

基于八种胰岛素抵抗替代指数预测 中国中老年糖尿病人群肝病 发病风险

——一项基于CHARLS的队列研究

陈雨星, 胡 鹏*

重庆医科大学附属第二医院感染病科, 感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘 要

背景: 本研究旨在探讨八种胰岛素抵抗替代指数, 包括eGDR、METS-IR、TyG指数及其变体(TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC、TyG-CVAI和CTI), 与糖尿病患者肝脏疾病风险之间的关系。研究旨在评估并比较这些指数对肝脏疾病风险的预测能力, 以弥补当前该领域比较性研究的不足。方法: 本研究分析了中国健康与养老追踪调查(CHARLS)的数据。采用多变量Cox比例风险回归模型分析胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险的关系。通过限制性立方样条图探索胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险之间的剂量-反应关系。利用受试者工作特征曲线分析计算各胰岛素抵抗替代指数的曲线下面积。结果: 在调整混杂因素后, eGDR每增加一个单位与肝脏疾病风险降低相关(调整后HR: 0.418, 95% CI: 0.222~0.787, P = 0.007)。相反, METS-IR、CTI、TyG、TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC和TyG-CVAI的增加则与较高的肝脏疾病风险相关, 其调整后HR (95% CI)分别为1.271 (1.047~1.542)、1.345 (1.077~1.679)、1.353 (1.105~1.657)、1.337 (1.114~1.606)、1.400 (1.104~1.776)、1.652 (1.278~2.136)和1.534 (1.196~1.968)。剂量-反应分析显示, 这八种胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险之间存在线性关系。ROC分析表明, 在糖尿病人群中, TyG-WC对肝脏疾病的预测价值最高(AUC: 0.651)。结论: 这八种胰岛素抵抗替代指数与糖尿病患者发生肝脏疾病的高风险相关。其中, TyG-WC在预测中国中老年糖尿病人群肝脏疾病风险方面表现出中等水平的预测能力。

关键词

胰岛素抵抗替代指数, 肝脏疾病, 糖尿病, 中老年人

*通讯作者。

Assessment of Eight Insulin Resistance Surrogate Indexes for Predicting Liver Disease Incidence in Chinese Middle-Aged and Elderly Populations with Diabetes

—A Cohort Study Based on CHARLS

Yuxing Chen, Peng Hu*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Key Laboratory of Molecular Biology on Infectious Diseases, Ministry of Education, Institute for Viral Hepatitis, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

Background: This study examined the relationships between eight insulin resistance (IR) surrogate indexes, including eGDR, METS-IR, TyG index and its variants (TyG-BMI, TyG-WHtR, TyG-WC, TyG-CVAI, and CTI), and liver disease risk in individuals with diabetes. It aimed to assess and compare the predictive abilities of these indexes for liver disease risk, addressing the current lack of comparative studies in this area. **Methods:** Data from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) were analyzed in this study. Multivariate Cox regression models were applied to analyse the relationships of IR surrogate indexes with liver disease risk. The dose-response relationships between IR surrogate indexes and liver disease risk were explored using restricted cubic splines. The areas under the curve (AUCs) of IR surrogate indexes were calculated by receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results:** After adjusting for confounders, a unit increase in eGDR was linked to a lower risk of liver disease (adjusted HR: 0.418, 95% CI: 0.222~0.787, $P = 0.007$). Conversely, increases in METS-IR, CTI, TyG, TyG-BMI, TyG-WHtR, TyG-WC, and TyG-CVAI were linked to higher liver disease risk, with adjusted HRs (95% CIs) of 1.271 (1.047~1.542), 1.345 (1.077~1.679), 1.353 (1.105~1.657), 1.337 (1.114~1.606), 1.400 (1.104~1.776), 1.652 (1.278~2.136), and 1.534 (1.196~1.968), respectively. Dose-response analyses indicated a linear relationship between eight IR surrogate indexes and liver disease risk. ROC analysis showed TyG-WC had the highest predictive value for liver disease in diabetics (AUC: 0.651). **Conclusion:** The eight IR surrogate indexes were associated with high risk of liver disease in individuals with diabetes. Among these, TyG-WC demonstrated a moderate predictive ability for liver disease risk in Chinese middle-aged and elderly populations with diabetes.

Keywords

Insulin Resistance Surrogate Index, Liver Disease, Diabetes, Middle-Aged and Older Adults

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

慢性肝病构成了全球性的重大健康负担, 其发病率和死亡率在发展中国家尤为显著上升[1]。这些疾病, 例如脂肪肝变性、肝硬化和肝细胞癌, 不仅给患者带来巨大的生理痛苦, 也加重了全球医疗卫生体系的经济负担[2] [3]。尽管在药物治疗、手术干预和生活方式调整方面取得了进展, 但早期检测和个体化治疗策略仍然有限, 这凸显了寻找新型生物标志物以识别肝病进展高风险个体的必要性。

在肝病的相关代谢紊乱中, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)已成为连接代谢功能障碍与肝脏疾病发生发展的关键因素[4]。IR的特征是细胞对胰岛素的反应受损, 它在2型糖尿病中普遍存在, 并导致包括非酒精性脂肪性肝病和肝纤维化在内的多种并发症[5] [6]。值得注意的是, 糖尿病患者发生肝脏疾病的风险更高, 这凸显了阐明该人群中IR与肝脏结局之间关系的临床重要性[7]。因此, 反映IR的替代标志物因其在糖尿病患者风险分层和预后评估中的潜在应用价值而受到越来越多的关注。

虽然高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术仍是量化胰岛素敏感性的金标准, 但其操作复杂、具有侵入性且成本高昂, 使其难以在大型流行病学或临床研究中广泛应用[8]。因此, 研究人员开发了多种源自常规临床和生化指标的替代指数来间接评估胰岛素抵抗。这些指数包括: 预估葡萄糖处置率、胰岛素抵抗代谢评分、甘油三酯-葡萄糖指数及其与人体测量指标(如体重指数、腰围身高比、腰围)结合的衍生指数(TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC), 以及结合内脏肥胖指标(TyG-CVAI)或C反应蛋白-甘油三酯-葡萄糖指数(CTI)的复合指数。这些替代标志物已显示出与胰岛素抵抗和肝脏疾病风险存在不同程度的相关性, 为临床和科研环境中的无创评估提供了有前景的途径[9]-[11]。

尽管已有越来越多的证据将IR替代标志物与肝脏结局联系起来, 但由于人群、种族背景和疾病表型的异质性, 研究结果仍存在不一致之处[12]-[14]。特别是在中国中老年糖尿病患者人群中, 这些多样化的IR指标对于新发肝脏疾病的比较预测价值尚未得到全面评估。此外, 先前的研究很少直接在这一队列中对比这些标志物的预测效能, 这在理解它们对于早期肝脏疾病风险识别和预防的相对临床效用方面留下了一个关键空白。

本研究利用中国健康与养老追踪调查(CHARLS, 一个具有全国代表性的中老年人队列)的数据, 旨在调查八种已建立的胰岛素抵抗替代标志物(eGDR, METS-IR, CTI, TyG, TyG-BMI, TyG-WHtR, TyG-WC和TyG-CVAI)与糖尿病患者肝脏疾病风险之间的关联。该研究旨在阐明这些指数的差异预测能力, 并为这一高危人群的肝脏疾病风险分层确定最佳标志物。这种方法不仅解决了一个重要的流行病学问题, 也为将代谢风险指标整合到临床肝脏疾病预防策略中提供了理论基础。

2. 方法

2.1. 研究设计和人群

中国健康与养老追踪调查是一项正在进行的、具有全国代表性的纵向调查, 旨在了解中国45岁及以上老年人的社会、经济和健康状况。CHARLS队列通过多阶段概率抽样方法构建, 从涵盖28个省份的150个县(区)和450个村(社区)中抽取参与者。CHARLS的首次调查于2011年开展, 随后在2013年、2015年、2018年和2020年进行了追踪调查。

这项队列研究利用了CHARLS在2011年、2013年、2015年、2018年和2020年开展调查的数据, 并将2011年调查作为基线。为提高研究精确性, 我们应用了若干排除标准。参与者按照以下步骤被依次排除: (1) 年龄 < 45岁的参与者; (2) 基线时未患糖尿病或糖尿病状态不明的参与者; (3) 基线时患有肝病或肝病状态不明的参与者; (4) 基线时缺乏胰岛素抵抗相关指标数据的参与者; (5) 基线时缺乏协变量数据的参与者; (6) 随访数据缺失的参与者。最终, 共有1153名参与者被纳入本研究。排除流程见图1。

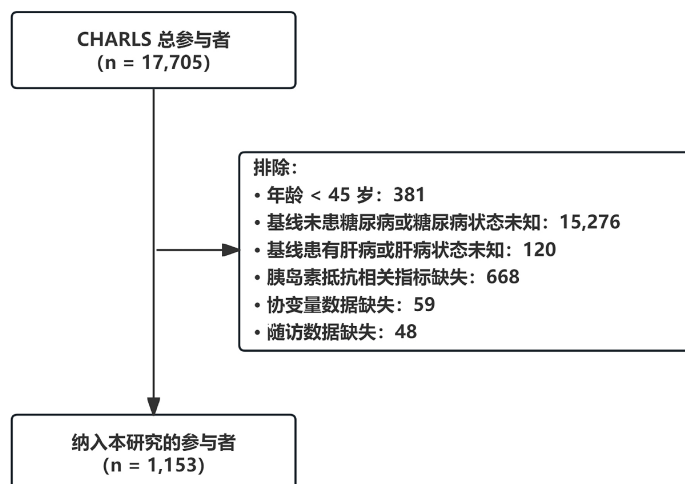


Figure 1. Flowchart
图 1. 流程图

2.2. 暴露

eGDR、METS-IR、CTI、TyG、TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC 和 TyG-CVAI 通过以下公式计算得出:

BMI = 体重/身高²; WHtR = 腰围/身高; eGDR = $21.158 - 0.09 \times \text{WC} - 3.407 \times \text{高血压}(1 = \text{Yes}, 0 = \text{No}) - 0.551 \times \text{HbA1c}$; CVAI (male) = $-267.93 + 0.68 \times \text{年龄} + 0.03 \times \text{BMI} + 4.00 \times \text{腰围} + 22.00 \times \log_{10}(\text{TG}) - 16.32 \times \text{HDL-C}$; CVAI (female) = $-187.32 + 1.71 \times \text{年龄} + 4.23 \times \text{BMI} + 1.12 \times \text{腰围} + 39.76 \times \log_{10}(\text{TG}) - 11.66 \times \text{HDL-C}$; TyG = $\ln(\text{TG} \times \text{FPG}/2)$; TyG-BMI = TyG \times BMI; TyG-WHtR = TyG \times WHtR; TyG-WC = TyG \times WC; TyG-CVAI = TyG \times CVAI; METS-IR = $\ln(2 \times \text{FPG} + \text{TG}) \times \text{BMI} / \ln(\text{HDL-C})$; CTI = $0.412 \times \text{Ln}(\text{CRP}) + \text{Ln}(\text{TG} \times \text{FPG})/2$.

2.3. 研究结局

主要结局是新发肝脏疾病。肝脏疾病的判定依赖于基线和随访调查中的健康状况与功能问卷, 其中包含问题: “是否曾被医生诊断患有肝脏疾病(不包括脂肪肝、癌症和肿瘤)?”。回答“是”者被确定为患有肝脏疾病。参与者从 2011 年开始被随访, 直至出现肝脏疾病, 以最早发生的事件作为结局。新发肝脏疾病的诊断日期记录为最后一次访谈日期。

2.4. 协变量

在基线调查中, 经过培训的访员通过结构化问卷系统收集了社会人口学特征(包括性别、年龄、居住地、教育程度和婚姻状况)、健康相关行为(如吸烟和饮酒状况)以及既往病史(包括糖尿病、血脂异常、肾脏疾病、高血压和心脏病)。教育程度分为未受过正规教育、小学、中学和大学及以上。婚姻状况分为已婚和其他类别(包括分居、离异、丧偶和从未结婚)。训练有素的专业人员进行了人体测量学数据的采集, 包括身高、体重、腰围、收缩压和舒张压。所有参与者在禁食至少 8 小时后提供静脉血样。血样分析包括空腹血糖、糖化血红蛋白 A1c、白细胞计数、血红蛋白、血清肌酐和血清尿酸。糖尿病的诊断明确基于三个方面: FPG、HbA1c 和自报问卷。参与者满足以下至少一项标准即被诊断为糖尿病: 空腹血糖 ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$, 或问卷中自报医生诊断为糖尿病。高血压的诊断明确基于三个方面: SBP、DBP 和自报问卷。参与者满足以下至少一项标准即被诊断为高血压: SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg, 或问卷中自报医生诊断为高血压。

2.5. 统计学方法

连续变量以均数 \pm 标准差表示, 分类变量以计数和百分比表示。组间比较根据情况采用独立 t 检验、Mann-Whitney U 检验或卡方检验。通过 Cox 比例风险回归模型评估胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险之间的关联。我们构建了三个 Cox 回归模型: 模型 1 未进行调整; 模型 2 调整了年龄、性别、婚姻状况、教育水平、吸烟和饮酒; 模型 3 进一步调整了心脏病、高血压、血脂异常、肾脏疾病、HbA1c、白细胞计数、血红蛋白、肌酐和尿酸。使用具有三个节点的限制性立方样条图来检验胰岛素抵抗指数与肝脏疾病风险之间的剂量 - 反应关系。通过受试者工作特征曲线评估每个指数的预测性能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。进行按年龄(≥ 60 岁或 < 60 岁)和性别(男性或女性)分层的亚组分析, 以探究潜在的异质性来源。所有统计分析均使用 R 软件 4.4.1 版进行。

3. 结果

3.1. 基线信息

最终研究共纳入 1153 名糖尿病患者。参与者的平均年龄为 60.24 岁, 其中 627 名(54.38%)为女性。表 1 展示了纳入研究患者的基线特征。在整个队列中, 有 89 名参与者(7.7%)被确诊患有肝脏疾病。肝病组中, 心脏病(25.84% vs. 14.00%, $P = 0.004$)和血脂异常(38.20% vs. 18.23%, $P < 0.001$)的患病率显著更高。此外, 肝病组患者的 BMI (26.29 vs. 24.55 kg/m², $P < 0.001$)和腰围(93.20 vs. 87.89 cm, $P < 0.001$)均显著高于非肝病组。除 eGDR 外, 肝病组患者的其他胰岛素抵抗替代指数均显著升高。具体而言, 肝病组的 METS-IR、CTI、TyG、TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC 和 TyG-CVAI 均显著升高(所有 $P \leq 0.001$)。相反, 肝病组患者的 eGDR 则显著降低(7.19 vs. 7.98, $P = 0.004$)。

Table 1. Baseline characteristics of participants with and without liver disease

表 1. 患有和未患肝病研究参与者的基线特征

项目	总人数 (n = 1153)	肝病		P value
		无(n = 1064)	有(n = 89)	
年龄, 岁(mean (SD))	60.24 (8.92)	60.38 (9.04)	58.58 (7.24)	0.069
性别(%)				0.278
女	627 (54.38)	584 (54.89)	43 (48.31)	
男	526 (45.62)	480 (45.11)	46 (51.69)	
婚姻状况(%)				0.542
已婚	1020 (88.46)	939 (88.25)	81 (91.01)	
其他	133 (11.54)	125 (11.75)	8 (8.99)	
受教育程度(%)				0.686
未进行正规教育	545 (47.27)	505 (47.46)	40 (44.94)	
小学	263 (22.81)	245 (23.03)	18 (20.22)	
中学	327 (28.36)	297 (27.91)	30 (33.71)	
大学及以上	18 (1.56)	17 (1.60)	1 (1.12)	
居住地(%)				0.64
城市	474 (41.11)	440 (41.35)	34 (38.20)	
农村	679 (58.89)	624 (58.65)	55 (61.80)	

续表

吸烟(%)	314 (27.23)	293 (27.54)	21 (23.60)	0.497
饮酒(%)	372 (32.26)	345 (32.42)	27 (30.34)	0.774
心脏病(%)	172 (14.92)	149 (14.00)	23 (25.84)	0.004
高血压(%)	626 (54.29)	569 (53.48)	57 (64.04)	0.07
血脂异常(%)	228 (19.77)	194 (18.23)	34 (38.20)	<0.001
肾脏疾病(%)	83 (7.20)	73 (6.86)	10 (11.24)	0.187
BMI, kg/m ² (mean (SD))	24.68 (4.15)	24.55 (4.13)	26.29 (4.03)	<0.001
WC, cm (mean (SD))	88.30 (12.18)	87.89 (12.26)	93.20 (9.97)	<0.001
FBG, mg/dL (mean (SD))	161.10 (62.01)	160.82 (62.10)	164.48 (61.16)	0.594
HbA1c, % (mean (SD))	6.25 (1.57)	6.26 (1.56)	6.16 (1.62)	0.573
Hb, g/dL (mean (SD))	14.52 (2.25)	14.49 (2.21)	14.92 (2.63)	0.084
WBC, 10 ⁹ /L (mean (SD))	6.48 (1.95)	6.47 (1.96)	6.64 (1.87)	0.429
Cr, mg/dL (mean (SD))	0.80 (0.23)	0.80 (0.23)	0.80 (0.22)	0.949
UA, mg/dL (mean (SD))	4.55 (1.37)	4.54 (1.36)	4.58 (1.43)	0.786
eGDR (mean (SD))	7.92 (2.45)	7.98 (2.45)	7.19 (2.40)	0.004
METS-IR (mean (SD))	40.88 (10.20)	40.51 (10.00)	45.33 (11.53)	<0.001
CTI (mean (SD))	9.49 (0.98)	9.47 (0.97)	9.78 (1.02)	0.004
TyG (mean (SD))	9.32 (0.81)	9.29 (0.79)	9.58 (0.91)	0.001
TyG-BMI (mean (SD))	230.67 (47.31)	228.77 (46.42)	253.38 (52.02)	<0.001
TyG-WC (mean (SD))	824.50 (146.17)	818.50 (144.73)	896.22 (145.02)	<0.001
TyG-WHtR (mean (SD))	66.33 (30.62)	65.27 (30.34)	78.93 (31.41)	<0.001
TyG-CVAI (mean (SD))	1072.41 (467.11)	1054.62 (461.57)	1285.13 (483.02)	<0.001

注: 分类变量以(n (%))表示, 连续变量以均值(标准差)表示。缩写: BMI, 体重指数; WC, 腰围; FBG, 空腹血糖; HbA1c, 糖化血红蛋白; WBC, 白细胞计数; Cr, 肌酐; UA, 尿酸; eGDR, 估计葡萄糖处置率; TyG-CVAI, 甘油三酯葡萄糖 - 中国内脏肥胖指数; TyG, 甘油三酯 - 葡萄糖; TyG-BMI, 甘油三酯 - 葡萄糖 - 体重指数; METS-IR, 胰岛素抵抗代谢评分。

3.2. 胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病的关联

胰岛素抵抗替代指数与糖尿病患者肝脏疾病风险之间的关联如表 2 所示。在调整了潜在混杂因素后, 所有胰岛素抵抗替代指数仍与肝脏疾病发生率保持显著关联。具体而言, 每增加一个单位, 调整后的风险比分别为: eGDR 为 0.418 (95% CI: 0.222~0.787), METS-IR 为 1.271 (95% CI: 1.047~1.542), CTI 为 1.345 (95% CI: 1.077~1.679), TyG 为 1.353 (95% CI: 1.105~1.657), TyG-BMI 为 1.337 (95% CI: 1.114~1.606), TyG-WHtR 为 1.400 (95% CI: 1.104~1.776), TyG-WC 为 1.652 (95% CI: 1.278~2.136), TyG-CVAI 为 1.534 (95% CI: 1.196~1.968)。

Table 2. Multivariable Cox regression analyses of eight insulin resistance surrogate indexes with liver disease risk
表 2. 八种胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险的多变量 Cox 回归分析

Variable	Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
eGDR	0.712 (0.573~0.884)	0.002	0.711 (0.572~0.885)	0.002	0.418 (0.222~0.787)	0.007
METS-IR	1.406 (1.205~1.641)	<0.001	1.379 (1.170~1.626)	<0.001	1.271 (1.047~1.542)	0.015
CTI	1.344 (1.102~1.640)	0.004	1.335 (1.091~1.634)	0.005	1.345 (1.077~1.679)	0.009
TyG	1.351 (1.120~1.630)	0.002	1.339 (1.105~1.621)	0.003	1.353 (1.105~1.657)	0.003
TyG-BMI	1.441 (1.247~1.666)	<0.001	1.426 (1.222~1.664)	<0.001	1.337 (1.114~1.606)	0.002
TyG-WHtR	1.540 (1.260~1.883)	<0.001	1.546 (1.260~1.897)	<0.001	1.400 (1.104~1.776)	0.005
TyG-WC	1.719 (1.383~2.135)	<0.001	1.689 (1.353~2.110)	<0.001	1.652 (1.278~2.136)	<0.001
TyG-CVAI	1.643 (1.333~2.025)	<0.001	1.627 (1.315~2.014)	<0.001	1.534 (1.196~1.968)	<0.001

缩写: HR, 风险比; CI, 置信区间。模型 1: 未调整。模型 2: 年龄、性别、婚姻状况、教育水平、吸烟状况、饮酒状况。模型 3: 年龄、性别、婚姻状况、教育水平、吸烟状况、饮酒状况、心脏病、高血压、血脂异常、肾脏疾病、HbA1c、WBC、Hb、Cr、UA。

3.3. 胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病的剂量 - 反应关系

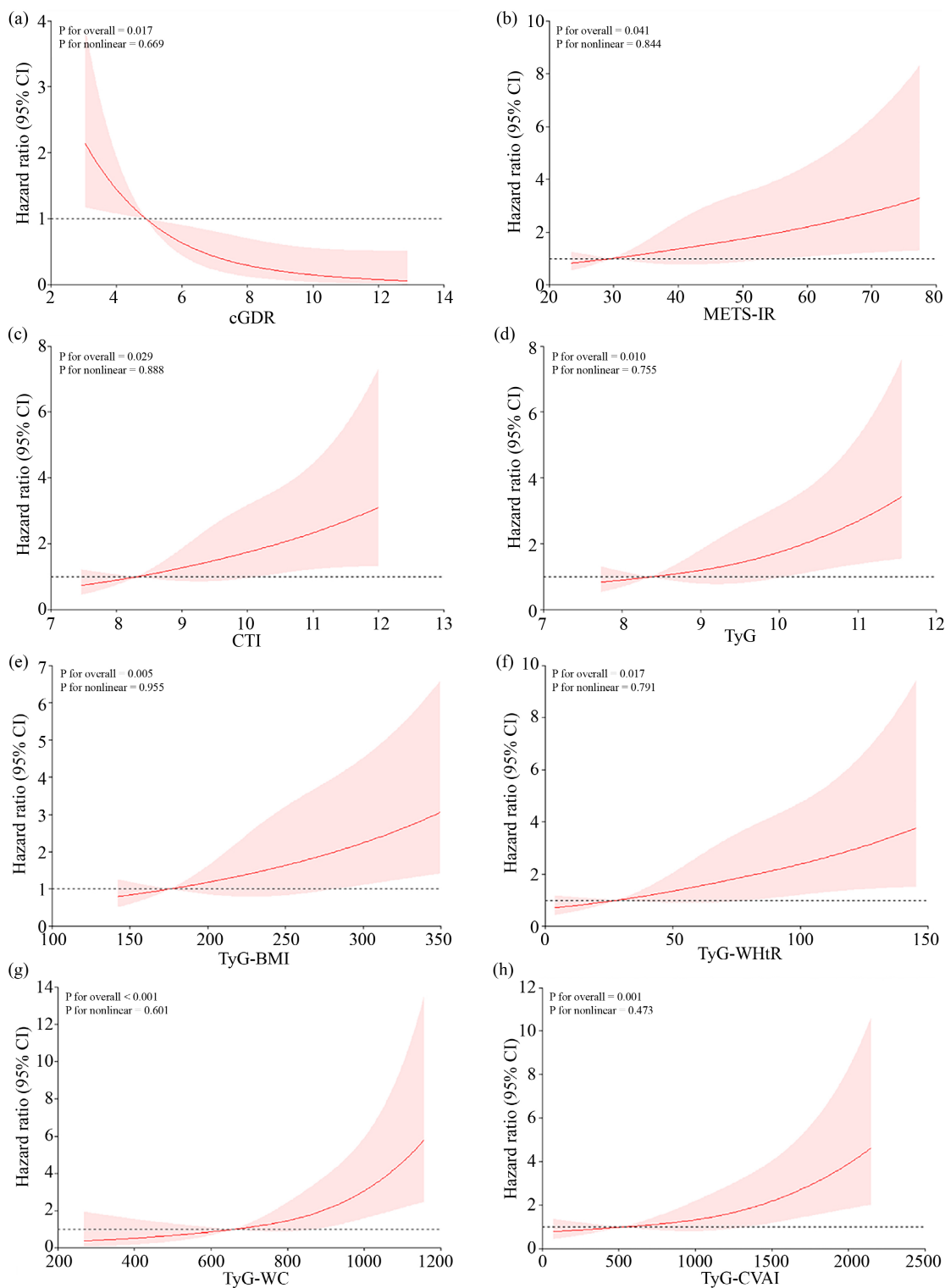
我们采用限制性立方样条分析了八个胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险之间的剂量 - 反应关系。如图 2 所示, 在调整潜在混杂因素后, eGDR 与肝脏疾病风险呈线性负相关(总关联 P 值 = 0.017, 非线性 P 值 = 0.669, 图 2(a))。相反, METS-IR (总关联 P 值 = 0.041, 非线性 P 值 = 0.844, 图 2(b))、CTI (总关联 P 值 = 0.029, 非线性 P 值 = 0.888, 图 2(c))、TyG (总关联 P 值 = 0.010, 非线性 P 值 = 0.755, 图 2(d))、TyG-BMI (总关联 P 值 = 0.005, 非线性 P 值 = 0.955, 图 2(e))、TyG-WHtR (总关联 P 值 = 0.017, 非线性 P 值 = 0.791, 图 2(f))、TyG-WC (总关联 P 值 < 0.001, 非线性 P 值 = 0.601, 图 2(g)) 和 TyG-CVAI (总关联 P 值 = 0.001, 非线性 P 值 = 0.473, 图 2(h)) 与肝脏疾病风险呈线性正相关。RCS 分析的结果与多变量 Cox 回归分析的结果基本一致。

3.4. 亚组分析

为探究八个胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险之间的关联在不同年龄和性别亚组中是否存在潜在的异质性, 我们进行了后续的亚组分析。结果如图 3 所示。所有八个指数在年龄和性别亚组中均未观察到显著的交互作用(所有交互作用 P 值 > 0.05)。

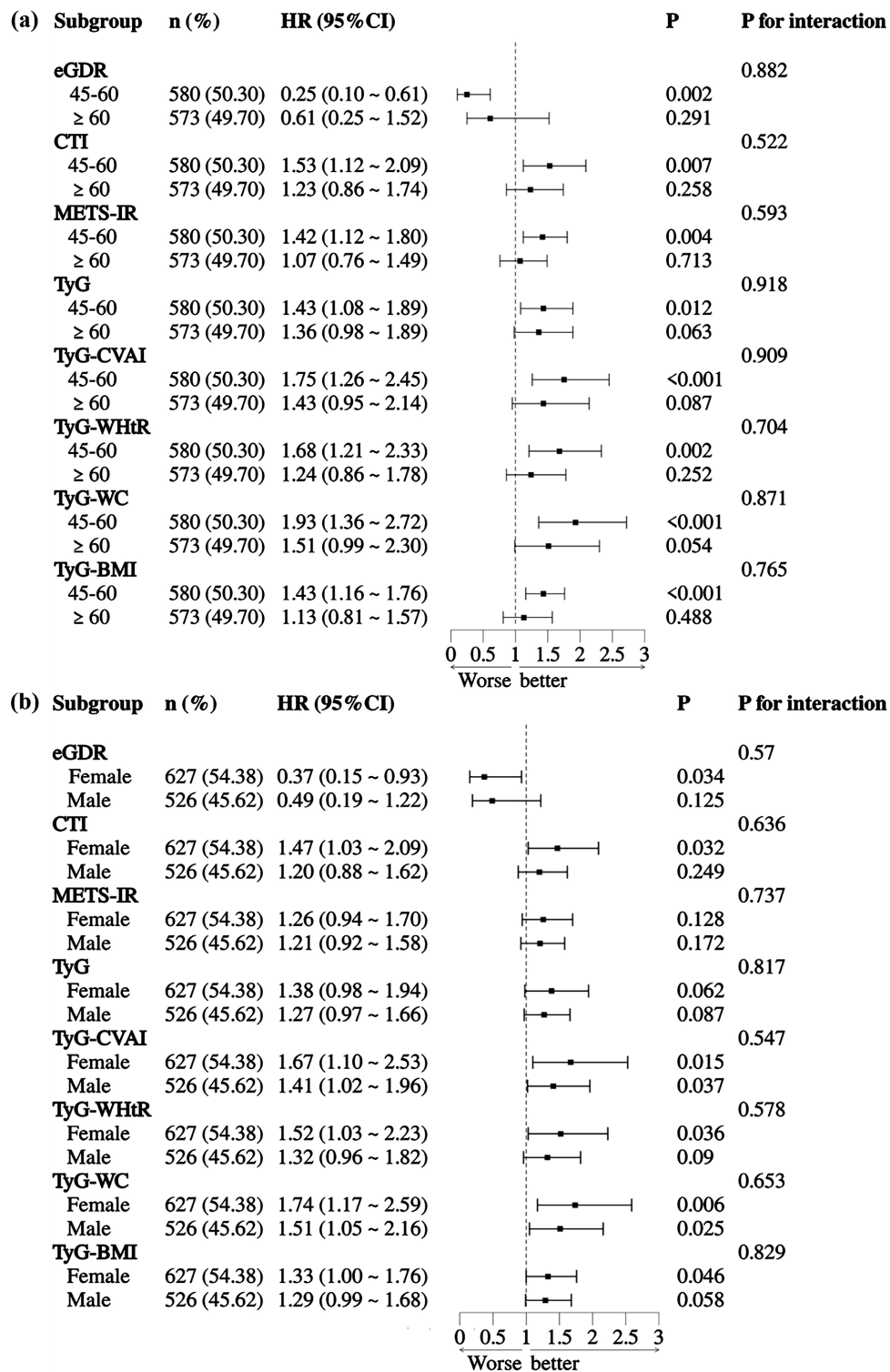
3.5. 胰岛素抵抗替代指数对肝脏疾病风险的预测效能

图 4 展示了评估八个胰岛素抵抗替代指数在研究队列中预测肝脏疾病风险区分能力的受试者工作特征曲线。虚线对角线代表无区分能力(AUC = 0.5)的参考线。所有八个指数的 ROC 曲线均位于该线上方, 表明其具有超越随机概率的预测能力。AUC 值范围从 0.589 到 0.651。TyG-WC 指数的 AUC 最高(0.651), 其次为 TyG-BMI (AUC = 0.649)。其余指数按 AUC 降序排列依次为: TyG-CVAI (0.639)、METS-IR (0.635)、TyG-WHtR (0.627)、TyG (0.600)、eGDR (0.592) 和 CTI (0.589)。



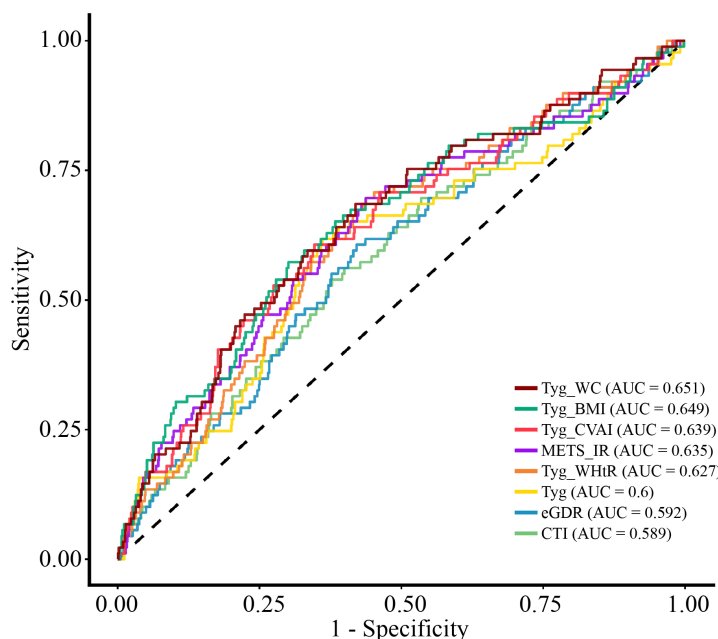
红色实线代表经多变量调整后的风险比, 红色虚线显示通过 3 节点限制性立方样条回归得出的 95% 置信区间。灰色虚线表示无关联参考线(风险比为 1.0)。所有分析均针对年龄、性别、婚姻状况、教育程度、吸烟状态、饮酒状态、心脏病、高血压、血脂异常、肾脏疾病、HbA1c、WBC、Hb、Cr、UA 进行了调整。

Figure 2. Dose-response relationships between insulin resistance surrogate indexes and liver disease risk
图 2. 胰岛素抵抗替代指数与肝病风险的剂量 - 反应关系



每个亚组均调整了年龄、性别、婚姻状况、教育水平、吸烟状况、饮酒状况、心脏病、高血压、血脂异常、肾脏疾病、HbA1c、WBC、Hb、Cr、UA。特定亚组分析中排除了该亚组特有变量。(a) 基于年龄的亚组分析；(b) 基于性别的亚组分析。

Figure 3. Subgroup analyses of the associations between insulin resistance surrogate indexes and liver disease risk
图 3. 胰岛素抵抗替代指数与肝病风险关联的亚组分析



虚线对角线代表无区分能力的参考线(AUC=0.5)。ROC, 受试者工作特征; AUC, 曲线下面积。

Figure 4. Receiver operating characteristic curves of insulin resistance surrogate indexes for predicting liver disease risk

图 4. 胰岛素抵抗替代指数与肝脏疾病风险的 ROC 曲线

4. 讨论

慢性肝病被公认为重要的公共卫生问题, 对个人和社会都具有严重影响。胰岛素抵抗是肝脏疾病的关键危险因素。因此, 开发一种快速、便捷的检测方法用于肝脏疾病的早期发现和干预至关重要。在本研究中, 我们利用 CHARLS 数据, 重点评估了八种胰岛素抵抗替代标志物对中国中老年糖尿病患者肝脏疾病风险的预测能力。在调整混杂因素后, 我们发现这些胰岛素抵抗指数与新发肝脏疾病之间存在统计学上显著的关联。其中, TyG-WC 在预测糖尿病人群肝脏疾病风险方面显示出显著的应用潜力。上述发现不仅揭示了胰岛素抵抗相关生物标志物在预测价值上的差异, 也进一步为纳入糖尿病患者风险分层体系提供了重要依据。

本研究中观察到的 eGDR 与肝脏疾病风险之间的负相关关系, 可能反映了增强的胰岛素敏感性在肝脏代谢稳态中的保护作用。从机制上讲, eGDR 整合了腰围、高血压和 HbA1c 等临床参数, 作为胰岛素介导的葡萄糖清除率的替代指标; eGDR 的改善意味着更好的胰岛素作用, 从而减轻肝脏脂肪生成和炎症[15][16]。这与近期基于人群的分析结果一致, 这些分析显示, 较高的 eGDR 水平与较低的代谢功能障碍相关脂肪性肝病和肝纤维化患病率相关, 且该关联独立于肥胖和其他代谢混杂因素[17]。其潜在的分子途径涉及减弱胰岛素抵抗驱动的头脂肪生成, 因为胰岛素抵抗通过 Slug-Lsd1 介导的 H3K9 去甲基化, 表观遗传上调脂肪酸合酶等生脂基因, 从而促进肝脏脂毒性[18]。此外, eGDR 与致动脉粥样硬化脂质谱降低之间的关系表明, 它可能通过改善外周胰岛素敏感性、减少流向肝脏的游离脂肪酸通量, 从而在调节脂质代谢中发挥作用[19]。因此, eGDR 不仅反映了全身胰岛素敏感性, 还可能从机制上预示肝脏脂质积累和炎症的减轻, 为肝脏保护提供了一个可靠的替代标志物。

相反, METS-IR、CTI、TyG 及其人体测量学修正指数与肝脏疾病风险的正相关关系, 则强调了胰岛素抵抗以及脂质 - 葡萄糖代谢紊乱在肝脏病理学中的致病作用。这些指数结合了甘油三酯、葡萄糖水平

与身体组分参数, 捕捉了促进肝脏脂肪变性和纤维化的代谢环境[20] [21]。TyG 指数及其变体, 特别是 TyG-WC, 已被证明与非酒精性脂肪性肝病的严重程度和进展密切相关, 这归因于它们反映了胰岛素抵抗和内脏肥胖, 而这两者在肝脏脂肪沉积中都至关重要[22] [23]。在分子水平上, 升高的甘油三酯 - 葡萄糖指数与肝脏炎症和纤维化标志物增加相关, 这可能是通过过量的游离脂肪酸流入和促进纤维化进程的促炎细胞因子产生所介导的[24]。此外, 先前研究中发现的 TyG 相关指数与合并糖尿病的代谢功能障碍相关脂肪性肝病患者死亡率之间的非线性关联, 提示存在涉及全身代谢应激和血管并发症的复杂剂量依赖效应[25]。本研究证实了线性关联, 肯定了这些指数作为中国糖尿病人群肝脏风险标志物的一致性, 并通过描绘它们在不同人体测量学指标中的预测能力, 扩展了先前的发现。

胰岛素抵抗替代标志物与肝脏疾病风险之间的线性关系支持了以下假说: 持续的代谢负担会逐步加剧肝脏损伤。这种线性关系与多项研究报道一致, 其中 TyG-WHtR 和 METS-IR 等指数显示出与肝脏脂肪变性和纤维化的分级关联, 反映了胰岛素抵抗对肝脏组织重塑的剂量依赖性致病影响[22] [24]。从生物学角度而言, 持续的胰岛素抵抗会增强肝脏糖异生和脂肪生成, 导致肝脏脂肪堆积、氧化应激以及介导纤维化的星状细胞活化[26]。未观察到显著的非线性关系进一步表明, 这些替代标志物能够可靠地追踪肝脏损伤的递增严重程度, 有助于风险分层。本研究在同一大型糖尿病队列中同时综合评估了多种胰岛素抵抗指数, 增进了对其不同敏感性和特异性的机制理解, 为将这些生物标志物整合到临床风险评估中提供了一个精细化的框架。

在 ROC 分析中, TyG-WC 的预测性能优于其他胰岛素抵抗替代指数, 这可能与其纳入了腰围有关。腰围作为内脏肥胖的替代指标, 与胰岛素抵抗和肝脏脂肪浸润密切相关。内脏脂肪通过向门静脉循环释放游离脂肪酸和促炎性脂肪因子, 直接影响肝脏代谢, 促进脂肪变性和纤维化, 从而形成不利的代谢谱[27]。因此, TyG-WC 同时捕捉了代谢功能障碍的生化和人体测量学维度, 这与证明其在包括 2 型糖尿病患者在内的不同人群中与代谢功能障碍相关脂肪性肝病诊断和预后密切相关的证据一致[22] [28]。其优于其他指数的区分能力可能反映了中心性肥胖指标在识别肝脏疾病进展高风险个体方面的附加价值。这一发现通过验证 TyG-WC 在中国糖尿病队列中作为最佳替代标志物, 扩展了先前的研究, 支持其在早期发现和个体化管理中的潜在应用价值。

本研究的局限性如下: 首先, 尽管 CHARLS 数据具有全国代表性, 但作为一项观察性调查, 其本身可能存在选择偏倚(例如, 部分健康状况较差、认知功能下降或居住偏远地区的老年人未能参与调查), 这使得基线样本可能无法完全涵盖中国中老年人群的全部特征。其次, 尽管我们在多变量 Cox 回归模型中调整了多个混杂因素, 但仍无法排除未测混杂因素的影响, 主要体现在病因信息不完整和饮酒数据量化不足两个方面。具体而言, 我们无法区分肝脏疾病的具体病因(如病毒性肝炎、酒精性肝病等), 且缺乏乙肝、丙肝等病毒性肝炎的血清学标志物数据, 而病毒性肝炎是我国肝病的主要病因之一; 同时, 本研究仅将饮酒作为二分类变量处理, 无法评估饮酒剂量与肝病风险之间的量效关系, 可能导致对酒精暴露效应的低估。上述未控制的混杂因素可能对研究结果造成偏倚。

总之, 本研究发现八种胰岛素抵抗替代标志物与中老年糖尿病患者肝脏疾病风险显著相关。其中, TyG-WC 在中国中老年糖尿病患者人群中表现出中等水平的肝病风险预测能力, 可作为代谢相关肝病风险初筛的辅助工具。这些发现为临床实践中的早期筛查和干预策略提供了有价值的参考。未来的研究应侧重于在不同人群中验证这些指标, 并探索其机制途径以提高其临床适用性, 最终为改善有肝脏疾病风险的糖尿病患者的管理策略做出贡献。

声 明

该项目获得了北京大学生物医学伦理审查委员会的批准(IRB00001052-11015), 所有参与者在加入研

究前均签署了书面知情同意书。

参考文献

- [1] Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J. and Kamath, P.S. (2019) Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*, **70**, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- [2] Alqahtani, S.A., Chan, W. and Yu, M. (2023) Hepatic Outcomes of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Including Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease*, **27**, 211-223. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.01.019>
- [3] Pereira, F., Azevedo, R., Linhares, M., Pinto, J., Leitão, C., Caldeira, A., *et al.* (2020) Hepatic Osteodystrophy in Cirrhosis Due to Alcohol-Related Liver Disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, **113**, 563-569. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7301/2020>
- [4] Colantoni, A., Bucci, T., Cocomello, N., Angelico, F., Ettorre, E., Pastori, D., *et al.* (2024) Lipid-Based Insulin-Resistance Markers Predict Cardiovascular Events in Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 175. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02263-6>
- [5] Mastrototaro, L. and Roden, M. (2021) Insulin Resistance and Insulin Sensitizing Agents. *Metabolism*, **125**, Article 154892. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892>
- [6] Khalid, M., Alkaabi, J., Khan, M.A.B. and Adem, A. (2021) Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8590. <https://doi.org/10.3390/ijms22168590>
- [7] Ding, C., Ng Fat, L., Britton, A., Im, P.K., Lin, K., Topiwala, A., *et al.* (2023) Binge-Pattern Alcohol Consumption and Genetic Risk as Determinants of Alcohol-Related Liver Disease. *Nature Communications*, **14**, Article No. 8041. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43064-x>
- [8] DeFronzo, R.A., Tobin, J.D. and Andres, R. (1979) Glucose Clamp Technique: A Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **237**, E214-E223. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.e214>
- [9] Saei Ghare Naz, M., Mousavi, M., Firouzi, F., Momenan, A.A., Azizi, F. and Ramezani Tehrani, F. (2024) Association between Insulin Resistance Indices and Liver Function Parameters among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, **7**, e490. <https://doi.org/10.1002/edm2.490>
- [10] Fan, Z., Yang, C., Zhao, X. and Zhang, J. (2025) Association of Cardiometabolic Markers with Hepatic Steatosis and Liver Fibrosis in Population without Obesity and Diabetes. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 15695. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01003-4>
- [11] Kuo, T., Lu, Y., Yang, C., Wang, B., Chen, L. and Su, C. (2024) Association of Insulin Resistance Indicators with Hepatic Steatosis and Fibrosis in Patients with Metabolic Syndrome. *BMC Gastroenterology*, **24**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03095-6>
- [12] Nádásdi, Á., Gál, V., Masszi, T., Somogyi, A. and Firneisz, G. (2023) PNPLA3 Rs738409 Risk Genotype Decouples Tyg Index from HOMA2-IR and Intrahepatic Lipid Content. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01792-w>
- [13] Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H. and Lian, F. (2023) The Crucial Role and Mechanism of Insulin Resistance in Metabolic Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1149239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>
- [14] Zeng, P., Cai, X., Yu, X. and Gong, L. (2023) Markers of Insulin Resistance Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Non-Diabetic Population. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 20470. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47269-4>
- [15] Yu, X., Chao, J., Wang, X., Dun, S., Song, H., Guo, Y., *et al.* (2025) Sarcopenic Obesity and the Risk of Atrial Fibrillation in Non-Diabetic Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Clinical Nutrition*, **47**, 282-290. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.03.001>
- [16] Vergani, M., Borella, N.D., Rizzo, M., Conti, M., Perra, S., Bianconi, E., *et al.* (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, Insulin Sensitivity and Continuous Glucose Monitoring Metrics in Patients with Type 1 Diabetes: A Multi-Centre Cross-Sectional Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **27**, 3201-3211. <https://doi.org/10.1111/dom.16333>
- [17] Peng, W., Li, Z. and Fu, N. (2025) Association between eGDR and MASLD and Liver Fibrosis: A Cross-Sectional Study Based on NHANES 2017-2023. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1579879. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1579879>
- [18] Liu, Y., Lin, H., Jiang, L., Shang, Q., Yin, L., Lin, J.D., *et al.* (2020) Hepatic Slug Epigenetically Promotes Liver Lipogenesis, Fatty Liver Disease, and Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2992-3004. <https://doi.org/10.1172/jci128073>

- [19] Liu, D., Lv, X., Li, W., Dai, H., Tan, Y., Yang, D., *et al.* (2025) Association between Estimated Glucose Disposal Rate and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Dyslipidemia in US Adults: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1621074. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1621074>
- [20] Liu, R., Liu, R., Liu, M., Tian, Y., Liu, J., Wang, Y., *et al.* (2025) The Inflammatory Index and Cytokines Are Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1659998. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1659998>
- [21] Cao, T., Zhu, Q., Tong, C., Halengbieke, A., Ni, X., Tang, J., *et al.* (2024) Establishment of a Machine Learning Predictive Model for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Longitudinal Cohort Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **34**, 1456-1466. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.02.004>
- [22] Zhao, Y., Hu, D., Cheng, J., Cao, H., Wang, X., He, J., *et al.* (2025) Personalized MASLD and Liver Fibrosis Risk Assessment for Adults: Glycemic Status Determines Optimal Choice of Non-Invasive Indices. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **17**, Article No. 461. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-02069-w>
- [23] Han, A.L., Lee, H.K. and Shin, S.R. (2024) Diagnostic Performance of Insulin Resistance Indices for Identifying Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **22**, 402-409. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0276>
- [24] Yang, B., Gong, M., Zhu, X., Luo, Y., Li, R., Meng, H., *et al.* (2025) Correlation between Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance Indicators: A Cross-Sectional Study from NHANES 2017-2020. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1514093. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1514093>
- [25] Zhang, Y., Wu, J., Li, T., Qu, Y. and Wang, Y. (2025) Association of Triglyceride-Glucose Related Indices with Mortality among Individuals with MASLD Combined with Prediabetes or Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02616-9>
- [26] Grzelka-Woźniak, A., Uruska, A., Szymańska-Garbacz, E., Araszkiewicz, A., Jabłkowski, M., Czupryniak, L., *et al.* (2023) Indirect Insulin Resistance Markers in Relation to Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. Authors' Reply. *Polish Archives of Internal Medicine*, **133**, Article No. 16406. <https://doi.org/10.20452/pamw.16553>
- [27] Semmler, G., Balcar, L., Wernly, S., Völkerer, A., Semmler, L., Hauptmann, L., *et al.* (2023) Insulin Resistance and Central Obesity Determine Hepatic Steatosis and Explain Cardiovascular Risk in Steatotic Liver Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1244405. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244405>
- [28] Megalaa, M.H., Zeid, A., Zietoun, M., Salem, D.M. and Elrahmany, S.M. (2025) Triglyceride Glucose Index and Related Parameters Are Effective Biomarkers to Identify Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease among Egyptian Adults with Type 2 Diabetes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **23**, 394-404. <https://doi.org/10.1177/15578518251377780>