

· 脂肪性肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH250613

血清肌酐/胱抑素C比值与成人非酒精性脂肪性肝病的关联性分析

张琪振^{1,2}, 刘素彤¹, 张丽慧¹, 管雅捷², 徐俊姣², 赵文霞¹, 刘鸣昊¹

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 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: 刘鸣昊, liumh015@163.com (ORCID: 0009-0001-7712-4605)

摘要: **目的** 基于美国国家健康与营养检查调查(NHANES)数据库,探讨血清肌酐/胱抑素C比值(CCR)与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)之间的关系,旨在评估CCR作为反映机体代谢状态指标的潜在意义。**方法** 本研究数据来源于1999—2004年的NHANES,将纳入人群($n=4\ 217$)分为NAFLD组($n=1\ 726$)和non-NAFLD组($n=2\ 491$),比较2组间CCR的差异,并分析CCR与NAFLD之间的关联性。计量资料2组间比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料2组间比较采用 χ^2 检验。为探讨CCR与NAFLD之间的关系,应用多重调整的Logistic回归模型;将CCR根据四分位数分为4组,以第1个四分位数为参考并计算回归模型中的比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)。此外,进行限制性立方样条分析探讨CCR与NAFLD之间的是否存在非线性关系,并在Logistic回归模型中引入交互项进行交互作用分析,同时按变量分层开展亚组分析,以探讨不同人群中CCR与NAFLD关联的差异。**结果** non-NAFLD组CCR水平高于NAFLD组,差异有统计学意义($Z=-4.76, P<0.01$)。Logistic回归分析显示,在未调整变量的模型1中,CCR与NAFLD呈负向关联($OR=0.993, 95\%CI: 0.989 \sim 0.996, P<0.01$),在调整所有变量的模型3中,CCR与NAFLD之间的负向关联依然存在($OR=0.986, 95\%CI: 0.981 \sim 0.991, P<0.01$)。在按四分位数分析CCR时,在所有模型中均观察到CCR升高与NAFLD风险降低之间的显著关联。在模型3中,与最低四分位数相比,最高四分位数参与者的NAFLD风险显著降低($OR=0.426, 95\%CI: 0.316 \sim 0.574, P<0.01$)。进一步的交互作用和亚组分析显示,CCR与年龄、性别之间的交互作用具有统计学意义($P_{交互}$ 分别为 $<0.01, 0.04$)。在年龄亚组分析中,CCR与NAFLD的关联在中年人群(≤ 60 岁)中更为显著($OR=0.982, 95\%CI: 0.976 \sim 0.987$);性别亚组分析显示,在女性中CCR与NAFLD的关联更强($OR=0.979, 95\%CI: 0.972 \sim 0.986$)。**结论** CCR与NAFLD存在显著的负向关联,这种关联在中年人群和女性人群中更为显著。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肌酐; 胱抑素C**基金项目:** 国家自然科学基金(81904154); 河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-10)

Association between serum creatinine/cystatin C ratio and nonalcoholic fatty liver disease in adults

ZHANG Qizhen^{1,2}, LIU Sutong¹, ZHANG Lihui¹, GUAN Yajie², XU Junjiao², ZHAO Wenxia¹, LIU Minghao¹

1. Spleen, Stomach and Hepatobiliary Department, 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: LIU Minghao, liumh015@163.com (ORCID: 0009-0001-7712-4605)

Abstract: Objective To investigate the association between serum creatinine/cystatin C ratio (CCR) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on the NHANES database, and to evaluate the potential significance of CCR as an indicator reflecting the metabolic status of the body. **Methods** Based on the data from the NHANES database in 1999—2004, a total of 4 217 participants were enrolled and divided into NAFLD group with 1 726 participants and non-NAFLD group with 2 491 participants. CCR was compared between the two groups, and the association between CCR and NAFLD was analyzed. The Wilcoxon rank-sum test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. The multivariate logistic regression model was used to investigate the association between CCR and NAFLD; CCR was divided into 4 groups based on quartiles, and odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) in the

regression model was calculated with the first quartile as reference. In addition, the restricted cubic spline analysis was used to investigate whether there was a non-linear relationship between CCR and NAFLD, and interaction items were introduced into the Logistic regression model to perform an interaction analysis. Subgroup analyses were performed based on the stratification of variables to investigate the difference in the association between CCR and NAFLD in different populations. **Results** The non-NAFLD group had a significantly higher CCR than the NAFLD group ($Z=-4.76, P<0.01$). The Logistic regression analysis showed that in model 1 without adjustment of variables, CCR was negatively associated with NAFLD ($OR=0.993, 95\%CI: 0.989-0.996, P<0.01$), and in model 3 with adjustment of all variables, CCR was still negatively associated with NAFLD ($OR=0.986, 95\%CI: 0.981-0.991, P<0.01$). The analysis of CCR based on quartiles showed a significant association between the increase in CCR and the reduction in the risk of NAFLD. In model 3, compared with the individuals with the lowest quartile of CCR, the individuals with the highest quartile of CCR had a significantly lower risk of NAFLD ($OR=0.426, 95\%CI: 0.316-0.574, P<0.01$). Further interaction and subgroup analyses showed that the interaction between CCR and age/sex had a statistical significance ($P_{interaction}<0.01$ and $P_{interaction}=0.04$). The subgroup analysis based on age showed a more significant association between CCR and NAFLD in the middle-aged population (≤ 60 years) ($OR=0.982, 95\%CI: 0.976-0.987$), and the subgroup analysis based on sex showed a stronger association between CCR and NAFLD in women ($OR=0.979, 95\%CI: 0.972-0.986$). **Conclusion** This study shows a significant negative association between CCR and NAFLD, and such association is more significant in middle-aged individuals and women.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Creatinine; Cystatin C

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81904154); Special Scientific Research Project on Traditional Chinese Medicine under the "Double First-Class" Initiative in Henan Province (HSRP-DFCTCM-2023-1-10)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球最常见的慢性肝病之一,目前约影响着25%的世界人口^[1]。NAFLD通过复杂的分子生化通路和免疫机制与肥胖、2型糖尿病和血脂异常等代谢疾病密切相关^[2],若NAFLD未得到积极控制,可能会进展为非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝衰竭等^[3]。此外,NAFLD还可增加心血管疾病和慢性肾病的风险,严重威胁患者的健康和生活质量。因此,准确筛查和识别高危人群,对NAFLD早期干预至关重要。然而,目前的诊断仍以肝活检为金标准,其高成本、侵入性及并发症风险限制了其在人群中的广泛应用,亟需更便捷的替代诊断方案。

肌酐(creatinine, Cr)和胱抑素C(cystatin C, CysC)因在反映代谢紊乱方面的潜力,已被证实为慢性肾病的敏感生物标志物^[4-5],并发现与NAFLD密切相关。一项针对中国中老年人群的研究显示,即使在正常生理范围内,血清Cr水平升高也与NAFLD风险增加相关^[6]。肌酐/胱抑素C比值(creatinine/cystatin C ratio, CCR)作为一种衡量肌肉质量与代谢健康的指标,在评估代谢紊乱方面显示了重要价值,并且已在心血管疾病、慢性肾病等疾病中表现出预测风险的潜力^[7-8],然而关于CCR与NAFLD之间的研究十分有限。国家健康和营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)是美国一项重要的健康与营养评估项目,旨在系统评估美国成人和儿

童的健康与营养状况,并全面收集健康相关数据。本研究旨在利用NHANES中具有代表性的美国成年样本,分析CCR与NAFLD之间的关联性。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 利用1999—2004年美国NHANES数据,其中包含人口统计、体检、实验室检测和问卷信息。纳入及排除标准如下:(1)纳入年龄在20岁及以上的成年参与者;(2)排除患有肝炎的个体(通过血清乙型肝炎表面抗原阳性或血清丙型肝炎抗体阳性确认);(3)排除酒精摄入过量的参与者(定义为男性乙醇摄入量超过30 g/d,女性乙醇摄入量超过20 g/d);(4)排除缺少关键实验室数据的个体,包括Cr、CysC、GGT、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、身体质量指数(BMI)、腰围(WC)和甘油三酯(TG)。

本研究基于血清学测量的非侵入性评估,采用脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)来确定肝脂肪变性是否存在。FLI通过以下公式计算: $FLI = [e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}] / [1 + e^{0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}] \times 100$ ^[9]。当FLI得分 ≥ 60 时,定义为NAFLD,否则为非NAFLD(non-NAFLD)。研究人群选择流程及分组见图1。

1.2 相关定义 人口学特征分类如下:种族分为墨西哥裔美国人、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人或其他;教育

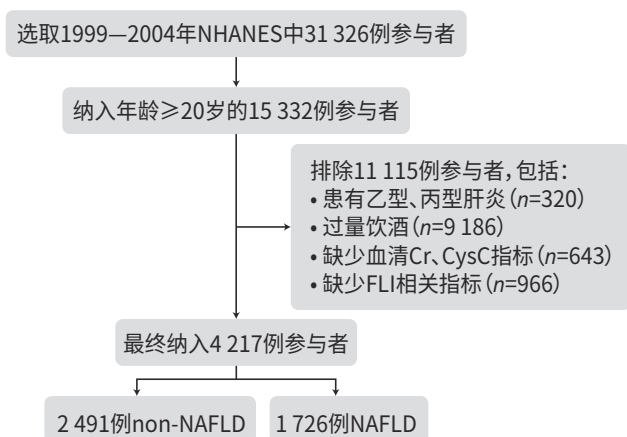


图1 研究人群选择流程图

Figure 1 Flow chart for study population selection

水平分为高中以下(<高中)、高中、大学及以上(≥大学);收入水平分为低[贫困收入比(poverty income ratio, Pir)<1.3]、中等(Pir: 1.3~3.5)和高(Pir>3.5)^[10]。抽烟状况分为从未抽烟者、过去抽烟者或当前抽烟者。抽烟总数少于100支的参与者被归类为从不抽烟者;抽烟超过100支但当前不抽烟的为过去抽烟者;而抽烟超过100支且回答当前抽烟的被归类为当前抽烟者。

糖尿病定义为满足以下任一标准:空腹血糖≥126 mg/dL、糖化血红蛋白≥6.5%、自述被医生诊断为糖尿病、正在使用降糖药物或胰岛素^[11]。在1999—2000年和2001—2002年这两个周期中,高血压诊断基于收缩压/舒张压读数的平均值,定义为平均收缩压≥140 mmHg或舒张压≥90 mmHg,或两者皆有。此外,医生有2次或更多场合告知参与者患有高血压且当前正在服用降压药也被归类为高血压。在2003—2004年这个周期中,高血压诊断基于3次血压测量的平均值,并采用与先前相同的自我诊断标准。

1.3 数据收集 收集包括年龄、性别、种族、教育水平和Pir在内的人口学信息。检查数据包括血压测量值、BMI和WC测量结果。实验室和问卷数据涵盖了标准的生化指标如TC、TG、HDL-C、GGT、空腹血糖、糖化血红蛋白等,以及抽烟状态、酒精摄入量、既往血压和糖尿病等相关信息。血清Cr水平采用动力学Jaffe法测定,血清CysC通过免疫测定法测量;CCR=Cr(μmol/L)/CysC(mg/L)。

1.4 统计学方法 在本研究中,所有分析均考虑了NHANES的复杂调查设计,并纳入了加权变量。由于Cr和CysC为主要观察指标,因此应用了MEC子样本权重。针对周期特异性因素,重新计算了新权重以确保所有3个周期的代表性。NHANES数据通过R软件(版本4.4.1)和

决策链软件(版本1.1.1.5,由杭州猿通信息科技有限公司独立运行)进行提取、合并、清理和分析。

计量资料经正态性检验后,若呈正态分布,则以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;若不符合正态分布,则以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,2组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验进行组间比较。为探讨CCR与NAFLD之间的关系,应用多重调整的Logistic回归模型。将CCR根据四分位数分为4组,以第1个四分位数(Q1)为参考并计算回归模型中的比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)。

此外,进行限制性立方样条分析探讨CCR与NAFLD之间是否存在非线性关系,并在Logistic回归模型中引入交互项进行交互作用分析,同时按变量分层开展亚组分析,以探讨不同人群中CCR与NAFLD关联的差异。为进一步评估结果的稳健性和可靠性,针对2001—2002年这个周期的数据开展了敏感性分析,采用多模型Logistic回归方法分析CCR与NAFLD的关联性,并进行交互作用分析和亚组分析,探讨不同人群中CCR与NAFLD关联的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD参与者的基线特征 所纳入参与者平均(50.02±17.81)岁,BMI为(28.03±5.84) kg/m²。与non-NAFLD组相比,NAFLD组的年龄、BMI、WC、GGT、TC和糖尿病患病率均显著增高,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。而non-NAFLD组的血清HDL-C、CCR水平显著高于NAFLD患者,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表1)。

2.2 CCR与NAFLD之间的关联 通过回归模型评估CCR与NAFLD之间的关联,结果显示无论是否调整协变量,均可观察到显著的关联性。在未调整变量的模型1中,CCR与NAFLD呈负向关联($OR=0.993, P<0.01$),在调整所有变量的模型3中,CCR与NAFLD之间的负向关联依然存在($OR=0.986, P<0.01$)。在按四分位数分析CCR时,在所有模型中均观察到CCR升高与NAFLD风险降低之间的显著关联,这一趋势具有一致性。在模型3中,与最低四分位数(Q1)相比,最高四分位数(Q4)参与者的NAFLD风险显著降低($OR=0.426, P<0.01$)(表2)。

调整年龄、性别、种族、教育、Pir、BMI、抽烟状况、饮酒、糖尿病、高血压等所有协变量后,进一步使用限制性立方样条分析发现,CCR与NAFLD风险之间的整体关联具有统计学意义($P<0.001$),但未观察到显著的非线性关系($P=0.222$)(图2)。

表1 NAFLD和non-NAFLD组基线特征
Table 1 Baseline characteristics of NAFLD group and non-NAFLD group

变量	总计(n=4 217)	non-NAFLD(n=2 491)	NAFLD(n=1 726)	统计值	P值
年龄(岁)	48(35 ~ 64)	45(32 ~ 62)	53(40 ~ 66)	Z=10.09	<0.01
性别[例(%)]				$\chi^2=93.95$	<0.01
男	2 163(51.29)	1 123(45.08)	1 040(60.25)		
女	2 054(48.71)	1 368(54.92)	686(39.75)		
教育程度[例(%)]				$\chi^2=38.88$	<0.01
<高中	909(21.56)	469(18.83)	440(25.49)		
高中	943(22.36)	532(21.36)	411(23.81)		
≥大学	2 365(56.08)	1 490(59.82)	875(50.70)		
种族[例(%)]				$\chi^2=21.80$	<0.01
墨西哥裔美国人	766(18.16)	402(16.14)	364(21.09)		
非西班牙裔白人	2 523(59.83)	1 542(61.90)	981(56.84)		
非西班牙裔黑人	650(15.41)	370(14.85)	280(16.22)		
其他种族	278(6.59)	177(7.11)	101(5.85)		
Pir[例(%)]				$\chi^2=1.93$	0.38
低	747(17.71)	425(17.06)	322(18.66)		
中等	1 536(36.42)	909(36.49)	627(36.33)		
高	1 934(45.86)	1 157(46.45)	777(45.02)		
BMI(kg/m ²)	27.16(24.00 ~ 30.98)	24.63(22.46 ~ 26.89)	31.63(29.02 ~ 35.41)	Z=61.20	<0.01
WC(cm)	96.1(86.3 ~ 106.1)	88.2(81.0 ~ 94.9)	108.3(102.0 ~ 115.4)	Z=67.30	<0.01
高血压[例(%)]				$\chi^2=16.82$	<0.01
否	2 606(61.80)	1 603(64.35)	1 003(58.11)		
是	1 611(38.20)	888(35.65)	723(41.89)		
糖尿病[例(%)]				$\chi^2=189.55$	<0.01
否	3 798(90.06)	2 375(95.34)	1 423(82.44)		
是	419(9.94)	116(4.66)	303(17.56)		
抽烟状况[例(%)]				$\chi^2=71.39$	<0.01
从不抽烟	2 151(51.01)	1 373(55.12)	778(45.08)		
以前抽烟	1 289(30.57)	638(25.61)	651(37.72)		
当前抽烟	777(18.43)	480(19.27)	297(17.21)		
CCR	95.67(80.36 ~ 112.47)	97.95(82.64 ~ 114.66)	92.69(77.54 ~ 109.50)	Z=-4.76	<0.01
GGT(U/L)	20(15 ~ 32)	17(13 ~ 24)	28(19 ~ 43)	Z=28.61	<0.01
TG(mg/dL)	112(77 ~ 165)	89(65 ~ 125)	155(113 ~ 229)	Z=33.88	<0.01
TC(mg/dL)	202(177 ~ 229)	197(172 ~ 224)	209(184 ~ 236)	Z=9.53	<0.01
HDL-C(mg/dL)	51(42 ~ 62)	56(46 ~ 68)	44(38 ~ 53)	Z=-23.55	<0.01

表2 CCR与NAFLD的逻辑回归分析
Table 2 Logistic regression analysis of CCR and NAFLD

变量	模型1		模型2		模型3	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
CCR	0.993(0.989 ~ 0.996)	<0.01	0.984(0.980 ~ 0.988)	<0.01	0.986(0.981 ~ 0.991)	<0.01
CCR分类						
Q1	1.000		1.000		1.000	
Q2	0.854(0.690 ~ 1.058)	0.15	0.690(0.547 ~ 0.871)	<0.01	0.682(0.526 ~ 0.885)	<0.01
Q3	0.612(0.494 ~ 0.758)	<0.01	0.417(0.328 ~ 0.530)	<0.01	0.449(0.345 ~ 0.585)	<0.01
Q4	0.658(0.531 ~ 0.815)	<0.01	0.376(0.289 ~ 0.489)	<0.01	0.426(0.316 ~ 0.574)	<0.01

注:在模型1中未调整变量;在模型2中调整年龄、性别、种族、教育、收入贫困比等人口学变量;模型3在模型2的基础上调整了TC、HDL-C、高血压、糖尿病、抽烟状况等协变量。

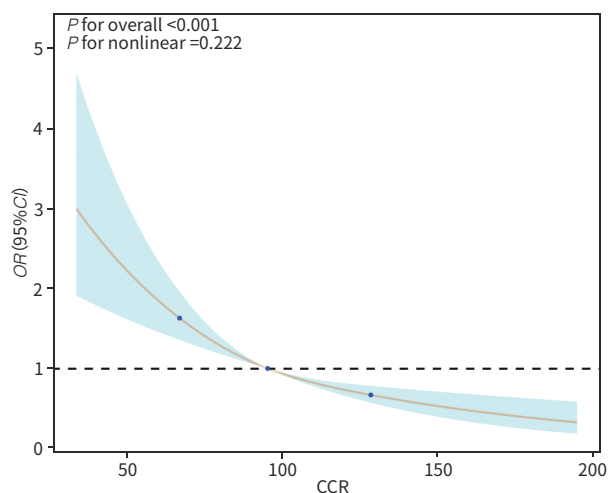


图2 CCR与NAFLD的剂量-反应关系曲线

Figure 2 Dose-response relationship between CCR and NAFLD

2.3 交互作用和亚组分析 本研究在 Logistic 回归模型中依次引入 CCR 与各协变量的交互项,以评估其对 CCR 与 NAFLD 关联的调节效应。结果显示,仅 CCR 与年龄、性别之间的交互作用具有统计学意义($P_{交互} < 0.05$)。在年龄亚组分析中,CCR 与 NAFLD 的关联在中年人群中更为显著($OR=0.982, 95\%CI: 0.976 \sim 0.987$),而在 60 岁以上人群中,CCR 对 NAFLD 的影响减弱($OR=0.995, 95\%CI: 0.989 \sim 1.001$)。性别亚组分析显示,在女性中关联更强($OR=0.979, 95\%CI: 0.972 \sim 0.986$),而在男性中关联相对较弱。在其他亚组中均未观察到显著的交互作用($P_{交互} > 0.05$)(表 3)。

2.4 敏感性分析 为了确保结果的稳健性和一致性,进行敏感性分析。本次分析对单一调查周期(2001—2002年)的数据进行多重调整的 Logistic 回归分析,以评估 CCR 与 NAFLD 之间的关系(表 4),并按年龄和性别进行亚组分析(表 5)。结果显示,无论将 CCR 作为连续变量还是按四分位分组,均观察到 CCR 水平与 NAFLD 风险呈显著负向关联(P 值均 <0.01),进一步支持了结果的稳健性。交互与亚组分析表明,该关联在不同年龄和性别中存在差异:在 60 岁以下人群中,CCR 与 NAFLD 显著相关($OR=0.973, 95\%CI: 0.963 \sim 0.984$);在性别亚组中,女性人群中该负向关联更为显著($OR=0.968, 95\%CI: 0.958 \sim 0.979$)。

3 讨论

本研究中观察到 CCR 与 NAFLD 之间存在负向关联,特别是在中年人群、女性人群中更为显著,可能与肌少症、胰岛素抵抗和激素水平等因素有关。CCR 被认为是肌肉代谢健康的重要标志物,近期研究显示其在评估

表 3 CCR 与 NAFLD 的亚组分析和交互作用分析
Table 3 Subgroup analysis and interaction of CCR and NAFLD

变量	OR(95%CI)	$P_{交互}$
年龄		<0.01
≤60岁	0.982(0.976 ~ 0.987)	
>60岁	0.995(0.989 ~ 1.001)	
性别		0.04
男性	0.992(0.986 ~ 0.998)	
女性	0.979(0.972 ~ 0.986)	
教育程度		0.62
<高中	0.984(0.972 ~ 0.996)	
高中	0.987(0.975 ~ 0.998)	
≥大学	0.986(0.980 ~ 0.992)	
种族		0.16
非西班牙裔白人	0.987(0.981 ~ 0.992)	
其他种族	0.982(0.967 ~ 0.997)	
Pir		0.27
低	0.986(0.975 ~ 0.997)	
中等	0.984(0.977 ~ 0.992)	
高	0.986(0.979 ~ 0.993)	
高血压		0.64
否	0.989(0.983 ~ 0.994)	
是	0.980(0.972 ~ 0.989)	
糖尿病		0.72
否	0.986(0.981 ~ 0.991)	
是	0.987(0.972 ~ 1.003)	
抽烟状况		0.49
从不抽烟	0.987(0.980 ~ 0.994)	
既往抽烟	0.984(0.976 ~ 0.992)	
当前抽烟	0.987(0.976 ~ 0.999)	
TC		0.34
≤200 mg/dL	0.984(0.977 ~ 0.990)	
>200 mg/dL	0.989(0.982 ~ 0.996)	
HDL-C		0.53
≤45 mg/dL	0.989(0.982 ~ 0.995)	
>45 mg/dL	0.982(0.976 ~ 0.989)	

代谢紊乱相关疾病中具有重要意义^[12-13]。

有关研究中发现 CCR 与肌少症呈负相关^[14],可用于肌少症的筛查,并可作为社区的老年人肌肉质量低^[15]和肌肉力量弱的简单标志物。此外,CCR 与骨骼肌质量指数和握力相关,提示其具备区分低肌肉质量和力量个体的能力^[16]。在中年人群中,CCR 与 NAFLD 的负向关联更为显著,可能与这一年龄段的肌肉代谢状态变化密切相关。中年时期通常为肌肉质量的峰值阶段,CCR 作为肌肉质量的无创指标,能够敏感地反映肌肉代谢的微小变化,然而随着年龄增长,肌肉质量逐渐下降,可能增

表4 CCR与NAFLD的Logistic回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of CCR and NAFLD

变量	模型1		模型2		模型3	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
CCR	0.989(0.984 ~ 0.995)	<0.01	0.976(0.969 ~ 0.984)	<0.01	0.981(0.973 ~ 0.990)	<0.01
CCR分类						
Q1	1.000		1.000		1.000	
Q2	0.590(0.421 ~ 0.825)	<0.01	0.447(0.306 ~ 0.654)	<0.01	0.537(0.347 ~ 0.832)	<0.01
Q3	0.545(0.391 ~ 0.761)	<0.01	0.321(0.215 ~ 0.479)	<0.01	0.410(0.263 ~ 0.640)	<0.01
Q4	0.545(0.390 ~ 0.761)	<0.01	0.248(0.160 ~ 0.386)	<0.01	0.350(0.210 ~ 0.583)	<0.01

注:在模型1中未调整变量;在模型2中调整年龄、性别、种族、教育、收入贫困比等人口学变量;模型3在模型2的基础上调整了TC、HDL-C、高血压、糖尿病、抽烟状况等协变量。

表5 CCR与NAFLD的亚组分析和交互作用
Table 5 Subgroup analysis and interaction of CCR and NAFLD

变量	OR(95%CI)	P _{交互}
年龄		<0.01
≤60岁	0.973(0.963 ~ 0.984)	
>60岁	1.000(0.986 ~ 1.014)	
性别		0.02
男	0.990(0.980 ~ 0.999)	
女	0.968(0.958 ~ 0.979)	

加肌少症的发生风险^[17]。这一现象和年龄增长造成胰岛素抵抗、炎症因子水平升高,进而促使肝脏脂肪堆积^[18-19]。胰岛素抵抗的特征表现之一为骨骼肌细胞对胰岛素的反应性下降,葡萄糖代谢受损,进一步促进肌肉的消耗^[20]。同时骨骼肌中脂质中间体的累积及相关分子对细胞代谢的累积影响,导致肌肉内脂质浸润和肌肉损失^[21]。此外,中年时期内脏脂肪的积累显著增加,与腹部肥胖相关的代谢综合征特征也在这一阶段更加明显,进一步增加了NAFLD的发生风险。

在女性中观察到更强的负相关性,这一性别差异可能与脂肪分布和激素水平的不同密切相关。CCR作为反映肌肉质量和代谢状态的无创指标,能够敏感捕捉女性脂肪分布、胰岛素敏感性及炎症水平相关的代谢变化。绝经前女性体内雌激素水平较高,其脂肪主要储存在皮下区域(如臀部和腿部),这种脂肪分布模式通常与较低的内脏脂肪比例和代谢风险相关^[22]。雌激素具有代谢保护作用,能够抑制内脏脂肪堆积并提高骨骼肌对胰岛素的敏感性^[23]。此外,雌激素能够特异性抑制炎症介导的一些促炎细胞因子的释放,从而减少肌肉蛋白的降解^[24]。在这一背景下,CCR能够反映女性中较高的肌肉质量和较低的内脏脂肪比例,这可能解释了女性CCR与NAFLD负向关联更强的原因。然而,绝经后女性体内

雌激素水平显著下降,脂肪更多分布至内脏区域,如腹部肥胖显著增加,这种脂肪组织的数量和形态变化显著提高了胰岛素抵抗、慢性炎症和NAFLD的风险^[25]。同时,雌激素缺乏被认为是肌少症的重要驱动因素,绝经后女性肌肉质量的快速下降可能进一步降低CCR水平,并加剧肝脏脂肪堆积的进程。有临床试验表明雌激素替代治疗可以防止更年期女性肌肉质量的下降^[26],从而改善代谢状态并降低NAFLD的风险。

本研究为横断面设计,仅能建立流行病学关联,而不能推导因果关系。此外,尽管在统计模型中调整了多种混杂因素,仍无法完全排除残余混杂对结果的影响。因此需要通过纵向研究和机制实验进一步验证因果关系,为CCR与NAFLD关系提供更有力的证据。

伦理学声明: 本研究所用数据来源于NHANES,该项目已获得美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会批准,IRB协议编号为Protocol #98-12。NHANES严格遵循保障参与者安全与隐私的相关规范,所有调查对象均签署了书面知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张琪振负责论文撰写、统计学分析和图表绘制;刘素彤、张丽慧参与研究数据的获取;管雅捷、徐俊姣、赵文霞协助数据分析和文献整理;刘鸣昊负责确定写作思路,指导论文撰写并提供研究经费支持。

参考文献:

- [1] FRIEDMAN SL, NEUSCHWANDER-TETRI BA, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- [2] TANASE DM, GOSAV EM, COSTEA CF, et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 3920196. DOI: 10.1155/2020/3920196.

- [3] POUWELS S, SAKRAN N, GRAHAM Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 63. DOI: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- [4] GAITONDE DY, COOK DL, RIVERA IM. Chronic kidney disease: Detection and evaluation[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(12): 776-783.
- [5] BENOIT SW, CICCIA EA, DEVARAJAN P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: Latest developments[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(10): 1019-1026. DOI: 10.1080/14737159.2020.1768849.
- [6] NIU YX, ZHANG WW, ZHANG HM, et al. Serum creatinine levels and risk of nonalcoholic fatty liver disease in a middle-aged and older Chinese population: A cross-sectional analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(2): e3489. DOI: 10.1002/dmrr.3489.
- [7] HWANG JA, SONG Y, SHIN J, et al. Changes in mortality according to creatinine/cystatin C ratio in chronic kidney disease and non-chronic kidney disease patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 810901. DOI: 10.3389/fmed.2022.810901.
- [8] SHI JL, WU YF, ZHU SY, et al. The association between serum creatinine/cystatin C ratio and cardiovascular morbidity and mortality: Insights from NHANES[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, 24(9): 275. DOI: 10.31083/j.rcm2409275.
- [9] BEDOGNI G, BELLENTANI S, MIGLIOLI L, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population[J]. *BMC Gastroenterol*, 2006, 6(1): 33. DOI: 10.1186/1471-230X-6-33.
- [10] GOLABI P, GERBER L, PAIK JM, et al. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(6): 100171. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100171.
- [11] LIU CF, CHIEN LW. Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin ratio (NPAR) in nonalcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis in nondiabetic US adults: Evidence from NHANES 2017-2018[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1892. DOI: 10.3390/nu15081892.
- [12] OSAKA T, HAMAGUCHI M, HASHIMOTO Y, et al. Decreased the creatinine to cystatin C ratio is a surrogate marker of sarcopenia in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139: 52-58. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.025.
- [13] LI SB, LU J, GU G, et al. Serum creatinine-to-cystatin C ratio in the progression monitoring of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 664100. DOI: 10.3389/fphys.2021.664100.
- [14] KITAGO M, SEINO S, SHINKAI S, et al. Cross-sectional and longitudinal associations of creatinine-to-cystatin C ratio with sarcopenia parameters in older adults[J]. *J Nutr Health Aging*, 2023, 27(11): 946-952. DOI: 10.1007/s12603-023-2029-3.
- [15] TABARA Y, KOHARA K, OKADA Y, et al. Creatinine-to-cystatin C ratio as a marker of skeletal muscle mass in older adults: J-SHIP study[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(6): 1857-1862. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.027.
- [16] MIKAMI K, ENDO T, SAWADA N, et al. Association of serum creatinine-to-cystatin C ratio with skeletal muscle mass and strength in nonalcoholic fatty liver disease in the Iwaki Health Promotion Project[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2022, 70(3): 273-282. DOI: 10.3164/jcbn.21-61.
- [17] CHUNG GE, KIM MJ, YIM JY, et al. Sarcopenia is significantly associated with presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Obes Metab Syndr*, 2019, 28(2): 129-138. DOI: 10.7570/jomes.2019.28.2.129.
- [18] LUO YF, LIN H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(1): 59-73. DOI: 10.1002/iid3.391.
- [19] UTZSCHNEIDER KM, KAHN SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(12): 4753-4761. DOI: 10.1210/jc.2006-0587.
- [20] LIU ZJ, ZHU CF. Causal relationship between insulin resistance and sarcopenia[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 46. DOI: 10.1186/s13098-023-01022-z.
- [21] CAPEL F, PINEL A, WALRAND S. Accumulation of intramuscular toxic lipids, a link between fat mass accumulation and sarcopenia[J]. *Ocl*, 2019, 26: 24. DOI: 10.1051/ocl/2019023.
- [22] FRANK AP, de SOUZA SANTOS R, PALMER BF, et al. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(10): 1710-1719. DOI: 10.1194/jlr.R086975.
- [23] de PAOLI M, ZAKHARIA A, WERSTUCK GH. The role of estrogen in insulin resistance: A review of clinical and preclinical data[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(9): 1490-1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
- [24] GERACI A, CALVANI R, FERRI E, et al. Sarcopenia and menopause: The role of estradiol[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 682012. DOI: 10.3389/fendo.2021.682012.
- [25] JEONG HG, PARK H. Metabolic disorders in menopause[J]. *Metabolites*, 2022, 12(10): 954. DOI: 10.3390/metabo12100954.
- [26] DAM TV, DALGAARD LB, RINGGAARD S, et al. Transdermal estrogen therapy improves gains in skeletal muscle mass after 12 weeks of resistance training in early postmenopausal women[J]. *Front Physiol*, 2021, 11: 596130. DOI: 10.3389/fphys.2020.596130.

收稿日期: 2024-11-04; 录用日期: 2024-11-22

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHANG QZ, LIU ST, ZHANG LH, et al. Association between serum creatinine/cystatin C ratio and nonalcoholic fatty liver disease in adults[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1083-1089.

张琪振, 刘素彤, 张丽慧, 等. 血清肌酐/胱抑素C比值与成人非酒精性脂肪性肝病的关联性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1083-1089.