

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003950

# 炎症在代谢功能障碍相关脂肪性肝病肝纤维化与亚临床动脉粥样硬化间的中介效应分析

梅 佳,王丽华,谢云彩,靳雨笛,陈 英  
(重庆医科大学附属第二医院健康医学中心,重庆 404100)

**【摘要】目的:**分析炎症、代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease MASLD)与亚临床动脉粥样硬化(subclinical atherosclerosis SCA)患者的关系,探讨炎症在肝纤维化对SCA影响中的作用。**方法:**连续纳入重医附二院江南院区体检中心2023年10月31日至2024年11月1日符合纳排标准的9791例患者,从电子病历收集患者信息。**结果:**在控制传统心血管风险因素后,多因素logistic结果显示,患MASLD与PLR(1.00,  $P=0.01$ )和MHR(1.21,  $P<0.001$ )存在显著相关;SCA的发生与APRI(1.43,  $P=0.036$ )、LMR(0.96,  $P=0.019$ )和SIRI(0.71,  $P=0.018$ )存在显著相关;中介分析结果显示,FIB-4与APRI分别通过炎症因子MHR(95%CI=0.005~0.032)、SII(95%CI=-0.068~-0.032)、SIRI(95%CI=-0.011~-0.003)和NLR(95%CI=-0.02~-0.002)、PLR(95%CI=0.055~0.175)、LMR(95%CI=0.011~0.001)、SIRI(95%CI=-0.042~-0.002)对SCA的发生发挥部分中介的作用。**结论:**MASLD肝纤维化对SCA的发生具有直接效应,同时还通过炎症因子对其产生影响,强调了MASLD患者在早期筛查CVD疾病风险的重要性,同时抗炎疗法可能会在MASLD的未来管理中发挥重要作用。

**【关键词】**代谢功能障碍相关脂肪性肝病;肝纤维化;亚临床动脉粥样硬化;炎症

**【中图分类号】**R575.5

**【文献标志码】**A

## Inflammation as a mediator between fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and subclinical atherosclerosis

Mei Jia, Wang Lihua, Xie Yuncai, Jin Yudi, Chen Ying

(Health Medicine Center, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】 Objective:** To analyze the relationships of inflammation, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), and subclinical atherosclerosis (SCA), and to explore the role of inflammation in the impact of liver fibrosis on SCA. **Methods:** A total of 9791 patients who met the inclusion and exclusion criteria were consecutively enrolled from the Health Examination Center at the Jiangnan Campus of The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between October 31, 2023 and November 1, 2024. Patient information was collected from electronic medical records. **Results:** After adjusting for traditional cardiovascular risk factors, multivariate logistic regression analysis showed significant associations of MASLD with platelet-to-lymphocyte ratio (1.00,  $P=0.01$ ) and monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (1.21,  $P<0.001$ ). The occurrence of SCA was significantly related to aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (1.43,  $P=0.036$ ), lymphocyte-to-monocyte ratio (0.96,  $P=0.019$ ), and systemic inflammation response index (0.71,  $P=0.018$ ). Mediation analysis indicated that fibrosis-4 index exerted partial mediating effects on the occurrence of SCA through inflammatory markers monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (95%CI=0.005 to 0.032), systemic immune-inflammation index (95%CI: -0.068 to -0.032), and systemic inflammation response index (95%CI=-0.011 to -0.003), while aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index through neutrophil-to-lymphocyte ratio (95%CI=-0.02 to -0.002), platelet-to-lymphocyte ratio (95%CI=0.055 to 0.175), lymphocyte-to-monocyte ratio (95%CI=0.011 to 0.001), and systemic inflammation response index (95%CI=-0.042 to -0.002). **Conclusion:** Liver fibrosis in MASLD has a direct effect on the occurrence of SCA and also influences it through inflammatory markers. These findings highlight the importance of early screening for cardiovascular

disease risk in MASLD patients and suggest that anti-inflammatory therapy may play a significant role in the future management of MASLD.

**【Key words】**metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; liver fibrosis; subclinical atherosclerosis; inflammation

作者简介:梅 佳,Email:2023122182@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向:慢病管理、代谢相关脂肪肝病。

通信作者:陈 英,Email:300492@hospital.cqmu.edu.cn。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250923.1630.004

(2025-09-24)

非酒精性脂肪肝病的发病率在全球已达 30% 左右<sup>[1]</sup>。为了更好反映 NAFLD 的病因及其与其他代谢疾病的共存情况,2020 年提出了代谢相关脂肪肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 一词<sup>[2-3]</sup>。随后,3 个主要的跨国肝脏协会提出“代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)”一词应取代“非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)”<sup>[4]</sup>。最新研究表明 NAFLD 和 MASLD 的定义非常一致,大约 99% 的 NAFLD 患者符合 MASLD 诊断标准<sup>[5]</sup>,因此 2 个定义可以互换使用。调查显示中国预计在 2030 年面临最严重的脂肪肝病流行<sup>[6]</sup>,目前成人 MASLD 患者死亡的主要原因是心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)<sup>[7]</sup>,研究指出 MASLD 是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的早期指标,它与心血管疾病发病率和死亡率的增加具有独立的相关性<sup>[8]</sup>,同时肝纤维化明显增加了心血管疾病不良结果的风险。但目前并不清楚 MASLD 中的哪些成分最终导致了动脉粥样硬化并加速了心血管疾病的进展<sup>[9]</sup>。而作为 MASLD 标志的慢性炎症,已被证明在动脉粥样硬化发展中起着关键作用<sup>[10-11]</sup>,主要由于炎症蔓延出肝脏,显著影响其他器官系统,尤其是心血管系统<sup>[12-13]</sup>,同时, MASLD 也可以通过慢性低度炎症和脂肪因子失衡的共同途径加速动脉粥样硬化的发展<sup>[14]</sup>。因此,抗炎疗法可能会在 MASLD 的未来管理中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。但炎症是否在 MASLD 纤维化和亚临床性动脉粥样硬化 (subclinical atherosclerosis, SCA) 之间发挥桥梁作用尚不明确。因此本研究旨在探究 MASLD、炎症和 SCA 之间的关系,并探讨炎症在 MASLD 纤维化影响 SCA 发生发展中的作用,探究是否可以将 MASLD 作为干预 CVD 的风险因素或目标。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究连续收集了 2023 年 10 月 31 日至 2024 年 11 月 1 日在重庆医科大学附属第二医院体检中心接受腹部彩超和颈动脉超声的 21 259 例患者的临床资料,对这部分人群进行了 1 项回顾性横断面研究。为避免共病患者其他疾病对本研究变量产生影响,本研究排除了除 MASLD 外,任何会影响肝功能、血脂、炎症细胞水平,及已有心血管疾病患者。具体

排除标准如下:①不符合 MASLD 诊断标准<sup>[6]</sup>;②半年内接受过他汀类或抗血栓药物治疗;③除脂肪肝以外的其它肝病,如肝炎、肝硬化、肝癌等;④有心血管疾病或癌症病史;⑤年龄 < 18 岁;⑥病历信息不完整;⑦有任何血液系统疾病、现症感染。最终纳入 9 791 例患者 (图 1)。根据 Kendall 提出的样本量估算原则<sup>[17]</sup>,样本至少是总变量的 5~10 倍,本研究总变量为 31,样本量至少为 155~310,本研究最终纳入 9 791,符合要求。本研究已通过重医附二院伦理审查 [2024 年研伦审第 (55) 号]。

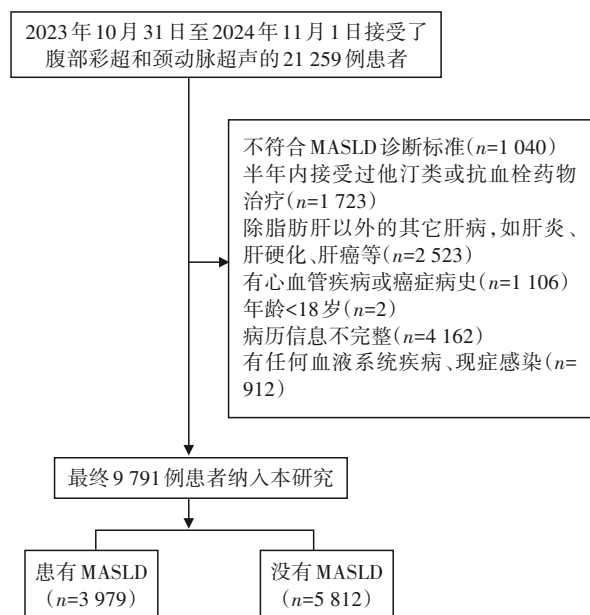


图 1 研究人群流程图

### 1.2 数据收集

从电子病历收集一般资料、病史及实验室数据。包括姓名、性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、疾病史、吸烟、血压、腰围、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、肌酐、尿素、白蛋白、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、中性粒细胞、单核细胞、血小板、淋巴细胞、白细胞。

本研究采用了系统性炎症指标来评估 MASLD 患者的全身炎症状态 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)=中性粒细胞/淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)=血小板/淋巴细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)=淋巴细胞/单核细胞比值 (monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)=单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值, 全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII)=NLR×血小板计数, 全身炎症反应指数 (systemic inflammation response index, SIRI)=NLR×单核细胞计数<sup>[18-19]</sup>。同时计算了纤维化-4 指数 (fibrosis-4 index, FIB-4)、谷草转氨酶和血小板比值指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio

index, APRI) 评分:  $FIB-4 = [年龄(年) \times AST(U/L)] / [血小板计数 (\times 10^9/L) \times ALT(U/L)]^{1/2}$ ,  $FIB-4 < 1.3$  为非纤维化,  $1.3 \leq FIB-4 < 2.67$  为可疑肝纤维化,  $FIB-4 > 2.67$  为肝纤维化进展期<sup>[20]</sup>;  $APRI = 100 \times (AST/正常上限) / [血小板计数 (\times 10^9/L)]$ , 晚期纤维化发生率低和高的临界值分别为 0.5 和 1.5<sup>[21]</sup>。

腹部、颈动脉超声检查由重医附二院经验丰富的彩超医生进行,符合以下 2 点即可诊断为脂肪肝<sup>[22]</sup>: 肝脏近场回声增强; 肝内管道结构不清; 肝脏远场回声减弱。异常颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)被定义为  $> 1.2$  mm 的 CIMT。颈动脉斑块被定义为比周围 CIMT 至少大 0.5 mm 或 50% 的焦点壁增厚, 或  $CIMT > 1.5$  mm 的焦点区域, 突出到任何颈动脉段的腔内<sup>[23]</sup>。当发现异常的 CIMT 或颈动脉斑块时, 被定义为 SCA<sup>[24]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行录入、校对和分析, 正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验分析; 非正态分布数据采用中位数 [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用卡方检验; 采用二元 logistic 回归模型分析 MASLD 及其纤维化、炎症与 SCA 的关系, 多因素回

归模型中的协变量根据其临床重要性和统计显著性进行选择。中介分析由 SPSS 版本 26.0 软件中 Hayes 和 Preacher 开发的 PROCESS 宏(Process V4.1)完成<sup>[25]</sup>, 采用 Bootstrap 5 000 次重复抽样进行中介效应检验。所有报告的  $P$  值都是双侧的, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 MASLD 组和无 MASLD 组临床特征比较

本研究一般资料显示(表 1), 纳入人群年龄中位为 52 岁, 其中 5 648 例(57.7%)男性, 3 979 例患者诊断为 MASLD。MASLD 组男性比例、吸烟率、糖尿病病史和高血压病史高, 且年龄、FBG、血压、BMI、腰围、肝功能指标(AST、ALT)、肾功能指标(肌酐、尿素)、血浆蛋白水平(白蛋白、TC、TG、LDL-C)、肝纤维化(APRI、FIB-4)、血液细胞计数(中性粒细胞、血小板、淋巴细胞、白细胞)均高于无 MASLD 组, 而 HDL-C 水平更低。

### 2.2 炎症指标与 MASLD 的回归分析

为评估炎症标志物与 MASLD 之间的关联, 本研究进行了 logistic 单因素及多因素分析。单因素结果显示(表 2),

表 1 MASLD 组和无 MASLD 组临床特征比较 [ $n, \%$ ;  $\bar{x} \pm s$ ;  $M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

特征	全部	无 MASLD 组( $n=5\ 812$ )	MASLD 组( $n=3\ 979$ )	$\chi^2/t/Z$ 值	$P$ 值
年龄(年)	52(42, 60)	51(40, 60)	53(44, 60)	-5.8	<0.001
男性(%)	5 648(57.7)	2 823(48.6)	2 825(71.0)	486.6	<0.001
吸烟(%)	2 210(22.6)	1 034(17.8)	1 176(29.6)	187.0	<0.001
糖尿病(%)	663(6.8)	324(5.6)	339(8.5)	32.5	<0.001
FBG(mmol/L)	5.1(4.7, 5.6)	5.0(4.7, 5.4)	5.8(4.9, 6.0)	-28.6	<0.001
高血压(%)	1 693(17.3)	741(12.7)	952(23.9)	206.3	<0.001
收缩压(mmHg)	124(112, 137)	120(109, 134)	129(118, 141)	-22.0	<0.001
舒张压(mmHg)	75(67, 83)	72(65, 80)	78(71, 87)	-25.6	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.1(22.0, 26.5)	22.9(21.0, 24.7)	26.3(24.4, 28.2)	-51.4	<0.001
腰围(cm)	83(76, 90)	79(72, 85)	90(84, 95)	-51.4	<0.001
AST(U/L)	23(20, 27)	22(19, 26)	24(20, 30)	-17.0	<0.001
ALT(U/L)	22(16, 32)	19(15, 26)	29(21, 41)	-38.4	<0.001
肌酐( $\mu$ mol/L)	75.0(63.1, 86.7)	72.2(61.5, 85.1)	78.1(66.9, 88.7)	-13.1	<0.001
尿素(mmol/L)	5.4(4.6, 6.4)	5.3(4.5, 6.3)	5.5(4.7, 6.5)	-5.7	<0.001
TG(mL/L)	1.4(1.0, 2.0)	1.1(0.8, 1.5)	1.8(1.3, 2.6)	-43.5	<0.001
TC(mL/L)	5.0(4.4, 5.6)	4.9(4.3, 5.6)	5.0(4.4, 5.7)	-4.5	<0.001
LDL-C(mL/L)	2.8(2.3, 3.3)	2.8(2.3, 3.3)	2.9(2.4, 3.5)	-10.1	<0.001
HDL-C(mL/L)	1.3(1.2, 1.5)	1.4(1.2, 1.6)	1.2(1.1, 1.4)	-32.2	<0.001
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	3.3(2.7, 4.1)	3.2(2.6, 3.9)	3.5(2.9, 4.3)	-15.7	<0.001
血小板( $\times 10^9/L$ )	215.0(181.0, 251.0)	213.0(181.0, 249.8)	217.0(182.0, 253.0)	-3.1	0.002
淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )	1.8(1.5, 2.2)	1.8(1.4, 2.1)	1.9(1.6, 2.3)	-16.2	<0.001
白细胞( $\times 10^9/L$ )	5.7(4.9, 6.8)	5.5(4.7, 6.5)	6.1(5.2, 7.2)	-19.6	<0.001
纤维化标志物					
APRI	0.3(0.2, 0.4)	0.3(0.2, 0.3)	0.3(0.2, 0.4)	-10.9	<0.001
FIB-4	1.2(0.8, 1.6)	1.1(0.8, 1.5)	1.2(0.8, 1.7)	-6.7	<0.001

PLR、MHR 和 SIRI 与 MASLD 显著相关;进一步进行多因素分析显示(表 3),在调整传统心血管危险因素(年龄、性别、吸烟、高血压/糖尿病病史、TG、TC、HDL-C、LDL-C)后,结果显示 MASLD 与 PLR (1.00, 95%CI=1.00~1.00;  $P=0.010$ ) 和 MHR (1.21, 95%CI=1.05~1.20;  $P<0.001$ ) 仍然存在显著相关,而与 SIRI (0.99, 95%CI=0.87~1.11;  $P=0.800$ ) 无显著相关。

### 2.3 炎症指标及 MASLD 纤维化与 SCA 的回归分析

炎症指标及 MASLD 纤维化与 SCA 的二元 logistic 单因

素及多因素分析如下,单因素结果显示(表 4),患 MASLD、FIB-4、APRI、NLR、PLR、LMR、MHR、SII、SIRI 均与 SCA 显著相关。在多因素分析中,进一步调整了心血管危险因素(年龄、性别、吸烟、高血压/糖尿病病史、TG、TC、HDL-C、LDL-C)后结果显示(表 5),SCA 与 APRI (1.43, 95%CI=1.03~2.01;  $P=0.036$ )、LMR (0.96, 95%CI=0.93~0.99;  $P=0.019$ ) 和 SIRI (0.71, 95%CI=0.54~0.94;  $P=0.018$ ) 仍存在显著相关,而与患 MASLD、FIB-4、NLR、PLR、MHR 和 SII 无显著相关。

表 2 二元 logistic 回归模型中炎症与 MASLD 的单因素分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
NLR	0.01	0.02	0.15	0.700	0.99(0.95~1.04)
PLR	-0.01	0.00	135.81	<0.001	0.99(0.99~1.00)
LMR	0.00	0.01	0.44	0.510	1.00(0.98~1.01)
MHR	0.49	0.02	700.23	<0.001	1.63(1.57~1.69)
SII	0.00	0.00	0.34	0.560	1.00(1.00~1.00)
SIRI	0.31	0.04	55.62	<0.001	1.36(1.25~1.47)

注:以上各指标正常值范围:NLR, 1.0~2.0; PLR, 50~150; LMR, 2.0~4.0; MHR, <0.5; SII, 300~900; SIRI, <1.0

表 3 logistic 多因素回归模型中炎症指标与 MASLD 之间的关联

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
PLR	-0.002	0.001	6.68	0.000	1.00(1.00~1.00)
MHR	0.114	0.033	12.295	<0.001	1.21(1.05~1.20)
SIRI	-0.016	0.061	0.065	0.800	0.99(0.87~1.11)

注:协变量包括年龄、性别、吸烟、高血压/糖尿病病史、TG、TC、HDL-C、LDL-C

表 4 二元 logistic 回归模型中炎症及 MASLD 纤维化与 SCA 的单因素分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
MASLD	0.34	0.04	68.38	<0.001	0.71(0.65~0.77)
FIB-4	1.22	0.04	910.53	<0.001	3.39(3.13~3.67)
APRI	1.39	0.15	88.47	<0.001	4.01(3.00~5.35)
NLR	0.08	0.02	13.19	<0.001	1.08(1.04~1.13)
PLR	-0.003	0.00	55.87	<0.001	0.997(0.996~0.997)
LMR	-0.095	0.01	81.39	<0.001	0.91(0.89~0.93)
MHR	0.12	0.02	51.26	<0.001	1.12(1.09~1.16)
SII	0.00	0.00	6.49	0.011	1.00(1.00~1.00)
SIRI	0.25	0.04	36.21	<0.001	1.29(1.18~1.39)

表 5 logistic 多因素回归模型中炎症及 MASLD 纤维化与 SCA 之间的关联

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
MASLD	-0.01	0.06	0.04	0.849	1.01(0.91~1.13)
FIB-4	-0.10	0.06	3.46	0.063	0.90(0.81~1.01)
APRI	0.36	0.17	4.42	0.036	1.43(1.03~2.01)
NLR	0.07	0.08	0.72	0.397	1.07(0.91~1.26)
PLR	0.00	0.00	1.64	0.200	1.00(1.00~1.00)
LMR	-0.04	0.02	5.55	0.019	0.96(0.93~0.99)
MHR	0.07	0.05	1.87	0.171	1.07(0.97~1.18)
SII	0.00	0.00	1.08	0.298	1.00(1.00~1.00)
SIRI	-0.34	0.14	5.58	0.018	0.71(0.54~0.94)

注:协变量包括年龄、性别、吸烟、高血压/糖尿病病史、TG、TC、HDL-C、LDL-C

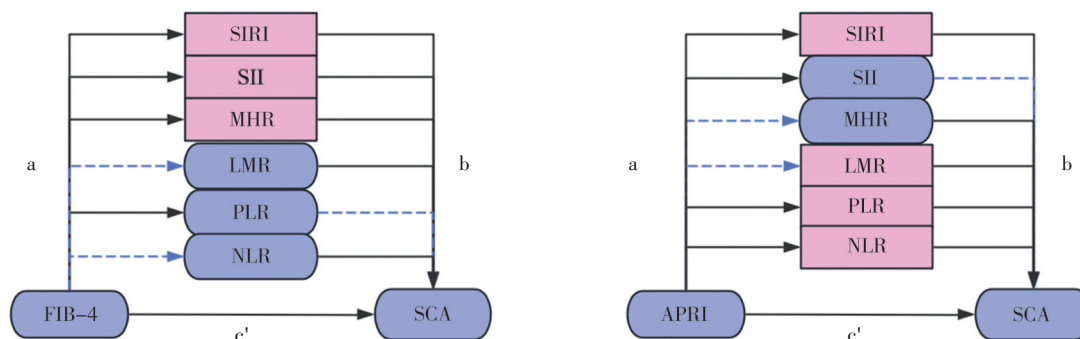
### 2.4 MASLD 纤维化标志物与 SCA 的中介分析

MASLD 纤维化标志物 FIB-4、APRI 对 SCA 的中介分析结果分别见表 6、表 7, 中介分析路径如图 2 所示。在纤维化标志物 FIB-4 中, MHR( $\beta=-0.042, -95\%CI=0.005\sim 0.032$ )、SII( $\beta=-0.048, 95\%CI=-0.068\sim -0.032$ )、SIRI( $\beta=-0.007, 95\%CI=-0.011\sim -0.003$ ) 的 95%CI 不包含 0, 表明中介效应显著。在标志物 APRI 中, NLR( $\beta=-0.009, 95\%CI=-0.02\sim -0.002$ )、PLR( $\beta=0.031, 95\%CI=0.055\sim 0.175$ )、LMR( $\beta=0.021, 95\%CI=0.011\sim 0.001$ )、SIRI( $\beta=-0.017, 95\%CI=-0.042\sim -0.002$ ) 的 95%CI 不包含 0, 表明中介效应显著, 此外, 尽管 APRI 对 LMR 的影响不显著 (即 a 路径不显著), 但用 Bootstrap 法直接检验

$H_0: a*b=0$ , 结果显著, 仍说明间接效应显著<sup>[26]</sup>。

### 3 讨论

本研究结果表明, MASLD 组存在的传统心血管危险因素比例、肝功能及纤维化指标、血液炎症细胞水平更高。Wang Y 等<sup>[27]</sup>的研究同样发现, 随着代谢异常的增加, SCA 发病率也会相应增加, 且血压和血糖的升高都是预测亚临床疾病的重要因素; 另有研究也指出 MASLD 患者的特征是 TG、LDL-C 升



注: 系数 a 为自变量纤维化标志物对中介变量炎症指标的效应, 其中实线代表 FIB-4/APRI 对某一具体炎症指标具有显著性影响, 虚线则表示该路径两指标间不存在显著影响; 系数 b 是在控制了纤维化标志物影响后, 炎症指标对因变量 SCA 的效应, 实线代表某一具体炎症指标对 SCA 的发生具有显著影响; 系数 c' 是在控制了炎症指标的影响后, 纤维化标志物对 SCA 的直接效应, 实线代表 FIB-4/APRI 对 SCA 的发生有显著影响

图 2 MASLD 纤维化对 SCA 的中介分析

表 6 炎症标志物对 FIB-4 预测肝纤维化与 SCA 之间关联的介导作用

炎症标志物	路径系数	$\beta$	SE	P	路径系数	间接效应			
						$\beta$	SE	Boot LLCI	Boot ULCL
NLR	a	0.021	0.012	0.073	a × b	0.001	0.001	-0.001	0.005
	b	0.068	0.024	0.004					
	c'	1.219	0.041	<0.001					
PLR	a	-13.408	0.532	<0.001	a × b	-0.009	0.007	-0.022	0.004
	b	0.001	0.001	0.174					
	c'	1.233	0.042	<0.001					
LMR	a	-0.100	0.053	0.058	a × b	0.008	0.004	0.000	0.018
	b	-0.083	0.011	<0.001					
	c'	1.214	0.041	<0.001					
MHR	a	-0.188	0.016	<0.001	a × b	-0.042	0.006	-0.055	-0.032
	b	0.225	0.018	<0.001					
	c'	1.317	0.042	<0.001					
SII	a	-70.880	3.027	<0.001	a × b	-0.048	0.009	-0.068	-0.032
	b	0.001	0.000	<0.001					
	c'	1.301	0.043	<0.001					
SIRI	a	-0.020	0.007	0.003	a × b	-0.007	0.002	-0.011	-0.003
	b	0.334	0.046	<0.001					
	c'	1.238	0.041	<0.001					

表 7 炎症标志物对 APRI 预测肝纤维化与 SCA 之间关联的介导作用

炎症标志物	路径系数	$\beta$	SE	P	路径系数	间接效应			
						$\beta$	SE	Boot LLCI	Boot ULCL
NLR	a	-0.105	0.043	0.014	a × b	-0.009	0.005	-0.020	-0.002
	b	0.088	0.023	<0.001					
	c'	1.404	0.148	<0.001					
PLR	a	-44.985	1.975	<0.001	a × b	0.103	0.031	0.055	0.175
	b	-0.002	0.001	<0.001					
	c'	1.176	0.151	<0.001					
LMR	a	-0.234	0.194	0.228	a × b	0.021	0.011	0.001	0.0467
	b	-0.090	0.011	<0.001					
	c'	1.340	0.148	<0.001					
MHR	a	0.012	0.058	0.838	a × b	0.001	0.011	-0.023	0.018
	b	0.119	0.016	<0.001					
	c'	1.413	0.148	<0.001					
SII	a	-223.176	11.259	<0.001	a × b	-0.002	0.021	-0.043	0.042
	b	0.000	0.000	0.897					
	c'	1.393	0.153	<0.001					
SIRI	a	-0.060	0.025	0.015	a × b	-0.017	0.010	-0.042	-0.002
	b	0.273	0.042	<0.001					
	c'	1.439	0.149	<0.001					

高, HDL-C 下降, 而血脂异常与心血管疾病密切相关, 尤其是 LDL-C 的增高是动脉粥样硬化的主要驱动因素<sup>[28]</sup>。考虑原因为, MASLD 作为全身代谢疾病, 伴随着胰岛素介导的肝葡萄糖分泌抑制受损, 从而引起脂肪肝、高血糖和血脂异常, 而胰岛素抵抗、脂蛋白代谢异常、慢性低度炎症、脂毒性和过度氧化应激等作为 MASLD 的重要生理病理也会共同作用于血管, 最终导致动脉粥样硬化的发生<sup>[7]</sup>; 另一方面, 胆固醇的反向运输 (reverse cholesterol transport, RCT) 是 1 个重要的心脏保护过程, 而 HDL-C 的降低会损害 RCT 使血浆胆固醇清除能力降低, 最终导致心血管疾病风险的增加<sup>[10, 30]</sup>; 同时升高的 TG 也可以通过形成具有动脉粥样硬化性的小而密低密度脂蛋白, 直接和间接地促进动脉粥样硬化的发生<sup>[30]</sup>。孔令银<sup>[31]</sup>研究所观察到的血常规及血脂结果与本研究相似, MASLD 患者肝功能指标及炎症细胞升高主要由于肝内网状细胞失活, 导致肝脏功能障碍, 进一步引起中性粒细胞及白细胞计数的增加<sup>[32]</sup>。

本研究同样发现, 在调整了传统心血管危险因素后, 患 MASLD 与较高的 MHR 值相关; SCA 与较高的 APRI 值及较低 SIRI 值相关, 与 LMR 的相关性

较小。Zhao Y 等<sup>[18]</sup>的研究结果与本研究相同, 即在调整传统心血管混杂因素后, 高 MHR 值仍然是与患 MASLD 最相关的炎症标志物, 同样有研究指出 MHR 可能是预测代谢综合征患者和评估疾病严重程度的有用炎症标志物<sup>[33]</sup>。MHR 是单核细胞与 HDL-C 的比值, 单核细胞属于单核-巨噬细胞系统<sup>[34]</sup>, 是宿主防御的第一线, 是急性和慢性炎症的关键介质<sup>[35]</sup>, 且可诱导免疫-炎症反应<sup>[36]</sup>。HDL-C 具有抗炎特性, 在预防其他炎症性疾病中也可能是必需的<sup>[37]</sup>, 同时还能在胆固醇消耗的介导下对巨噬细胞发挥抗炎作用<sup>[38]</sup>。MASLD 患者大多存在营养过剩, 过多的内脏脂肪导致巨噬细胞浸润到组织间隙, 进而引发促炎症状态, 增加胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗的情况下, 不适当的脂肪分解导致异常的脂肪酸转运至肝脏, 导致代谢能力下降。由于脂质代谢失衡, 形成了脂毒性脂质, 这些脂质引起细胞应激、炎症体激活和凋亡细胞死亡, 同时刺激炎症、组织再生和纤维化<sup>[39]</sup>。Xin Z 等<sup>[40]</sup>的研究结果与本研究类似, 即 SCA 患者有更高的 APRI 值, 同样有研究观察到 APRI 和心力衰竭之间存在显著的相互作用<sup>[41]</sup>, 但有研究指出与 APRI 相比, FIB-4 是最有效

且预后准确性最高的非侵入性肝纤维化指标<sup>[21]</sup>,但本研究无法得出本结论可能由于 FIB-4 的计算方式纳入了年龄,而本研究人群年龄中位为 52 岁, FIB-4 指数可能会过度预测老年患者的纤维化<sup>[42]</sup>,即非 MASLD 患者仍有较高的 FIB-4 值。本研究同样观察到 SCA 与较低的 SIRI 值相关,但关于 SIRI 与 CVD 的关联目前还存在争议,有研究发现 SIRI 与 CVD 的关联仅在 <60 岁的受试者中显著<sup>[43]</sup>,而后有研究指出 SIRI 更有可能促进 ≥65 岁患者的 CVD 发展<sup>[44]</sup>,因此后续研究可能还需要纳入更多年龄段患者,探讨不同年龄段患者 SIRI 与 CVD 的关联。

本研究进一步使用中介效应分析了 MASLD 纤维化通过炎症反应对发生 SCA 的影响,中介效应分析表明在控制炎症因子后,纤维化指标 FIB-4 及 APRI 对 SCA 的发生有直接效应,即 FIB-4 与 APRI 水平越高,发生 SCA 的概率越大;同时 MASLD 纤维化还通过炎症因子作为中介对 SCA 的发生产生影响,即 FIB-4 水平的增加会通过降低 MHR、SII、SIRI 间接使发生 SCA 的概率减小, APRI 增加会导致 NLR、SIRI 水平降低间接减少发生 SCA 的概率,但最终 FIB-4、APRI 的直接效应都会使发生 SCA 的概率增加,同时 APRI 的增加还通过降低 PLR、LMR 水平,导致发生 SCA 的概率增加。因此肝纤维化不仅是 SCA 的直接危险因素<sup>[45]</sup>,同时肝纤维化过程中,肝细胞损伤和氧化应激会激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, NF- $\kappa$ B 是炎症反应中的关键转录因子,能够调控多种炎症因子和黏附分子的表达,这些炎症因子和黏附分子能够吸引炎症细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)浸润到动脉壁,促进泡沫细胞的形成和炎症反应<sup>[46]</sup>,而 NF- $\kappa$ B 的激活与动脉粥样硬化斑块的不稳定性和进展密切相关;已有研究还发现,氧化应激产生的活性氧不仅能够直接激活肝星状细胞,还能通过激活 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症体通路,促进炎症因子的释放<sup>[47]</sup>,动脉粥样硬化病变进程中的一个决定性事件即是慢性炎症反应,其主要特征是炎症细胞(包括巨噬细胞、中性粒细胞和单核细胞)的浸润和促炎因子的分泌,肝纤维化的发生间接促进了炎症细胞在血管壁的积累形成缩小动脉内腔或将其堵塞的斑块<sup>[48]</sup>,进而发生 SCA,且长期的低度炎症会对血管的结构和功能造成不可逆的损害<sup>[49]</sup>,动脉硬化的加速将进一步导致冠心病、心绞痛和心肌梗塞等

心血管并发症<sup>[10]</sup>。

因此抗炎疗法可能会在 MASLD 的未来管理中发挥重要作用。先前已有研究证明炎症指标 PLR、NLR 和 LMR 与患 MASLD 呈反比关系<sup>[50-51]</sup>,同时本研究还发现在控制了纤维化标志物影响后,炎症指标 PLR、LMR 与 SCA 的发生同样成反比,因此作为更经济、常规的检查,炎症指标 PLR、LMR 是否有助于 MASLD 患者筛查 SCA 的发生值得进一步探究。

#### 4 结论与局限性

综上,本研究发现 MASLD 患者患 SCA 的可能性更高,强调了 MASLD 患者在早期筛查 CVD 疾病风险的重要性,同时建议 MASLD 的诊断应被考虑在心血管风险增强因素中。研究同样发现 MASLD 患者的纤维化指数不仅对患 SCA 有直接效应,还通过炎症这一中介变量影响患 SCA 的风险。

同样本研究也具有一定的局限,首先,本研究为单中心,样本的地域及生活方式等不同对结果会产生一定的选择性偏差,同时本研究为回顾性研究,尽管运用了 logistic 回归模型调整混杂因素,但依然存在无法完全控制的潜在混杂因素;其次非侵入性肝纤维化评分虽然在大部分肝病患者中都得到了很好的验证,但其准确性依然不如肝活检;本研究仅选择了 2 个 SCA 的标志物,而颈动脉斑块指数(如颈动脉斑块负担和最大颈动脉斑块厚度)比 CIMT 更能预测心血管疾病风险<sup>[52]</sup>,然而本研究无法得到 CIMT 的定量指标。因此鉴于这些限制,可能需要进行前瞻性研究,以更深入了解肝纤维化评分和 SCA 之间的关联。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 梅佳:研究方案设计、收集数据、分析数据、论文撰写;谢云彩、靳雨笛:数据收集、分析数据;王丽华、陈英:研究方案指导、论文修改

#### 参 考 文 献

- [1] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [2] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
- [3] Nan Y, An J, Bao J, et al. The Chinese Society of Hepatology posi-

- tion statement on the redefinition of fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2):454-461.
- [4] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *Ann Hepatol*, 2024, 29(1):101133.
- [5] Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, et al. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical [J]. *J Hepatol*, 2024, 80(2):76-77.
- [6] Yang A, Zhu X, Zhang L, et al. Transitioning from NAFLD to MAFLD and MASLD: consistent prevalence and risk factors in a Chinese cohort[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(4):154-155.
- [7] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases[J]. *Gut*, 2017, 66(6):1138-1153.
- [8] Chun HS, Lee M, Lee JS, et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease identifies subjects with cardiovascular risk better than non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2023, 43(3):608-625.
- [9] Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications[J]. *Gut*, 2024, 73(4):691-702.
- [10] Zheng HX, Sechi LA, Navarese EP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1):346.
- [11] Lee HH, Lee HA, Kim EJ, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease[J]. *Gut*, 2024, 73(3):533-540.
- [12] Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(2):329-338.
- [13] Zhao J, Liu L, Cao YY, et al. MAFLD as part of systemic metabolic dysregulation[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(Suppl 2):S834-S847.
- [14] Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, et al. "Inflammation and arterial stiffness in humans"[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2):381-390.
- [15] Tacke F, Puengel T, Loomba R, et al. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2):552-566.
- [16] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3):492-542.
- [17] 倪平, 陈京立, 刘娜. 护理研究中量性研究的样本量估计[J]. *中华护理杂志*, 2010, 45(4):378-380.
- Ni P, Chen JL, Liu N. Sample size estimation for quantitative research in nursing studies[J]. *Chinese Journal of Nursing*, 2010, 45(4):378-380.
- [18] Zhao Y, Xia J, He H, et al. Diagnostic performance of novel inflammatory biomarkers based on ratios of laboratory indicators for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:981196.
- [19] Xie RJ, Xiao MD, Li LH, et al. Association between SH and hepatic steatosis and liver fibrosis: a population-based study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:925690.
- [20] Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American association for the study of liver diseases(AASLD)[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(5):528-562.
- [21] 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.
- [22] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, et al. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2018, 26(3):195-203.
- [23] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular medicine[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21(2):93-111.
- [24] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011) [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4):290-296.
- [25] Hayes AF, Preacher KJ. Statistical mediation analysis with a multicategorical independent variable[J]. *Br J Math Stat Psychol*, 2014, 67(3):451-470.
- [26] 温忠麟, 叶宝娟. 中介效应分析: 方法和模型发展[J]. *心理科学进展*, 2014, 22(5):731-745.
- Wen ZL, Ye BJ. Analyses of mediating effects: The development of methods and models[J]. *Adv Psychol Sci*, 2014, 22(5):731-745.
- [27] Wang Y, Yuan T, Deng S, et al. Metabolic health phenotype better predicts subclinical atherosclerosis than body mass index-based obesity phenotype in the non-alcoholic fatty liver disease population[J]. *Front Nutr*, 2023, 10:1104859.
- [28] Niederseer D, Wernly B, Aigner E, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: epidemiological, mechanistic and therapeutic considerations[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3):467.
- [29] Duong M, Uno K, Nankivell V, et al. Induction of obesity impairs reverse cholesterol transport in ob/ob mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0202102.
- [30] Finney AC, Das S, Kumar D, et al. The interplay between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1116861.

- [31] 孔令银. 分析脂肪肝患者行血脂检验与血常规检验的临床诊断价值[J]. 中国实用医药, 2024, 19(3): 75-78.
- Kong LY. Analysis of the Clinical Diagnostic Value of Blood Lipid and Routine Blood Tests in Patients with Fatty Liver. *Chin Pract Med.*, 2024, 19(3), 75-78.
- [32] 陈娟, 刘志龙, 张倩, 等. 超声衰减技术对肝脂肪变性定量评估的研究进展[J]. 中华超声影像学杂志, 2024, 33(6): 548-552.
- Chen J, Liu ZL, Zhang Q, et al. Advances in the quantitative evaluation of hepatic steatosis by ultrasonic attenuation techniques[J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2024, 33(6): 548-552.
- [33] Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, et al. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(5): 828-833.
- [34] Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(2): 98-112.
- [35] Zhang B, Zhang Y, Xiong L, et al. CD127 imprints functional heterogeneity to diversify monocyte responses in inflammatory diseases[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(2): e20211191.
- [36] Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, et al. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13886.
- [37] Suzuki M, Pritchard DK, Becker L, et al. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide[J]. *Circulation*, 2010, 122(19): 1919-1927.
- [38] Karatas A, Turkmen E, Erdem E, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(9): 953-959.
- [39] Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(6): 377-386.
- [40] Xin Z, Zhu Y, Wang S, et al. Associations of subclinical atherosclerosis with nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis assessed by non-invasive score[J]. *Liver Int*, 2020, 40(4): 806-814.
- [41] Liu X, Zhang HJ, Fang CC, et al. Association between noninvasive liver fibrosis scores and heart failure in a general population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(22): e035371.
- [42] Ishiba Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Japan Study Group of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Type IV collagen 7S is the most accurate test for identifying advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(8): 1135-1147.
- [43] Sin ZQ, Wu Q, Chen SH, et al. The associations of two novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85,154 individuals[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 131-140.
- [44] Liu Z, Zheng L. Associations between SII, SIRI, and cardiovascular disease in obese individuals: a nationwide cross-sectional analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1361088.
- [45] Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1557-1565.
- [46] Huang Z, Shen S, Li W, et al. Macrophage WEE1 directly binds to and phosphorylates NF- $\kappa$ B p65 subunit to induce inflammatory response and drive atherosclerosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025: e2503192.
- [47] Qiu X, Shen S, Jiang NZ, et al. Associations between systemic inflammatory biomarkers and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: a cross-sectional study of NHANES 2017-2020[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 42.
- [48] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [49] Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 425-439.
- [50] Purón-González E, González-Cantú A, Coronado-Alejandro EU, et al. Predictive markers of nonalcoholic fatty liver disease in lean patients. A multinomial regression model and a 2k factorial analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(10): 1316-1321.
- [51] Kohsari M, Moradinazar M, Rahimi Z, et al. New inflammatory biomarkers (lymphocyte and monocyte percentage to high-density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte to monocyte percentage ratio) and their association with some cardiometabolic diseases[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2022, 134(17): 626-635.
- [52] Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(9): 1042-1050.
- (收稿: 2025-04-29; 修回: 2025-07-24; 录用: 2025-08-10)  
(责任编辑: 李青颖)
- 本文引用格式:  
梅佳, 王丽华, 谢云彩, 等. 炎症在代谢功能障碍相关脂肪性肝病肝纤维化与亚临床动脉粥样硬化间的中介效应分析[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(1): 130-138.