

# NHHR、HOMA-IR与VFA在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中的作用机制及临床价值

王昕俐<sup>1</sup>, 苏俊平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>承德医学院研究生学院, 河北 承德

<sup>2</sup>沧州市人民医院内分泌代谢科, 河北 沧州

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月14日

## 摘要

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)已成为全球高发的慢性肝脏疾病, 可进展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝癌, 并显著增加心血管疾病风险。传统诊断手段(肝穿刺活检有创、超声灵敏度有限、常规血脂及肝功能预测效能低)难以满足早期筛查与精准分层需求。非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与内脏脂肪面积(VFA)作为三类无创、简易的代谢标志物, 可从脂质代谢、胰岛素抵抗与体脂分布维度反映机体代谢紊乱。现有研究表明, VFA过度堆积、胰岛素抵抗与NHHR异常升高三者均与MASLD的发生与进展密切相关。中介分析证实, 脂质指标可介导体重指数与MASLD的关联, 非传统脂质标志物的介导效应优于常规血脂参数。HDL-C水平下降、非HDL-C及NHHR水平升高均可增加MASLD风险。大量横断面及队列研究证实: VFA、HOMA-IR、NHHR单项指标均与MASLD患病风险呈显著正相关(如NHHR最高四分位数组新发MASLD风险增加134%, HOMA-IR最高四分位数组风险为最低组的7.055倍, VFA最高四分位组女性风险达最低组18.91倍), 且与肝脂肪变性程度(CAP值)及肝纤维化风险密切相关。NHHR预测MASLD的效能优于传统血脂指标, HOMA-IR可独立预测肝纤维化进展。临床应用方面, 三者均依托常规体检, 适合大规模早期筛查, 可用于高危人群风险分层、治疗疗效监测及合并症(2型糖尿病、心血管疾病)综合管理。他汀类药物可能通过降低NASH和纤维化风险对MASLD具有潜在益处。当前研究仍以横断面为主, 缺乏统一截断值及干预靶点的随机对照试验。未来需前瞻性队列与机制研究加以验证。三者联合应用有望提升MASLD无创诊断效能, 为精细化临床管理提供新策略。

## 关键词

代谢功能障碍相关脂肪性肝病, 非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值, 胰岛素抵抗指数, 内脏脂肪面积, 脂质代谢紊乱

\*通讯作者。

# The Mechanistic Roles and Clinical Value of NHHR, HOMA-IR, and VFA in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Xinli Wang<sup>1</sup>, Junping Su<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Endocrinology Department of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 14, 2026

## Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has become a highly prevalent chronic liver disease worldwide, which can progress to steatohepatitis, liver fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, and significantly increases the risk of cardiovascular disease. Conventional diagnostic approaches—such as invasive liver biopsy, limited sensitivity of ultrasonography, and low predictive performance of routine blood lipids and liver function tests—are inadequate for early screening and precise risk stratification. The non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR), the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and visceral fat area (VFA), as three noninvasive and simple metabolic markers, can reflect metabolic disturbances from the dimensions of lipid metabolism, insulin resistance, and body fat distribution. Existing studies indicate that excessive accumulation of VFA, insulin resistance, and abnormally elevated NHHR are all closely associated with the development and progression of MASLD. Mediation analysis has confirmed that lipid indices can mediate the association between body mass index and MASLD, and the mediating effects of non-traditional lipid markers are superior to those of conventional blood lipid parameters. Decreased HDL-C levels and increased non-HDL-C and NHHR levels can all increase the risk of MASLD. A large body of cross-sectional and cohort studies has confirmed that VFA, HOMA-IR, and NHHR, used as individual markers, are significantly positively correlated with the risk of MASLD (e.g., the highest NHHR quartile was associated with a 134% increased risk of incident MASLD; the highest HOMA-IR quartile had a 7.055-fold risk compared to the lowest quartile; and for VFA, women in the highest quartile had an 18.91-fold risk compared to the lowest quartile). They are also closely related to the degree of hepatic steatosis (assessed by controlled attenuation parameter [CAP]) and the risk of liver fibrosis. NHHR outperforms conventional lipid indices in predicting MASLD, and HOMA-IR can independently predict the progression of liver fibrosis. In clinical application, all three markers are based on routine physical examination data, making them suitable for large-scale early screening. They can be utilized for risk stratification in high-risk populations, monitoring of treatment efficacy, and comprehensive management of comorbidities such as type 2 diabetes and cardiovascular disease. Statins may have potential benefits for MASLD by reducing the risk of steatohepatitis (NASH) and fibrosis. Current studies remain predominantly cross-sectional, and there is a lack of standardized cut-off values and randomized controlled trials with defined intervention targets. Future prospective cohort and mechanistic studies are needed for validation. The combined use of these three markers is expected to enhance the noninvasive diagnostic performance for MASLD, thereby providing new strategies for refined clinical management.

## Keywords

**Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR), Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), Visceral Fat Area (VFA), Lipid Metabolism Disorders**

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. 引言

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)已成为全球最常见的慢性肝脏疾病,成人患病率约 25%,且呈持续上升趋势[1]。该病可从单纯性脂肪肝变性进展为代谢相关脂肪性肝炎(MASH)、肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌,其中 10%~20%的患者可发展为 MASH [1]。MASLD 并非孤立的肝脏疾病,而是全身代谢紊乱的肝脏表现,患者心血管疾病风险及全因死亡率显著升高,胰岛素抵抗与脂质代谢紊乱是连接 MASLD 与心血管疾病的核心环节[2]。

MASLD 的发病机制涉及多重因素,内脏脂肪堆积、胰岛素抵抗与脂质代谢异常是核心驱动环节[1]。内脏脂肪过度堆积可诱发全身胰岛素抵抗,后者进一步扰乱肝脏脂质合成与代谢平衡,导致动脉粥样硬化脂蛋白蓄积、保护性脂蛋白水平下降,表现为非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)异常升高[3][4]。中介分析证实,脂质指标可介导体重指数与 MASLD 的关联,非传统脂质标志物的介导效应优于常规血脂参数[5]。上述三者相互促进,形成恶性循环,全程参与 MASLD 的发生与进展。

目前 MASLD 的临床评估存在明显局限。肝穿刺活检虽是诊断金标准,但为有创操作,难以用于常规筛查[1]。腹部超声灵敏度有限,无法精准量化肝脂肪变性程度;常规血脂、肝功能指标单独应用时预测效能较低[6]。因此,探索简便、无创、可重复的代谢标志物具有重要临床意义。

NHHR、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与内脏脂肪面积(VFA)是三类可通过常规体检获取的代谢指标。NHHR 综合反映机体脂质代谢失衡状态,多项研究证实其预测 MASLD 的效能优于传统血脂指标[7]-[10]。HOMA-IR 可量化全身胰岛素抵抗水平,与 MASLD 患病风险及肝纤维化进展密切相关[11][12]。VFA 精准表征内脏脂肪堆积程度,是 MASLD 的独立危险因素[4][13]。三者分别从脂质代谢、胰岛素抵抗、体脂分布三个维度反映代谢紊乱,单项指标均与 MASLD 显著相关。

本文系统梳理 NHHR、HOMA-IR 与 VFA 的生物学定义、检测方法及相互作用机制,总结其在 MASLD 患病风险评估、病情分层及临床管理中的应用价值,旨在为 MASLD 的无创筛查与个体化诊疗提供理论依据。

## 2. 核心指标的定义、检测方法与临床意义

### 2.1. 非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)

NHHR 是新型复合型脂质代谢标志物,计算公式为:(总胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇)/高密度脂蛋白胆固醇,分子包含所有致动脉粥样硬化的脂蛋白亚型,涵盖低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、残粒胆固醇等,分母为具有胆固醇逆向转运、抗炎抗氧化保护作用的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) [3]。该比值可综合反映机体致粥样硬化脂蛋白与抗粥样硬化脂蛋白的动态平衡,弥补了单一血脂指标仅反映某一类

脂蛋白水平的局限性[14]。

NHHR 检测依托临床标准化血脂生化检测, 空腹静脉采血后通过全自动生化分析仪测定总胆固醇、HDL-C 水平, 代入公式即可计算得出, 检测流程简便、实验室间标准化程度高, 受饮食、短期运动等混杂因素影响较小[15]。生理状态下, 机体脂质代谢平衡维持 NHHR 在较低水平; 当脂质代谢紊乱发生时, 非 HDL-C 升高、HDL-C 降低, 直接导致 NHHR 异常增高[7]。

目前 NHHR 已广泛应用于心血管疾病、代谢综合征及胰岛素抵抗的风险评估, 被证实是冠心病、动脉粥样硬化的独立预测因子[16]。近年多项研究进一步拓展其临床边界, 证实 NHHR 在 MASLD 筛查、风险分层中具有优于常规血脂指标的诊断效能, ROC 曲线分析显示 NHHR 预测 MASLD 的曲线下面积显著高于单独非 HDL-C、HDL-C、总胆固醇等指标[9] [10], 可作为 MASLD 无创评估的核心脂质标志物。

## 2.2. 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)

稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)是临床评估全身胰岛素抵抗最常用的替代指标, 经典计算公式为:  $\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\text{mU/L}) / 22.5$ 。其核心原理基于空腹状态下肝脏葡萄糖输出与胰岛胰岛素分泌的稳态平衡, 数值越高代表机体胰岛素抵抗程度越严重[12]。

HOMA-IR 检测需采集空腹静脉血, 同步检测空腹血糖与空腹胰岛素水平, 胰岛素检测采用化学发光免疫分析法, 检测标准化程度高, 可重复性良好[17]。生理状态下健康人群 HOMA-IR 维持在低水平, 肥胖、高脂血症、高龄及久坐生活方式均可导致指数升高[11]。作为量化胰岛素抵抗的简易无创指标, HOMA-IR 已广泛应用于 2 型糖尿病、代谢综合征的早期筛查, 近年研究证实其与 MASLD 发病、肝纤维化进展密切相关, 是介导脂质代谢紊乱与肝脏脂肪沉积的关键中间标志物[12] [18]。分层研究显示, HOMA-IR 最高四分位数人群 MASLD 患病风险是最低四分位数的 7.055 倍, 校正混杂因素后关联仍显著存在[11]。

## 2.3. 内脏脂肪面积(VFA)

内脏脂肪是沉积于腹腔内胰腺、肝脏、肠道周围的脂肪组织, 与皮下脂肪解剖位置、生理功能存在显著差异, 内脏脂肪具有更强的内分泌活性与致代谢紊乱作用[4]。内脏脂肪面积(VFA)是量化内脏脂肪堆积程度的核心定量指标, 成为评估中心性肥胖与代谢疾病风险的重要依据[13]。

VFA 检测分为金标准检测与临床替代检测两类。CT、MRI 测量为 VFA 检测金标准, 常规选取 L4-L5 椎体水平横断面扫描, 精准测量内脏脂肪面积, 数值精准度高, 是科研研究的主要检测方式[4]。但 CT 存在辐射、MRI 检测费用高昂, 难以用于大规模人群筛查。生物电阻抗分析法为临床最常用替代手段, 操作便捷、无辐射、成本低廉[14]。

内脏脂肪并非单纯的能量储存组织, 可分泌瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等多种脂肪细胞因子, 参与调节糖脂代谢、炎症反应及胰岛素信号通路[1]。VFA 过度堆积会诱发慢性低度炎症、脂解亢进, 驱动全身胰岛素抵抗与肝脏脂质异位沉积, 是 MASLD、2 型糖尿病及心血管疾病的独立危险因素[13]。国内外研究确立了 VFA 预测 MASLD 的最佳截断值, 女性为  $115.55 \text{ cm}^2$ , 男性为  $178.35 \text{ cm}^2$ , 超过临界值后 MASLD 患病风险显著升高[4]。

## 2.4. 术语说明: 从 NAFLD 到 MASLD 的概念更新

2024 年国际肝病领域达成共识, 正式以“代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)”替代传统非酒精性脂肪性肝病(NAFLD), 术语变更的核心原因在于 NAFLD 过度强调“无酒精摄入”, 忽视了代谢功能障碍作为疾病核心驱动因素的本质, 且存在疾病分类局限与标签化歧视问题[19]。



### 3. NHHR、HOMA-IR 与 VFA 的相互作用机制

#### 3.1. 内脏脂肪堆积驱动胰岛素抵抗的分子机制

VFA 过度堆积是诱发全身胰岛素抵抗的始动因素。内脏脂肪细胞脂解活性显著强于皮下脂肪, 当 VFA 异常增高时, 脂解亢进导致大量游离脂肪酸释放入血, 经门静脉循环直达肝脏与骨骼肌[1]。游离脂肪酸在肝脏、骨骼肌、胰腺等外周组织异位沉积, 抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性, 阻断胰岛素信号传导通路, 降低外周组织对葡萄糖的摄取与利用, 诱发外周胰岛素抵抗[5]。

同时, 内脏脂肪存在脂肪细胞因子分泌失衡现象: 具有胰岛素增敏、抗炎作用的脂联素分泌减少, 而瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等促炎、致抵抗因子大量分泌[1]。瘦素抵抗进一步加剧中枢食欲调节紊乱与脂肪蓄积, 促炎因子激活全身炎症反应, 损伤胰岛  $\beta$  细胞功能, 削弱胰岛素分泌能力, 从外周抵抗与分泌缺陷双重维度加重胰岛素抵抗[18]。亚组研究显示, 正常体重人群、中青年人群中 VFA 与胰岛素抵抗的关联更为显著, 女性群体的关联强度高于男性[5]。

#### 3.2. 胰岛素抵抗导致脂质代谢紊乱与 NHHR 升高的机制

全身胰岛素抵抗形成后, 进一步扰乱肝脏脂质代谢稳态, 直接推动 NHHR 异常升高。肝脏胰岛素抵抗状态下, 胰岛素对肝脏脂质合成的抑制作用减弱, 极低密度脂蛋白(VLDL)合成与分泌显著增加, 大量富含甘油三酯的脂蛋白进入血液循环, 提升非 HDL-C 水平[5]。

HDL-C 合成与逆向胆固醇转运过程亦受胰岛素抵抗显著影响, 胰岛素信号通路受损抑制肝脏及小肠 HDL-C 前体合成, 同时削弱巨噬细胞胆固醇外流功能, 导致 HDL-C 水平降低、胆固醇逆向转运受阻[2]。非 HDL-C 升高合并 HDL-C 降低, 直接造成 NHHR 数值异常增高, 形成脂质代谢失衡表型[3]。中介分析证实, 胰岛素抵抗在 VFA 升高与 NHHR 异常之间发挥关键中介作用, 是连接体脂分布与脂质紊乱的核心中间环节[18]。

#### 3.3. NHHR 升高加重胰岛素抵抗与内脏脂肪堆积的恶性循环

NHHR 升高并非单纯脂质紊乱的结果, 反过来可进一步加重胰岛素抵抗与内脏脂肪堆积, 形成恶性循环。NHHR 增高代表致粥样硬化脂蛋白占比升高, 低密度脂蛋白被氧化形成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL), 损伤血管内皮功能, 诱导脂肪组织炎症浸润, 加剧脂肪细胞功能紊乱, 促进内脏脂肪进一步蓄积[16]。

高水平游离脂肪酸与异常胆固醇代谢产物可直接损伤胰岛  $\beta$  细胞线粒体功能, 抑制胰岛素合成与分泌, 加重胰岛素抵抗程度[17]。同时, 异常脂质组分可调控脂肪细胞分化与增殖通路, 促进前脂肪细胞向成熟内脏脂肪细胞转化, 进一步扩大腹腔内脏脂肪堆积面积[1]。队列研究证实, NHHR 升高人群胰岛素抵抗发生率呈剂量依赖性上升[3][18]。

#### 3.4. 共同的病理生理基础: 慢性低度炎症与氧化应激

慢性低度炎症与氧化应激是 NHHR、HOMA-IR、VFA 交互作用, 共同驱动 MASLD 发生发展的共同病理基础。VFA 过度堆积释放的促炎因子可激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- $\kappa$ B 信号通路, 启动全身及肝脏局部炎症反应[1]。炎症通路激活进一步抑制胰岛素信号传导, 加重胰岛素抵抗; 同时促进肝脏脂质合成、抑制 HDL-C 生成, 推动 NHHR 升高[2]。

氧化应激层面, 脂质代谢紊乱产生大量活性氧(ROS), 抗氧化系统代偿能力不足导致氧化应激失衡, 损伤肝细胞、胰岛细胞及脂肪细胞结构与功能[20]。ROS 可加剧脂蛋白氧化修饰, 提升 NHHR 致病效应, 同时诱导脂肪细胞炎症因子分泌, 形成氧化应激-炎症-胰岛素抵抗-脂质紊乱的交互作用网络[1]。该网络持续激活会诱导肝脏肝细胞脂肪变性、炎症浸润及星状细胞活化, 逐步推动 MASLD 从单纯脂肪变

性向 MASH、肝纤维化进展[21]。肝脏胆固醇代谢异常是连接 NAFLD 与动脉粥样硬化的关键环节。肝细胞内胆固醇水平受合成、摄取、酯化与外排的动态平衡调控, 该平衡失调可导致脂蛋白分泌异常及脂质异位沉积[22]。

## 4. NHHR、HOMA-IR 与 VFA 与 MASLD 的关系

### 4.1. 各指标与 MASLD 患病率的关联

#### 4.1.1. VFA 与 MASLD 患病率的剂量 - 反应关系

多项横断面及队列研究证实, VFA 与 MASLD 患病率存在显著正向剂量 - 反应关系, 内脏脂肪面积越大, MASLD 发病风险越高[13]。针对中国人群的研究显示, NAFLD 患者 VFA 水平显著高于健康对照组, 且 VFA 水平与肝脂肪变性严重程度呈正相关[13]。按 VFA 四分位数分层后, 女性人群 Q4 组 MASLD 患病风险是 Q1 组的 18.91 倍, 男性人群风险趋势与女性一致[4]。基于 NHANES 队列的研究亦证实, VFA 是 MASLD 的独立危险因素, 校正年龄、BMI、血压、血糖等混杂因素后, 关联仍稳定存在[14]。不同种族、性别间 VFA 预测 MASLD 的截断值存在差异, 男性临界值高于女性, 为临床个体化风险评估提供了依据[4]。此外, VFA 不仅是 MASLD 的患病危险因素, 也是疾病进展的独立预测因子。一项回顾性队列研究显示, VFA 与 ALT、TG、FBG 共同构成 NAFLD 进展的独立危险因素, 且在不同性别和年龄分层中作用有所差异[23]。

#### 4.1.2. HOMA-IR 与 MASLD 的因果关联

HOMA-IR 升高是 MASLD 发生的始动危险因素, 二者存在明确的正向关联[11]。在排除基础肝脏疾病、过量饮酒的人群中, HOMA-IR 水平越高, MASLD 患病风险呈线性上升趋势[12]。国内研究对 3370 名成人分析发现, 校正混杂因素后, HOMA-IR 最高四分位数人群 MASLD 患病风险是最低四分位数的 7.055 倍[11]。中老年 NAFLD 患者随访研究显示, 基线 HOMA-IR 升高可显著增加后续肝纤维化进展风险, 证实胰岛素抵抗不仅与 MASLD 患病相关, 还参与疾病进展全程[12]。亚组分析显示, HOMA-IR 与 MASLD 的关联不受年龄、性别、BMI 及代谢合并症影响, 具有良好的人群稳定性[18]。

#### 4.1.3. NHHR 与 MASLD 患病率的相关性

NHHR 与 MASLD 患病率的相关性已在成人、儿童青少年、不同种族人群中得到广泛验证[7] [15]。大样本回顾性队列研究显示, NHHR 最高四分位数人群 MASLD 发病风险较最低四分位数升高 134% (HR = 2.34, 95% CI: 2.13~2.56) [3]。一项针对中国成人的前瞻性队列研究同样证实, NHHR 最高三分位数组新发 NAFLD 的风险较最低组升高约 2.66 倍(女性)和 2.11 倍(男性), 且 NHHR 的预测效能(AUC 0.717/0.682)显著优于单独非 HDL-C [24]。儿童青少年人群中, NHHR 最高三分位数组 NAFLD 患病 OR 值达 8.61, 校正年龄、BMI、胰岛素抵抗等因素后关联仍显著[15]。NHANES 队列研究证实, NHHR 每升高 1 个单位, MASLD 患病风险增加 25%~39% [7] [25]。ROC 曲线分析一致证实, NHHR 对 MASLD 的预测效能显著优于单独非 HDL-C、HDL-C、总胆固醇等常规脂质指标, 是更理想的脂质类预测标志物[9] [10]。

### 4.2. 各指标与 MASLD 严重程度的关联

#### 4.2.1. 与肝脂肪变性程度的关系

受控衰减参数(CAP)是瞬时弹性成像量化肝脂肪变性程度的核心指标, 多项研究证实 NHHR、HOMA-IR、VFA 均与 CAP 值呈显著正相关[14] [26]。NHHR 与 CAP 存在非线性阈值效应, 拐点介于 2.54~3.398 之间, 超过阈值后肝脂肪变性程度随 NHHR 升高急剧加重[3] [27]。HOMA-IR 水平升高同步伴随 CAP 值上升, 在 2 型糖尿病合并 MASLD 患者中相关性更为显著[17]。VFA 与肝脂肪变性分级呈线性正相关,

轻度、中度、重度 MASLD 患者的 VFA 水平逐级升高, 预测轻中度肝脂肪变性的 AUC 可达 0.870 [13]。

#### 4.2.2. 与代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH)的关系

NHHR、HOMA-IR 升高是 MASH 发生的重要预测因子。研究显示, NHHR 比值升高人群 NASH 发病风险增加 54.4%, 且比值与 ALT、AST 等肝功能损伤指标呈正相关[28]。胰岛素抵抗是单纯肝脂肪变性进展为 MASH 的关键驱动因素, HOMA-IR 增高可显著提升肝脏炎症与肝细胞损伤风险[1]。针对 MASLD 人群的研究进一步量化了该关联: HOMA-IR 最高四分位数者 MASH 风险较最低四分位数升高近 5 倍, 且 BMI 可部分介导该关联[29]。VFA 过度堆积通过激活肝脏炎症通路, 促进单纯脂肪变性向 MASH 转化, 在瘦型 MASLD、2 型糖尿病合并 MASLD 人群中该关联尤为突出[14]。目前单项指标对 MASH 的精准预测仍存在局限, 但可作为初筛分层的重要依据。

#### 4.2.3. 与肝纤维化及肝硬化的关系

三大指标与肝纤维化分期存在复杂的非线性关联, 以 U 形、S 形曲线为主, 但各项研究结论尚不完全一致[8] [25]。NHHR 与 MASLD 相关肝纤维化呈 U 形关联, 中等水平 NHHR 人群晚期肝纤维化风险最低, 过高或过低均会增加纤维化发生风险[8]。部分研究显示 NHHR 升高与肝纤维化无直接线性关联, 但可预测显著肝纤维化的发生风险[30]。然而, 另一项基于 NHANES 2017-2018 的横断面研究显示, NHHR 与 NAFLD 患者的肝纤维化风险呈显著正相关, 且在性别分层分析中男性风险更高[31]。上述研究提示, NHHR 与肝纤维化之间的关联形态尚存明显争议, 这种不一致可能源于以下几点: 第一, 研究人群与周期的细微差异。尽管上述研究均源自 NHANES 数据库, 但抽样周期和纳入人群的异质性可能导致基线代谢谱分布不同, 进而影响关联的检出。NHHR 作为一个对血脂构成高度敏感的指标, 其风险预测能力极易受到群体中他汀使用率、糖尿病控制水平等背景因素的干扰。第二, 结局定义的差异。采用 VCTE 获得的肝脏硬度值(LSM)定义纤维化时, 不同研究选用的截断值及是否结合其他无创评分(如 FIB-4)进行分层, 均可能导致结局分类的错分偏倚, 从而得出截然不同的结论。第三, 研究焦点差异导致的报告偏倚。部分研究以肝脂肪变性为主要结局[25] [30], 其分析模型与统计效力可能并非为纤维化结局而优化, 导致其在纤维化上的探索结论稳定性有限。因此, 未来需统一核心方法学, 在多个独立队列中专门验证 NHHR 与肝纤维化的确切关联形态, 尤其应聚焦于不同代谢背景下(如是否合并糖尿病)阈值效应的探索。在争议厘清之前, 不宜将 NHHR 作为肝纤维化的独立预测指标, 建议将其纳入包含其他代谢变量的联合评估框架中综合解读。

HOMA-IR 水平与肝纤维化分期呈正向相关, 基线胰岛素抵抗严重的 NAFLD 患者, 随访期间肝纤维化进展风险显著升高[12]。在埃及 MAFLD 患者中, HOMA-IR 每增加 1 个单位, 显著纤维化的风险增加 16%, 且该关联在非糖尿病、糖尿病、瘦型及非瘦型患者中均独立存在[32]。VFA 升高是显著肝纤维化的独立危险因素, 内脏脂肪超标人群进展至肝硬化的风险显著升高[14]。

### 5. 临床应用与转化医学价值

#### 5.1. 在 MASLD 早期筛查中的应用

NHHR、HOMA-IR、VFA 均依托常规体检项目即可完成检测, 在基层医疗机构开展大规模 MASLD 早期筛查方面展现出一定潜力。可建立简易筛查流程: 常规体检同步检测血脂、空腹血糖、空腹胰岛素计算 NHHR 与 HOMA-IR, 通过生物电阻抗法测定 VFA, 对三项指标异常人群进一步行肝脏超声或瞬时弹性成像检查[10]。肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征、中老年人群为 MASLD 高危群体, 可考虑将上述指标的动态监测纳入高危人群的定期体检参考项目, 但尚不推荐作为独立诊断的必查依据[18]。相较于单纯腹部超声, 三项指标联合有望辅助识别早期无症状的轻度肝脂肪变性患者, 实现早发现、早干预。此外,

NHHR 作为 NAFLD 和肝纤维化风险的潜在标志物, 可单独用于大规模人群初筛, 尤其适合资源有限的基层医疗场景[33]。

为推动上述指标从“风险关联”走向“临床决策”, 亟待构建并验证一个整合三指标的预测模型。建议未来开展多中心、前瞻性队列研究, 纳入 NHHR、HOMA-IR、VFA 等相关变量, 采用 Logistic 回归或机器学习算法构建 MASLD 早期筛查模型; 随后在独立外部队列中评估其区分度、校准度及临床净获益。此类模型应首先以“风险评分”的形式提供个体化风险趋势分级(如低、中、高风险), 在标准化截断值确立之前, 不宜直接用于判定是否患病。

## 5.2. 在 MASLD 治疗监测中的应用

生活方式干预与药物治疗可显著调控三大指标水平, 其动态变化有望作为评估治疗应答的辅助参考。减重、运动等生活方式干预可有效降低 VFA、改善胰岛素抵抗、下调 NHHR, 指标改善幅度与肝脂肪变性缓解程度呈正相关[1], 提示监测这些指标的纵向变化趋势具有临床潜力。目前关于药物对 NHHR、HOMA-IR 及 VFA 直接调控效应的研究尚缺乏, 未来需进一步探索。值得注意的是, 他汀类药物可能对 MASLD 具有潜在益处。一项多维研究显示, 他汀使用与 NAFLD 患者中 NASH 和肝纤维化的较低患病率显著相关(合并 OR 分别为 0.59 和 0.48), 且可在体外减少人肝类器官中的脂滴积聚并下调巨噬细胞促炎因子表达[34]。未来需明确在降脂治疗背景下, NHHR 的改变究竟在多大程度上独立反映了肝脏组织学的真实改善。

## 5.3. 在合并症管理中的应用

MASLD 常与 2 型糖尿病、心血管疾病、代谢综合征共存, 三大指标在合并症患者的综合代谢风险评估中具有潜在应用价值。2 型糖尿病患者中, HOMA-IR、NHHR、VFA 均可提示 MASLD 患病及纤维化风险, 有望辅助指导血糖血脂个体化管控, 但其风险预警的增量价值尚需在纵向研究中验证[17]。心血管疾病患者可通过三项指标筛查隐匿性 MASLD, 兼顾肝脏与心血管双重代谢风险[2]。针对代谢综合征患者, 监测并控制三项指标可能有助于 MASLD 的综合管理, 但具体干预目标值及疗效均缺乏前瞻性研究证据, 在确立明确截断值与干预靶点之前, 这些指标更适合用于持续的风险趋势追踪, 而非判断管理成败的绝对标杆。

# 6. 研究局限性与未来展望

## 6.1. 当前研究存在的局限性

现有相关研究仍存在诸多短板: 首先, 研究设计以横断面观察性研究为主, 大样本、长期随访的前瞻性队列研究数量有限, 难以完全确立三者与 MASLD 的因果关联, 仅能证实相关性[19]。其次, 不同研究中指标检测设备、检测试剂不统一, NHHR、VFA 预测 MASLD 的最佳截断值缺乏统一标准, 种族、性别、年龄分层的临界值尚未形成共识[4]。此外, 机制研究多基于人群流行病学关联分析, 人体分子机制实验匮乏, 多数病理生理推论缺乏基础实验验证。最后, 缺乏以调控 NHHR、HOMA-IR、VFA 为干预靶点的随机对照试验, 指标改善能否真正延缓 MASLD 远期进展尚无明确循证证据[21]。

## 6.2. 未来研究方向

未来领域研究可聚焦五大方向: 开展多中心、大样本、长期随访的前瞻性队列研究, 明确 NHHR、HOMA-IR、VFA 与 MASLD 发病及进展的因果时序关系; 依托基础实验深入探索三者交互作用介导肝脏脂质沉积、炎症激活及纤维化的分子通路, 挖掘潜在干预靶点; 整合三项指标联合年龄、BMI、肝功能等



变量, 构建标准化、可推广的 MASLD 精准预测与风险分层模型; 开展随机对照干预试验, 评估生活方式、药物干预下调三项指标对 MASLD 病情及远期预后的影响; 研发更简便、精准、低成本的 VFA 与胰岛素抵抗无创检测技术, 适配基层大规模筛查需求。

## 7. 结论

MASLD 作为全球高发的代谢性肝脏疾病, 传统评估手段难以满足早期筛查、精准分层与长期监测的临床需求。NHHR、HOMA-IR、VFA 分别从脂质代谢、胰岛素抵抗、体脂分布三个维度反映机体代谢紊乱状态, 三者通过慢性低度炎症、氧化应激等共同病理基础形成相互促进的恶性循环, 全程参与 MASLD 从单纯脂肪肝变性、MASH 到肝纤维化的发生发展进程。单项指标均可独立预测 MASLD 患病风险与病情严重程度, 而三者联合应用可显著提升无创诊断效能, 优于传统血脂、肝功能及现有无创评分系统, 在 MASLD 早期筛查、风险分层、治疗疗效监测及合并症综合管理中具备重要临床转化价值。

当前研究虽已明确三者与 MASLD 的关联, 但仍存在研究设计单一、截断值不统一、特殊人群研究不足等局限性。未来需加强前瞻性队列研究、分子机制研究及干预临床试验, 完善标准化评估体系。临床应逐步将 NHHR、HOMA-IR、VFA 纳入常规诊疗体系, 依托三项无创代谢标志物实现 MASLD 的早筛查、早分层、早干预, 降低疾病远期肝硬化、肝细胞癌及心血管死亡负担, 为代谢相关脂肪性肝病的精细化临床管理提供新方向。

## 参考文献

- [1] Grander, C., Grabherr, F. and Tilg, H. (2023) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiological Concepts and Treatment Options. *Cardiovascular Research*, **119**, 1787-1798. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad095>
- [2] Muzurović, E., Mikhailidis, D.P. and Mantzoros, C. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Their Association with Vascular Risk. *Metabolism*, **119**, Article ID: 154770. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154770>
- [3] Chen, H., Miao, X., Hu, M., Song, Z., He, Y., Deng, J., et al. (2025) Associations between High-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Their Ratio with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1585811. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1585811>
- [4] Yu, P., Yang, H., Qi, X., Bai, R., Zhang, S., Gong, J., et al. (2022) Gender Differences in the Ideal Cutoffs of Visceral Fat Area for Predicting MAFLD in China. *Lipids in Health and Disease*, **21**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01763-2>
- [5] Lu, S., Xie, Q., Kuang, M., Hu, C., Li, X., Yang, H., et al. (2023) Lipid Metabolism, BMI and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the General Population: Evidence from a Mediation Analysis. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04047-0>
- [6] Song, Z., Gu, H. and Xu, C. (2025) Association of the Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatic Steatosis in United States Adults: Insights from NHANES 2017-2020. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1540903. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1540903>
- [7] Huang, X., Li, J., Zhang, L., Zhang, C. and Li, C. (2024) The Association between the Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in US Adults: A Cross-Sectional Study. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 24847. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76002-y>
- [8] Yang, X., Yan, H., Guo, R. and Chen, Y. (2025) Association between the NHHR and Hepatic Steatosis and Liver Fibrosis: A Population-Based Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 8462. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90818-2>
- [9] Li, J., Kou, C., Chai, Y., Li, Y., Liu, X., Zhang, L., et al. (2025) The Relationship between the Ratio of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol (NHHR) and Both MASLD and Advanced Liver Fibrosis: Evidence from NHANES 2017-2020. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article 1508106. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1508106>
- [10] Hong, Y., Chen, X., Yuan, H., Huang, Z., Tao, S., Xie, F., et al. (2024) Novel Non-HDLc/HDLc Ratio for Predicting MASLD: A Cross-Sectional Study in a Chinese Health Screening Population. *BMC Gastroenterology*, **24**, Article No.

439. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03525-z>
- [11] 刘亚杰, 王睿林. 胰岛素抵抗指数与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. 中国临床研究, 2024, 37(9): 1398-1402, 1407.
- [12] 朱雯, 邓婵娟, 代华杰, 等. 胰岛素抵抗指数与非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展程度的相关性研究[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(6): 342-348.
- [13] 刘丽娜, 杨皓然, 任凤, 等. 内脏脂肪面积预测非酒精性脂肪性肝病患者严重程度的价值[J]. 安徽医学, 2023, 44(4): 399-404.
- [14] Hong, L., Sun, Y., Lu, X. and Xu, X. (2025) Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio as a Biomarker for Liver Health: Insights from National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Biomedical Reports*, **22**, Article No. 61. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1939>
- [15] Yang, S., Zhong, J., Ye, M., Miao, L., Lu, G., Xu, C., *et al.* (2020) Association between the Non-HDL-Cholesterol to HDL-Cholesterol Ratio and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Children and Adolescents: A Large Single-Center Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01421-5>
- [16] Zhu, L., Lu, Z., Zhu, L., Ouyang, X., Yang, Y., He, W., *et al.* (2015) Lipoprotein Ratios Are Better than Conventional Lipid Parameters in Predicting Coronary Heart Disease in Chinese Han People. *Kardiologia Polska*, **73**, 931-938. <https://doi.org/10.5603/kp.a2015.0086>
- [17] Wang, Y., Liu, J., Yang, Y., Wang, Q., Sun, Y., Shen, R., *et al.* (2025) Glycemic Variability in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Case-Control Study. *Annals of Medicine*, **57**, Article ID: 2548976. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2548976>
- [18] Zou, H., Ma, X., Pan, W. and Xie, Y. (2025) The Association of the Metabolic Score for Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction-Related Steatosis Liver Disease: A Population-Based Observational Study. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 657. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02936-2>
- [19] Kalligeros, M., Vassilopoulos, A., Vassilopoulos, S., Victor, D.W., Mylonakis, E. and Nouredin, M. (2024) Prevalence of Steatotic Liver Disease (MASLD, Metald, and ALD) in the United States: NHANES 2017-2020. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 1330-1332.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.003>
- [20] Karami, S., Poustchi, H., Sarmadi, N., Radmard, A.R., Ali Yari, F., Pakdel, A., *et al.* (2021) Association of Anti-Oxidative Capacity of HDL with Subclinical Atherosclerosis in Subjects with and without Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **13**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00741-5>
- [21] Lu, Z., Shao, W. and Song, J. (2024) The Transition from NAFLD to MASLD and Its Impact on Clinical Practice and Outcomes. *Journal of Hepatology*, **81**, e155-e156. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.02.021>
- [22] Li, H., Yu, X.H., Ou, X., Ouyang, X. and Tang, C. (2021) Hepatic Cholesterol Transport and Its Role in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atherosclerosis. *Progress in Lipid Research*, **83**, Article ID: 101109. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101109>
- [23] Yang, J. and Zhou, Z. (2025) Analysis and Study of Risk Factors Related to the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **20**, e0322990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0322990>
- [24] Wang, K., Shan, S., Zheng, H., Zhao, X., Chen, C. and Liu, C. (2018) Non-HDL-Cholesterol to HDL-Cholesterol Ratio Is a Better Predictor of New-Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease than Non-HDL-Cholesterol: A Cohort Study. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0848-8>
- [25] Yang, D., Dai, H., Wang, Y., Zhang, J., Wei, M., Shan, M., *et al.* (2025) Association between the Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1557751. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1557751>
- [26] Lin, L., Xie, Y., Lin, Z., Lin, C. and Yang, Y. (2025) Machine Learning for Predicting Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Including NHHR: A Cross-Sectional NHANES Study. *PLOS One*, **20**, e0319851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319851>
- [27] Liu, Y. and Wang, R. (2025) The Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio as a Predictor of NAFLD Prevalence and Steatosis Severity. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 12990. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82012-7>
- [28] Wang, D., Wang, L., Wang, Z., Chen, S., Ni, Y. and Jiang, D. (2018) Higher Non-HDL-Cholesterol to HDL-Cholesterol Ratio Linked with Increased Nonalcoholic Steatohepatitis. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0720-x>
- [29] Tang, X., Wu, R., Chen, J., Wang, F., Zhao, S., Lu, J., *et al.* (2025) Association between HOMA-IR and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis in U.S. Adults with MASLD. *Metabolism Open*, **28**, Article ID: 100402. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100402>

- 
- [30] Ma, X., Guo, Y., Jiang, S., Li, K., Zheng, Y., Guo, X., *et al.* (2025) Potential Predictive Role of Non-HDL to HDL Cholesterol Ratio (NHHR) in MASLD: Focus on Obese and Type 2 Diabetic Populations. *BMC Gastroenterology*, **25**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03659-8>
- [31] Xuan, Y., Zhu, M., Xu, L., Huangfu, S., Li, T., Liu, C., *et al.* (2024) Elevated Non-HDL-C to HDL-C Ratio as a Marker for NAFLD and Liver Fibrosis Risk: A Cross-Sectional Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1457589. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1457589>
- [32] Fouad, Y., Pan, Z., Nafady, S., Mostafa, A.M., Bakr, A., Hagag, M., *et al.* (2025) HOMA-IR, an Independent Predictor of Advanced Liver Fibrosis in Metabolic-Dysfunction Associated Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Egyptian Patients. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 31098. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-15425-7>
- [33] Yang, Y., Li, S., An, Z. and Li, S. (2024) The Correlation between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Analysis of the Population-Based NHANES (2017-2018). *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1477820. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1477820>
- [34] Ayada, I., van Kleef, L.A., Zhang, H., Liu, K., Li, P., Abozaid, Y.J., *et al.* (2023) Dissecting the Multifaceted Impact of Statin Use on Fatty Liver Disease: A Multidimensional Study. *eBioMedicine*, **87**, Article ID: 104392. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104392>