比SAT（皮下脂肪组织）引起更强烈的炎症反应[37]。而这一病理机制在中国人群中的系统性探索仍存在明显缺口，尤其是针对内脏脂肪与代谢性疾病关联的大型队列研究严重不足。既往研究结果显示内脏脂肪也与大脑、肝脏存在联系[38]，其会导致代谢功能障碍，进而引起胰岛素抵抗。肥胖的病理生理机制尚未完全解释清楚，可能是肥胖在炎症状态下引起代谢性疾病，炎症起着中介的关键作用，是肥胖导致消化系统恶性肿瘤的必经通道[39]。此外，Pfalzer等[40]报道，肥胖会改变小鼠肠道菌群紊乱，进而导致炎症，并且会改变瘦素和脂联素的平衡，从而增加结直肠癌的风险。肥胖人群摄入过量的甘油三酯，会加重肝脏负担，引起肝脂肪变性[NAFLD（非酒精性脂肪性肝病）早期改变][41]。肝脂质堆积和游离脂肪酸增多，可导致肝细胞损伤和NASH（非酒精性脂肪性肝炎）[42]，伴随肝细胞坏

表5　排除1年内患癌及服用降脂药人群的敏感性分析

Table 5　Sensitivity analysis excluding people who developed cancer or took lipid-lowering drugs within one year

因素	例数/总数	发病密度（/千人年）	*HR*（95%*CI*）	*P*值
排除随访1年内患癌者109例				
CVAI(−)CRP(−)	701/40 949	1.58	1.00	
CVAI(−)CRP(+)	104/6 202	1.64	1.02（0.83～1.26）	0.837
CVAI(+)CRP(−)	879/36 459	2.31	1.31（1.19～1.45）	0.001
CVAI(+)CRP(+)	251/10 658	2.50	1.39（1.20～1.61）	0.001
排除服用降脂药者923例				
CVAI(−)CRP(−)	727/40 787	1.65	1.00	
CVAI(−)CRP(+)	112/6 185	1.78	1.06（0.87～1.29）	0.054
CVAI(+)CRP(−)	900/36 012	2.41	1.30（1.18～1.43）	0.001
CVAI(+)CRP(+)	273/10 470	2.75	1.46（1.27～1.68）	0.001

注：校正因素包括年龄、性别、BMI、吸烟情况、饮酒情况、婚姻情况、家庭收入、教育背景、体育活动、恶性肿瘤家族史。

死。肝细胞坏死、增殖和炎症环境最终形成肝硬化，促成了肝细胞癌的发展。研究证实，IL-6和肿瘤坏死因子-α水平升高是肥胖人群发展为NAFLD和NASH细胞增殖的关键因素[43-44]。肥胖还与胰腺癌的发病风险增加有关[45]。因此，肥胖增加患癌风险的一个重要因素是形成促癌的炎症环境。肥胖可引发全身性慢性炎症等生理变化，但临床研究相对局限，且肥胖常合并多种并发症，增加了混杂因素。

在本研究中，高水平CVAI、高水平CRP，以及高水平CVAI合并高水平CRP都会增加罹患消化系统恶性肿瘤的发病风险，其中高水平CVAI合并高水平CRP罹患消化系统恶性肿瘤的发病风险更高。在单癌分析中，高水平CVAI联合高水平CRP会增加胃癌、小肠癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌的发病风险。

本研究的优势在于：(1)基于开滦队列，样本量大，随访时间相对较长，参与者年龄范围广，因此具有足够的统计效力；(2)本研究中的人体测量工作由受过专业培训的护士采用标准化方法完成，最大限度地减少了自我报告值的潜在偏差，以及对各种混杂因素的综合调整；(3)本研究对潜在的混杂因素进行了大规模的评估，包括生活习惯和癌症家族史等。同时，本研究的缺点也值得注意：(1)由于肥胖指数是一次性评估的，其可能在随访期间发生了变化；(2)关于吸烟、饮酒、体育运动、久坐的生活习惯等信息是由参与者自行报告，可能导致回忆偏差；(3)内镜检查是胃癌、肠癌的金标准，但由于开滦队列的成本有限，未对参与者进行内镜检查，可能导致无症状癌症病例缺失；(4)开滦研究人群大多是北方工业人群，年龄偏大，男性较多，受教育程度低，导致基线资料不均衡，不均衡的基线可能导致研究结果仅适用于特定特征的人群，而无法推广到更广泛的目标人群；(5)本研究是观察性研究，不能排除肥胖指标潜在转化与结直肠癌风险之间的影响。但是，开滦研究样本量大，随访时间长，最大程度上扩大了其外推性。

伦理学声明：本研究于2006年1月5日经由开滦总医院伦理委员会审批，批号：200605。所有受试者均已签署知情同意书。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：崔树青负责研究设计，收集数据，统计分析，并撰写文章；马超、李佳兴、李云鹏负责修改文章；王泽、田菲、纪虹、葛新宇负责审阅文章；马向明、吴寿岭负责指导研究，修改文章。

参考文献：

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] BROWN JC, MEYERHARDT JA. Obesity and energy balance in GI cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(35): 4217-4224. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8699.

[3] BRITTON KA, MASSARO JM, MURABITO JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(10): 921-925. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.027.

[4] MURPHY RA, BUREYKO TF, MILJKOVIC I, et al. Association of total adiposity and computed tomographic measures of regional adiposity with incident cancer risk: A prospective population-based study of older adults[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2014, 39(6): 687-692. DOI: 10.1139/apnm-2013-0360.

[5] AMATO MC, GIORDANO C, GALIA M, et al. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk[J]. Diabetes Care, 2010, 33(4): 920-922. DOI: 10.2337/dc09-1825.

[6] ANOOP S, KRAKAUER J, KRAKAUER N, et al. A body shape index significantly predicts MRI-defined abdominal adipose tissue depots in non-obese Asian Indians with type 2 diabetes mellitus[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e001324. DOI: 10.1136/bmjdrc-2020-001324.

[7] WANG YY, ZHAO XD, CHEN Y, et al. Visceral adiposity measures are strongly associated with cardiovascular disease among female participants in Southwest China: A population-based prospective study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 969753. DOI: 10.3389/fendo.2022.969753.

[8] WU XY, WANG CQ, LV DL, et al. Associations between Chinese visceral adiposity index and risks of all-cause and cause-specific mortality: A population-based cohort study[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(4): 1264-1272. DOI: 10.1111/dom.15424.

[9] HANAHAN D, WEINBERG RA. The hallmarks of cancer[J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.

[10] ASEGAONKAR SB, ASEGAONKAR BN, TAKALKAR UV, et al. C-reactive protein and breast cancer: New insights from old molecule[J]. Int J Breast Cancer, 2015, 2015: 145647. DOI: 10.1155/2015/145647.

[11] SONG MM, LIU T, LIU H, et al. Association between metabolic syndrome, C-reactive protein, and the risk of primary liver cancer: A large prospective study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 853. DOI: 10.1186/s12885-022-09939-w.

[12] KIM S, SONG SH, KIM YS, et al. The association between predicted inflammatory status and colorectal adenoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2433. DOI: 10.1038/s41598-020-59271-1.

[13] ISLAMI F, GODING SAUER A, MILLER KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 31-54. DOI: 10.3322/caac.21440.

[14] BEN-AHARON I, van LAARHOVEN HWM, FONTANA E, et al. Early-onset cancer in the gastrointestinal tract is on the rise-evidence and implications[J]. Cancer Discov, 2023, 13(3): 538-551. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1038.

[15] ARNOLD M, ABNET CC, NEALE RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 335-349. e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.

[16] ESTERSON YB, GRIMALDI GM. Radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(1): 93-108. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.005.

[17] SAVERYMUTTU SH, JOSEPH AE, MAXWELL JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1986, 292(6512): 13-15. DOI: 10.1136/bmj.292.6512.13.

[18] AMER A, FRANCHI L, KANNEGANTI TD, et al. Regulation of *Legionella phagosome* maturation and infection through flagellin and host

Ipaf[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46): 35217-35223. DOI: 10.1074/jbc.M604933200.
[19] HURSTING SD, DIGIOVANNI J, DANNENBERG AJ, et al. Obesity, energy balance, and cancer: New opportunities for prevention[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5(11): 1260-1272. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0140.
[20] BHASKARAN K, DOUGLAS I, FORBES H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: A population-based cohort study of 5·24 million UK adults[J]. Lancet, 2014, 384(9945): 755-765. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
[21] FOX CS, MASSARO JM, HOFFMANN U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2007, 116(1): 39-48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
[22] LU YJ, ZHAO YC, LIU KY, et al. A validated estimate of visceral adipose tissue volume in relation to cancer risk[J]. J Natl Cancer Inst, 2024, 116(12): 1942-1951. DOI: 10.1093/jnci/djae193.
[23] XU FQ, XU QY, ZHU ZJ, et al. Visceral and ectopic fat are more predictively associated with primary liver cancer than overall obesity from genetic sights: A Mendelian randomization study[J]. Int J Cancer, 2024, 154(3): 530-537. DOI: 10.1002/ijc.34751.
[24] LU Y, TANG HB, HUANG PY, et al. Assessment of causal effects of visceral adipose tissue on risk of cancers: A Mendelian randomization study[J]. Int J Epidemiol, 2022, 51(4): 1204-1218. DOI: 10.1093/ije/dyac025.
[25] GRIVENNIKOV SI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
[26] ALLIN KH, NORDESTGAARD BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011, 48(4): 155-170. DOI: 10.3109/10408363.2011.599831.
[27] ALLIN KH, BOJESEN SE, NORDESTGAARD BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(13): 2217-2224. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8440.
[28] SROUR B, KAAKS R, JOHNSON T, et al. Ageing-related markers and risks of cancer and cardiovascular disease: A prospective study in the EPIC-Heidelberg cohort[J]. Eur J Epidemiol, 2022, 37(1): 49-65. DOI: 10.1007/s10654-021-00828-3.
[29] COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867. DOI: 10.1038/nature01322.
[30] IL'YASOVA D, COLBERT LH, HARRIS TB, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(10): 2413-2418. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316.
[31] ALLIN KH, BOJESEN SE, NORDESTGAARD BG. Inflammatory biomarkers and risk of cancer in 84, 000 individuals from the general population [J]. Int J Cancer, 2016, 139(7): 1493-1500. DOI: 10.1002/ijc.30194.
[32] VAN'T KLOOSTER CC, RIDKER PM, HJORTNAES J, et al. The relation between systemic inflammation and incident cancer in patients with stable cardiovascular disease: A cohort study[J]. Eur Heart J, 2019, 40(48): 3901-3909. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz587.
[33] ZHU M, MA ZM, ZHANG X, et al. C-reactive protein and cancer risk: A pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 301. DOI: 10.1186/s12916-022-02506-x.
[34] PONCE CB, SCHERER D, BRINSTER R, et al. Gallstones, body mass index, C-reactive protein, and gallbladder cancer: Mendelian randomization analysis of Chilean and European genotype data[J]. Hepatology, 2021, 73(5): 1783-1796. DOI: 10.1002/hep.31537.
[35] ALLIN KH, NORDESTGAARD BG, ZACHO J, et al. C-reactive protein and the risk of cancer: A mendelian randomization study[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(3): 202-206. DOI: 10.1093/jnci/djp459.
[36] TSILIDIS KK, BRANCHINI C, GUALLAR E, et al. C-reactive protein and colorectal cancer risk: A systematic review of prospective studies[J]. Int J Cancer, 2008, 123(5): 1133-1140. DOI: 10.1002/ijc.23606.
[37] BJÖRNTORP P. Metabolic implications of body fat distribution[J]. Diabetes Care, 1991, 14(12): 1132-1143. DOI: 10.2337/diacare.14.12.1132.
[38] HOTAMISLIGIL GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease[J]. Immunity, 2017, 47(3): 406-420. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.009.
[39] KOLB R, SUTTERWALA FS, ZHANG WZ. Obesity and cancer: Inflammation bridges the two[J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 29: 77-89. DOI: 10.1016/j.coph.2016.07.005.
[40] PFALZER AC, NESBETH PC, PARNELL LD, et al. Diet-and genetically-induced obesity differentially affect the fecal microbiome and metabolome in Apc1638N mice[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135758. DOI: 10.1371/journal.pone.0135758.
[41] WOO BAIDAL JA, LAVINE JE. The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(323): 323rv1. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8390.
[42] NEUSCHWANDER-TETRI BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites[J]. Hepatology, 2010, 52(2): 774-788. DOI: 10.1002/hep.23719.
[43] NAKAGAWA H, UMEMURA A, TANIGUCHI K, et al. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development[J]. Cancer Cell, 2014, 26(3): 331-343. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.001.
[44] PARK EJ, LEE JH, YU GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression[J]. Cell, 2010, 140(2): 197-208. DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.052.
[45] MICHAUD DS. Obesity and pancreatic cancer[J]. Recent Results Cancer Res, 2016, 208: 95-105. DOI: 10.1007/978-3-319-42542-9_6.

收稿日期：2024-12-17；**录用日期：**2025-02-20
本文编辑：王亚南

引证本文：CUI SQ, MA C, LI JX, et al. Association of Chinese visceral adiposity index and high-sensitivity C-reactive protein with the risk of digestive malignancies[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1380-1387.
崔树青, 马超, 李佳兴, 等. 中国内脏脂肪指数联合高敏C反应蛋白与消化系统恶性肿瘤发病风险的关联性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1380-1387.