XXXX DOI:

C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞指数与非酒精性脂肪性肝病死亡风险之间的关系

林玉玉[1],刘 敏[2],吴 瑞[1],李易书东[1],田强强[1],蒋雯莉[1],赵 蜜[1],景嘉宁[1],任甜甜[1],郑 亚[2],陈兆峰[2]
(1.兰州大学第一临床医学院,兰州 730000;2.兰州大学第一医院消化科,兰州 730000)

【摘 要】目的:探究C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(C-reactive protein-albumin-lymphocyte,CALLY)指数与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)死亡率之间的关系。**方法:**本研究纳入了美国国家健康与营养调查1999年至2010年的3 346例NAFLD患者。采用加权Cox比例风险回归模型、Kaplan-Meier生存曲线、加权限制性立方样条(restricted cubic spline,RCS)和加权阈值效应分析来探讨CALLY指数与死亡率的关联,采用时间依赖性受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)分析,评估CALLY指数预测不同时间点生存率的准确性。**结果:**本研究中位随访时间为12.5年,共记录全因死亡(all-cause mortality,ACM)901例和心脑血管死亡(cardiovascular and cerebrovascular mortality,CCVM)328例。多因素Cox回归模型显示,与CALLY低水平组相比,中、高水平组的ACM风险比分别为0.68(95%CI=0.56~0.83)和0.58(95%CI=0.47~0.72),CCVM风险比分别为0.66(95%CI=0.48~0.90)和0.57(95%CI=0.40~0.80)。RCS结果显示,ln(CALLY)与ACM、CCVM存在非线性关联(ACM:$P_{非线性}$=0.003;CCVM:$P_{非线性}$=0.031),阈值分别为7.015和4.768。时间依赖性ROC曲线表明,CALLY指数联合常规预后因素预测1、3、5、10年的ACM和CCVM曲线下面积介于0.77~0.86之间。亚组分析显示性别和糖尿病状态存在交互作用(性别:$P_{交互}$<0.001;糖尿病:$P_{交互}$=0.016)。**结论:**CALLY指数是NAFLD患者ACM和CCVM风险的独立保护因素,对死亡风险具有较高的预测价值。

【关键词】非酒精性脂肪性肝病;C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞指数;死亡率;美国国家健康与营养调查数据库
【中图分类号】R575 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2025-06-02

Relationship between the C-reactive protein-albumin-lymphocyte index and mortality risk in non-alcoholic fatty liver disease

Lin Yuyu[1], Liu Min[2], Wu Rui[1], Li Yishudong[1], Tian Qiangqiang[1], Jiang Wenli[1], Zhao Mi[1], Jing Jianing[1], Ren Tiantian[1], Zheng Ya[2], Chen Zhaofeng[2]
(1.The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University; 2.Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). ***Methods*:** This study included 3346 patients with NAFLD from the National Health and Nutrition Examination Survey from 1999 to 2010. We explored the relationship between the CALLY index and mortality using weighted Cox proportional hazards regression models, Kaplan-Meier survival curves, weighted restricted cubic splines (RCS), and weighted threshold effect analyses. We assessed the accuracy of the CALLY index in predicting survival rates at different time points using time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curves. ***Results*:** During a median follow-up of 12.5 years, 901 cases of all-cause mortality (ACM) and 328 cases of cardiovascular and cerebrovascular mortality (CCVM) were recorded. The multivariable Cox analysis revealed that compared with the low-CALLY group, the hazard ratios (*HR*) for ACM in the medium- and high-CALLY groups were 0.68 (95%CI=0.56-0.83) and 0.58 (95%CI=0.47-0.72), respectively; the *HR* values for CCVM were 0.66 (95%CI=0.48-0.90) and 0.57 (95%CI=0.40-0.80), respectively. The RCS analysis indicated nonlinear associations of ln(CALLY) with ACM ($P_{nonlinear}$=0.003) and CCVM ($P_{nonlinear}$=0.031), with threshold points identified at 7.015 and 4.768, respectively. Using the CALLY index combined with conventional prognostic factors for predicting ACM and CCVM at 1, 3, 5, and 10 years, the areas under the time-dependent ROC curves ranged from 0.77 to 0.86. Subgroup analyses revealed significant interaction with sex ($P_{interaction}$<

作者介绍:林玉玉,Email:linyy2023@lzu.edu.cn,
研究方向:消化系统疾病。
通信作者:陈兆峰,Email:zhfchen@lzu.edu.cn。
基金项目:甘肃省联合科研基金一般资助项目(编号:24JRRA919)。

0.001) and diabetes($P_{interaction}$=0.016). ***Conclusion***: The CALLY index is an independent protective factor against ACM and CCVM in patients with NAFLD, which demonstrates high predictive value for the risk of mortality.

【Key words】non-alcoholic fatty liver disease; C-reactive protein-albumin-lymphocyte index; mortality; National Health and Nutrition Examination Survey database

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)现已成为全球最常见的慢性肝病,影响约25%的成年人群[1],其疾病谱涵盖从单纯性脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)至肝硬化的全过程,且与代谢综合征、2型糖尿病及心血管疾病密切相关[2-4]。值得注意的是,心血管疾病相关死亡已成为NAFLD患者的主要死因[5]。然而,当前公认的风险分层工具主要针对肝脏特异性终点(如肝衰竭、肝癌)[6],对全因死亡(all-cause mortality, ACM)及心脑血管死亡(cardiovascular and cerebrovascular mortality, CCVM)的预测效能不足。研究证实,慢性低度炎症和代谢失调是NAFLD向NASH及心血管并发症进展的核心机制[7],但现有生物标志物(如肝脏纤维化指标)多聚焦单一病理过程。因此,开发整合全身炎症、代谢紊乱及营养状态的多维生物标志物,将为NAFLD患者的死亡风险管理提供新视角。

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为系统性炎症标志物,其水平升高与NAFLD患者动脉粥样硬化斑块负荷及心肌梗死风险密切相关[8];同时,血清白蛋白不仅是肝脏合成功能的关键指标,其降低还可通过氧化应激和内皮功能障碍加剧心血管损伤[9];此外,淋巴细胞减少作为免疫耗竭的标志,与NAFLD患者心力衰竭风险升高显著相关[10]。C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(C-reactive protein-albumin-lymphocyte, CALLY)指数能够量化炎症、营养代谢及免疫稳态的动态平衡,已在多种恶性肿瘤、心血管疾病、感染性疾病以及代谢性疾病中展现出较高的预后价值[11]。

然而,目前尚无研究人员探讨CALLY指数在NAFLD患者中的预后价值。本研究旨在阐明CALLY指数与NAFLD患者的ACM和CCVM风险之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究设计

这是1项基于美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的回顾性队列研究。NHANES是由美国疾病控制与预防中心进行的一项横断面调查,采用多阶段分层抽样覆盖全美非机构化人群,涵盖人口学特征、实验室检查、问卷数据及死亡随访信息。该研究遵循了《赫尔辛基宣言》中规定的指导方针。涉及参与者的所有程序均已获得美国疾病控制与预防中心研究伦理审查委员会的批准(协议#98-12和#2005-06)。

1.2 研究人群

研究纳入了6个研究周期(1999年—2000年、2001年—2002年、2003年—2004年、2005年—2006年、2007年—2008年、2009年—2010年)的NHANES数据,最终纳入3 346名NAFLD患者。纳入和排除过程如图1所示。

1.3 纳入标准

符合脂肪肝(fatty liver disease, FLD)诊断标准[12],且具备完整的实验室检查、病史以及随访数据。

1.4 诊断标准

①FLD:定义为美国脂肪肝指数(United States fatty liver index, USFLI)≥30。既往FLD已经在NHANES队列中进行了验证,其预测脂肪肝的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.80(95%CI=0.77~0.83)[12]。

$$②USFLI=\frac{e^{(-0.807\ 3\times non_Hispanic_black+0.345\ 8\times Mexcian_American+0.009\ 3\times Age+0.615\ 1\times Log_e(GGT)+0.024\ 9\times waist_circumference+1.179\ 2\times Log_e(insulin)+0.824\ 2\times Log_e(glucose)-14.781\ 2)}}{1+e^{(-0.807\ 3\times non_Hispanic_black+0.345\ 8\times Mexcian_American+0.009\ 3\times Age+0.615\ 1\times Log_e(GGT)+0.024\ 9\times waist_circumference+1.179\ 2\times Log_e(insulin)+0.824\ 2\times Log_e(glucose)-14.781\ 2)}}\times 100$$

③NAFLD:同时符合FLD诊断标准以及排除标准。

④CALLY=[(白蛋白,g/L)×(淋巴细胞计数,1 000个细胞/μL)]/(CRP,mg/dL)

1.5 排除标准

①过度饮酒(男性每天饮酒>3杯,女性每天饮酒>2杯);

②乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性或丙型肝炎病毒(HCV)感染者(抗-HCV阳性或HCV RNA阳性);

③孕妇。

1.6 数据采集

本研究通过标准化问卷收集患者的人口统计学、体格检查、实验室血液检查和病史数据具体内容如下:①人口统计学指标:年龄、性别、种族、教育水平、吸烟状况、饮酒状况和收入-贫困比(poverty income ratio, PIR)。种族分为墨西哥裔美国人,非西班牙裔白人,非西班牙裔黑人和其他族群;教育程度分为大学以下、大学毕业及以上;吸烟状态定义为不吸烟者和吸烟者(一生至少吸过100支烟)。②体格检查:体质指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。BMI的计算方法是体质量(kg)/身高(m^2)。SBP和DBP取3次测量均值。③实验室指标:天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransfer-

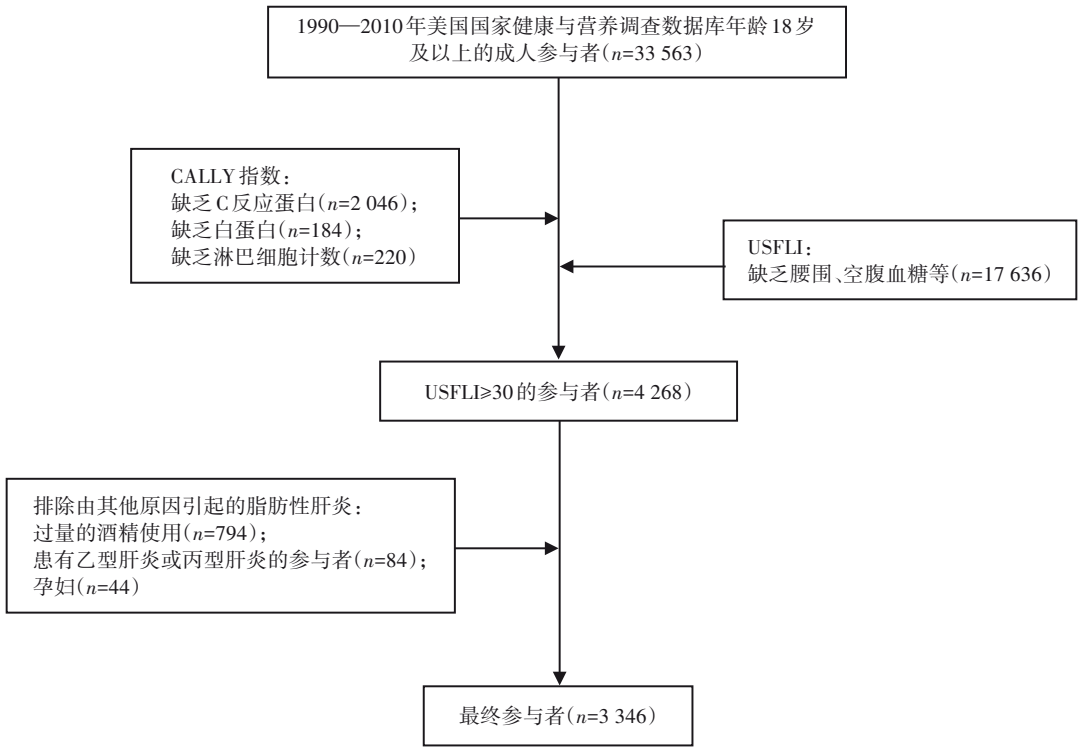


图1 研究人群纳排流程图

ase, ALT)、γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、CRP、白蛋白(albumin, ALB)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LY)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、胰岛素(insulin, INS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(creatinine, Crea)及尿酸(uric acid, UA)。④病史采集:a. 糖尿病:定义为自我报告诊断,或空腹血糖≥7.0 mmol/L,或HbA1c≥6.5%;b. 高血压:定义为自我报告诊断,或2次血压监测均达到高血压标准,或基于3次血压测量,平均收缩压≥130 mmHg或平均舒张压≥80 mmHg;c. 心脏病史:采用标准化医疗状况调查问卷评估,参与者自我报告医生诊断,具体询问:"曾被告知患有充血性心力衰竭?""曾被告知患有冠心病?""曾被告知患有心绞痛?"或"曾被告知有过心脏病发作?",回答选项为"是"或"否"。

1.7 临床结局评估

本研究主要终点为ACM及CCVM。生存时间定义为自NAFLD诊断至任何原因或心脑血管原因导致死亡的时间间隔。患者死亡状态通过NHANES公共关联死亡文件确定,随访截止至2019年12月31日。

1.8 统计学方法

为校正NHANES多阶段概率抽样设计,本研究采用美国国家卫生统计中心推荐的逆概率加权法进行分析。整合移动体检中心权重模块提供的抽样权重、初级抽样单位及伪分层变量,以生成具有全国代表性的估计值。针对协变量缺失比例低于10%的缺失数据问题,使用基于随机森林算法的mice程序包进行多重插补,生成5套完整数据集,并选择可靠性最优的数据集进行后续分析。因CALLY指数呈正偏态分布,对其行自然对数转换以实现标准化处理,并依研究人群三分位数分为低水平组、中水平组和高水平组。分组操作通过SPSS 26.0软件自动完成。

符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析;偏态分布的连续变量用中位数(四分位数)[$M_d(P_{25}, P_{75})$]表示;分类变量以频数(百分比)表示。连续变量组间比较采用威尔科克森秩和检验,分类变量组间比较采用皮尔逊卡方检验或费舍尔精确检验。采用加权Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并通过Log-rank检验评估组间差异显著性。为评估随访期间CALLY指数对ACM及CCVM的独立预测价值,构建3个多因素Cox比例风险回归模型。为规避线性假设局限,采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)评估ln(CALLY)与ACM和CCVM风险的非线性关联,若存在非线性效应,则通过递归分割算法识别拐点,并基于拐点构建分段Cox模型。采用时间依赖性受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估CALLY指数在不同时间点的预测效能。最后,基于年龄、性别、种族等10个变量进行亚组分析。所有分析均校正NHANES复杂抽样设计权重,统计建模在R 4.4.1平台完成。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 NAFLD患者的基线特征以及基于CALLY指数三分组的基线特征

本研究纳入3 346名NAFLD患者,男性占58%,平均年龄为(52±16)岁,白种人占75%,吸烟者占48%,收缩压/舒

张压为(127 ± 15/73 ± 10) mmHg,BMI 为(34 ± 6) kg/m^2,PIR 为3.04 ± 1.61,合并症包括高血压(68%)、2型糖尿病(25%)、心脏病(12%),见表1。

此外,将CALLY指数分为低水平组、中水平组和高水平组。高水平组的男性、白种人比例及PIR均更高(均P<0.001),而年龄、教育水平的组间差异无统计学意义。代谢特征方面,高水平组表现出更优的代谢谱,包括较低BMI、HbA1c及INS水平(均P<0.001)。炎性标志物呈现梯度变化,高水平组CRP显著降低,而血清白蛋白及淋巴细胞计数均升高(均P<0.001)。合并症方面,高水平组的糖尿病患病率较低(P=0.015),而高血压、心脏病史及吸烟状态无组间差异,见表1。

表1 参与者基线特征[n,%;$\bar{x} \pm s$;$M_d(P_{25},P_{75})$]

临床指标	CALLY 指数				$\chi^2/F/Z$值	P值
	NAFLD(n=3 346)	<151.54(n=1 115)	151.54~383.81(n=1 115)	>383.81(n=1 116)		
人口特征						
年龄(岁)	52 ± 16	53 ± 15	52 ± 16	51 ± 16	2.301	0.400
性别					193.929	<0.001
男性	1 838(58)	456(41)	599(58)	783(73)		
女性	1 508(42)	659(59)	516(42)	333(27)		
种族					51.946	<0.001
非西班牙裔黑人	352(6.4)	168(9.6)	108(5.8)	76(4.0)		
非西班牙裔白人	1 658(75)	551(73)	567(76)	540(74)		
墨西哥裔美国人	995(10.0)	294(8.6)	337(10.0)	364(11)		
其他	341(8.8)	102(8.3)	103(7.7)	136(10)		
教育水平					0.775	0.400
大学以下	1 999(49)	655(50)	675(50)	669(47)		
大学及以上	1 347(51)	460(50)	440(50)	447(53)		
PIR	3.04 ± 1.61	2.82 ± 1.62	3.07 ± 1.61	3.21 ± 1.57	13.760	<0.001
体格检查						
收缩压(mmHg)	127 ± 15	127 ± 16	127 ± 15	126 ± 15	3.648	0.200
舒张压(mmHg)	73 ± 10	73 ± 10	73 ± 10	73 ± 10	0.944	0.700
BMI(kg/m^2)	34 ± 6	36 ± 7	34 ± 6	31 ± 5	168.958	<0.001
实验室检查						
ALT(U/L)	33 ± 49	32 ± 81	34 ± 23	33 ± 17	0.250	<0.001
AST(U/L)	27 ± 20	28 ± 32	28 ± 13	27 ± 10	0.997	<0.001
GGT(U/L)	40 ± 47	44 ± 63	40 ± 38	37 ± 35	7.032	0.200
TC(mmol/L)	5.18 ± 1.07	5.12 ± 1.04	5.26 ± 1.10	5.17 ± 1.08	2.286	0.041
TG(mmol/L)	2.02 ± 1.48	1.89 ± 1.32	2.09 ± 1.42	2.08 ± 1.67	7.615	0.004
HDL-C(mmol/L)	1.17 ± 0.30	1.19 ± 0.31	1.15 ± 0.30	1.17 ± 0.29	1.690	0.140
LDL-C(mmol/L)	3.13 ± 0.93	3.09 ± 0.90	3.20 ± 0.94	3.11 ± 0.95	2.417	0.018
CRP(mg/dL)	0.60 ± 0.90	1.31 ± 1.28	0.37 ± 0.14	0.13 ± 0.07	711.676	<0.001
ALB(g/dL)	42.1 ± 3.1	40.7 ± 3.1	42.3 ± 2.8	43.4 ± 2.7	232.083	<0.001
LY(1 000 cells/μL)	2.08 ± 0.69	1.98 ± 0.67	2.05 ± 0.71	2.20 ± 0.68	133.957	<0.001
HbA1c(%)	5.90 ± 1.12	6.05 ± 1.28	5.84 ± 1.03	5.82 ± 1.03	16.814	<0.001
FPG(mg/dL)	117 ± 39	121 ± 45	114 ± 34	116 ± 37	11.784	0.052
Crea(mg/dL)	0.91 ± 0.40	0.90 ± 0.60	0.90 ± 0.25	0.92 ± 0.23	1.847	<0.001
UA(μmol/L)	368 ± 82	370 ± 87	367 ± 81	366 ± 77	1.081	0.900
个人史						
吸烟史	1 532(48)	531(51)	505(48)	496(45)	2.435	0.060
病史及合并症						
高血压病	2 255(68)	757(68)	763(68)	735(68)	1.866	0.900
糖尿病	958(25)	361(29)	288(23)	309(24)	12.424	0.015
心脏病	457(12)	168(13)	136(11)	153(12)	3.898	0.800

2.2 CALLY指数的预测价值

Kaplan-Meier分析显示组间死亡风险存在显著差异(Log-rank检验,ACM:P<0.001;CCVM:P=0.011),低水平组的生存概率随时间下降最为显著(图2)。经3个多因素Cox模型(模型1-3)校正,高水平组的ACM风险始终显著降低[HR(95%CI):模型1:0.57(0.46~0.71);模型2:0.56(0.45~0.69);模型3:0.58(0.47~0.72)],其CCVM风险亦显著降低[模型1:0.55(0.39~0.78);模型2:0.53(0.37~0.74);模型3:0.57(0.40~0.80)],见表2。

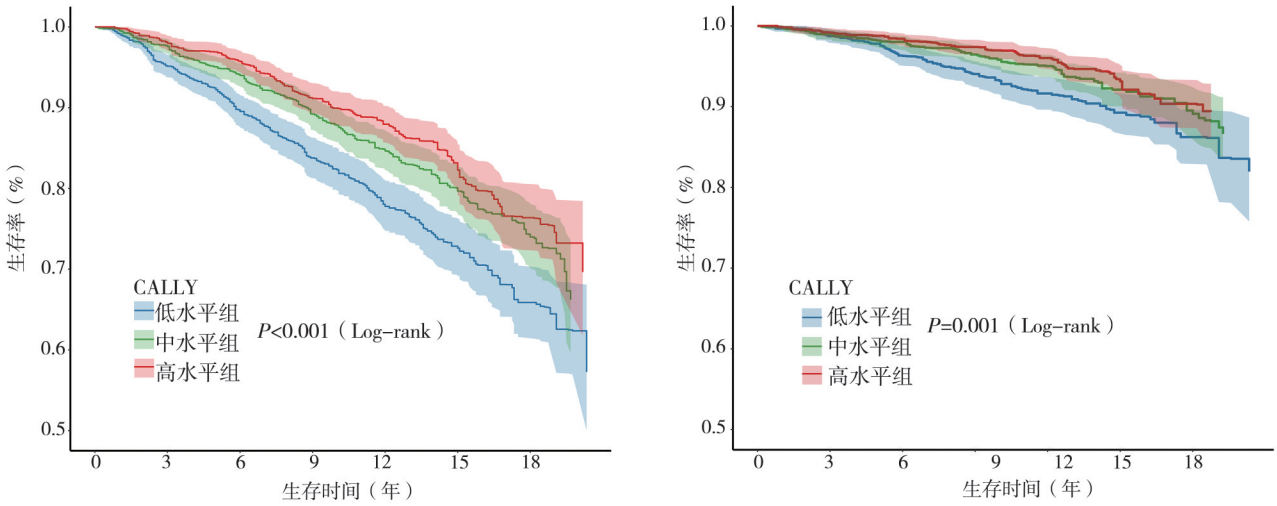
时间依赖ROC分析显示,CALLY指数预测1、3、5、10年ACM与CCVM的准确性均属中等(AUC:0.54~0.67),整合临床指标的综合模型区分能力显著提升,各时间点AUC达0.77~0.86,见图3。

2.3 CALLY指数与死亡率之间的非线性关系

尽管多因素Cox分析提示高水平CALLY指数是ACM和CCVM的独立保护因素,但其阈值未明确。为此,本课题组采用加权Cox模型结合RCS探究CALLY指数与死亡率的非线性关联。结果显示:ln(CALLY)与ACM和CCVM之间呈L形关联(ACM:$P_{非线性}$=0.003;CCVM:$P_{非线性}$=0.031),分别在7.015和4.768处确定了ACM和CCVM的拐点。在拐点前,ln(CALLY)每增加一个单位,ACM风险降低21.5%(HR=0.79,95%CI=0.73~0.84,P<0.001),CCVM风险降低40.9%(HR=0.59,95%CI=0.48~0.73,P<0.001)。值得注意的是,当CALLY指数超过阈值时,ACM的风险关联呈正向(HR=1.47,95%CI=1.04~2.08,P=0.028),而CCVM的风险关联无统计学意义,见表3,图4。

2.4 CALLY指数的亚组分析

在NAFLD患者中,高水平组较对照组的生存优势在年龄、种族、教育程度、PIR、BMI、吸烟、高血压、心脏病亚组中表现一致,ln(CALLY)与分层变量无显著交互作用;但ACM风险分析显示:ln(CALLY)的保护效应在性别($P_{交互}$<0.001)和糖尿病($P_{交互}$=0.016)亚组中存在显著修饰作用;而CCVM风险中该修饰作用仅见于性别亚组($P_{交互}$=0.011)。



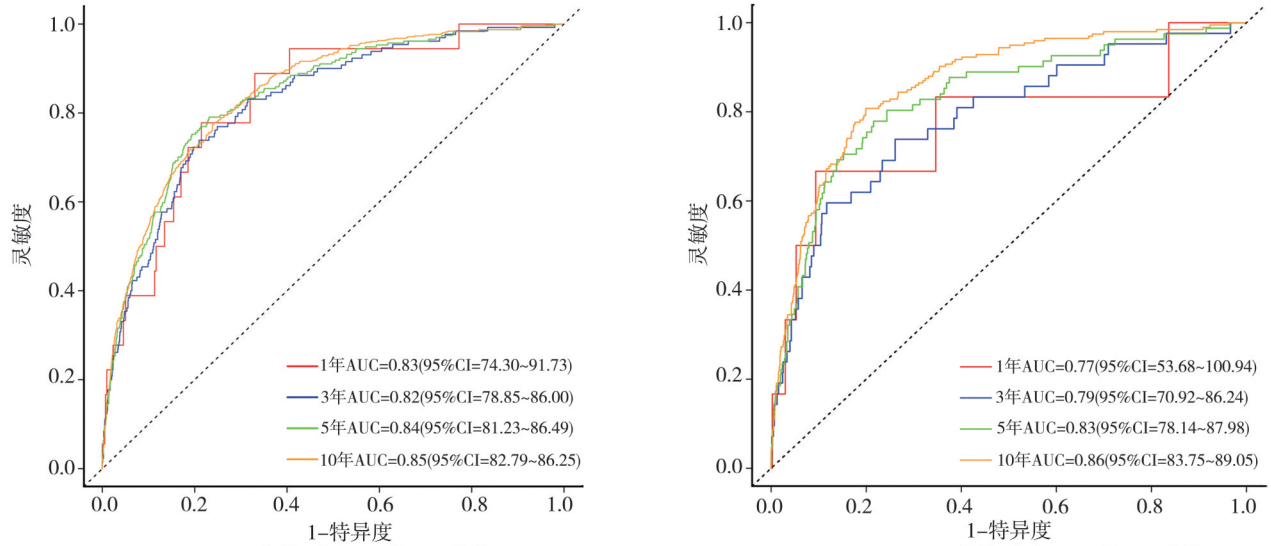
A. CALLY指数三分组的ACM生存曲线　　B. CALLY指数三分组的CCVM生存曲线

图2 NAFLD患者总生存期的Kaplan-Meier生存曲线

表2 基于多因素Cox回归分析,CALLY指数与死亡率的关系

模型	低水平组	中水平组	高水平组	$P_{趋势}$
	CALLY<151.54	CALLY:151.54~383.81	CALLY>383.81	
NAFLD/ACM				
死亡数/分组例数	366/1115(32.8)	297/1115(26.6)	238/1116(21.3)	
模型1,HR(95%CI)	1.00	0.67(0.55~0.81)	0.57(0.46~0.71)	<0.001
模型2,HR(95%CI)	1.00	0.67(0.55~0.81)	0.56(0.45~0.69)	<0.001
模型3,HR(95%CI)	1.00	0.68(0.56~0.83)	0.58(0.47~0.72)	<0.001
NAFLD/CCVM				
死亡数/分组例数	131/1115(11.7)	107/1115(9.6)	90/1116(8.1)	
模型1,HR(95%CI)	1.00	0.65(0.48~0.89)	0.55(0.39~0.78)	<0.001
模型2,HR(95%CI)	1.00	0.64(0.47~0.87)	0.53(0.37~0.74)	<0.001
模型3,HR(95%CI)	1.00	0.66(0.48~0.90)	0.57(0.40~0.80)	0.001

注:模型1:纳入年龄、性别、种族、教育程度和PIR;模型2:基于模型1,调整合并症(高血压病史、糖尿病史、心脏病史);模型3:基于模型2,调整单因素Cox回归模型中显示死亡风险显著差异的变量(BMI、吸烟状态、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT)

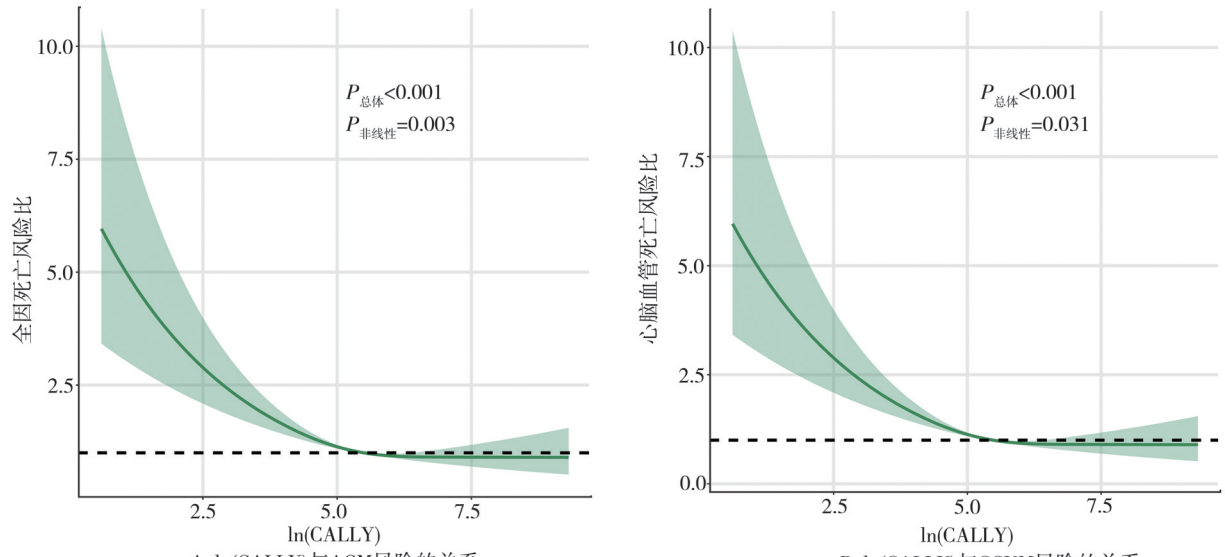


A. CALLY指数预测ACM的ROC曲线　　B. CALLY指数预测CCVM的ROC曲线

图3　CALLY指数预测死亡率的时间依赖性ROC曲线

表3　CALLY指数预测死亡率的阈值效应分析

模型	*HR*(95%CI)	*P*值
NAFLD/ACM		
模型1用标准线性回归拟合模型	0.82(0.77~0.87)	<0.001
模型2通过2个分段线性回归拟合模型		
拐点	7.015	
<7.015	0.79(0.73~0.84)	<0.001
>7.015	1.47(1.04~2.08)	0.028
似然比检验*P*值		0.002
NAFLD/CCVM		
模型1用标准线性回归拟合模型	0.78(0.70~0.87)	<0.001
模型2通过2个分段线性回归拟合模型		
拐点	4.768	
<4.768	0.59(0.48~0.73)	<0.001
>4.768	0.91(0.79~1.06)	0.240
似然比检验*P*值		0.007



A. ln(CALLY)与ACM风险的关系　　B. ln(CALLY)与CCVM风险的关系

图4　ln(CALLY)与NAFLD患者死亡风险的剂量–反应关系

3 讨 论

本研究基于NHANES数据库探讨了CALLY指数与NAFLD患者死亡风险之间的关系，主要有3个发现：①较高水平的CALLY是ACM以及CCVM的独立保护因素；②RCS分析揭示CALLY水平与ACM及CCVM呈非线性关系（近似L形关联）；③时间依赖性ROC曲线表明CALLY的预后预测价值随时间推移而减弱，而联合预后模型显著提升死亡风险的预测效能。

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的发病机制尚未完全阐明，但“多重打击”假说已成为普遍共识[13]。该假说强调代谢紊乱、氧化应激和脂毒性等因素协同驱动疾病进展[14]，其核心环节为胰岛素抵抗通过诱导肝脏异位脂质沉积及血清游离脂肪酸升高，造成肝细胞脂肪酸氧化过载，进而损伤线粒体功能导致活性氧大量生成，触发内质网应激、氧化应激及炎症反应[15-16]，同时，过量饱和脂肪酸可直接诱发内质网应激并损害胰岛素信号传导，加剧肝脂毒性[17-18]。这一系列病理过程常伴随免疫稳态失衡：一方面，研究表明脂肪酸可通过改变T细胞亚群谱系参与NASH患者的肝纤维化发生[19]；同时氧化应激导致的肝脏瘦素水平上升可促进$CD8^+CD57^+$细胞毒性T细胞在肝脏浸润，加速NASH进展[20]。另一方面，调节性T细胞（Treg）可通过分泌IL-10抑制肝星状细胞活化，延缓纤维化[21]，肝血窦富集的自然杀伤T细胞亦被证实具有抑制NAFLD恶化的潜能[22]。

本研究揭示的CALLY指数与NAFLD死亡风险的关联，也是上述复杂病理网络的整合体现：白蛋白作为肝脏合成功能与抗氧化能力的关键标志物，其水平下降直接反映线粒体氧化应激损伤及脂质过氧化程度[23]；淋巴细胞计数降低可能与慢性炎症导致的淋巴细胞耗竭或全身性免疫抑制状态相关[24]；CRP持续升高不仅标志脂肪组织巨噬细胞浸润介导的慢性炎症[25]，还通过激活Toll样受体4信号通路增强转化生长因子-β等促纤维化因子的活性，推动纤维化进程[26-27]。值得注意的是，当CALLY指数超过阈值时，ACM呈正相关，可能与肝脏微环境中促炎/促纤维化淋巴细胞亚群（如增多的$CD8^+$T细胞）与保护性亚群失衡有关[28]。三者协同构成NAFLD“代谢-炎症-免疫”网络失衡的核心生物标志。

既往研究主要聚焦NAFLD患者的晚期肝纤维化风险评估[29]，然而以FIB-4为代表的代谢评分存在明显局限：其对早期脂肪变患者的纤维化风险敏感性不足，且无法直接评估临床硬终点事件。随着预后研究的深入，新型标志物逐渐凸显价值。一项大规模队列研究证实，反映胰岛素抵抗的甘油三酯葡萄糖（triglyceride-glucose，TyG）指数及其衍生指标甘油三酯-葡萄糖-腰围身高比值可显著预测NAFLD患者的ACM及CCVM[30]；同时，Zhao EF等[31]发现系统性免疫炎症（systemic immune-inflammation，SII）指数与ACM呈非线性关联，超过阈值后SII指数升高与死亡风险增加显著相关。相较于TyG系列指标侧重代谢维度、SII聚焦炎症反应，CALLY指数的创新性在于将炎症（CRP）、营养代谢（白蛋白）与免疫稳态（淋巴细胞）三元整合为综合参数，更贴合NAFLD“多重打击”假说的病理本质，从而为NAFLD的预后评估提供了多维度的生物标志物。

在CALLY指数三分组中，低水平组的预后结局最差。在多因素Cox比例风险回归分析中，CALLY指数作为联合模型的关键部分被纳入，这表明CALLY指数在模型中的代表性。在本研究中，高水平CALLY组患者代谢谱更优，表现为较低BMI、HbA1c、空腹胰岛素及CRP水平，较高血清白蛋白与淋巴细胞计数，且糖尿病患病率更低，提示其表征的炎症代谢负荷较轻。

本研究首次证实CALLY指数与美国NAFLD预后的关联。但存在以下局限：首先，基于NHANES的回顾性设计存在选择偏倚、数据缺失及混杂偏倚（如饮食模式、他汀/抗炎药使用），难以评估因果关系；其次，由于NHANES缺乏肝脏组织学数据，本研究采用USFLI≥30作为脂肪肝主要纳入标准，而非临床诊断金标准，这种策略在评估人群患病率方面存在潜在局限，未来研究可考虑采用影像学等更直接的诊断手段对高风险人群加以确认，用于验证本研究的发现；第三，无法基于肝活检金标准对NAFLD严重程度进行分层分析；第四，CALLY为静态指数，其动态变化与预后关系尚未明确，限制疾病进展评估价值；最后，其阈值需大规模前瞻性队列验证。

综上所述，本研究证实CALLY指数与ACM及CCVM呈剂量依赖性负相关，强调其作为NAFLD预后标志物的潜在价值。

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.

[2] Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications[J]. Gut, 2020, 69(9): 1691-1705.

[3] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 793-801.

[4] 徐诣芝,王 乐,张 凤,等. 非酒精性脂肪性肝病男性患者的冠心病发病风险与血管紧张素Ⅱ水平的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(1): 68-72.
Xu YZ, Wang L, Zhang F, et al. Relationship between coronary heart disease risk and serum angiotensin Ⅱ concentration in male patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Chongqing Med Univ, 2013, 38(1): 68-72.

[5] Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American heart association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(6): e168-e185.

[6] Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review[J]. Liver Int, 2021, 41(2): 261-270.

[7] Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(8): 948-963.

[8] Hartley A, Rostamian S, Kaura A, et al. The relationship of baseline high-sensitivity C-reactive protein with incident cardiovascular events and all-cause mortality over 20 years[J]. EBioMedicine, 2025, 117: 105786.

[9] Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. Eur J Intern Med, 2018, 52: 8-12.

[10] Wang JX, Zhang ZT, Sun Y, et al. Association of innate versus specific immunity with heart failure incidence: a prospective study[J]. Heart, 2024, 111(2): 76-82.

[11] Yang M, Lin SQ, Liu XY, et al. Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte(CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1131496.

[12] Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(1): 65-76.

[13] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD)[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048.

[14] Guo X, Yin X, Liu Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15489.

[15] Ajoolabady A, Kaplowitz N, Lebeaupin C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. Hepatology, 2023, 77(2): 619-639.

[16] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1): 15-37.

[17] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111315.

[18] Ceja-Galicia ZA, Cespedes-Acuña CLA, El-Hafidi M. Protection strategies against palmitic acid-induced lipotoxicity in metabolic syndrome and related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(2): 788.

[19] Gomes AL, Teijeiro A, Burén S, et al. Metabolic inflammation-associated IL-17A causes non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2016, 30(1): 161-175.

[20] Seth RK, Das S, Kumar A, et al. CYP2E1-dependent and leptin-mediated hepatic CD57 expression on $CD8^+$ T cells aid progression of environment-linked nonalcoholic steatohepatitis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 274(1): 42-54.

[21] Wu KJ, Qian QF, Zhou JR, et al. Regulatory T cells(Tregs) in liver fibrosis[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 53.

[22] Zheng SM, Yang WZ, Yao DM, et al. A comparative study on roles of natural killer T cells in two diet-induced non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis in mice[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 2233-2245.

[23] Duran-Güell M, Garrabou G, Flores-Costa R, et al. Essential role for albumin in preserving liver cells from TNFα-induced mitochondrial injury[J]. FASEB J, 2023, 37(3): e22817.

[24] Mayassi T, Ladell K, Gudjonson H, et al. Chronic inflammation permanently reshapes tissue-resident immunity in celiac disease[J]. Cell, 2019, 176(5): 967-981.e19.

[25] Li QL, Wang Q, Xu W, et al. C-reactive protein causes adult-onset obesity through chronic inflammatory mechanism[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 18.

[26] Giarratana AO, Prendergast CM, Salvatore MM, et al. TGF-β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 594.

[27] Sun WP, Wu YQ, Gao MY, et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-κB/TGF-β pathway in HL-1 cells[J]. Biosci Rep, 2019, 39(8): BSR20190888.

[28] Van Herck MA, Weyler J, Kwanten WJ, et al. The differential roles of T cells in non-alcoholic fatty liver disease and obesity[J]. Front Immunol, 2019, 10: 82.

[29] Younes R, Caviglia GP, Govaere O, et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 786-794.

[30] Zhang YS, Wang FJ, Tang JJ, et al. Association of triglyceride glucose-related parameters with all-cause mortality and cardiovascular disease in NAFLD patients: NHANES 1999-2018[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 262.

[31] Zhao EF, Cheng YP, Yu CX, et al. The systemic immune-inflammation index was non-linear associated with all-cause mortality in individuals with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2197652.

(责任编辑:李青颖)